

药用辅料硅酸镁铝质量研究及标准修订*

赵恂¹, 邢海艳², 张锦琳¹, 金鹏², 袁耀佐^{1**}, 陈蕾^{3**}

(1. 江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210019; 2. 淮安市食品药品检验所, 江苏 淮安 223001;
3. 国家药典委员会, 北京 100061)

摘要 目的:修订《中国药典》2015 年版四部中硅酸镁铝的质量标准。**方法:**通过多种形式的调查研究, 掌握了解作为药用辅料的硅酸镁铝的关键质量属性; 通过文献研读和标准比对, 聚焦本品《中国药典》标准与欧美药典标准在项目设置、测定方法、限度规定等方面的异同; 通过实验手段, 验证或优化相关质量属性的测定方法, 并用于测定代表性的样品, 在此基础上, 设定合理的限度指标。**结果:**①修订了对来源描述: 标准比对发现中外药典来源规定差异较大, 《中国药典》2015 年版规定为膨胀性较差的双层结构高岭石, 而欧美药典规定其来源膨胀性好的三明治式三层结构的蒙脱石和皂石; ②增订了鉴别方法: 《中国药典》2015 年版中鉴别的专属性较差, 参考 USP 增加了 X-粉末衍射法, 分别对 4 个厂家不同类型的硅酸镁铝采用薄膜法和粉末法进行测定; ③修订了用于考察产品功能的旋转黏度测定法, 对 19 批国内外药用辅料硅酸镁铝进行测定, 发现 79% 批次在规定限度内, 国内外产品在该功能性指标方面略有差异; ④修订了含量测定方法: 采用《中国药典》2015 年版的滴定法测定铝镁含量及比例, 发现进口样品的所有含量测定结果均不合格, 采用新建立的 ICP-OES 方法对 23 批样品进行测定, 发现国产硅酸镁铝的铝镁比均不在规定范围内, 而进口硅酸镁铝均在规定范围内。采用配对 *t* 检验对比了 USP 中的原子吸收光谱法测定硅酸镁铝中镁铝比的数据, $\text{Sig} = 0.655$, 两者无显著性差异。**结论:**《中国药典》2015 年版的硅酸镁铝标准存在一定缺陷, 本研究结果对其进行了修订, 并已收载于《中国药典》2020 年版中。

关键词:硅酸镁铝; X-粉末衍射法; 黏度; 电感耦合等离子体发射光谱法; 关键质量属性; 质量标准; 药用辅料
中图分类号: R 921.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-3656(2023)02-0000-00
doi: 10.19778/j.chp.2023.02.00?

Quality Research and standard revision of magnesium aluminum silicate for pharmaceutical excipients*

ZHAO X¹, XING HY², ZHANG ZJ¹, JIN P², YUAN YZ^{1**}, CHEN L^{3**}

(1. Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210019, China; 2. Huai'an Institute for Food and Drug Control, Huai'an 223001, China; 3. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

Abstract Objective: Revision of the quality standard of magnesium aluminum silicate in the Chinese Pharmacopoeia 2015 IV. **Methods:** Through various forms of investigation and research, master the key quality attributes of

* 基金项目: 国家药典委员会药品标准 2016 年制修订研究课题: 412

第一作者简介: 赵恂, 主任药师; 研究方向: 药用辅料及药品检测研究。Tel: 025-86251150; E-mail: zhaoxun9999@sina

邢海艳, 副主任药师; 研究方向: 化妆品和药品质量检验分析。Tel: 0517-83966358; E-mail: xinghaiyan0503@126.com

