

改善维生素 D₃ 在钙镁 D 片中的稳定性研究

贾东华

(汤臣倍健股份有限公司, 珠海 519040)

摘要: **目的** 从配方工艺的角度找出钙镁 D 片中维生素 D₃ 不稳定的原因并解决问题。**方法** 通过样品中维生素 D₃ 的检测情况, 开展原、辅材料之间的配伍实验和改善方案实验, 通过小试制粒、混合、压片、薄膜包衣和加速考察找出配方的不足之处。**结果** 通过配方的配伍实验排查法, 证明所用的原、辅料之间不存在相互反应, 不会影响样品中维生素 D₃ 稳定性; 且维生素 D₃ 粉全部外加的添加方式制成的产品中维生素 D₃ 的稳定性优于其他添加方式制成的产品。**结论** 将维生素 D₃ 的添加方式改为总混合时添加, 即外加, 能够提高维生素 D₃ 在钙镁 D 片中的稳定性。

关键词: 钙镁 D 片; 维生素 D₃; 稳定性

Study on improving the stability of vitamin D₃ in calcium and magnesium D tablets

JIA Dong-Hua

(By-Health Co., Ltd., Zhuhai 519040, China)

ABSTRACT: Objective To find out the cause of vitamin D₃' instability in calcium and magnesium D tablets from the view of formula technology and solve the problem. **Methods** Compatibility experiment and improvement program experiments of raw and auxiliary materials were carried out according to the detection of vitamin D₃ in samples. And the lack of formula was explored through small trial granulation, mixing, compression, film coating and accelerated investigation. **Results** There was no interaction between raw materials and accessories through the compatibility experiment of formula, and they would not affect the stability of vitamin D₃ in sample. The stability of vitamin D₃ in product made by the addition of vitamin D₃ powder was better than other products added by other ways.

Conclusion The unstable problem of vitamin D₃ in sample can be solved by adding it in the mixing process.

KEY WORDS: calcium and magnesium D tablets; vitamin D₃; stability

1 引言

钙镁 D 片是以碳酸钙、碳酸镁和维生素 D₃ 为主要原料制成的膳食营养补充剂, 具有补充钙、镁、维生素 D₃ 的功效。骨化三醇-1,25(OH)₂D₃, 又称为活性维生素 D₃, 是维生素 D₃ 在体内发挥生理作用的基本形式, 除具有调节体内钙磷代谢的功能外, 活性维生素 D₃ 还可作用于多种靶组织、细胞, 发挥多种生理作用, 临床上可用来治疗骨质疏

松、甲状旁腺亢进(肾衰)、皮癣等皮肤病以及癌症、免疫疾病、心血管疾病、皮肤病、炎症等^[1-3]。钙(calcium)是人体内含量最丰富的矿物元素, 足量的钙摄入对维持儿童、青少年正常的骨矿物含量、骨密度, 达到高骨量峰值, 减少骨折和老年期骨质疏松风险至关重要, 在补钙的同时应补充维生素 D 或晒太阳, 当维生素 D 缺乏时, 人体吸收的钙较少, 补充维生素 D 后钙吸收可成倍增加^[4-9]。钙镁 D 片中维生素 D₃ 含量的稳定性直接影响着产品质量, 因此需保

*通讯作者: 贾东华, 主要研究方向为食品生产技术。E-mail: 378077341@qq.com

*Corresponding author: JIA Dong Hua, By-Health Co., Ltd., Zhuhai 519040, China. E-mail: 378077341@qq.com

证钙镁 D 片中维生素 D₃ 的含量稳定。

本研究从配方工艺的角度,开展原辅料之间的配伍实验和改善方案实验,即小试制粒、混合、压片、薄膜包衣和加速考察,找出配方的不足之处,从而能找出钙镁 D 片中维生素 D₃ 不稳定的原因并解决问题。

2 材料与方法

2.1 仪器

GLF-2100 电磁感应铝箔封口机(广东联翔包装科技有限公司); 101A-2E 电热鼓风干燥箱(上海实验仪器厂有限公司); ZPT-26 高速压片机(北京翰林航宇科技发展有限公司); JGB-10C 高效包衣机(温州市健牌药业机械制造有限公司); BJ-2 崩解时限测试仪(天津市国铭医药设备有限公司); YD-4 片剂硬度测试仪(天津市鑫洲科技有限公司); CS-2 脆碎度测试仪(天津市国铭医药设备有限公司); PL203 电子天平(梅特勒-托利多); LG-500A 高效中药粉碎机(天津中药机械厂); SHH-1000SD-2 药品稳定性试验箱(重庆市永生实验仪器厂)。

