

单硝酸异山梨酯口腔崩解片的制备及药剂学研究

赵楠¹, 汤真², 王艳萍², 薛万俐² (1. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133000; 2. 中国人民解放军第208医院, 吉林 长春 130062)

摘要 目的: 筛选单硝酸异山梨酯口腔崩解片的处方并考察片剂质量。方法: 采用正交设计法筛选片剂处方, 用 HPLC 法测定片剂的含量。结果: 所得的优化处方为: MCC 与 L-HPC 的比例为 8:2 (32%, 8%), CC-Na 为 3%, 甘露醇为 15%, 乳糖为 31%。所得的片剂在 20 s 内完全崩解, 1 min 释药 80% 以上, 口感良好。结论: 选择合适的辅料, 可以生产出崩解快、口感好, 能够快速起效的口腔崩解片。

关键词 单硝酸异山梨酯; 口腔崩解片; 正交设计

中图分类号: R944.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2007)02-0094-04

Preparation and study of pharmaceuticals of 5-ISMN orally disintegrating tablets

ZHAO Nan¹, TANG Zhen², WANG Yan-ping², XUE Wan-li² (1. The Pharmacy College of Yan Bian University, Yanji 133000, China; 2. No. 208 Hospital of PLA, Changchun, 130062, China)

ABSTRACT Objective: To optimize the formulation of 5-ISMN orally disintegrating tablets, and inspect quality of prepared tablets. **Methods:** The orthogonal design was used and HPLC was used to determine the concentration. **Results:** Besides 5-ISMN, the tablets were composed of croscarmellose sodium 3%, mannite 15%, lactose 31%, MCC/L-HPC ratio was 8:2 (32%, 8%). The prepared tablets disintegrated completely in 20s, dissolved more than 80% in 2 min and tasty fine. **Conclusion:** Choose properly excipients, we can produce orally rapidly-disintegrating tablets of rapidly disintegrating, tasty well and rapid absorption.

KEY WORDS 5-ISMN orally disintegrating tablet; orthogonal design

片剂、胶囊等固体制剂稳定性好, 且应用、贮存、运输、使用方便, 但普遍存在老人、儿童吞咽困难以及起效慢的问题。近年, 一种新型固体制剂——口腔崩解片(简称口崩片), 是指置于口腔内能迅速或立即崩解的一类片剂^[1], 具有无需用水送服、在口腔内迅速崩解或溶解、起效快、生物利用度高等特点, 成为儿童、老人及缺水状况下的理想剂型, 受到广泛关注。多数的崩解片产品在使用者的口腔局部的崩解时间为 5~30 s^[2-4]。

单硝酸异山梨酯(5-ISMN)由德国首先研制并于 1981 年 9 月上市。常用于治疗慢性心绞痛和充血性心力衰竭等, 由于起效缓慢, 不适合于急性心绞痛。为了克服一般片剂崩解较慢的缺点和提高老年患者的服药顺应性, 我们研制了 5-ISMN 口崩片, 并考察了片剂的质量。

1 仪器与材料

1.1 仪器 SPD-10AV 液相色谱仪(日本 Shimadzu), N2000 色谱数据工作站(浙江大学智能信息工

程有限公司), 微量分析天平(上海天平仪器厂), TDP 型单冲压片机(上海第一制药机械厂), 78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂), ZRS-4 智能溶出仪(天津大学无线电厂), CQX25-06 超声清洗器(上海必能信超声有限公司)。

1.2 材料 5-ISMN 原料药(上海新亚药业公司, 批号 050702), 5-ISMN 对照品(山东鲁南欣康药业公司, 批号 051002), 交联羧甲基纤维素钠(CCNa)(北京凤礼精求商贸有限责任公司, 批号 10136320), 微晶纤维素(MCC)、低取代羟丙甲基纤维素(L-HPC)、甘露醇、 α -乳糖、硬酯酸镁均由常熟市辅料有限公司生产, 批号分别为 041002、050908、041102、040904、041004, 甲醇为色谱纯, 水为重蒸馏水。

