

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00846

· 技术方法 ·

## 中药口崩片体外崩解时限测定方法的研究

佟 晔<sup>1</sup>, 丁雪鹰<sup>1</sup>, 高 静<sup>1</sup>, 蔡 臻<sup>2</sup>, 高 申<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院药剂科, 上海 200433

**[摘要]** **目的:**对中药口崩片体外崩解时间测定方法进行研究,筛选重现性、分辨率、体内外相关性好的评价方法。**方法:**采用自制和常用方法测定实验样品(空白和中药口崩片)的体外崩解时间,与口腔内崩解时间比较,评价不同方法测定结果的重现性、分辨率、体内外相关性等。**结果:**不同方法测定同一类型口崩片具有不同崩解时间。量筒静态法、崩解仪改良法均有缺陷,测定结果与口腔内崩解时间偏离较大;自制崩解装置能较真实地测试口崩片的崩解性能,测定的崩解时间接近口腔内崩解时间,终点判断明确,重现性、分辨率均优于其他方法,体内外相关性良好。**结论:**自制崩解装置适合测定口崩片(包括中药口崩片)的体外崩解时间,可作为质量控制参考方法。

**[关键词]** 中草药;口腔崩解片;崩解时间;中药分析化学

**[中图分类号]** R 917.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)07-0846-04

### Determination method for *in vitro* disintegrating time of oral disintegrating tablets of Chinese herbal drug

TONG Ye<sup>1</sup>, DING Xue-ying<sup>1</sup>, GAO Jing<sup>1</sup>, CAI Zhen<sup>2</sup>, GAO Shen<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Pharmacy Department, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

**[ABSTRACT]** **Objective:** To develop methods for determining the disintegration time of oral disintegrating tablets (ODTs) of Chinese herbal drug, and to select the evaluation method with good reproducibility, resolving power, and *in vivo* and *in vitro* correlation. **Methods:** Several placebo ODTs and Chinese herbal drug ODTs were prepared. Their *in vitro* disintegration time was determined by self-developed method and routine methods, and the results were compared with the oral disintegration time. The reproducibility, resolving power, and the correlation between *in vivo* and *in vitro* of those methods were evaluated. **Results:** Different determination methods obtained different disintegration results of the same tablet. Graduated cylinder and improved disintegration apparatus both had shortcomings and their determination results were very different from that of the oral disintegration time. Our self-developed disintegration device could better determine the disintegration ability of the ODTs, and the result was closer to the oral disintegration time, with clear end point of disintegration and better reproducibility, resolving power, and the *in vivo* and *in vitro* correlation compared with other methods. **Conclusion:** Our self-developed device is suitable to determine *in vitro* disintegration time of ODTs, and may serve as a reference for quality control of ODTs.

**[KEY WORDS]** Chinese herbal drugs; orally disintegrating tablets; disintegration time; analytical chemistry(TCD)

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(7): 846-849]

口腔崩解片(orally disintegrating tablets, ODTs)系一种在口腔内不需水即能迅速(1 min以内)崩解或溶解的片剂,患者仅需几个吞咽动作即可完成服药过程。近年来国内外对 ODTs 的开发研究发展迅速,有些研究用速崩制剂的设计思想进行中药制剂处方优选,制备吸收快、生物利用度高的速崩中药制剂<sup>[1-2]</sup>。ODTs 是一种特殊剂型,对其质量控制指标崩解时间有严格要求,但目前国内外药典都没有法定的口崩片崩解时间测定方法,这制约了 ODTs 的发展<sup>[3]</sup>。文献中采用的测定方法有溶出仪改良法<sup>[4-5]</sup>、量筒静态法<sup>[6]</sup>、崩解仪

改良法<sup>[6]</sup>、滤纸法<sup>[7]</sup>、CCD Camera 法<sup>[8]</sup>、TabAll 法<sup>[9]</sup>等。本实验以空白和中药口崩片为样品,参考文献<sup>[10]</sup>自行建立了一种新的崩解时间测定方法,并与常用的量筒静态法、崩解仪改良法进行了对比研究,优选出重现性、分辨率、体内外相关性好的口崩片(包括中药口崩片)体外崩解时间测定方法,为制定口崩片的质量标准提供参考。

### 1 材料和方法

1.1 药物和仪器 抗疲劳中药提取物 1、2(自制),微晶纤维

**[收稿日期]** 2009-01-15 **[接受日期]** 2009-03-02

**[作者简介]** 佟 晔, 硕士. E-mail: ty1998\_2000@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81871286, E-mail: ggss99@126.com

