

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00528

· 论 著 ·

## 口服补液盐散(Ⅱ)泡腾片的研制与质量控制

寇有利<sup>1</sup>, 丁雪鹰<sup>2</sup>, 陈虹<sup>3</sup>, 朱全刚<sup>1</sup>, 高静<sup>2</sup>, 高申<sup>1</sup>

1. 第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433
2. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433
3. 白求恩国际和平医院药剂科, 石家庄 050082

**[摘要]** **目的** 研制口服补液盐散(Ⅱ)泡腾片。**方法** 以片重差异、硬度、崩解时限、压制情况为主要考察指标, 通过单因素试验优化制备工艺和处方, 并进行验证实验; 对其性状、鉴别、崩解时限、酸度、含量测定等进行检测。**结果** 确定以酸部分用无水乙醇制粒后与碱部分粉末混合法制备口服补液盐散(Ⅱ)泡腾片, 优化处方为氯化钠(11.5%)、氯化钾(4.93%)、枸橼酸(6.21%)、碳酸氢钠(8.15%)、无水葡萄糖(65.7%)、聚乙二醇 6000(3%)。以此处方制备口服补液盐散(Ⅱ)泡腾片的硬度为 4.5 kg, 崩解时限为 175 s。**结论** 本品处方与《中华人民共和国药典》规定口服补液盐散(Ⅱ)一致, 无需额外添加泡腾剂, 制备工艺简单、质量、稳定, 可作为口服补液盐新品种开发使用。

**[关键词]** 口服补液盐散(Ⅱ); 泡腾片; 制备; 质量控制

**[中图分类号]** R 944.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)05-0528-04

### Oral rehydration salt powder Ⅱ effervescent tablets: preparation and quality control

KOU You-li<sup>1</sup>, DING Xue-ying<sup>2</sup>, CHEN Hong<sup>3</sup>, ZHU Quan-gang<sup>1</sup>, GAO Jing<sup>2</sup>, GAO Shen<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
3. Department of Pharmacy, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, Hebei, China

**[Abstract]** **Objective** To develop and prepare oral rehydration salt powder Ⅱ (ORS Ⅱ) effervescent tablets. **Methods** Taking the mass/tablet, rigidity, disintegration time, and pressing status as the main indicators, we optimized the formulation and preparation process of the effervescent tablet by single factor test. The character, identification, disintegration time, acidity, and content determination of the tablets were also investigated. **Results** It was found that the optimized preparation process of the effervescent tablets was to mix the acid part, which was granulated with ethanol, with the base part, and then compressed the mixture. The optimal formula was composed of: NaCl(11.5%), KCl(4.93%), C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>(6.21%), NaHCO<sub>3</sub>(8.15%), C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>(65.7%), and PEG-6000(3%). The rigidity of the prepared effervescent tablet was 4.5 kg and the disintegration time was 175 s. **Conclusion** The formulation of the present product is consistent with the corresponding Chinese Pharmacopoeia monograph, requiring no additional effervescent; the preparation process is simple and the products are stable, and the product may be developed into a new oral rehydration salt formulation.

**[Key words]** oral rehydration salts powder Ⅱ; effervescent tablet; preparation; quality control

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(5): 528-531]

口服补液盐(oral rehydration salts, ORS)现已成为世界卫生组织(WHO)推荐的治疗腹泻、脱水的首选药物之一。《中华人民共和国药典》自1995年起开始收载WHO推荐的2种口服补液盐(I和II型)。目前常用的ORS II为散剂, 13.95 g/包, 铝塑

袋包装, 服用方法为将一包溶于500 ml水中, 4~6 h内服完, 每日服用不得超过3 000 ml。现行的包装、剂型和使用方法使得ORS II(散剂)在运输、携带、使用等方面较为不便。在冲服时, 药袋一次性打开后不能再封闭, 容易造成污染, 且在外倒过程中容易使

**[收稿日期]** 2010-10-21 **[接受日期]** 2011-03-03

**[基金项目]** 国家重大新药创制专项(2008ZXJ09010-001, 2008ZXJ09013-001), 第二军医大学灾害医学专项课题。Supported by National New Drug Innovation Projects (2008ZXJ09010-001, 2008ZXJ09013-001) and Disaster Medical Subject of Second Military Medical University.

