

茶苯海明口溶片的研制及其质量评价

Dimenhydrinate rapid dissolving tablet: preparation and quality evaluation

陈文娅, 刘皋林*

(第二军医大学长征医院药材料, 上海 200003)

[摘要] **目的:**探讨茶苯海明速崩片的制备工艺。**方法:**茶苯海明口崩片的制备、含量测定、采用正交设计法以崩解时限、体外溶出度为指标筛选优化实验、含量均匀度、片重差异、硬度检查、稳定性考察。**结果:**用最小二乘法对光密度 D 与浓度 c 作线性拟合得标准曲线方程: $D=0.022c-0.005, r=0.999$ 。平均回收率为: $(100.19 \pm 0.96)\%$ ($n=3$) 日内 $RSD < 1\%$, 日间 $RSD < 2\%$ 。根据 K 值大小, 找出各因素的最佳水平: $A_1B_1C_1$, 即交联聚乙烯吡咯烷酮(A)5%、甘露醇(B)10%、MCC(C)10% 由 R 值大小可见各因素对溶出度的影响大小依此为: $C > A > B$, 以此处方作为制备 DMH 口崩片的基本实验处方; 随 MCC 的用量的增加而主药的溶出速度减小, 特别是 T_{50} 有较大的差别, 故作为黏合剂和助流剂的 MCC, 本处方选用 10%; 随交联聚乙烯吡咯烷酮的用量的增加而主药的溶出速度减小, 特别是 T_{50} 有较大的差别, 故作为崩解剂的交联聚乙烯吡咯烷酮, 本处方选用 5%。在酸性条件下, 即 pH 值在 1.2~6.8 的范围内, 药物溶出的 T_{50} 基本相同。随着溶出介质的温度增大, 溶出速率略有增加。**结论:**制备的茶苯海明口崩片工艺成熟、质量稳定。

[关键词] 茶苯海明; 口崩片; 工艺学; 制药

[中图分类号] R 976 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2006)05-0564-03

茶苯海明(dimenhydrinate, DMH)^[1]为一种组胺 H_1 受体拮抗剂, 口服后吸收迅速且完全, 15~60 min 起效, 作用可持续 3~6 h, 血浆半衰期 4~6 h, 血浆蛋白结合率较高, 主要在肝脏代谢。主要用其抗晕动症。近年来, 为了提高 DMH 的疗效, 国内外已研制了 DMH 糖胶片^[2]、口含片^[3]、缓释胶囊剂^[4]、注射剂^[5]等。DMH 口腔速崩片(简称口崩片)^[6~9]。口崩片是一种较新的药物剂型, 能快速崩解并溶于唾液等水性介质, 不用水或少量水即可吞服, 这样便于患者特别是老年人, 而且对于在工作时不易获得饮用液体的患者也是非常方便的。本研究考察了茶苯海明口崩片的研制及体外释放特性。

1 材料和方法

1.1 材料 茶苯海明原料药(DMH)(上海淮海制药厂, 批号 040508); 茶苯海明对照品(中国药品生物制品检定所); 交联聚乙烯吡咯烷酮(德国 JRS 公司); 微晶纤维素(MCC)(德国 JRS 公司); 蛋白糖(上海思味特); 甘露醇(德国 JRS 公司)。所有试剂均为分析纯。

1.2 仪器 751G 型分光光度计, 上海分析仪器厂; 紫外扫描仪(Cary 100 Cone UV-Visible Spectrophotometer), 美国 Varin 公司; DP 单冲压机, 宝鸡化工机械厂; TG332A 微量分析天平, 上海天平仪器厂; 78X-2 型片剂四用测定仪, 上海黄海药器厂。

1.3 茶苯海明口崩片的制备 取辅料交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素等和主药茶苯海明原料药, 均过 100 目筛, 加入适量的矫味剂蛋白糖、甘露醇, 混合均匀, 采用直接压片法压片, 剂量为 25 mg, 片剂硬度控制在 2 kg/cm^2 左右。压片使用 7 mm 圆形冲模。