素(A)、交联聚乙烯吡咯烷酮(C)(美国国际特品公司),低取代羟丙基纤维素(B)、硬脂酸镁(湖州展望化学药业有限公司),甘露醇(法国罗盖特公司),微粉硅胶(德国瓦克公司),ZP-130 旋转式压片机(上海天和制药机械有限公司),78X-3C 型片剂多用测定仪(上海黄海药检仪器厂),RCZ-6C 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂)。

## 1.2 崩解装置

1.2.1 自制崩解装置<sup>[10]</sup> 如图1所示,将30目筛网B固定于玻璃崩解杯A中,杯中崩解介质C是水,水温为37℃,水面刚刚没过筛网。将口腔崩解片D置于筛网上,口崩片上方是可以对其产生压力的转子E,转子能够带动口崩片转动,压力和转速可调节。将转子放在口崩片上,口崩片刚刚能接触到崩解介质,开始计时,随着转子的转动,口崩片会崩解并分散到筛网下面的崩解介质中,以口崩片完全漏下筛网为崩解完毕。

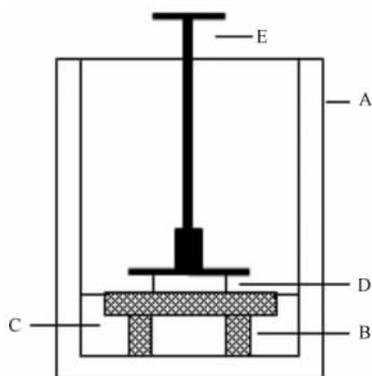


图1 自制崩解装置

Fig 1 Self-developed disintegration device for ODTs

A: Container; B: Screen mesh; C: Medium; D: ODTs; E: Rotary shaft

1.2.2 量筒静态法 将口崩片置于盛有2 ml 水的10 ml 量筒中,水温37℃,采用静态法,观察口崩片至没有崩散现象为崩解完毕。轻摇量筒,将溶液倾倒在30目筛网上,筛网上基本无残留物,可视为沙砾感合格。

1.2.3 崩解仪改良法 在1 000 ml 烧杯中加入150 ml 水,水温保持在37℃。将崩解仪吊篮底部筛网换成30目,吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于金属支架上,调节吊篮位置使其运动至最低处时,吊篮的玻璃管中水量为2 ml。吊篮运动至最低处时将口崩片放入吊篮中,开始计时至口崩片完全崩散并漏出筛网为崩解完毕。

## 1.3 自制崩解装置的参数优化

1.3.1 筛网材料和孔径考察 装置要求口崩片置于筛网上时,药片接触不到崩解介质,当转动的转子压在口崩片上时,药片刚刚能接触到崩解介质,开始吸水崩解,由此严格控制崩解开始的时间,因此筛网材料要有一定的刚性和弹性。经实验,不锈钢筛网与无纺布、铜制筛网相比,具有较好的性能,能满足装置要求,因此采用优质不锈钢筛网。

考察筛网孔径(16、30、60、80目)对体外崩解时间和体内外崩解时间相关性的影响。考察结果表明,16目筛网孔径比

较大,用装置测得的体外崩解时间短于口腔内崩解时间,而且无法判定崩解后颗粒是否符合《口腔崩解片的剂型特点和质量控制会议纪要》(以下简称《纪要》)中规定粒度“应小于分散片的710 μm”。60目与80目筛网孔径比较小,测得的体外崩解时间长于口腔内崩解时间,孔径大小成为控制崩解时间的重要因素,掩盖了由于制剂不同导致崩解时间不同的现象,分辨率低。30目筛网孔径合适,测得的体外崩解时间与口腔内崩解时间相近,体内外相关性高,能分辨不同制剂的崩解时间差异,并且能判定崩解后颗粒是否符合《纪要》中规定粒度“应小于分散片的710 μm”,因此采用30目优质不锈钢筛网比较合适。

1.3.2 转子质量、转速和材料考察 转子的质量和转速是控制体外崩解时间的重要因素,转子对口崩片产生压力,模拟了口腔闭合时上颚对药片的挤压作用,转子带动口崩片缓慢转动,模拟了舌头的轻微搅动。考察转子的质量(10 g、15 g)和转速(1、3、5 r/min)对体外崩解时间的影响。考察结果表明,转子质量为15 g或转速为5 r/min时,口崩片体外崩解速度较快,崩解时间短于口腔内崩解时间。转子转速为1 r/min时,口崩片体外崩解速度较慢,并且由于机器不易控制极低转速,容易导致转速不稳,从而影响实验的重现性。因此优选转子质量10 g、转速3 r/min,该条件下的体外崩解时间与口腔内崩解时间相似,体内外相关性高,重现性好。

