

蒙脱石及其制剂质量控制研究进展

安彦, 王卫

天津市药品检验所, 天津 300070

摘要: 蒙脱石是一种层状结构、片状结晶的硅酸盐粘土矿, 对致病菌及毒素有吸附和固定作用, 应用于腹泻等胃肠道疾病。由于其来源于矿物、成分复杂, 质量控制存在难点, 原料及制剂的分析方法有别于其他药物。杂质矿物、粒度和吸附力检查等项目分别表征了蒙脱石的安全性及有效性, 参照国内外质量标准的收载情况, 着重介绍蒙脱石原料及散剂质量控制中上述项目的设立目的、方法特点及研究进展。

关键词: 蒙脱石; 蒙脱石散; 杂质矿物; 粒度; 吸附力; 质量控制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 03-0493-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.033

Research progress on quality control of montmorillonite and preparation

AN Yan, WANG Wei

Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China

Abstract: Montmorillonite is a kind of layered structure and crystalline silicate clay minerals, which has adsorption and immobilization of bacteria and toxins, and is applied to the gastrointestinal diseases such as diarrhea. Because of its complex composition, the quality control is difficult, and the analysis methods of raw materials and preparations are different from other drugs. Montmorillonite of safety and effectiveness of the impurity minerals, particle size, and adsorption force examination project were characterized, referring to domestic and international quality standards that load, focuses on the establishment of montmorillonite and powder of quality control in the project objective, method, characteristics, and research progress.

Key words: montmorillonite; Montmorillonite Power; impurity minerals; particle size; adsorption force; quality control

蒙脱石 (montmorillonite) 又名微晶高岭石, 为膨润土矿中的主要成分, 为双八面体亚族矿物, 因 1847 年研究法国蒙脱里隆 (Montmorillon) 附近的黏土而得名, 由于结构中携带的阳离子不同可呈现黄绿、黄白、灰白或浅红色等色泽。经水洗、研细后的蒙脱石颗粒细小, 在电子显微镜下可见到层状结构、鳞片状的晶体。

蒙脱石的微观形态为硅氧四面体和铝氧八面体组成的双八面体层状结构, 通常被形象地比喻成“三明治”结构, 结构通式为: $(K, Na, Ca, Mg)_y(Al, Mg)_2(Si, Al)_4O_{10}(OH)_2 \cdot xH_2O$, 其中 $(K, Na, Ca, Mg)_y$ 为层间可交换阳离子、 $(Al, Mg)_2$ 为八面体中的阳离子、 $(Si, Al)_4$ 为四面体中的阳离子, 结构中的 Al 和 Mg 对 Si 和 Al 的随机取代造成电荷不平衡, 使其具有带电性和离子交换的特性^[1-2]。

蒙脱石带电性和离子交换特性使其对消化道

内的病毒、病菌及其产生的毒素、气体等有极强的固定、吸附作用, 使后者失去致病作用; 又因鳞片状结构而获得巨大的比表面积, 对消化道黏膜具有很强的覆盖保护能力, 并通过与黏液糖蛋白相互结合, 从而修复、提高黏膜屏障对攻击因子的防御功能, 具有平衡正常菌群和局部止痛作用。

蒙脱石最早由法国博福-益普生公司开发为蒙脱石散, 商品名为思密达[®], 1992 年获准在中国上市, 1999 年该企业生产的蒙脱石原料获准在中国上市, 2000 年博福-益普生 (天津) 制药有限公司在国内获得批准文号开始正式生产并在国内销售。

目前, 在国家食品药品监督管理局 (SFDA) 网站查询, 国内已批准的蒙脱石制剂包括散剂、颗粒剂、分散片及混悬液, 剂型与规格信息见表 1, 其中散剂为最主要剂型, 批准文号数占蒙脱石制剂批准文号总数的 88.6%。

收稿日期: 2016-01-28

作者简介: 安彦, 副主任药师, 研究方向为化学药品检验。Tel: 13302039720 E-mail: 38098493@qq.com

表 1 蒙脱石剂型与药品规格信息
Table 1 Dosage form of montmorillonite and specification information

剂型	规格	生产企业/家	批准文号/个
散剂	3 g/1 g	30	31
颗粒剂	3 g	1	1
分散片	1 g	2	2
混悬液	90 mL : 9 g	1	1

1 蒙脱石的质量控制概况

蒙脱石在进入人体后可直接发挥药效,所以原料药生产及制剂工艺均相对简单;但由于蒙脱石来源于矿物,药物的结构及成分复杂,药物分子具有带电性、吸附及交换作用的特殊性,因此其原料及制剂的质量控制方法极具特点、明显区别于其他药物。目前市场中主流的蒙脱石制剂为散剂,近年来在我国及韩国逐渐开发出蒙脱石混悬液、分散片等剂型,下文将着重介绍蒙脱石原料及散剂质量控制的研究进展。