** 通讯作者简介: 袁耀佐, 主任药师; 研究方向: 现代仪器分析剂及其在药物及药用辅料质量研究及质量标准制定。Tel: 025-86251130; E-mail: yyzyz7256@sina.cn

陈蕾, 主任药师; 研究方向: 药用辅料和药包材标准管理。Tel: 010-67079566; E-mail: chenlei@chp.org.cn

magnesium aluminum silicate as a pharmaceutical excipient. Through literature study and standard comparison, focus on the similarities and differences between the “Chinese Pharmacopoeia” standard of this product and the EP and USP standards in terms of project setting, measurement methods, limit regulations, etc. By means of experiments, the determination methods of relevant quality attributes were verified or optimized, and used for the determination of representative samples. And On this basis, reasonable limit indicators were set. **Results:** ①Revise the description of the source; the standard comparison found that the source regulation of Chinese and foreign pharmacopoeia are quite different. It was found in the Chinese Pharmacopoeia 2015 stipulates that it was a double-layered kaolinite with poor expansion, while the European and American pharmacopoeia stipulates that its source was a sandwich-type three-layered montmorillonite and saponite with good expansion. ②The identification method was updated; the specificity of identification in the Chinese Pharmacopoeia 2015 was poor, and the X-powder diffraction method was added with reference to USP, and the film method and powder method were used to determine different types of magnesium aluminum silicate from 4 manufacture. ③Revised the rotational viscosity measurement method used to investigate the function of the product, measured 19 batches of domestic and foreign pharmaceutical excipients magnesium aluminum silicate, and found that 79% of the batches were within the specified limits, and there were slight differences in the functional index between domestic and foreign products. ④The content determination method was revised; the content and ratio of aluminum and magnesium were determined by the titration method of the Chinese Pharmacopoeia 2015, and all the content determination results of the imported samples were found to be unqualified. The newly established ICP-OES method was used to determine the 23 batches of samples. It is found that the aluminum-magnesium ratio of domestic magnesium-aluminum silicate is not within the specified range, while the imported magnesium-aluminum silicate is within the specified range. Paired T test was used to compare the ratio of magnesium to aluminum in magnesium silicate determined by ATOMIC absorption spectrometry in USP (Sig = 0.655), with no significant difference between them. **Conclusion:** The magnesium aluminum silicate standard of the Chinese Pharmacopoeia 2015 has certain defects, and the results of this study have been revised and included in the Chinese Pharmacopoeia 2020.

Key words: magnesium aluminum silicate; X-ray diffraction; viscosity; ICP-OES; critical quality attributes; quality standards; pharmaceutical excipients

硅酸镁铝, (Aluminium magnesium silicate) 是一种镁、铝、硅、氧和水的复合物^[1-2], 自 20 世纪 50 年代作为药用辅料上市至今, 已有近 60 年的历史^[3], 在药物制剂中主要作为吸附剂、稳定剂和助悬剂, 片剂及胶囊的崩解剂等。它单独或与其他助悬剂联合使用于口服或外用制剂中作为助悬剂或稳定剂。在一般片剂和缓释片剂中, 硅酸镁铝用作黏合剂和崩解剂。硅酸镁铝不适宜存在于 pH 低于 3.5 的酸性溶液中。硅酸镁铝与其他黏土一样, 可以吸附药物。目前, 硅酸镁铝已列入 GRAS。在欧洲准许用作食品添加剂, 英国准许用于非注射用制剂。FDA《非活性组分指南》中收载, 该品用于口服颗粒剂、溶液剂、混悬液、片剂、直肠用制剂、局部制剂。

在可及资料中, EP 和 USP 分别从 2004 年^[4]和 2008 年^[5]收载本品, 《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》) 从 2005 年版开始收载本品, 但有企业反馈, 《中国药典》与欧美药典标准差异很大, 符合

欧美药典标准的产品如按中国药典标准检验可能判为不合格, 为此, 国家药典委于 2016 年立项委托江苏省食品药品监督检验研究院对本品的标准情况进行研究。

我院通过文献检索、标准比对及与企业面对面沟通调研等方式, 收集《中国药典》2015 年版标准各方面反馈意见, 通过实验进行确认。根据合理的意见, 积极寻找解决方案, 并兼顾国际化需求, 最后聚焦本品《中国药典》标准与欧美药典标准在项目设置、测定方法、限度规定等方面的异同, 建立或优化相关质量属性的测定方法, 并用于测定来源于市场的代表性样品, 采用统计学手段设定合理的限度指标, 在此基础上, 拟定了《中国药典》本品的修订标准, 经方法复核及专业审定, 最后, 硅酸镁铝修订标准收载于《中国药典》2020 年版。

本文主要从硅酸镁铝的来源、鉴别(晶型)、黏度及镁铝含量几个方面对标准研究进行阐述、说明。

研究用样品包括 A 企业 3 批、B 企业 12 批(国产),C 企业 10 批、D 企业 10 批(美国)。其中除 A 企业外,均覆盖 USP43/NF38 上涉及的四种类型的硅酸镁铝。

1 来源修订

在《中国药典》2015 年版上,对硅酸镁铝的定义为“本品系由含高镁量的高岭石类硅矿粉与水掺和成稀砂浆。经精制、干燥、粉碎而制得,铝含量与镁含量之比应为 0.5 ~ 1.2”。在 USP40/NF35 中,硅酸镁铝的定义则为“被移取砂砾和不溶胀性矿石成分的胶态蒙脱石 (colloidal montmorillonite) 和皂石 (saponite) 的混合物(蒙脱石分子式: $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 自然形成的硅酸盐黏土), 其中有四种型号: IA、IB、IC 和 IIA (详见表 1)。这些型号的黏度、外观及铝镁比例不同。高岭石和蒙脱石及皂石虽然都