1.4 含量测定方法及其方法学研究

1.4.1 标准曲线 精确称 DMH 对照品取约 25 mg, 置于 50 ml 棕色容量瓶中加入人工唾液(pH=6.8) 稀释至刻度, 得 0.5 mg/ml 的 DMH 储备液。分别吸取储备液 1、2、3、4、5、6 ml 置于 250 ml 容量瓶中, 用人工唾液稀释至刻度, 配制浓度为 2、4、6、8、10、12 $\mu\text{g/ml}$ 系列溶液, 以人工唾液为空白, 在 274 nm 处测定光密度 D 。用最小二乘法对 D 与浓度 c 作线性拟合得标准曲线方程: $D=0.022c-0.005, r=0.999$ 。

1.4.2 回收率实验 精确量取 DMH 适量及处方量辅料, 以人工唾液配成一定浓度的溶液, 测定其光密度 D , 计算其回收率, 平均回收率为: $(100.19 \pm 0.96)\%$ ($n=3$)。

1.4.3 精密度实验 分别取含 4、6、8 $\mu\text{g/ml}$ 主药的溶液, 测定日内 RSD (每隔 2 h 测定, 连续测定 5 次), 日间 RSD (隔 1 d 测定, 连续测定 5 d)。结果日内 RSD 分别为 0.31%、0.27%、0.64%, $RSD < 1\%$, 日间 RSD 分别为 0.37%、1.04%、0.65%, $RSD < 2\%$ 。

1.4.4 样品含量测定 称取一定量的茶苯海明口崩片配成一定浓度的人工唾液的溶液, 在 274 nm 处测定光密度, 按标准曲线计算其含量。

1.4.5 样品含量均匀度 取口崩片 10 片分别测定每片含量。

1.4.6 样品片重差异 取药 20 片, 精密称定, 求得平均片重后, 再分别称定每一片的质量。

1.4.7 样品硬度检查 按 2005 版《中国药典》规定测定口崩片的硬度。

1.4.8 样品稳定性考察 口崩片在室温条件下和 40℃, 湿

[作者简介] 陈文娅, 硕士, 药师。

* Corresponding author. E-mail: Gaolinliu@sina.com

度 75%条件下贮存 3 个月,计算口崩片累积溶出百分率-时间曲线下面积 AUC_{0-2h} 并进行比较。

1.5 体外溶出实验 按《中国药典》2005 版转篮法规定,溶出条件:定时取样 6 ml,用 0.8 μm 微孔滤膜过滤,并补以同温度同样量的溶出介质,滤液分别在 274 nm 波长下测定其光密度,对照标准曲线方程计算出药物浓度并求得溶出百分率。

1.6 处方的筛选优化实验 将影响处方的主要因素:交联聚乙烯吡咯烷酮(A)、甘露醇(B)、MCC (C)作为三因素,每一因素选择三水平(A:5%、10%、15%;B:10%、20%、30%;C:10%、20%、30%),主药含量定为 25 mg/片,为避免片剂大小的改变对药物释放速率快慢的影响,加入一定量的 α -乳糖作稀释剂,使不同处方的片重相同,并观察各交联聚乙烯吡咯烷酮、甘露醇、MCC 含量和溶出转速等因素对口崩片溶出的影响。

2 结果

2.1 正交设计筛选口崩片的处方筛选 以反映处方中的药物的溶出速率和累计溶出百分率作为指标来筛选处方。根据 K 值大小,找出各因素的最佳水平: $A_1B_1C_1$,即 5%交联聚乙烯吡咯烷酮、10%甘露醇、10%MCC。由 R 值大小可见各因素对溶速率的影响大小依次为: $C > A > B$ 。见表 1。以此处方作为制备 DMH 口崩片的基本实验处方,并以人工唾液为介质进行了口崩片与普通片的溶出度比较见图 1。在 2 min 时口崩片即溶出 50%以上,而普通片溶出 5%左右,这为口崩片在口腔内吸收创造了有利条件。