1.1 国内外质量标准的收载情况

蒙脱石及其散剂的质量标准最初由原研机构法国博福-益普生公司制订,随后我国相继出现数十家蒙脱石原料及制剂生产企业,有多个原料及散剂的质量标准,但主要检验项目及方法均与原研机构标准大同小异,仅在操作步骤上稍有差异。2011年由国家药典委员会发起了对蒙脱石及制剂质量标准的提高修订工作,经天津市药品检验所对国内多家企业的产品进行研究后制订出统一的蒙脱石原料及制剂国家质量标准,其中散剂的质量标准为国家标准 WS1-(X-343)-2004Z-2011。随后,原料、散剂及分散片质量标准被收载入《中国药典》2010年版第二增补本(ChP 2010)^[3],至此国内蒙脱石原料、散剂及分散片均执行《中国药典》统一标准,目前现行质量标准已更新为《中国药典》2015年版二部(ChP 2015),内容与ChP 2010完全一致^[4]。

国外主要药典中,《美国药典》(USP)第38版作为辅料收载了膨润土(斑脱岩、bentonite)、纯化膨润土及膨润土浆质量标准^[5],其中膨润土浆只收载了制法和微生物限度检查;《英国药典》(BP)2015年版只收载膨润土(斑脱岩、bentonite)质量标准,可药用或作为辅料^[6]。尚未见有国外药典收载蒙脱石散的质量标准^[5-7],与中国药典相比上述国

外药典中收入的检验项目均偏重于药用辅料的功能性指标。

现行《中国药典》2015年版二部收载的蒙脱石原料检验项目与方法包括:【性状】、【鉴别】(硅酸盐化学鉴别、X-射线衍射鉴别蒙脱石晶体、铝盐鉴别)、【检查】(酸碱度、氯化物、碳酸盐、水中不溶物、方英石及其他杂质、干燥失重、粒度、膨胀度、吸附力、重金属、砷盐、微生物限度)、【含量测定】(三氧化二铝、二氧化硅)。蒙脱石散剂的检验项目与方法较蒙脱石原料相比未收载氯化物、碳酸盐、水中不溶物、重金属及砷盐检查,增加针对散剂剂型的各项检查和蒙脱石的含量测定。在上述原料及散剂质量标准中方英石及其他杂质、粒度、吸附力的检验极具特殊性,它们分别表征了蒙脱石的安全性、有效性及纯度,同时通过含量测定限度的设置严格控制了蒙脱石分子的结构及组成,在下面章节中将结合现行质量标准对蒙脱石质量控制的关键项目加以综述。

1.2 粒度

蒙脱石散作为止泻剂进入人体胃肠道后,在消化道黏膜上可形成一层保护性覆盖膜,吸附病原微生物,3 g 粒度为 45 μm 的蒙脱石刚好可以覆盖正常成年人的整个胃肠壁。由于粒子的粒径越小,比表面积越大,因此等量的蒙脱石散只要不破坏其内部层状结构,其粒径越小则吸附速度就越快,吸附容量也就越大。现行蒙脱石原料标准以激光粒度法测定粒度分布,而蒙脱石制剂仍沿用手动筛分法对粒度进行检查,仅控制 45 μm 以上的粒子不得超过 1%。由于本品的特殊性质,筛分法测定粒度需借助水流冲击,这一方法自 ChP 2010 第二增补本颁布实施以来已做出相应修订,增加对分散时间、转速的要求,并对冲洗程度做出了较为详细的描述,在一定程度上提升了方法的可操作性。但在实验过程中各企业所采用的冲洗方式差异很大,水流的冲击力度和冲洗时间难以掌控,不能排除实验者带着主观意愿操控冲洗的力度及时间的可能性。同时该项检查所使用的筛网为非药典规格,需特别定制,很多制剂企业反映此类特别定制的筛网个体差异很大,质量难以保障,特别是网边不够紧实,筛分过程中往往有大量粒子从网边漏过;即使获得质量好的筛网,由于是大体积金属材质的器皿恒重困难,温度变化往往影响实验结果。综合上述原因,筛分法中众多不确定因素无法保证实验结果的准确性和重