属于层状硅酸盐,但《中国药典》2015 年版上所述的高岭石,在层状硅酸盐中属于高岭石亚群 (kaolinite subgroup), 为 1:1 的结构,而 USP40/NF35 上所述的蒙脱石和皂石,则属于蒙皂石族 (smectite), 为 2:1 的层状硅酸盐,如图 1 和图 2。由此看来,高岭石与蒙脱石和皂化石的空间结构及组成均有较大不同,二者的膨胀能力也不一样,从而导致其功能性也会有所差别。根据调研结果,美国生产的和国产的硅酸镁铝均是来源于蒙脱石和皂石,经过提取、精制和改性制得硅酸镁铝。故本次修订,将硅酸镁铝的来源定义从“本品系由含高镁量的高岭石类硅矿粉与水掺和成稀砂浆。经精制、干燥、粉碎而制得,铝含量与镁含量之比应为 0.5 ~ 1.2。”修订为“除去砂砾和不膨胀矿石的蒙脱石与皂石的胶体混合物,因黏度和铝镁含量比的不同,分为 IA、IB、IC 和 IIA 四个型号”(表 1)。

表 1 USP/NF 与 EP 上硅酸镁铝类型
Tab. 1 The type of magnesium aluminum silicate in USP/NF and EP

类型 (type)	黏度 (viscosity, mPa · s)	铝镁比 (Al/Mg)	外观 (appearance)
IA	225 ~ 600	0.5 ~ 1.2	细小颗粒或片状物 (Fine granules or flakes)
IB	150 ~ 450	0.5 ~ 1.2	微粉 (Microfine powder)
IC	800 ~ 2 200	0.5 ~ 1.2	细小颗粒或片状物 (Fine granules or flakes)
IIA	100 ~ 300	1.2 ~ 2.8	细小颗粒或片状物 (Fine granules or flakes)

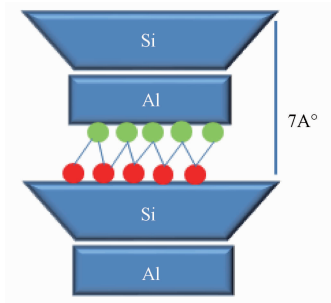


图 1 1:1 的层状硅酸盐 (如高岭石)
Fig. 1 1:1 Phyllosilicates (Kaolinite)

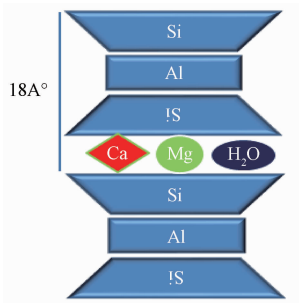


图 2 2:1 的层状硅酸盐 (如蒙脱石和皂石)
Fig. 2 2:1 Phyllosilicates (Montmorillonite and Saponite)

2 晶型鉴别

《中国药典》2015 年版上未收载 X-射线衍射光谱对硅酸镁铝的测定,故参考 USP40/NF35 中硅酸镁铝鉴别,采用两种手段对硅酸镁铝的晶型进行鉴别,一是通过将硅酸镁铝溶胀后除水风干成膜,再用乙二醇饱和和后进行晶型测定,简称薄膜法,是测定与硅酸镁铝功能性相关的空间结构的鉴别;二是对硅酸镁铝粉末直接进行 X-射线粉末衍射法测定,简称粉末法,是测定硅酸镁铝本身的晶体结构。具体方法如下:①取本品 2 g,逐步加入 100 mL 水中,强烈搅拌,静置 12 h 以使水化完全。取 2 mL 置合适的载玻片上,室温自然风干使成薄膜。将载玻片置于放有乙二醇的真空干燥器内,将干燥器抽真空,使得乙二醇蒸气能在其中饱和,静置 12 h,照 X 射线衍射法,记录 X-射线衍射光谱并计算 d 值。最大的峰相应的 d 值在 15.0 ~ 17.2 Å (1 nm = 10 Å) 间。②照 X 射线衍射法 (通则 0451) 对本品进行测定,计算在 1.48 ~ 1.54 Å 的 d 值。在 1.492 ~ 1.504 Å 和 1.510 ~ 1.540 Å 两个区间内能有峰存在。

对征集到的样品采用上述两种方法进行测定,薄膜法中发现 B 企业的 IA 型和 IB 型对应的 d 值不在规定范围里。粉末法中,发现国产的硅酸镁铝仅在 1.492 ~ 1.504Å 区间有峰存在,而美国生产的 4