转子材料采用玻璃,因为玻璃质量轻,可以满足转子质量小的要求,另外玻璃材质透明,使整个装置采光通透,易于观察口崩片的崩解状态。转子底部材料为薄层橡皮,橡皮能对口崩片产生摩擦力从而带动口崩片转动,另外橡皮不吸水,不会影响口崩片吸水崩解过程。

## 1.4 口腔崩解片的制备

1.4.1 空白口崩片的制备 将定量烘干的崩解剂A和B粉末按等量递加法混合均匀,过60目筛,加入适量硬脂酸镁,混匀后用9 mm 浅凹圆形冲压片,硬度控制在3 kg左右,片质量为202 mg。A/B配比为4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1、10:0,压制7种配比的空白口崩片。

1.4.2 含药口崩片的制备 原辅料均过80目筛,精密称取处方量的抗疲劳中药提取物及复合崩解剂A/B(配比8:2)、崩解剂C、甘露醇等,其中甘露醇为填充剂用来补足片质量,混合均匀,过60目筛,加入适量润滑剂,混匀后用12 mm 浅凹圆形冲压片,硬度控制在3 kg左右,片质量为300 mg。在片质量的10%~40%范围内改变复合崩解剂A/B的用量,选取7个不同用量点,其他成分用量固定不变,形成处方1~7;在片质量的10%~34%范围内改变崩解剂C的用量,选取7个不同用量点,其他成分用量固定不变,形成处方8~14。

## 1.5 口腔崩解片体内外崩解时间测定

1.5.1 口腔内崩解时间测定 选择6位知情同意的健康成人志愿者,年龄为22~28岁,男女各半。测试前用温水漱口,含药期间正常活动,但不能饮水,至药片完全崩解无硬心,吐出测试物,漱口,记录口腔内崩解时间。试验采用盲法设计,每人每次测试一种配方的口崩片,20 min后测试另一种配方的口崩片,直至所有配方的空白和含药口崩片测试完毕。

1.5.2 体外崩解时间测定 采用上述3种崩解方法测定空白口崩片和含药口崩片的体外崩解时间,每种崩解方法各测定6片。

2 结果

2.1 口崩片中 A/B 配比优选 空白口崩片的体内外崩解时间结果见图2。结果表明 A/B 配比为 8:2 或 9:1 时,空白口崩片的体内外崩解时间较短,考虑到配比为 8:2 的 A/B 粉末更容易混匀,将含药口崩片中复合崩解剂 A/B 比例定为 8:2。

2.2 含药口崩片处方优选 抗疲劳复方中药口崩片中崩解剂为复合崩解剂 A/B 时,崩解时间均大于 60 s,因此再与崩解剂 C 联用。筛选崩解剂 A/B 和 C 的用量,崩解时间结果见图3,结果显示 A/B 为 30%、C 为 20% 的抗疲劳复方中药口崩片崩解时间最短。

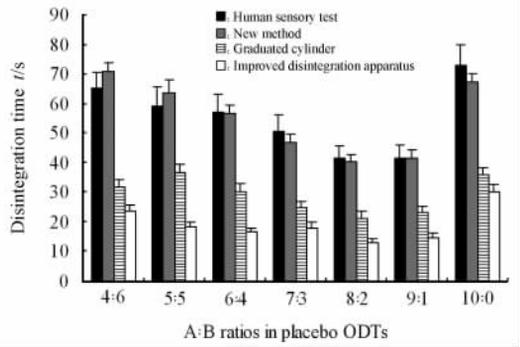


图2 空白口崩片口腔内崩解时间、体外崩解时间  
Fig 2 Disintegration time of placebo ODTs as determined by several methods and human sensory test  
 $n=6, \bar{x} \pm s$