**[作者简介]** 寇有利, 硕士。E-mail: youli08@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873715, E-mail: ggss99@126.com

袋内剩余药粉与水分接触,产生结块、变色等现象;另外,散剂在外倒过程中容易被流动的空气吹散,使实际用量减少。最为重要的是散剂一次用量过大,使得临床要求的使用方法不易被掌握和实现,这将会极大影响ORS II的效果和安全性。

如果将现行ORS II散剂改为普通片剂,可以较好地解决以上问题,但是需要额外添加和服用大量辅料,而且每次需服用大把药片,使用不便,尤其是对儿童、老年人与昏迷患者等。泡腾片含有泡腾崩解剂,遇水时产生二氧化碳,使药片迅速崩裂成小碎片,所含的药用成分也能快速溶解。对于需要药物迅速起效的急、重患者,泡腾片能够及时给予有效治疗和缓解症状,也特别适用于儿童、老年人以及服用药丸困难的患者,携带及使用方便,外观澄明<sup>[1]</sup>。但是,目前市场上还未出现ORS II泡腾片。

本研究研制的ORS II泡腾片,充分利用了泡腾片崩解快、起效迅速、吸收好、疗效确切等优点,通过香精的矫味,口感有所改进,更容易让人们接受,同时也弥补了现行ORS II(散剂)的缺陷。

本实验以散剂处方<sup>[2]</sup>为主,加入泡腾崩解剂和润滑剂<sup>[3]</sup>及进行相应的剂型改造,力求达到药品的服用、储存、运输方便及安全有效。

## 1 仪器和试剂

ZP-17D 旋转式压片机(上海天驰制药机械合作公司),PHB-1 便携式 pH 计(上海三信仪表厂),FA1004 型电子天平(上海良平仪器仪表有限公司),78X-3C 型片剂多用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司),可程恒温恒湿箱(东莞明驰科技有限公司),HG-53 卤素水分测定仪(梅特勒-托利多仪器有限公司),鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司),Z-5000 原子吸收光谱分析仪(上海复旦大学检测中心),WZZ-1S 数字式自动旋光仪(上海物理光学厂),数显式电热恒温水浴锅(上海跃进医疗器械厂)

氯化钠和氯化钾(江苏省勤奋药业有限公司)、无水葡萄糖(山东西王药业有限公司)、枸橼酸(台山市新宁制药有限公司)、碳酸氢钠(上海虹光化工厂有限公司)、聚乙二醇 6000(PEG-6000,上海运宏化工制剂辅料技术有限公司)、S-630(上海 ISP 国际特品公司)均为药用规格。其他原料、辅料均符合《中华人民共和国药典(2005 年版)》二部要求或我国食品添加剂标准要求,试剂为分析纯。口服固体药用高密度聚乙烯瓶、口服固体药用低密度聚乙烯防潮

组合盖[塞纳医药包装材料(昆山)有限公司]。

## 2 方法和结果

2.1 处方 每 1 000 片中含氯化钠 350 g、氯化钾 150 g、无水葡萄糖 2 000 g、枸橼酸 189 g、碳酸氢钠 248 g、PEG-6000 适量。

2.2 润滑剂用量的筛选<sup>[4]</sup> 以粘冲情况为主要考察指标,筛选一定湿度条件下的润滑剂 PEG-6000 的不同用量。结果(表 1)表明:3%和 5%的 PEG-6000 在抗粘冲、溶液澄清度方面基本无差别,因此,选用 3% PEG-6000 作为润滑剂。在最佳处方下,粘冲现象可明显降低,片剂的崩解时限符合《中华人民共和国药典》的相关规定,溶液澄清透明,符合要求。

表 1 ORS II 泡腾片 PEG-6000 润滑剂  
不同用量制备情况考察结果

Tab 1 ORS II effervescent tablets prepared  
with different amounts of PEG-6000 as lubricant

PEG-6000 (%)	Disintegration time t/s	Sticky situation	Foam volume V/ml	Clarity of solution
0.01	195	Poor, sticky	8	Clear
0.1	192	Poor, sticky	8	Clear
1	188	Poor, occasionally sticky	9	Clear
3	175	Well, not sticky	10	Clear
5	185	Well, not sticky	9	Clear

ORS II: Oral rehydration salt powder II

### 2.3 制备工艺筛选<sup>[5-7]</sup>

2.3.1 粉末直接压片 将原料药和辅料分别过 100 目筛,置于 45℃鼓风干燥,均匀混合后迅速置于(20±2)℃、湿度(40±5)%下的操作间,直接压片。结果见表 2。