个规格硅酸镁铝在 1.492 ~ 1.504Å 和 1.510 ~ 1.540Å 两个区间均有峰。由此可见,国产的硅酸镁铝和美国产的硅酸镁铝还是有所差异的(表 2、表 3)。

表 2 硅酸镁铝 X-射线衍射法测定结果(薄膜法)

Tab. 2 The results of X-ray diffraction (using film)

生产企业(manufacturer)	批号	类型(type)	最大峰位置 2θ(°) (maximum peak position, 2θ)	对应 d 值(d value)
A	20170701	/	5.2655	16.8
	20170702	/	5.3721	16.4
	20170703	/	5.3319	16.6
B	18531	IA	5.08	17.37
	18511	IB	5.11	17.27
	18541	IC	5.75	15.37
	18521	IIA	5.22	16.92
C	2015244554	IB	5.17	17.08
	2016150226	IIA	5.24	16.85
	2015447264	IA	5.19	17.02
	2015507962	IC	5.28	16.73
D	60001NFI238	IB	5.1798	17.05
	59301NFJ232	IC	5.3026	16.65
	59101NFK052	IIA	5.4944	16.07
	59001NFJ101	IA	5.2554	16.80

表 3 硅酸镁铝 X-射线衍射法测定结果(粉末法)

Tab. 3 The results of X-ray diffraction (using powder)

企业 (manufacturer)	批号	规格 (type)	1.492-1.504Å			1.510-1.540Å		
			2θ(°)	d-value	intensity(I/Imax)	2θ(°)	d-value	intensity(I/Imax)
A	20170702	/	61.80	1.500	15	—	—	—
	20170703		62.12	1.493	9	—	—	—
B	18531	IA	61.79	1.500	20	—	—	—
	18511	IB	61.82	1.500	20	—	—	—
	18541	IC	61.83	1.499	20	—	—	—
	18521	IIA	61.81	1.500	18	—	—	—
C	2015244554	IB	61.88	1.498	21	60.86	1.521	20
	2016150226	IIA	61.88	1.498	20	60.80	1.522	4
	2015447264	IA	61.92	1.497	21	60.96	1.519	20
	2015507962	IC	61.78	1.500	24	61.04	1.517	22
D	60001NFI238	IB	61.85	1.499	100	61.92	1.520	92
	59301NFJ232	IC	61.97	1.496	100	61.00, 60.26	1.518, 1.535	70, 19
	59101NFK052	IIA	61.92	1.497	100	60.82, 60.09	1.522, 1.539	37, 22
	59001NFJ101	IA	61.89	1.498	100	61.03	1.517	85

3 黏度修订

《中国药典》2015 年版中,黏度测定采用的是 NDJ-1 型旋转式黏度计,5% 水溶液,2 号转子,30 r · min⁻¹,在(20 ± 0.1)℃ 依法测定,2 号转子,30 r · min⁻¹,在(20 ± 0.1)℃ 依法测定。此方法对

不同规格的硅酸镁铝没有区分性,对征集到的样品进行测定,几乎都不在规定限度内。

考虑到硅酸镁铝存在四种类型,参考 USP40/NF35,采用 Brookfield DV-2TLVT 旋转式黏度计对样品进行测定,通过对搅拌时间、分散时间和测定

时间的考察,最终确定了新的黏度测定方法,即“取本品 25 g(按干燥品计),加入装有一定体积水的 1 000 mL 烧杯中,再加入水使内容物重量为 500 g,保持温度在 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, $800\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 搅拌 10 min 后,高速 $(14\,000 \sim 15\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1})$ 搅拌 3 min(精密计时),取混合物置 500 mL 烧杯中,静置 5 min,必要时调节温度至 $(33 \pm 3)^\circ\text{C}$,照黏度测定法(通则 0633 第三法),使用合适的旋转黏度仪,以 $60\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 运行 6 min,精密计时,记录数值”。

3.1 搅拌速度与搅拌时间的比较

以 HLA 型硅酸镁铝为例,对其黏度测定中可能影响的因素进行比较,采用 $800\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 和 1 200

$\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 分别搅拌 10 或 15 min,同时考察下高速 $(14\,000 \sim 15\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1})$ 分散 3 min 对黏度的影响,结果显示,转速 $800\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 $1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 对黏度影响不大,但搅拌的时间和是否分散对黏度有所影响,但在高速分散 3 min 的情况下,搅拌 10 或 15 min 对黏度影响不大,故采用 $800\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 搅拌 10 min 后,高速分散 3 min。