现性,使粒度检查失去了意义。

《中国药典》2015 年版已采用激光粒度法对蒙脱石原料进行粒度检查,仪器操作简单、重复性好,相对于筛分法具有良好的分辨能力,真实反映了蒙脱石粒度的分布情况。已有文献分别应用马尔文激光粒度仪对蒙脱石及蒙脱石散的粒度进行了研究,结果表明在适当的分散条件下,该方法可明显区分不同企业的蒙脱石粒度差别,达到质量控制的目的^[8-9]。

这里值得思考的是虽然可采用激光粒度法控制蒙脱石制剂的粒度,但这无形中会增加制剂生产企业的成本,而蒙脱石制剂通常是蒙脱石原料与少量辅料混合而成,其中蒙脱石原料约占制剂的 80%~90%,因此建议通过严格控制原料的粒度进而控制制剂的粒度。

1.3 杂质矿物检查

多年来对于蒙脱石的研究表明,提取自膨润土矿的蒙脱石无法避免含有伴生矿物,主要包括方英石、石英、长石及高岭土等,在 ChP 2015 中已采用 X 射线粉末衍射法(XRD)法控制了方英石及其他杂质矿物的相对峰高比,规定方英石的衍射峰高比不得超过 50%,其他杂质的衍射峰高比不得超过 70%^[4]。近年来随着研究的深入,围绕蒙脱石杂质安全性问题仍有大量争议,如:已明确方英石的致癌机制为吸入性致癌,口服是否致癌尚未明确,且方英石与蒙脱石为伴生矿,如果分离会大大增加生产成本,是否有严控的必要性;方英石需严格控制,是否需规定不得检出;方法中除方英石外如何判定其他杂质矿;仅规定单个杂质矿限度而未规定总杂质矿限度,是否能保证蒙脱石散的安全性等。

Chp 2015 中要求方英石及其他杂质矿检查,蒙脱石杂质矿物采用 XRD 法,在衍射角 15~35°内进行测定,这一范围内可检出的主要杂质矿包括方英石、石英(以 α -SiO₂ 表示)和各种长石,峰位(2 θ)、面间距(D)见表 2。目前已有学者通过对采集的 XRD 图谱使用相关分析软件,在对杂质矿含量较高的方英石和石英定性的基础上进行了较为准确的定量分析^[10-11]。

较早期的研究资料已明确地认为,方英石的致癌机制为吸入性致癌,口服进入人体不会被人体吸收。如一味追求“未检出”方英石,生产企业必须修改工艺,势必会大幅增加生产成本,造成不必要的浪费。近年来,随着人们对含“硅”化合物研究的深入,表明方英石进入人体胃肠道后有“减量”

表 2 蒙脱石主要杂质矿物定位

Table 2 Impurity mineral of montmorillonite

2 θ (°)	D/nm	物相
22.0	0.400	方英石
26.6	0.334	石英
20.9	0.426	
26.8~28.0	略	各种长石

的现象,可与胃肠道中的酸性成分形成水溶性硅酸盐,有蓄积在人体内的可能性。另外,方英石属于无定型二氧化硅,结晶度较差,在 XRD 图谱中呈现出很宽的弥散状衍射峰^[12],常常与蒙脱石第二特征峰相互叠加,只要在 XRD 图谱中可检出其含量就已超过 3%,因此应将方英石的限度适度降低。

关于蒙脱石其他杂质的定量问题,很多企业和研究者建议应参照化学药品有关物质检查的方法,规定可检出杂质的个数及杂质总量。但 XRD 图谱有别于 HPLC 或 GC 图谱,一种物相往往由多个衍射峰组成,衍射峰的个数并不代表杂质的个数,常规定量方法并不适用。此外,不同物相的结晶度好坏决定了 XRD 图谱中的峰形,如蒙脱石散的 XRD 图谱中蒙脱石和方英石结晶度较差,峰形较宽呈弥散状;而石英结晶度较好,峰形尖锐,如果仅以峰高比定量石英的检出结果将大大超过其实际含量。药用蒙脱石虽取自天然,但就如同化学药品的“定向合成”,最常见的伴生矿物只有方英石和石英,其他如长石、高岭石等含量很少。高品质的膨润土矿经简单水洗沉淀后即可获得较高的纯度,放置过程也并不会产生新的杂质,可以说方英石和石英的“峰高比”表征了蒙脱石的“纯度”。针对上述结论,建议增加对主要杂质矿物石英的控制。