2.3.2 酸碱混合制粒压片 将原料药分别过 40 目筛,置于 45℃鼓风干燥,用无水乙醇过 20 目筛制粒,烘干,加适量 PEG-6000,均匀混合后迅速置于上述温度和湿度下的操作间压片。结果见表 2。

2.3.3 酸、碱分别制粒压片 将原料药分别过 40 目筛,置于 45℃鼓风干燥,用无水乙醇过 20 目筛分别制粒,烘干,加适量 PEG-6000,均匀混合后迅速置于上述温度和湿度下的操作间压片。结果见表 2。

2.3.4 酸部分用 0.2% S-630 的无水乙醇制粒后与碱部分粉末混合压片 将原料药分别过 40 目筛,置于 45℃鼓风干燥,酸部分用 0.2% S-630 的无水乙醇过 20 目筛制粒,烘干,再与碱部分原料药混合,加适量 PEG-6000,均匀混合后迅速置于上述温度和湿度

下的操作间压片。结果见表2。

2.3.5 酸部分用无水乙醇制粒后与碱部分粉末混合压片 将原料药分别过40目筛,置于45℃鼓风干燥,酸部分用无水乙醇过20目筛制粒,烘干,再与碱

部分原料药混合,加适量PEG-6000,均匀混合后迅速置于上述温度和湿度下的操作间压片。结果见表2。

表2 ORS II 泡腾片不同工艺制备考察结果  
Tab 2 ORS II effervescent tablets prepared with different processes

Process	Tablet weight variation <sup>a</sup>	Rigidity m/kg	Disintegration time t/s	Foam volume V/ml	Flowability	Sticky situation
Powder direct compression	Qualified	4	171	7	Angle of repose=33.8°, general	Sticky
Acid part and base part granulated together	Qualified	5.5	205	9	Better	Poor, sticky
Acid part and base part granulated separately	Qualified	5	186	8	Better	Sticky occur
Acid part being granulated with 0.2% S-630 ethanol and mixed with base part	Qualified	6.5	398	10	Better	Not sticky
Acid part being granulated with ethanol mixed with base part	Qualified	4.5	175	9	Better	Not sticky

<sup>a</sup>: Qualified means that tablet weight variation meets the limits for the permissible variations in the weights of individual tablets based on Pharmacopoeia 2010 edition. ORS II: Oral rehydration salt powder II

结果表明:粉末直接压片法在压制过程中流动性一般,稍微有些粘冲现象;酸碱混合制粒压片法在压制过程中粘冲现象严重;酸、碱分别制粒压片法在压制过程中也稍微有粘冲现象,但较粉末直接压片法好;酸部分用0.2% S-630的无水乙醇制粒后与碱部分粉末混合压片,泡腾片崩解时限明显延长,不符合规定;酸部分用无水乙醇先制粒再与碱部分粉末混合压片,粘冲现象基本消除,泡腾片各项考察指标均符合要求。因此,制备工艺选择酸部分用无水乙醇制粒后与碱部分粉末混合压片。

2.4 硬度考察 以崩解时限、片子外观为主要考察指标,考察在酸部分用无水乙醇制粒后与碱部分粉末混合压片条件下压制的不同硬度的ORS II泡腾片,确定合适的硬度。不同硬度的ORS II泡腾片考察结果见表3。

表3 ORS II 泡腾片不同硬度的考察结果  
Tab 3 ORS II effervescent tablets prepared with different rigidities

Rigidity m/kg	Disintegration time t/s	Tablet appearance
3	156	Loose, easy chip
4	175	Tidy, smooth
5	186	Tidy, smooth
8	208	Tidy, smooth
10	219	Tidy, smooth

ORS II: Oral rehydration salt powder II

结果表明:压片时,压力过大,压制的片剂硬度大,崩解时间相对延长;压力过小,压制的片剂硬度不够,易破碎,因此,片剂的硬度为4~5 kg较好,既保证了片剂的硬度,又能保证其他指标符合规定。

2.5 制备 将原料药和辅料置于45℃鼓风干燥。将处方半量的氯化钠、氯化钾、无水葡萄糖与全量的枸橼酸用无水乙醇制粒,烘干;将处方半量的氯化钠、氯化钾、无水葡萄糖与全量的碳酸氢钠混匀。将两粒部分混合均匀,加入3% PEG-6000混匀后迅速置于一定温度和湿度下的操作间压片。片重为3.05 g,压力为4.5 kg,片剂用口服固体药用高密度聚乙烯瓶及口服固体药用低密度聚乙烯防潮组合盖包装并密封。