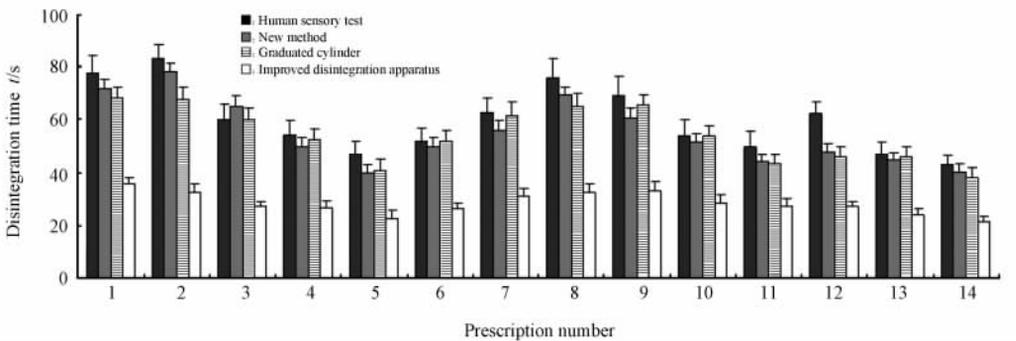


图3 含药口崩片口腔内崩解时间、体外崩解时间  
Fig 3 Disintegration time of Chinese herbal drug ODTs as determined by several methods and human sensory test  
 $n=6, \bar{x} \pm s$

2.3 口崩片的口腔内崩解时间和不同方法测定的体外崩解时间 空白口崩片和含药口崩片的体内外崩解时间结果见图2、3。结果表明,不同方法测定同一类型口崩片具有不同崩解时间。

2.4 自制崩解装置测定口崩片体外崩解时间和口腔内崩解时间的相关性 空白口崩片、含药口崩片的体内外崩解时间相关性结果见图4A、4B。

由图4可知,用自制崩解装置测得的空白和中药口崩片体外崩解时间均与口腔内崩解时间接近(图中拟合方程中x的系数接近1),体内外崩解时间具有良好的相关性。

3 讨论

量筒静态法采用少量崩解介质,静止放置观察崩解状态,该方法较好地模拟了口腔内环境,但已崩散的药粉分散于有限的2 ml 介质中,溶液浑浊会影响观察,从而较难判断崩解终点。量筒静态法测定的崩解时间与口腔内崩解时间有差距,重现性一般(空白和含药口崩片 RSD 在 8% 左右),分辨率一般(不能区分处方之间的差别)。

崩解仪改良法装置简单,容易观察崩解状态,崩解终点明确,但崩解仪中吊篮运动比较剧烈,不能较好地模拟口腔内相对静态的环境。崩解仪改良法测定的崩解时间与口腔

内崩解时间偏离较大,重现性一般(空白口崩片 RSD 在 8% 左右,含药口崩片 RSD 在 10% 左右),分辨率一般(不能区分处方之间的差别)。

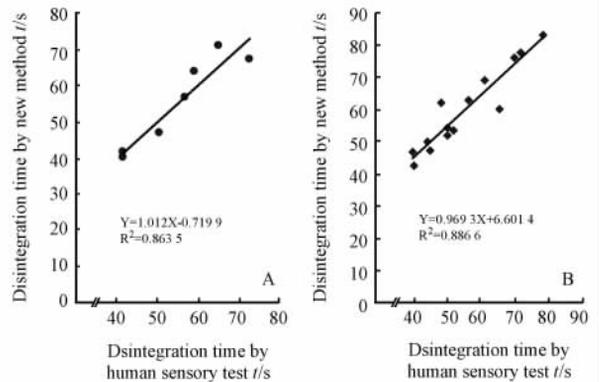


图4 自制崩解装置测定空白口崩片(A)和中药口崩片(B)体外崩解时间和口腔内崩解时间的相关性

Fig 4 Relationship between disintegration time of placebo(A) and Chinese herbal drug(B) ODTs as determined by our method and human sensory test

自制崩解装置能较真实地测试口崩片的崩解性能,装置的转子对口崩片产生压力,模拟了口腔闭合时上颚对药片的挤压作用,转子带动口崩片缓慢转动模拟了舌头的轻微搅动。该装置测定的崩解时间接近口腔内崩解时间,重现性好(空白和含药口崩片 RSD 在 5% 左右),分辨率高(能较好区分不同处方的差别),终点判定明确,是一种较好的测定口崩片体外崩解时间的方法。

本实验曾采用溶出仪改良法和滤纸法测定中药口崩片的体外崩解时间,但没有出现文献中报道的良好结果,原因是中药口崩片质量较大,中药提取物黏性较强,造成结果测定不准确,重现性、相关性差。目前尚没有统一的口崩片体外崩解时间测定方法,其中很重要原因是不能很好地模拟口腔内环境,导致结果重现性差、分辨率低或终点判定不明确。本文中的自制崩解装置能克服其他方法的缺点,较好地模拟口腔内环境,重现性、分辨率、体内外相关性均优于其他方法,适合测定口崩片(尤其是中药口崩片)的体外崩解时间,可作为质量控制参考方法。

