

法莫替丁泡腾片的制备与质量考察

李菲, 李炳龙, 王建筑, 曹娟, 郝吉福, 郭丰广(泰山医学院药学院, 山东 泰安 271016)

摘要: 目的 研制法莫替丁泡腾片并建立质量控制方法。方法 单因素筛选处方, 粉末直接压片制备法莫替丁泡腾片, 并对其性状、重量差异、崩解时限、酸度、含量等进行检查。结果 确定了泡腾片的处方, 即酒石酸-碳酸氢钠=1:1, 崩解剂用量为 60%, 乳糖为填充剂, 润滑剂为 PEG6000 3%, 硬脂酸镁 0.3%, 本品在 5 min 内可完全崩解。结论 本品处方合理, 制备工艺简单, 可进行推广开发。

关键词: 法莫替丁; 泡腾片; 固体分散体; 制备

中图分类号: R943.41; R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)04-0335-03

Preparation and Quality Control of Famotidine Effervescent Tablets

LI Fei, LI Binglong, WANG Jianzhu, CAO Juan, HAO Jifu, GUO Fengguang(School of Pharmacy, Taishan Medical College, Taian 271016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the effervescent tablets of famotidine and establish its quality standards. **METHODS** The formulation was optimized by single factor screening experiments. Famotidine effervescent tablets were prepared using direct compression method, with poloxamer 188 as material carriers of solid dispersion of famotidine. Then the character, weight difference, disintegration time, acidity and the content were tested. **RESULTS** The optimal formulation was as follows: tartaric acid-sodium bicarbonate=1:1, the percentage of disintegrant, PEG6000 and magnesium stearate was 60%, 3%, 0.3%, respectively. The tablets disintegrated entirely in 5 minutes. **CONCLUSION** The optimal formulation is feasible, the preparation techniques is simple, and can be widely used.

KEY WORDS: famotidine; effervescent tablets; solid dispersion; preparation

法莫替丁(famotidine, FT)是第 3 代强效 H₂-受体拮抗剂, 可抑制胃酸及胃蛋白酶的分泌, 临床上主要用于消化性溃疡、胃泌素瘤等疾病的治疗。H₂-受体拮抗剂多具异味, 适于制成泡腾片以掩盖药物的异味, 便于给药。例如 Tarral 将西咪替丁制成泡腾片^[1], Schaeffer 研制了雷尼替丁泡腾片^[2]。同时, 法莫替丁水溶性差(0.278 mg·mL⁻¹), 极性高, 口服吸收不完全, 生物利用度为 37%~45%^[3]。固体分散技术广泛用于增加难溶性药物的溶解度, 本试验制备了法莫替丁固体分散体泡腾片, 可提高药物分散程度, 并掩盖法莫替丁的苦味。

1 仪器与试剂

TDP-5 单冲压片机(上海天凡药机制造厂); 岛津 LC-10A VP Plus 高效液相色谱仪(日本岛津); 法莫替丁对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 10035-200502, 含量 99.4%); 法莫替丁原料药(上

海第六制药厂, 批号: 000210); 碳酸氢钠(天津市博迪化工有限公司); 酒石酸(天津市博迪化工有限公司); 柠檬酸(上海凌峰化学试剂有限公司); 泊洛沙姆 188(上海协泰化工有限公司); 乳糖(天津市德恩化学有限公司), 微晶纤维素(ISP TECHNOLOGIES, INC); PEG6000(天津市巴斯夫化工有限公司); 硬脂酸镁(MS, 天津市凯通化学试剂有限公司); 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 法莫替丁固体分散体的制备

取载体材料泊洛沙姆 188 适量, 80 °C 水浴中加热至熔融, 加入 0.25 倍载体材料的法莫替丁混合均匀^[4]。将熔融物迅速置冰水浴上冷却, 待完全固化后放入干燥器中 48 h, 脆化后取出, 粉碎, 过 80 目筛, 备用。

2.2 单因素考察泡腾片的处方

2.2.1 崩解剂的筛选 以酒石酸或柠檬酸与碳酸

作者简介: 李菲, 女, 硕士, 讲师 Tel: (0538)6239753 E-mail: fli@tsmc.edu.cn

氢钠为崩解剂,以片剂的外观、崩解时限、溶解后的pH值为指标筛选二者比例,结果见表1。

表1 崩解剂酸碱比例的筛选结果

Tab 1 Results of acid and base resource ratio

处方号	酸碱比例	外观	崩解时限/min	pH
1	柠檬酸-碳酸氢钠(0.6:1)	粘冲,麻面	2.2	6
2	柠檬酸-碳酸氢钠(0.8:1)	粘冲,麻面	2.5	5
3	柠檬酸-碳酸氢钠(1:1)	粘冲,麻面	2.7	4
4	酒石酸-碳酸氢钠(0.6:1)	不粘冲,光洁	2.7	7
5	酒石酸-碳酸氢钠(0.8:1)	不粘冲,光洁	3.0	6
6	酒石酸-碳酸氢钠(1:1)	不粘冲,光洁	2.6	5