2.6 验证实验 为了验证上述处方和制备工艺的可行性和稳定性,按照筛选的处方和制备工艺制备3批ORS II泡腾片,结果见表4。实验结果均符合《中华人民共和国药典》<sup>[2]</sup>要求。从而验证了工艺和处方的合理性、可重复性和实用性。

### 3 讨论

本研究是基于部队紧急作战、野外生存训练等状态下,特别是在高热环境里,作战、训练时间长,强度大,现有散剂剂量不易掌握、服用不便等情况研制的。因此,本研究对于降低药品成本,早日装备部队,造福普通百姓具有积极的意义。

表4 制备3批ORS II泡腾片各项指标考察结果

Tab 4 Examinations of three batches of ORS II effervescent tablets

Batch	Tablet weight variation <sup>a</sup>	Disintegration time t/s	Foam volume V/ml	Na m/g	K m/g	Cl m/g	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> m/g	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> m/g
100727	Qualified	172	8	0.206	0.072	0.279	0.202	2.050
100728	Qualified	175	9	0.214	0.075	0.284	0.207	2.062
100729	Qualified	182	8	0.192	0.081	0.279	0.207	2.028

<sup>a</sup>: Qualified means that the tablet weight variation meets the limits for the permissible variations in the weights of individual tablet based on Pharmacopoeia 2010 edition. ORS II: Oral rehydration salt powder II

由于ORS II(散剂)处方中有枸橼酸钠,因此本实验并没有对泡腾片常规的酸源和碱源进行筛选,而是巧妙地利用枸橼酸和碳酸氢钠反应生成枸橼酸钠,通过剂量设计,使泡腾片中酸源和碱源的用量正好可以反应生成ORS II(散剂)处方中所需的枸橼酸钠的量,这样既能保持处方与《中华人民共和国药典》ORS II(散剂)完全一致,又无需额外添加枸橼酸钠和泡腾片辅料。因此,本研究的ORS II泡腾片不仅酸碱反应完全,具有优良的泡腾效率和快速的崩解速度,而且减少了原料药枸橼酸钠和泡腾剂的加入,既有效降低了生产成本,又无需摄入多余的无机盐,避免了临床补液应用时的不良反应。

泡腾片在压制过程中容易吸潮而产生粘冲情况,因此,压片周围的环境要严格控制,温度在20℃左右,湿度一般最好控制在30%以下<sup>[8]</sup>,本实验中考虑到实际生产环境的可行性,选择在40%的湿度下进行压片,通过各种制备工艺的筛选和优化,使得粘冲现象基本能避免,所研制的泡腾片的各项指标

均符合要求。通过稳定性研究考察选择合适的包装,使本泡腾片的稳定性和有效性得到了保证。因此,本品可作为口服补液盐新品种开发使用。

#### [参考文献]

- [1] 王淑华,林永强. 泡腾片的常用辅料及制备方法[J]. 食品与药品, 2006, 8: 70-72.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 二部. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 31-32.
- [3] 崔福德. 药剂学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 125.
- [4] 李燕飞,李健和,彭六保,黎银波,曹俊华. 血塞通泡腾片的处方工艺研究及稳定性考察[J]. 中国当代医药, 2009, 16: 121-125.
- [5] 李俊杰,刘永琼,祝宏,李莹,李胜松. 复合维生素B泡腾片制备工艺的研究[J]. 今日药学, 2008, 18: 42-44.
- [6] 胡晶. 黄连小檗碱泡腾片成型工艺研究[J]. 中国医药指南, 2008, 6: 189-191.
- [7] 黄晓燕,彭元香,陈文瑜,张小芹. 维C佳钙泡腾片的处方工艺研究[J]. 中国医药导报, 2008, 5: 38-40.
- [8] 马俊玲,余道敏,姜俊勇,罗顺德. 乳酸左氧氟沙星泡腾片的研制与质量控制[J]. 医药导报, 2003, 22: 807-808.

[本文编辑] 尹茶

#### • 书 讯 •

### 《中国药学年鉴(2010)》已出版

《中国药学年鉴(2010)》由彭司勋主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 9-5481-0142-0,16开,定价280.00元。

该书是我国唯一一本药理学专业年鉴,由中国工程院院士彭司勋教授任主编,由全国著名药学专家、教授组成的编委会负责编纂。该书对从事医药教学、科研、生产、使用、经营、管理的药学工作者有良好的参考价值。

该书由第二军医大学出版社出版发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595, 65493093 <http://www.smmup.cn>