2 制备工艺及工艺研究

2.1 工艺 将 5-ISMN 原料与辅料按一定比例混合均匀, 过 100 目筛, 采用粉末直接压片法进行压片, 使每片含主药量 20 mg, 片重 200 mg, 片剂硬度控制在 2 kg/m²。

2.2 工艺研究

2.2.1 辅料的选择 为了达到快速崩解, 采用直接

作者简介: 赵楠(1980-), 女, 在读硕士。Tel: (0431)6988187, 13664435296; E-mail: naner_jy@163.com

压片工艺,其技术关键在于选择合适的崩解剂。通过查阅参考文献^[5]和在预实验的基础上,采用 MCC、L-HPC、CCNa 为崩解剂。MCC 遇水后,水分子进入片剂内部,破坏微晶之间的氢键,能促使片剂速崩,并且其可压性好,适于直接压片法;L-HPC 有强的吸湿性,遇水溶胀而不溶解,具有崩解和粘合的双重作用,与 MCC 合用具有很好的崩解作用;CCNa 被称为超级崩解剂,当其含量约为 7.6% 时,片剂孔径分布成最合理的细孔结构,这种细孔结构的总孔隙率达到饱和,它所产生的压力能导致有效的崩解。

从口感、原料易得、价格低廉三方面考虑,认为 α -乳糖不但具有矫味的作用还普遍作为片剂的稀释剂,甘露醇入口甘凉,很好的克服沙砾感,选用这两种辅料作为矫味剂。

2.2.2 通过正交试验研究处方组成 经过多次的预实验结果,确定影响药物溶出的主要因素为辅料的种类与用量。选择上述辅料用量进行正交设计,用崩解时限和 30 s 时的溶出百分率两个指标作为考察指标反映药物在体外的溶出速度,赋予权重值,即崩解时限为 60%,30 s 时的溶出百分率为 40%,计算综合得分。控制片剂的硬度为 2 kg/m²,从而筛选出最佳的处方。采用 L₉(3⁴) 正交设计表,选取主要辅料: MCC 与 L-HPC 的比例(A)、CCNa(B)、甘露醇(C)作为三因素,每一因素选择三水平。结果见表 1、2:

表 1 正交因素水平设计表

水平	因素		
	A(MCC:L-HPC)	B(CCNa,%)	C(甘露醇,%)
1	9:1	0	5
2	8:2	3	10
3	7:3	6	15

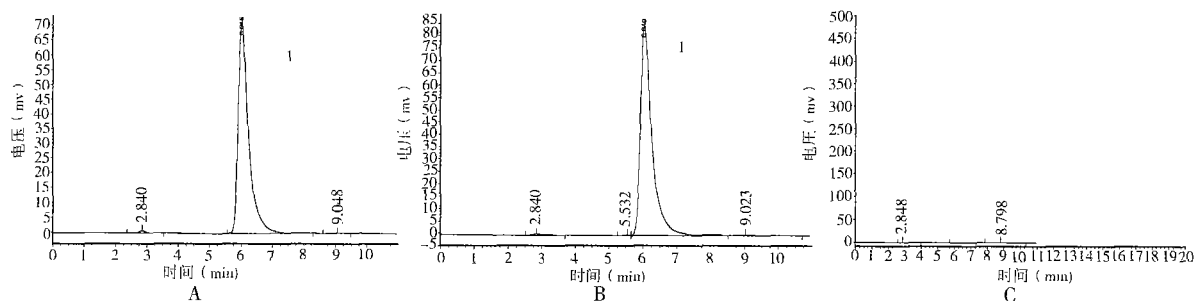


图 1 对照品溶液(A)、样品溶液(B)和空白辅料(C)HPLC 色谱图

1 - 单硝酸异山梨酯(5-ISMN)