3.2 测定时间的比较

考虑到硅酸镁铝具有触变性^[3],同一批样品采用 800 min 搅拌 10 min,高速 $(14\,000 \sim 15\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1})$ 分散后,于 3,6 和 9 min 测定黏度(表 4),结果表明 6 min 后样品黏度不发生变化,所以采用 6 min 时测定黏度。

表 4 硅酸镁铝不同时间黏度测定结果比对(Brookfield DV-2TLVT)

Tab. 4 Comparison of viscosity at different times

编号 (No.)	型号 (type)	生产厂家 (manufacturer)	3 min 黏度 (viscosity in 3 min, mPa · s)	6 min 黏度 (viscosity in 6 min, mPa · s)	9 min 黏度 (viscosity in 9 min, mPa · s)	限度 (limit, mPa · s)
1	IIA	C 企业	191.0	188.0	188.0	100 ~ 300
2	IIA	B 企业	125.0	123.5	123.5	

3.3 样品测定结果

采用拟定的黏度测定方法对征集到的国内外样

品进行测定,结果表明,除个别批次外,其余样品均在规定限度内(表 5)。

表 5 硅酸镁铝黏度测定结果

Tab. 5 The results of viscosity of aluminum magnesium silicate

批号 (Lot No.)	型号 (Type)	生产厂家 (Manufacturer)	转子型号 (Type of rotater)	黏度 (Viscosity mPa · s)	限度 (Limit, mPa · s)
20170703	/	A 企业	2	154	/
2015507962	IC	C 企业	3	816.0	800 ~ 2 200
2016322453	IC		3	808	
2017045655	IC		3	872	
18541	IC	B 企业	3	1 037.5	
59301NFJ232	IC	D 企业	3	650.0	
2015447264	IA	C 企业	2	235	225 ~ 600
2016413794	IA		2	245	
2016679159	IA		2	312	
18531	IA	B 企业	3	572.0	
59001NFJ101	IA	D 企业	3	328.0	
2016150226	IIA	C 企业	2	188.0	100 ~ 300
2016484661	IIA		2	190	
18521	IIA	B 企业	2	123.5	
59101NFK052	IIA	D 企业	2	159.5	
2015244554	IB	C 企业	2	98.5	150 ~ 450
2015447161	IB		2	112.0	
18511	IB	B 企业	2	188.5	
60001NFI238	IB	D 企业	2	150.5	

4 含量测定

《中国药典》2015年版中采用容量法对硅酸镁铝中的镁含量和铝含量进行测定,实际操作中发现其中存在两个问题:一是酸化条件不合理;二是在镁的滴定过程中发现国外生产的硅酸镁铝和国产的硅酸镁铝滴定终点颜色有所差别。并且采用容量法所得的镁铝比几乎均不在药典标准规定范围内。而在 USP40/NF35 和 EP10.0 中,镁铝含量测定均采用的是原子吸收光谱法(AA法),具体方法繁琐复杂,故此次修订标准时,建立了新的 ICP-OES 方法,并通过了方法学验证。同时测定镁铝含量,大大提高了检验的效率。《中国药典》2020年版中新建立的 ICP-OES 方法具体情况如下:

4.1 仪器条件

Perkin Elmer Avio 电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-OES),发射功率 1 300 W,雾化器流量 $0.55 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,辅助器流量 $0.20 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,冷却气流量 $12 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,积分时间 15 s,蠕动泵流速 $1.50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。分别在 396.2 nm 与 285.2 nm 处测定铝和镁。

4.2 系列标准溶液的制备

试剂药:铝($1.000 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, GSB 04-1713-2004),铝($10.00 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, GNM-SAL-001-2013);镁($10.00 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, GNM-SMG-001-2013);镁($1.000 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, GSB 04-1735-2004),国家有色金属及电子材料分析测试中心。

取镁、铝标准溶液,用 2% 硝酸溶液制成每 1 mL 分别含镁和铝 0.1、0.2、0.5、1.0、4.0 μg 的混合溶液。

4.3 供试品溶液

取本品 0.2 g,精密称定,加入偏硼酸锂 1.0 g,置于 25 mL 铂坩埚中,混匀,在 $1\,000 \sim 1\,200^\circ\text{C}$ 灼烧 15 min,冷却,加 5% HNO_3 15 mL,加热使样品溶解并转移至 100 mL 烧杯中,再分次加 5% HNO_3 直至铂坩埚中溶液澄清,合并溶液至 100 mL 烧杯中,超声,放冷,转移至 100 mL 量瓶中,并用 5% HNO_3 洗涤烧杯并入容量瓶中,再用 5% HNO_3 稀释至刻度,过滤,取续滤液 1 mL,置 50 mL 量瓶中,用 2% HNO_3 稀释至刻度,作为供试品溶液。