2.2 材料

碳酸钙(上海诺成公司)、碳酸镁(辽宁奥达公司)、维生素 D₃(荷兰帝斯曼公司)、填充剂 1(保龄宝生物股份有限公司)、崩解剂(湖州展望公司)、粘合剂(安徽山河公司)、填充剂 2(曲阜天利药用辅料有限公司)、润滑剂(贵州桐梓)、助流剂(湖州展望药业有限公司)、透明薄膜包衣粉(天津爱勒易公司)和自制纯化水。

2.3 产品配方和工艺

本品是将碳酸钙、碳酸镁、填充剂 1、崩解剂和维生素 D₃ 粉用质量分数为 8.0%的粘合剂水溶液进行制粒、干燥,再和外加的填充剂 2、助流剂、润滑剂混合、压片,最后用透明薄膜包衣粉进行包衣而制成,此配方来源于研发前期配方,成品中维生素 D₃ 的合格范围是 102.5~216.6 μg/100 g。表 1 为产品配方。

表 1 产品配方
Table 1 Product formula

原、辅料名称	100 片用量(g)	备注
碳酸钙	53.0	内加
碳酸镁	44.0	内加
填充剂 1	7.0	内加
崩解剂	5.0	内加
维生素 D ₃ 粉	0.15	内加
粘合剂	0.555	配 8%浆制粒
填充剂 2	5.995	外加
润滑剂	1.5	外加
助流剂	1.0	外加
透明薄膜包衣粉	1.8	

2.4 实验方法

2.4.1 配伍实验排除法

配伍实验排除法是对配方中的原、辅材料逐一进行空白实验,但工艺不变,按原工艺做成空白片后,将空白片放于 150 mL 棕色高密度聚乙烯(high density polyethylene, HDPE)瓶中(60 片/瓶),置于加速试验箱(温度: 40 ℃±2 ℃,相对湿度: 75%±5%,分别加速 30、60、90、180 d 后,按照 GB 17818 中的第二法检测维生素 D₃ 的含量^[10]。

钙镁 D 片所用的辅料均为常规惰性辅料,具有较高的化学稳定性,因此只做单一空白试验排除;而原料较辅料的稳定性差,为确定维生素 D₃ 不稳定是否跟原料维生素 D₃ 发生反应导致维生素 D₃ 降解有关,需要做单一空白和全部空白试验排除。钙镁 D 片所用的原、辅料除维生素 D₃ 粉外共 9 种,将其中的 7 种辅料做单一空白试验排除(7 个试验组),2 种原料做单一空白试验排除(2 个试验组)和全部空白试验排除(1 个试验组),再加上原配方作对照组,因此共分为 11 个实验组进行实验。

2.4.2 维生素 D₃ 添加方式验证

原维生素 D₃ 同碳酸钙、碳酸镁、填充剂 1、崩解剂湿法制粒,等同于以内加的方式添加,制粒是将粉状、块状、熔融液及水溶液等状态的物料经过加工,制成具有一定形状和大小的颗粒物的操作^[11]。因碳酸钙、碳酸镁的粒径较细(粒度 D₁₀≥5 μm,粒度 D₉₀≤45 μm)、流动性较差(休止角: 60~63°),必须进行制粒,而维生素 D₃ 的流动性较好(休止角: 32~36°),从制粒的目的来说,维生素 D₃ 可不必制粒,即等同于以外加的方式添加。

将维生素 D₃ 分别以内加、外加和一半内加一半外加的方式按原工艺制作包衣片,生产过程参数均不变。最后将包衣片放于 150 mL 棕色 HDPE 瓶中(60 片/瓶),于加速试验箱(温度: 40 ℃±2 ℃,相对湿度: 75%±5%)分别加速 30、60、90、180 d 后,按照 GB 17818 中的第二法检测维生素 D₃ 的含量^[10]。

3 结果与分析

所有实验样品中维生素 D₃ 的理论含量约为 191.5 μg/100 g,维生素 D₃ 的含量合格范围是 102.5~216.6 μg/100 g。

3.1 配伍实验结果

表 2 是通过配伍实验对维生素 D₃ 含量的加速考察结果,从表 2 可以看出,10 个实验组同对照组一样呈现一定的降解趋势,稳定性考察 30 d 时的降幅约为 22%,60 d 时的降幅约为 48%,90 d 时的降幅约为 75%。并没有一组或几组样品的维生素 D₃ 含量变化呈现特有的变化趋势,因此钙镁 D 片所用的原、辅料之间不存在配方问题。