由以上图谱可以看出,5-ISMN 的保留时间为 6.04 min,片剂所用的辅料在该保留时间并无干扰。

表 2 以崩解时限和 30 s 时的溶出度为指标的正交表

编号	A	B	C	崩解时限(s)	溶出度 C _{30s} (%)	综合分数
1	1	1	1	16.4	68.06	76.2
2	1	2	2	14.0	76.70	88.1
3	1	3	3	13.3	83.33	93.7
4	2	1	2	15.6	70.69	79.8
5	2	2	3	12.1	80.16	98.9
6	2	3	1	13.8	76.85	89.1
7	3	1	3	27.3	25.52	39.7
8	3	2	1	21.8	30.36	54.7
9	3	3	2	26.0	37.39	46.1
K ₁	258.00			195.70		220.00
K ₂	267.80			245.70		214.00
K ₃	140.50			228.90		232.30
\bar{K}_1	86.00			65.23		73.33
\bar{K}_2	89.27			81.90		71.33
\bar{K}_3	46.83			76.30		77.43
R	42.44			16.67		6.10

表 3 以综合评分为指标的方差分析表

(F_{0.05(2,2)} = 19.00)

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	3 345.29	2	1 672.65	154.26	<0.05
B	375.79	2	187.90	17.33	>0.05
C	58.02	2	29.01	2.68	>0.05
误差	21.69	2	10.85		
总计	7 558.19	8			

从方差分析来看,B 和 C 因素的水平变化对实验结果无显著性影响。综上所述,确定处方为 A₂B₂C₃,即 MCC 与 L-HPC 的比例为 8:2(32%,8%),CCNa 为 3%,甘露醇为 15%,乳糖为 31%。

3 含量测定及其方法学研究

3.1 样品和对照品的高效液相色谱图

3.2 色谱条件 色谱柱 DIAMONSIL C₁₈ 4.6 mm × 250 mm;检测器为紫外检测器;流动相为甲醇和水

(40 : 60);流速 1 mL/min;检测波长 220 nm;柱温为室温;灵敏度 0.001;进样量 20 μ L。

3.3 标准曲线的绘制 精密称取 5-ISMN 对照品 50 mg 置于 100 mL 容量瓶中用流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,得浓度为 0.5 mg/mL 的溶液,用 0.8 μ m 的微孔滤膜过滤。超声振荡 10 min。然后分别精密量取 1、2、3、4、5、6、7 mL 置于 10 mL 容量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,进样 20 μ L。结果表明,5-ISMN 在 50.045 ~ 350.315 μ g/mL 之间线性良好,以对照品浓度为横坐标,峰面积为纵坐标绘制线性回归方程 $Y = 4\ 786.961\ 6X + 19\ 881.576\ 3$,相关系数 $r = 0.999\ 9$ 。

3.4 精密度实验 精密吸取一定浓度的 5-ISMN 对照品溶液,重复进样 5 次,测定其峰面积。测得结果 5-ISMN 峰面积积分值的 $RSD = 0.99\%$,说明仪器精密度良好。

3.5 回收率实验 精密吸取 5-ISMN 对照品高、中、低 3 个浓度的溶液进行测定,回收率分别为 100.6%、98.5%、97.4%, RSD 为 1.97%。

3.6 稳定性实验 将一定浓度的 5-ISMN 样品溶液(批号 050702)在室温下贮存,在此色谱条件下于间隔时间为 0、2、4、6 和 8 h 时重复进样,测得结果 RSD 为 1.63%,说明 5-ISMN 样品溶液在 8 h 时间内稳定性良好。

3.7 重现性实验 精密吸取同一批号的一定浓度的 5-ISMN 样品溶液,重复进样 5 次,测定其峰面积,测得结果 RSD 为 0.76%,表明重现性很好。

3.8 样品的含量测定 按 3.2 色谱条件测定,并由回归方程计算含量。重复测定 3 次,测定 5-ISMN 的含量为 98.6%。

4 药剂学研究

4.1 口崩片与市售普通片崩解时限的比较 5-ISMN 口崩片在 20 s 内全部崩解,而普通片按《中国药典》2005 年版崩解度的检查测定,在 7 min 全部崩解,表明口崩片比普通片崩解迅速。

表 4 在不同时间点的溶出含量 (%)

取样时间点 (min)	普通片	口崩片
0.5	9.24	80.72
1.0	16.85	82.54
1.5	23.20	87.65
2.0	25.17	99.44
4.0	54.90	100.01
8.0	76.03	100.01