4.4 测定方法

采用电感耦合等离子体发射光谱法,按“4.1”仪器工作条件测定各元素标准工作溶液的发射强度,相同条件下,测定试剂空白和硅酸镁铝中铝和镁的含量。

4.5 方法学验证

4.5.1 专属性 空白溶液 取 5 份偏硼酸锂 1.0 g,选择常规酸溶解的方式,如 5% 硝酸,硝酸-氢氟酸(4:2),盐酸-氢氟酸(4:2),硝酸-氢氟酸-饱和硼酸(4:2:6)和盐酸-氢氟酸-饱和硼酸(4:2:6)供试品方法操作制备空白溶液,结果显示均无干扰。

其他酸溶解情况:样品加偏硼酸锂干法灰化后加 5% 硝酸溶解,发现溶解需要较长时间,考虑用浓度更高的酸去溶解样品。取加偏硼酸锂干法灰化后,加硝酸、盐酸、硝酸-氢氟酸 4:2、盐酸-氢氟酸 4:2 等比例溶解样品,发现酸浓度增高并未增加溶解效率,安全性大大降低,且加饱和硼酸去抑制氟化镁、氟化铝沉淀的生成时空白本底太高,故按 5% 硝酸溶解灰化样品。

波长的选择:取供试品,在镁铝所有的特征波长下测试,如图 4、图 5 所示,在 396.153、308.215、394.401 和 237.313 nm 下对铝测定波长进行选择,最终选用干扰较小,响应较高的 396.2 nm。在 285.213、279.077、280.271 和 279.553 nm 下对镁测定波长进行选择,因样品中无元素干扰镁的测定,考虑到同时测定镁和铝的缘故,兼顾两者响应以及稀释操作的便捷,故镁的测定选择响应适中且仪器推荐使用的 285.2 nm。

4.5.2 标准曲线 以各元素的发射强度作为 Y ,元素的浓度作为 X ,绘制标准曲线,结果 Al 的标准曲线为 $Y = 2\,310\,565.21X - 53\,373.364$ ($r = 0.999\,8$),Mg 的工作曲线 $Y = 725\,051.362X - 9\,168.047\,2$ ($r = 0.999\,9$),线性关系均良好。

4.5.3 检测限和定量限 根据 IUPAC 的规定,在最佳实验条件下,连续测定空白溶液 10 次,按 10 次空白值标准偏差的 3 倍计算检出限,10 倍算出定量限。镁的检测限和定量限分别为 2.9 和 9.7 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,铝的检测限和定量限分别为 1.1 和 3.7 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

4.5.4 回收率 取铝镁含量比为 1.4~2.8 的 6 份样品(批号:2016150226),以及铝镁含量比为 0.5~1.2 的 6 份样品(批号:2016322453),按照 100% 限度分别加入镁标准溶液和铝标准溶液进行回收率实验,结果显示在铝/镁为 1.4~2.8 的样品中,铝回收率为 106.1%,RSD% 为 2.9%,镁回收率为 104.9%,RSD% 为 3.4%;在铝/镁为 0.5~1.2 的样品中,铝回收率为 104.4%,RSD% 为 3.7%,镁回收率为 98.8%,RSD% 为 3.2%。

4.5.5 精密度 分别取 6 份样品(批号:2016150226),按照方法制备供试品,测得结果显示

铝/镁结果 RSD% 为 0.7%, 精密度良好。

4.5.6 耐用性 取样品(批号:2016150226)分别按照下表取样,添加不同比例的偏硼酸锂,再按照方法项下操作,耐用性良好。

4.6 样品测定

取本品 0.2 g,精密称定,加入偏硼酸锂 1.0 g,置于 25 mL 铂坩埚中,混匀,在 1 000 ~ 1 200 °C 灼烧 15 min,冷却,加 5% HNO₃ 15 mL,加热使样品溶解并转移至 100 mL 烧杯中,再分次加 5% HNO₃ 直至铂坩埚中溶液澄清,合并溶液至 100 mL 烧杯中,超声,放冷,转移至 100 mL 量瓶中,并用 5% HNO₃ 洗涤烧杯并入容量瓶中,再用 5% HNO₃ 稀释至刻度,过滤,取续滤液 1 mL,置 50 mL 量瓶中,用 2% HNO₃ 稀释至刻度,作为供试品溶液。