3.2 维生素 D₃ 添加方式的验证结果

表 3 为不同添加方式的维生素 D₃ 加速考察结果,从

表 2 配伍实验的维生素 D₃ 加速考察结果
Table 2 Accelerated test results of vitamin D₃ in compatibility experiment

方案	0 d	30 d	60 d	90 d	180 d	评价
按原配方添加(对照组)	190.9	150.8	96.4	47.3	45.9	不合格
碳酸钙空白	186.9	149.3	90.5	50.6	46.8	不合格
碳酸镁空白	187.3	148.5	93.7	50.8	47.6	不合格
碳酸钙和碳酸镁均空白	188.6	150.2	92.6	48.7	45.8	不合格
填充剂 1 空白	189.7	151.8	94.3	49.5	46.3	不合格
填充剂 2 空白	187.6	151.2	95.8	48.5	46.5	不合格
崩解剂空白	191.5	149.5	97.3	50.3	48.2	不合格
粘合剂空白	186.2	151.9	95.8	49.6	46.9	不合格
润滑剂空白	188.9	151.4	97.5	48.3	49.2	不合格
助流剂空白	187.6	150.7	96.8	49.5	47.6	不合格
透明薄膜包衣粉空白	191.8	145.8	90.8	44.8	40.5	不合格

表 3 不同添加方式的维生素 D₃ 加速考察结果
Table 3 Accelerated test results of vitamin D₃ in different adding methods

方案	0 d	30 d	60 d	90 d	180 d	评价
维生素 D ₃ 内加(对照组)	187.5	144.0	92.6	45.8	47.4	不合格
维生素 D ₃ 外加	178.4	172.5	165.8	161.9	160.9	合格
维生素 D ₃ 一半内加一半外加	183.2	161.5	133.9	112.5	96.2	不合格

表 3 的数据可以看出, 维生素 D₃ 外加对应的样品的稳定性考察结果为合格, 维生素 D₃ 内加和维生素 D₃ 一半内加一半外加的样品不合格, 且维生素 D₃ 外加对应的样品的稳定性考察结果更稳定, 维生素 D₃ 加速 180 d 时的降幅为 9.81%, 平均降幅为 0.05%/d。同理可得, 维生素 D₃ 内加和维生素 D₃ 一半内加一半外加对应的样品的平均降幅为 0.4%/d 和 0.26%/d, 均高于维生素 D₃ 外加对应的样品, 即维生素 D₃ 粉全部外加时的稳定性优于对半添加和全部内加。

4 结 论

原维生素 D₃ 在室温避光的环境下稳定性较好, 但在高温下可出现明显降解。维生素 D₃ 粉的生产工艺是经 β -环糊精包合后稳定性升高, 分解速度变慢^[12-15]。对粉状物料来说, 制粒的目的在于: ①改善流动性; ②防止各成分的离析; ③防止粉尘飞扬和器壁黏附; ④调整堆密度, 改善溶解性能; ⑤改善片剂生产中压片的可压性^[11]。但对产品稳定性来说, 制粒时与粘合剂经搅拌、剪切、再加热干燥, 这个过程也给产品的稳定性带来了挑战。因此钙镁 D 片原采用对维生素 D₃ 粉同碳酸钙、碳酸镁、填充剂 1、崩解剂通过湿法高速搅拌、高速剪切制粒后, 破坏了原维

生素 D₃ 粉与 β 与环糊精的包裹部分, 反而使得维生素 D₃ 不稳定。

小试结果表明, 将使用 β -环糊精包合后的维生素 D₃ 外加, 转换至车间制作 3 批, 对样品进行加速实验, 结果同小试一样稳定。因此将原产品配方中添加的维生素 D₃ 改成总混合时添加(外加), 能够解决维生素 D₃ 在钙镁 D 片中不稳定的问题。