酸源采用柠檬酸时片子的光洁度不佳,可能与柠檬酸易吸潮有关。泡腾片需要良好的口感,常制备成弱酸性,同时,酸的用量超过其理论用量利于泡腾片的稳定^[5],因此酸碱比例为1:1。

崩解剂用量决定泡腾片的崩解时限,并对片剂外观有一定影响,根据预实验结果对崩解剂的用量进行筛选,结果见表2。

表2 崩解剂用量的筛选结果

Tab 2 Results of disintegrant percentage

处方号	崩解剂用量/%	外观	崩解时限/min
1	50	光洁	4.0
2	60	光洁	3.0
3	70	表面有粉质感	2.7

综合考虑崩解剂用量对片剂外观与崩解时限的影响,选择处方2的用量,即崩解剂占片重的60%。

2.2.2 填充剂的筛选 以片剂的外观、崩解时限及口味为指标筛选填充剂的种类,结果见表3。

表3 填充剂的筛选结果

Tab 3 Screening results of fillers

处方号	填充剂	外观	崩解时限/min	口味
1	乳糖	光洁	2.6	酸甜,好
2	微晶纤维素	光洁	5.0	酸涩,一般

结果表明,乳糖和微晶纤维素对片剂的外观无太大影响。但是用微晶纤维素作为填充剂时泡腾时间延长,且乳糖还可作为矫味剂,所以选择乳糖为填充剂。

2.2.3 润滑剂的筛选 选择PEG6000为润滑剂,同时具有黏合剂的作用。PEG6000用量过多可导致粘冲,片剂的表面光洁度也不佳,所以加入适量的MS改善片剂的表面光洁度,同时物料的流动性满足粉末直接压片的要求,结果见表4。

表4 润滑剂用量的筛选

Tab 4 Screening results of lubricant percentage

处方	润滑剂用量	片剂外观	崩解时限/min	休止角
1	PEG6000 2%, MS 0.2%	麻点	3.0	42°
2	PEG6000 3%, MS 0.2%	麻点	3.0	37°
3	PEG6000 4%, MS 0.2%	粘冲	2.9	32°
4	PEG6000 2%, MS 0.3%	光洁	3.2	38°
5	PEG6000 3%, MS 0.3%	光洁	3.3	33°
6	PEG6000 4%, MS 0.3%	粘冲	3.3	31°
7	PEG6000 2%, MS 0.4%	光洁	4.7	31°
8	PEG6000 3%, MS 0.4%	光洁	4.6	30°
9	PEG6000 4%, MS 0.4%	粘冲	4.9	30°

结果表明,润滑剂用量增大时可使物料休止角减小,流动性增加,但是PEG6000达到4%时造成粘冲。MS具有一定疏水性,可以减少药片吸潮,改善片剂外观,但用量增加时可延缓崩解时限。综合考虑,选择5号处方,即PEG6000 3%,MS 0.3%。

2.3 泡腾片的制备

处方(100片):法莫替丁固体分散体10g,酒石酸12g,碳酸氢钠12g,乳糖4.68g,PEG6000 1.2g,MS 0.12g。

制备工艺:法莫替丁固体分散体、酒石酸、碳酸氢钠和乳糖分别研细,过80目筛,将PEG6000研细,过120目筛。按照等量递增的原则将以上主药和各辅料充分混匀,粉末直接压片法制备法莫替丁泡腾片。每片含法莫替丁20mg。

2.4 含量测定方法

2.4.1 色谱条件 色谱柱: Diamonsil C₁₈柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 水-甲醇-磷酸二氢钾缓冲液(27:14:7); 检测波长: 254 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温 25 °C; 进样量 20 μL^[6]。在上述色谱条件下,分别以对照品溶液和样品溶液进样测定,结果见图1。由图可见,法莫替丁的保留时间为3.58 min,空白辅料不干扰测定。