在蒙脱石杂质中,除了结晶性杂质矿外,还有非晶体杂质,这也是蒙脱石杂质矿物控制的关键,可是目前尚无适宜的检测手段。

1.4 吸附力

吸附力检查是现行质量标准中唯一反映蒙脱石吸附能力的检验项目,吸附力的结果直接反映药品的疗效,多年来该项检查需使用硫酸土的宁作为标志物。但硫酸土的宁属于 A 级有机剧毒物质,在使用的同时会对环境造成污染,操作不慎还可能导致实验人员被毒物污染,存在很大的安全隐患。由于矿产行业多采用亚甲蓝测定膨润土的吸蓝量以表征其纯度,常有报道采用亚甲蓝替代硫酸土的宁

作为吸附力的标志物^[13-14]。但研究发现亚甲蓝与硫酸土的宁分属于有色物质和生物毒性物质，二者相差较大，而亚甲蓝的测定结果精密度较差，难以重复。根据相关研究，蒙脱石能够产生吸附作用是由于蒙脱石结构中铝氧八面体中的 Al^{3+} 被 Mg^{2+} 取代而带上负电荷，其层间可带上 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等离子，这些离子可与其他带正电荷的金属离子进行交换，也能与有机离子（如季铵阳离子、阳离子染料等）发生离子交换反应，蒙脱石与季铵阳离子发生交换反应是不可逆的^[15-16]。吸附力的测定正是基于这一理论，如图1所示。以上理论提示，可寻找无毒或低毒的季铵阳离子替代剧毒的硫酸土的宁作为吸附力测定的标志物^[17-18]，实现绿色检验。

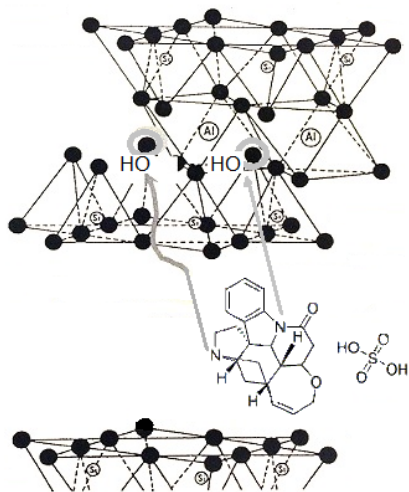


图1 吸附力测定原理

Fig. 1 Determination principle of adsorption

1.5 其他项目

除上述重点分析的项目外，有关蒙脱石质量标准中尚有项目存在争议，如：蒙脱石散为口服固体制剂，其原料药质量标准中已收载重金属及砷盐检查，均采用药典附录收载的经典比色法，制剂质量标准中均未收载重金属及砷盐检查。近年来蒙脱石重金属的检查备受关注，这是由于蒙脱石来源于膨润土矿，必然含有重金属成分，而采挖过程所使用的大型机械设备不可避免的将金属成分带入蒙脱石原料药。有研究表明由于蒙脱石的分子结构极其特殊，使得带有正电荷的金属元素被吸附在其“三明治”结构的层间，简单的提纯工艺并不能将结构中重金属成分除尽，而经典方法仅可测定分子表面的重金属或砷盐，不能反映蒙脱石层间的重金属含

量，因此提出应将蒙脱石消解破坏结构后进行测定重金属；但另有理论认为人体胃肠道的环境不足以使蒙脱石释放出层间所吸附的重金属，只需控制分子表面的重金属即可满足安全性的要求。

再如：国内蒙脱石原料及制剂含量测定均采用低温酸水解后络合滴定的方法测定 Al_2O_3 含量。方法中酸水解过程要耗费大量时间，仅这一个步骤平均就需耗时 12~18 h。在水解过程中还会产生大量酸蒸气，同时要求实验人员具有相当的经验控制好温度，防止强酸溶液飞溅。而在后续步骤中要使用沸腾的稀硫酸溶液及热水溶解并洗涤残渣，整个前处理过程中产生的酸蒸汽对环境、设备及人员均造成污染，甚至有国内企业为此建议取消蒙脱石制剂的 Al_2O_3 含量测定。如果参照国外标准中笑气-原子吸收法（AAS）或电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-AES）方法试验又大大增加了生产企业的试验成本，最终将成本转嫁至患者。

除已被《中国药典》收载的检验项目外，针对药用蒙脱石不同使用方向还建立的很多非药典标准的检验项目，以控制蒙脱石的质量。如：有学者提出采用 X 射线能量色散谱法（EDS）元素指纹图谱可以快速测定金属元素的种类和含量，可对蒙脱石进行高分辨鉴别和质量评价^[19]；针对蒙脱石是具有三维立体结构的分子，其形态、集合状态、微观结构直接影响了它在药学领域的应用，电子显微镜可对蒙脱石的鉴定和应用提供有效的手段^[20]。