4.2 口崩片与市售普通片溶出度的比较 根据溶出度数据比较可知,口崩片明显比市售普通片体外

溶出效果要好,在 2 min 口崩片的累积溶出百分率达到了 99% 以上,而普通市售片的累积溶出百分率在同一时间内只有 25.17%,说明单硝酸异山梨酯用合适的辅料直接压片后可明显地提高其溶出度,表明口崩片崩解和溶出效果显著,达到了设计要求,并为下一步研究单硝酸异山梨酯在体内的吸收情况奠定了一定的基础。

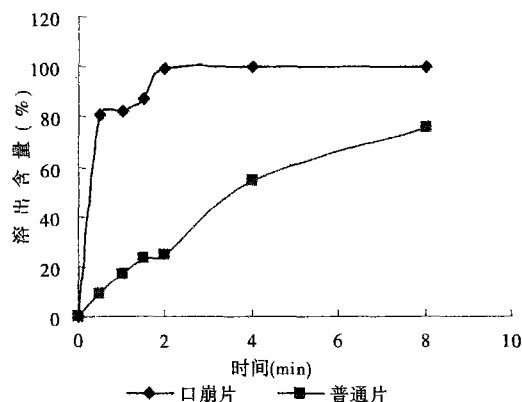


图 2 5-ISMN 口崩片与普通片溶出度比较

4.3 口崩片的含量测定 取口崩片 20 片,研成细粉末,称取相当于一口崩片的量,配成一定浓度,按照前述含量测定方法测定,根据标准曲线法计算其含量。结果:口崩片的含量为标示量 97.15%,市售普通片的含量为标示量的 100.69%。

4.4 口崩片的含量均匀度 取口崩片 10 片分别测定其含量,结果为 94.89%, S (标准差) = 3.7171, $A = 100 - 94.89 = 5.11$, $A + 1.8S = 11.802 < 15.0$ 。表示口崩片的含量均匀度符合规定。

4.5 片重差异 取口崩片 20 片,精密称定总重量,求得平均片重后,再分别称定各片的重量,称得平均片重为 196.66 mg,药典规定重量限度为 $\pm 7.5\%$,20 片中无 1 片超过重量差异限度,说明片重差异合格。

4.6 硬度 取口崩片 10 片分别测定其硬度,分别为 1.9、2.1、2.5、2.5、2.5、2.3、1.9、2.1、2.0、2.5 kg/cm^2 ,结果平均硬度为 2.23 kg/cm^2 ($n = 10$)。

4.7 脆碎度的检查 取口崩片 20 片,精密称重为 4 008.25 mg,放置于四用仪脆碎度检查装置中振荡 4 min,取出重新精密称重为 3 981.03,失重为 0.68% $< 0.8\%$,符合规定。

5 讨论

5.1 辅料对口崩片的影响 制备口崩片的关键在于寻找合适的辅料,以确保压片时流动性好、可压性强、崩解快。目前常用的辅料有:交联羧甲基纤维素钠 (CCNa),交联羧甲基淀粉钠 (CCMS-Na)、交联

聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、微晶纤维素(MCC)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)以及处理琼脂(TAG)等辅料。MCC是目前应用最广的一种辅料,它具有海绵状的多孔结构。受压时,其多孔结构由杂乱无章而成为线性排列,再加之塑性变形,使MCC可压性好,适合于直接压片法,其用量可达80%~90%。由于它的溶胀性能很弱,一般不单独作为崩解剂,往往和其他溶胀性能强的辅料如L-HPC联合应用。据文献报道^[8],100%的MCC片剂置水中12h都不会崩解,这与MCC吸水后膨胀性能较弱有关。但当MCC中加入一定比例的L-HPC后,制备出片剂的崩解性能显著改善。这是由于L-HPC吸水后膨胀度是MCC的10倍的原因。辅料的膨胀性越强,膨胀力越大,制备出片剂的崩解性就越好。可见具有强大膨胀力的L-HPC对片剂的崩解时间的缩短起着决定作用。本片采用MCC与L-HPC为8比2的比例,获得了最短的崩解时间。