分别精密量取标镁、铝标准储备液适量,用 2% 硝酸溶液制成每 1 mL 分别含镁和铝 0.1、0.2、0.5、1.0、4.0 µg 的混合溶液,作为镁、铝标准品溶液,取供试品和标准品溶液依法检查(通则 0411),分别在 396.2 nm 处测定铝,在 285.2 nm 处测定镁。I A、I B、I C 铝含量和镁含量之比应为 0.5 ~ 1.2, II A 型铝含量和镁含量之比应为 1.4 ~ 2.8。

结果显示(表 6)征集到样品国产硅酸镁铝的铝镁比均不在规定范围内,而进口硅酸镁铝均在规定的范围内。

采用配对 *t* 检验对比了 USP 中的原子吸收光谱法测定硅酸镁铝中镁铝比的数据, Sig = 0.655, 显示两种方法测定结果无显著性差异。

5 讨论

硅酸镁铝在《中国药典》2015 年版和 USP 及 EP 上最大的不同是来源不同,《中国药典》2015 年版硅酸镁铝规定来自于高岭石,而 USP 和 EP 的规定是来自于蒙脱石和皂石。高岭石和蒙脱石及皂石同属于片状硅酸盐,但他们的空间结构有所不同,而空间结构的不同可能会导致硅酸镁铝的功能性上的差异,故本次修订从硅酸镁铝的来源着手,探讨影响硅酸镁铝功能性的关键质量属性。

5.1 来源

我国化学药物大部分为仿制药物,为了保证其与原研药物的疗效和质量的一致性,药用辅料的一致性是其中的关键因素之一,因此,将本品的来源与欧美药典协调一致有其合理性及现实意义。

5.2 晶型

硅酸镁铝的晶型影响其空间结构,进而会影响

其功能性,故它也是影响硅酸镁铝的质量关键属性之一,本次修订将晶型作为鉴定项的修订入标准,强化了鉴别项的专属性。

表 6 硅酸镁铝中铝镁含量测定结果(ICP-OES)

Tab. 6 The results of the ratio of aluminum and magnesium by ICP-OES

厂家 (manufacturer)	批号 (lot No).	类型 (type)	镁铝含量比 (ratio of Al/Mg)	限度 (limit)
A	20170701	/	7.1	/
C	2015507962	IC	0.8	0.5 ~ 1.2
	2016322453	IC	0.9	
	2017045655	IC	0.9	
	2015447264	IA	0.8	
	2016413794	IA	0.9	
	2016679159	IA	0.8	1.4 ~ 2.8
	2015244554	IB	0.9	
	2015447161	IB	0.8	
	2016150226	IIA	2.2	
	2016484661	IIA	2.4	
B	18531	IA	3.3	0.5 ~ 1.2
	18532	IA	3.4	
	18533	IA	3.4	
	18511	IB	3.3	
	18512	IB	3.4	
	18513	IB	3.5	1.4 ~ 2.8
	18541	IC	3.4	
	18542	IC	3.5	
	18543	IC	3.5	
	18521	IIA	3.5	
	18522	IIA	3.4	
	18523	IIA	3.5	

5.3 黏度

硅酸镁铝在制剂中作用为崩解、助悬和增稠,因此,黏度是其关键质量属性之一。原有 ChP 2015 版标准对各种型号的硅酸镁铝无区分性,故本次修订参考 USP40/NF35 中的黏度测定方法,通过对各种影响黏度测定的参数进行考察后,确定了黏度测定方法。针对不同铝含量/镁含量比型号的产品,不同型号的硅酸镁铝在黏度限度可以进行区分。铝含量/镁含量比为 0.5 ~ 1.2 的型号 IA 的黏度限度为 225 ~ 600 mPa · s, 型号 IB 的黏度限度为 150 ~ 450 mPa · s, 型号 IC 的黏度限度为 800 ~ 2 200 mPa · s, 铝含量/镁含量比为 1.4 ~ 2.8 的型号 IIA 的黏度限度为 100 ~ 300 mPa · s。

USP40/NF35 中推荐的搅拌器为“Waring Commercial Blender Model 7009G”,目前在中国市场上不易购得,故采用了搅拌后再高速分散的方法,但高速分散结束后的溶液温度无法到达 USP 规定的样

品温度 33°C 左右。由于硅酸镁铝溶液的传热不良,将样品温度调节至 $33 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 的时间会长于放置的 5 min,故要求在必要时调节样品溶液温度至 $(33 \pm 3)^{\circ}\text{C}$ 。