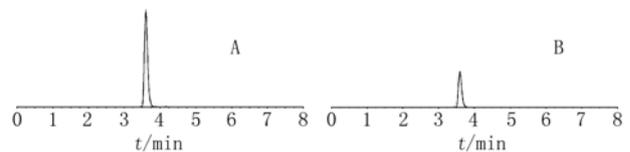


图1 高效液相色谱图

A-法莫替丁对照品; B-样品

Fig 1 HPLC chromatograms

A-famotidine reference substance; B-sample

2.4.2 标准曲线的制备 精密称取法莫替丁对照品30mg,置100mL量瓶中,用pH 4.5磷酸二氢

钾缓冲液溶解、定容, 制得 $300 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的储备液。精密量取储备液 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 mL 置于 50 mL 量瓶中, 以磷酸二氢钾缓冲液定容。分别进样测定, 记录色谱图。以峰面积 A 对浓度 C 线性回归, 得标准曲线方程为 $A=29\ 869C-4\ 162$ ($r=0.999\ 6$)。表明在 $6.0\sim 60.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.4.3 回收率试验 精密称取处方量 80%, 100%, 120% 的法莫替丁及处方量的辅料, 制成低、中、高 3 种浓度溶液, 分别进样测定, 计算平均回收率为 99.87%, RSD 为 0.45 ($n=9$)。

2.5 质量检查

2.5.1 性状 本品为素片, 外观光滑、整洁, 色泽均匀。

2.5.2 片重差异 理论片重为 400.0 mg, 按照相关规定^[7], 计算平均片重为 399.7 mg, 片重差异在 $\pm 5\%$ 以内。

2.5.3 硬度测定 取 4 片, 用硬度测定仪检测硬度, 片剂的平均硬度为 70.7 N, RSD=0.97%。

2.5.4 崩解时限 将泡腾片置于 200 mL 水中, 水温 $15\sim 25\text{ }^\circ\text{C}$, 检查 6 片, 均在 5 min 内崩解, 形成澄清溶液, 符合药典规定^[7]。

2.5.5 酸度 取本品 1 片置于 100 mL 水中, 水温 $15\sim 25\text{ }^\circ\text{C}$, 使其完全溶解, 测定其 pH 值为 5.47。

2.5.6 含量测定 取样品 20 片, 研细, 精密称取细粉适量(约相当于法莫替丁 30 mg), 置 100 mL 量瓶中, 以 pH 4.5 磷酸二氢钾缓冲液定容至刻度, 摇匀, 过滤。精密量取续滤液 5 mL 置于 50 mL 量瓶中, 以磷酸二氢钾缓冲液定容。进样 20 μL , 按照“2.4.1”项下方法测定峰面积, 计算含量, 批号为 090601, 090602, 090603 的样品药物含量分别为标示量的 99.68%, 99.79%, 99.99%。

3 讨论

法莫替丁为难溶性药物, 为增加药物吸收采用固体分散技术增加其溶解度, 制成法莫替丁固体分散体, 本实验测得法莫替丁-泊洛沙姆 188 固体分散体在蒸馏水中的溶解度为 $1.63 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 增溶效果明显。泡腾片能有效掩盖法莫替丁的苦味, 崩解后得到澄清溶液, 利于临床用药。筛选崩解剂时, 由于柠檬酸易溶于水、口感好, 实验中曾使用柠檬酸为酸源, 但压片过程中出现粘冲、麻面、光洁度差等问题, 且柠檬酸易吸潮, 因此选择酒石酸为泡腾酸化剂。酒石酸的吸湿性较小, 便于泡腾片的制备, 酸性较柠檬酸强, 易溶于水, 泡腾力度大。但酒石酸易与很多矿物质产生沉淀, 因此, 泡腾片在自来水或矿泉水中出现混浊, 影响澄清度, 在纯化水中可形成澄清溶液。

本试验方法制备法莫替丁泡腾片, 处方和制备工艺简单, 崩解迅速, 口感好, 服用方便, 可以进行推广开发。

REFERENCES

- [1] TARRAL R, MENETION J. Effervescent couples, histamine H_2 -antagonist effervescent compositions containing them and their preparation: US, 4824664 [P]. 1989-04-25.
- [2] SCHAEFFER A E E. Pharmaceutical compositions: US, 5102665 [P]. 1992-04-07.
- [3] WANG C H, SUN D J. Dissolution rate and polymorphism of famotidine [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1998, 29(10): 476-479.
- [4] GUAN Q X, LIN T M, LIU J Y, et al. Preparation of nimodipine solid dispersion [J]. J Jilin Univ(吉林大学学报), 2003, 29(1): 72-75.
- [5] WANG S H, LIN Y Q. Common excipients and preparative technology of effervescent tablets [J]. Food Drug(食品与药品), 2006, 8(3): 70-72.
- [6] LI Y Z, CHEN R L, LI H M, et al. *In vitro* releases characteristic of famotidine bioadhesive sustained-release tablets [J]. J China Pharm(中国药房), 2008, 19(10): 738-740.
- [7] Ch.P(2005)Vol II(中国药典 2005 年版. 二部) [S]. 2005: Appendix 72.