5.2 溶出度测定方法的选择^[5] 溶出度是片剂在规定的溶出介质中溶出的速度和程度,是口崩片的生产环节控制的重要指标。由于口崩片的快速释药特性、崩解后产生的不溶性微粒漂浮在介质表面或产生沉降性颗粒易在杯底堆积,在溶出介质中分散不均匀,所以不宜采用常规的转篮装置,故溶出度测定采用浆法,取样点选取单点限度取样,我们选取的是30s时的溶出含量。如果选取一个比较小的转速如25r/min,可以做出溶出过程曲线,但是辅料会在杯底沉聚,所以不宜采用太小的转速。因此我们研制的5-ISMN口崩片溶出度的测定按《中国药典》2005年版溶出度测定第三法测定。

5.3 崩解时限测定方法的选择^[6] 因口崩片的崩解十分迅速,故每次只放1粒药片于1个吊篮中,水为介质,温度为37℃,从药片开始接触介质计时,直至颗粒完全通过筛网,用秒表记下崩解时间。

5.4 沙砾感(口感) 由于口腔崩解片在口腔内崩解成细小的颗粒,不能完全溶解为分子态,使服药者产生沙砾感。因此在制备口腔崩解片时应注意口感问题,提高病人的服药依从性。控制口感的方法是加矫味剂或选择无味的辅料。常用的矫味剂有麦芽糖醇、糖精钠、蛋白糖、蔗糖和薄荷脑等。从廉价易

得考虑,我们选用乳糖作为矫味剂,还兼有稀释剂的作用。而甘露醇在口中完全溶解,口感清凉,无沙砾感,价格低廉,所以我们还选用甘露醇做矫味剂。而前述我们所选的崩解剂也均为无味辅料,所以从这两方面我们得到了口感较好的崩解片。

5.5 压片方法的选择 口腔崩解片的常见制备工艺有粉末直接压片法、冷冻干燥法、喷雾干燥法、湿法制粒压片、包衣颗粒压片等。直接压片法是泛指有效成分和适宜的辅料(包括稀释剂、崩解剂和润滑剂)的混合物不需经过湿颗粒或干颗粒处理过程直接加压而成。其制备工艺简单,成本低廉,适合我国国情,近年来,已成为人们研究的热点。

本试验的口崩片中5-ISMN的剂量为20mg,而我们采用的片剂重量为200mg,主药仅占片重的10%,所以片剂的流动性和可压性均取决于填充剂的性能,而前述选取的辅料MCC、L-HPC、CCNa及乳糖等流动性和可压性均很好,所以我们采用粉末直接压片法。

综上所述,利用国内现有的条件和设备,使用合适的辅料,采用适当的工艺就可以制造出成本低廉,剂型先进的口崩片。

参考文献:

- [1] Klancke J. Dissolution testing of orally disintegrating tablet[J]. *Dissolution Technologies*, 2003,10(2):6.
- [2] Liang C, Chen LH. Fast-dissolving intra oral drug delivery systems [J]. *Expert Opin Ther Patents*, 2001,11(6):981.
- [3] Morita Y, Tsusima Y, Yasu M, et al. Evaluation of disintegration tablets via a novel method utilizing a CCD camera [J]. *Chem Pharm Bull* 2002,50(9):1181.
- [4] Schiermeir S, Schmidt PC. Fast dispersible ibuprofen tablets[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2002,15(3):295.
- [5] 张继稳,李川. 口腔崩解片溶出度的质量控制方法[J]. *药品技术审评论坛*, 2004,2(5):28.
- [6] 陈岚,武新安,张国荣,等. 口腔速崩片的研制[J]. *中国药房*, 2001,12(11):657.
- [7] 陈岚,武新安,张国荣,等. 口腔速崩片的研制与评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2002,22(9):515.
- [8] 罗明生,高惠天. *药剂辅料大全*[M]. 重庆:四川科学技术出版社,1993:643.

收稿日期:2006-11-22

书 讯

《药品法规知识100问》由100个常见的药品管理问题组成,以自问自答的方式阐述《药品管理法》的思想和法律规定,具有较强的科学性和实用性,是一本既便于学习也便于查阅的“袖珍参考书”。全书共71页,定价8.00元,预购者请与本刊编辑部联系。