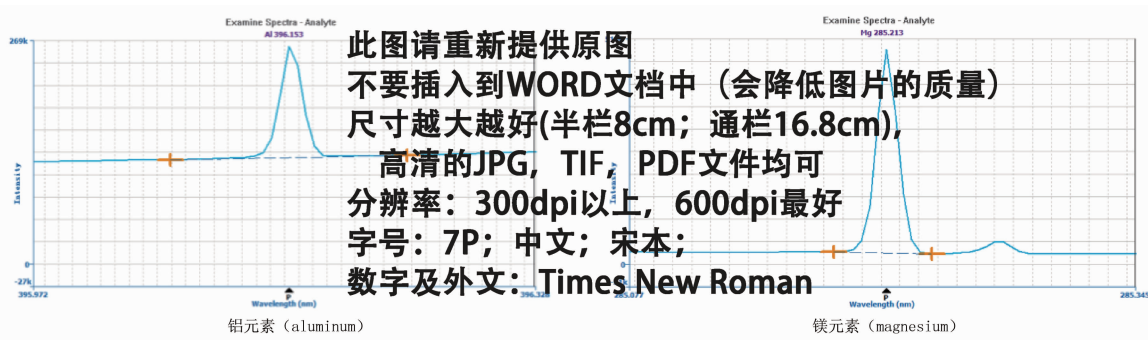


图4 对照品溶液中铝元素和镁元素的典型光谱图

Fig. 4 Typical spectrum of Al and Mg in the reference solution

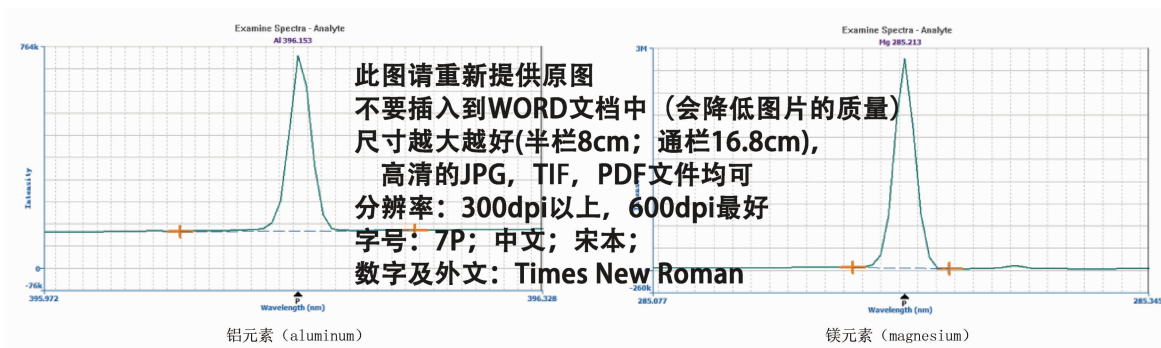


图5 供试品溶液中铝元素和镁元素的典型光谱图

Fig. 5 Typical spectrum of Al and Mg in the test solution

5.4 含量测定

原有《中国药典》2015 年版仅规定了铝镁含量比应为 0.5 ~ 1.2, 本次修订根据市场实际, 增订了铝镁含量比 1.4 ~ 2.8 的规格。同时, 将原有的容量分析法修订为更为简便准确的 ICP-OES 法, 在测定效率方面远远优于 USP 方法。

本文旨在通过对硅酸镁铝现行标准中各个项目进行研究, 把握影响硅酸镁铝质量的关键属性, 从而建立起真正能够控制硅酸镁铝药用辅料质量的标准, 上述研究及标准修订与欧美药典的理念基本一致, 修订后的 2020 版《中国药典》标准基本与欧美一致或更优, 这为将来与 USP 和 EP 建立协调、助力我国药用辅料走向国际奠定下基础。

参考文献

[1] Raymond CR, Paul JS, Marian EQ. Handbook of Pharmaceutical

Excipients, Sixth Edition(药用辅料手册第六版)[M]. Pharmaceutical Press 2009;393

[2] 萧三贯. 最新国家药用辅料标准手册[M]. 北京:中国医药科技电子出版社,2006;816

XIAO SG Latest Handbook of National Standards for Pharmaceutical Accessories [M]. China Medical Science and Technology Electronic Publishing House, 2006;816

[3] GU SJ, YAO J. Advance in Research on Application of Magnesium Aluminum Silicate in Pharmaceuticals [J]. Chin Pharm J, 2017, 52(4):263

[4] EP 5.0 [S]. 2004;961

[5] USP 32-NF27 [S]. 2008;1270

[6] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020;734
ChP 2020, Vol IV [S]. 2020;734

[7] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015;562
ChP 2015, Vol IV [S]. 2015;562

[8] USP40-NF35 [S]. 2017;7738

[9] EP 9.0 [S]. 2017;1683

(收稿日期:2022-06-02)