#### [参考文献]

- [1] 冯丽莉,胡 杰,黄 华,崔福德.银杏叶提取物掩味方法筛选及口腔崩解片制备[J].沈阳药科大学学报,2005,22:409-412.
- [2] 柯 学,王小琼,平其能.口崩片及其制备技术进展[J].中国药理学杂志,2005,40:801-805.
- [3] 翟光喜,王海刚,凌沛学,张天民.口腔崩解片质量评价与临床

应用研究进展[J].中国新药杂志,2007,16:926-929.

- [4] Que L, Wu W, Cheng X F, Hu T. Evaluation of disintegrating time of rapidly disintegrating tablets by a paddle method[J]. Pharm Dev Technol, 2006, 11: 295-301.
- [5] Sunada H, Bi Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets[J]. Powder Technol, 2002, 122: 188-198.
- [6] 姚方耀,刘 欢,刘 衡,张鹏威,阎 卉,王春龙.口腔崩解片体外崩解评价方法探讨[J].中国药理学杂志,2007,42:276-279.
- [7] Battu S K, Repka M A, Majumdar S, Madhusudan R Y. Formulation and evaluation of rapidly disintegrating fenoverine tablets: effect of superdisintegrants[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33: 1225-1232.
- [8] Morita Y, Tsushima Y, Yasui M, Termoz R, Ajioka J, Takayama K. Evaluation of disintegrating time of rapidly disintegrating tablets via a novel method utilizing a CCD Camera[J]. Chem Pharm Bull, 2002, 50: 1181-1186.
- [9] Shibata Y, Yamamoto Y, Fujii M, Kondoh M, Watanabe Y. A novel method for predicting disintegration time in the mouth of rapidly disintegrating tablet by compaction analysis using TabAll[J]. Chem Pharm Bull, 2004, 52: 1394-1395.
- [10] Narazaki R, Harada T, Takami N, Kato Y, Ohwaki T. A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet [J]. Chem Pharm Bull, 2004, 52: 704-707.

[本文编辑] 尹 茶

## · 消 息 ·

### 第二届心身医学新进展国际论坛征文通知

在 2008 年成功举办首届中美心身医学行为医学与心脑血管疾病国际论坛的基础上,由中国医师协会培训部主办,中国中医科学院广安门医院、中国医护服务网、《医药与保健》杂志编辑部、北京中医药学会等单位承办的“第二届心身医学新进展国际论坛”定于 2009 年 9 月 5~6 日在北京召开。

本次会议主讲嘉宾有美国波士顿大学 David I. Mostofsky, 第 18 届世界心身医学大会主席、日本九州大学久保千春, 世界卫生组织心身医学和精神药理学、加拿大皇后大学 Amarendra N. Singh, 中国中医科学院广安门医院赵志付, 北京大学人民医院胡大一, 首都医科大学宣武医院姜凤英等国内外知名专家。

本次会议与会代表将授予国家级 I 类继续医学教育学分 8 分[项目编号:2009-03-10-106(国)]。

本次会议征集论文, 主要内容包括: 心身医学、行为医学、心脑血管疾病、心理学、精神医学、神经内科、中医脑科、抑郁焦虑、老年学科、交叉学科、相关护理学。要求未在国内外正式刊物上发表。来稿请注明“会议论文”, 文稿一式两份, 请自留底稿, 恕不退稿。大会录用文稿将在会议论文集《第二届心身医学新进展国际论坛论文集》上发表, 优秀论文将在大会上交流。大会将设置优秀论文奖项, 并为获奖者颁发奖金和大会优秀论文证书。稿件请注明作者姓名、单位、邮编、联系电话。截稿日期: 2009 年 8 月 15 日。也欢迎未投稿者参加本次会议。

大会组委会联系方式:

电 话: 010-83266840/67534765

传 真: 010-67538381

E-mail: beijingyihu@yahoo.com.cn(投稿); meeting@bimtdoctor.com(报名)

地 址: 北京市丰台区马家堡东路 2 号 409 室 邮编: 100068

联系人: 王文娟, 张 静

会议详情、进展及网上报名请浏览中国医护服务网 www.bimtdoctor.com