参考文献

[1] 祁晓平, 黎介寿. 1,25-二羟维生素 D₃ 的免疫调节作用[J]. 肠外和肠内营养, 2006, (2): 45-48.
QI XP, LI JS. Immunomodulatory effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ [J]. Parent Enter Nutr, 2006, (2): 45-48.
[2] 熊岚. 维生素 D₃ 对 IgA 肾病大鼠 TH17 及 Treg 平衡调节的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2011.
Xiong L. Effect of vitamin D₃ on TH17 and treg balance in IgA nephropathy rats [D]. Changsha: Central South University, 2011.
[3] 刘超. 新型侧链芳环修饰活性维生素 D₃ 类似物的合成与生物活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
Liu C. Synthesis and biological activity of novel side chain aromatic ring modified vitamin D₃ analogues [J]. Jinan: Shandong University, 2013.
[4] 吴小娟, 崔红. 关于维生素 D 与钙制剂的合理应用及探讨[J]. 中国医

- 刊, 2011, 46(3): 89–91.
- Wu XJ, Cui H. Vitamin D and calcium on the rational application of the preparation and discussion [J]. China Med J, 2011, 46(3): 89–91.
- [5] 滕蔚然, 金立伦, 顾品芳, 等. 补钙对于绝经后骨质疏松症女性骨密度及疼痛症状的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, (3): 54–55.
- Teng WR, Jin LL, Gu PF, *et al.* Effects of calcium supplementation on bone mineral density and pain symptoms in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Chin J Osteop, 2008, (3): 54–55.
- [6] 陈炜俊, 蔡美琴. 补钙对高血压患者降低血压的作用[J]. 中国临床营养杂志, 2007, 15(2): 129–134.
- Chen WJ, Cai MQ. Effects of calcium supplementation on reducing blood pressure in hypertensive patients [J]. Chin J Clin Nutr, 2007, 15(2): 129–134.
- [7] 侯安存. 关于补钙的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, (18): 107–110.
- Hou AC. Study on calcium supplementation [J]. J Clin Exp Med, 2016, (18): 107–110.
- [8] 姜彬陈盛, 王元, 审阅. 1,25-二羟维生素 D₃ 的免疫学作用及其临床应用[J]. 现代免疫学, 2010, (1): 87–90.
- Jiang BCS, Wang Y, Shen Y. Immunological effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its clinical application [J]. Curr Immunol, 2010, (1): 87–90.
- [9] 谷丽娟, 刘建萍, 霍亚南, 等. 血清 1,25-二羟维生素 D₃ 水平与糖尿病肾病的关系研究[J]. 中国全科医学, 2011, (34): 54–57.
- Gu LJ, Liu JP, Huo YN, *et al.* Study on the relationship between serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and diabetic nephropathy [J]. Chin General Prac, 2011, (34): 54–57.
- [10] GB/T 19077.1-2008 维生素 D₃ 的检测方法[S].
- GB/T 19077.1-2008 Method for the determination of vitamin D₃ [S].
- [11] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- Cui FD. Pharmacy [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007.
- [12] 张雪梅, 刘中华, 邢国庆, 等. 维生素 D₃ β -环糊精包合物的测定及热稳定性试验研究[J]. 营养学报, 2006, (4): 78–79.
- Zhang XM, Liu ZH, Xing GQ, *et al.* Study on the determination of vitamin D₃- β -cyclodextrin inclusion compound and its thermal stability [J]. J Nutr, 2006, (4): 78–79.
- [13] 毕微, 闫中天, 刘晓红, 等. 维生素 D₃-羟丙基- β -环糊精包合物的制备及性质考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(10): 18–21.
- Bi W, Yan ZT, Liu XH, *et al.* Preparation and characterization of vitamin D₃-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion compound [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2008, 25(10): 18–21.
- [14] 张学农, 苗爱东, 周慧, 等. 维生素 D₃- β 环糊精包合物的理化性质及包合作用研究[J]. 中国药学杂志, 2001, (11): 24–27.
- Zhang XN, Miao AD, Zhou H, *et al.* Study on physicochemical properties and inclusion of vitamin D₃- β -cyclodextrin inclusion compound [J]. Chin Pharm J, 2001, (11): 24–27.
- [15] 赵刚, 胡徽东. β -环糊精包合物制备工艺的研究进展[J]. 解放军药学报, 2001, (6): 39–40.
- Zhao G, Hu WD. Preparation of β -cyclodextrin inclusion complexes [J]. Pharm J Chin PLA, 2001, (6): 39–40.

(责任编辑: 刘 丹)

作者简介



贾东华, 主要研究方向为食品研发生产技术。
E-mail: 378077341@qq.com