2 结语

蒙脱石作为一种矿物成分应用于材料、环境保护、医药等多个领域，对于药用蒙脱石的研究在近年才开始深入，多种分析手段的引入逐渐提高了质量控制水平，增强了其安全性和有效性；但目前在粒度、杂质矿物、吸附力、重金属测定等方面尚存在诸多争议。

从蒙脱石原料及制剂质量控制的角度出发，现阶段应借鉴其他应用领域的实验手段并结合药用领域的特点，针对药品的安全性、有效性等方面进行深入研究，如对蒙脱石 X 射线全谱进行分析，建立更为准确、可行的蒙脱石晶体杂质矿定量方法；建立蒙脱石中非晶体杂质的检测方法；考察蒙脱石重金属体内溶解情况并建立较比色法更为灵敏的定量方法（原子吸收法或电感耦合等离子体质谱法）；通过提升蒙脱石的质量标准，提升产品的可控性，促进相关企业严格筛选原矿，提高工艺水平，

尽可能去除产品中的杂质矿及层间吸附的重金属成分,最大限度地减少有害成分、保障患者用药安全。同时,从绿色检验、检验经济学的角度出发,应及时修订吸附力和 Al_2O_3 含量测定方法,以降低药品检验过程中对环境及实验人员的污染。

参考文献

- [1] 王 维. 对蒙脱石国家标准中杂质检查项目的讨论 [J]. 中国药事, 2012, 26(12): 1343-1347.
- [2] 方颖颖, 郑高利. 蒙脱石作为药物载体的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(8): 956-960.
- [3] 中国药典 [S]. 第二增补本. 2010: 340-343.
- [4] 中国药典 [S]. 二部. 2015: 1452-1455.
- [5] 樊志成, 薛云丽, 李世旭, 等. 蒙脱石在医药中的应用 [J]. 精细与专用化学品, 2007, 15(6): 29-31.
- [6] USP [S]. 38.
- [7] BP [S]. 2015.
- [8] 左志辉, 安 彦, 唐素芳, 等. 研究蒙脱石原料及其散剂的粒度及晶体杂质 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(5): 829-833.
- [9] 马书太. 药用蒙脱石粒度测定方法探讨 [J]. 科学与财富, 2014(3): 309.
- [10] 翟永功, 冯保华, 廖 帆, 等. 药用矿物蒙脱石的 X-射线定向衍射分析 [J]. 中草药, 2003, 34(3): 262-264.
- [11] 黄长高, 李 钢, 郑海辉, 等. 蒙脱石中 $\alpha\text{-SiO}_2$ 的定量分析 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(2): 265-268.
- [12] 陈文波, 迟玉峰, 郑海辉, 等. 药用蒙脱石散杂质相含量的 X 射线衍射全谱定量分析法 [A]//第十届全国 X 射线衍射学术大会暨国际衍射数据中心研讨会论文集 [C]. 长春: 2012.
- [13] 马玉龙, 许梓荣, 尤 萍. 改性蒙脱石吸附亚甲蓝的研究 [J]. 硅酸盐学报, 2004, 32(8): 970-981.
- [14] 许竹梅, 于清民, 钱利民. 亚甲蓝法测定蒙脱石的吸附力 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(8): 1381-1383.
- [15] 冯 波, 章永化, 龚克成. 蒙脱石-有机化合物的相互作用 [J]. 化学通报, 2002, 7: 440-444.
- [16] 胡秀荣, 吕光烈, 陈林深, 等. 天然蒙脱石与细菌相互作用机理的研究 [J]. 药学报, 2002, 37(9): 718-720.
- [17] 戚淑芳, 张 杰, 王 莹. 膨润土阳离子交换容量和交换性阳离子的测定方法研究 [J]. 硅酸盐通报, 2009, 28(1): 208-212.
- [18] 胡秀荣, 吕光烈, 顾建明, 等. 天然膨润土中蒙脱石丰度的定量方法研究 [J]. 矿物学报, 2005, 25(2): 153-156.
- [19] 邹华彬, 阿依古再丽·阿不力米提, 翟 红. 矿物药蒙脱石散 EDS 指纹图谱双指标等级序列个性化模式识别分析及快速质量评价 [J]. 光谱学与光谱分析, 2013, 33(12): 3321-3325.
- [20] 牛超群, 于 淼, 张秋颖, 等. 药用矿物蒙脱石的电子显微镜分析 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(16): 1220-1222.