表 1 $L_9(3^4)$ 筛选口崩片处方组成

No.	交联聚乙烯吡咯烷酮(A)	甘露醇(B)	MCC(C)	T_{50} (t/min)
1	1(5%)	1(10%)	1(10%)	0.5
2	1	2(20%)	2(20%)	8.5
3	1	3(30%)	3(30%)	1.9
4	2(10%)	1	2	5.6
5	2	2	3	2.9
6	2	3	1	118.3
7	3(15%)	1	3	3.5
8	3	2	1	12.2
9	3	3	2	1.7
k_1	31 539.23	32 005.74	22 242.84	
k_2	25 557.20	30 747.46	32 704.19	
k_3	31 854.15	26 197.38	34 003.55	
\bar{k}_1	10 513.07	10 668.580	7 414.280	
\bar{k}_2	8 519.067	10 249.153	10 901.397	
\bar{k}_3	10 618.250	8 732.460	11 334.517	
R	2 098.983	1 936.120	3 920.237	

2.2 各因素对口崩片释放度的影响

2.2.1 不同含量的 MCC 对口崩片释放的影响 $A_1B_1C_1$ 处方中其他辅料的量交联聚乙烯吡咯烷酮 10 mg, 蛋白糖 5 mg, 甘露醇 10 mg, 单独改变 MCC 的用量(10%、20%、30%), 结果表明, 随 MCC 的用量的增加而主药的溶出速度

减小, 特别是 T_{50} 有较大的差别(0.5、0.7、2.0 min), 故作为黏合剂和助流剂的 MCC, 本处方选用 10%。

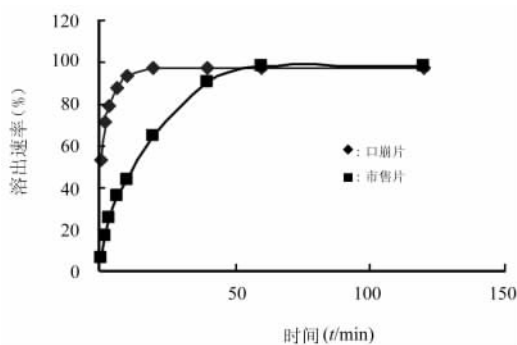


图 1 口崩片与市售片溶出度比较

2.2.2 不同含量交联聚乙烯吡咯烷酮的对口崩片释放的影响 $A_1B_1C_1$ 处方中其他辅料的量 MCC 10 mg, 蛋白糖 5 mg, 甘露醇 10 mg, 单独改变交联聚乙烯吡咯烷酮的用量, 分别为(5%、10%、15%), 结果表明, 随交联聚乙烯吡咯烷酮的用量的增加而主药的溶出速度减小, 特别是 T_{50} 有较大的差别(0.5、1.0、2.5 min)。故作为崩解剂的交联聚乙烯吡咯烷酮, 本处方选用 5%。

2.2.3 转篮转速对体外溶出度的影响 茶苯海明溶出量在各种搅拌速度下均与时间呈线性关系, 并随搅拌速度的加快其释放速率增加。按 $A_1B_1C_1$ 处方制备的口崩片在转篮转速分别 50、100、150 r/min 的溶出条件下, T_{50} 和 AUC_{0-2h} 分别为 3.70、1.50、1.00 min 和 11 613.32、11 998.77、12 754.91。结果表明, 随转速的增大片剂的溶出速度加快。转速设计主要是为了考查口腔运动, 主要是舌运动和唾液流速对药物释放的影响, 说明随搅拌速度的加快其释放速率增加。

2.2.4 溶出介质 pH 值的影响 $A_1B_1C_1$ 处方制备茶苯海明口崩片, 测定其在不同 pH 值溶出介质中的溶出度, pH=1.2 时 $T_{50}=1.5$ min, $AUC_{0-2h}=11 749.03$; pH=5.8 时 $T_{50}=1.1$ min, $AUC_{0-2h}=11 793.62$; pH=6.8 时 $T_{50}=1.5$ min, $AUC_{0-2h}=11 207.12$; pH=7.6 时 $T_{50}=2.3$ min, $AUC_{0-2h}=11 401.77$ 。结果表明, 在酸性条件下, 即 pH 值在 1.2~6.8 的范围内, 药物溶出的 T_{50} 相差不大。

2.2.5 溶出介质温度的影响 本研究选定 25℃、37℃ 两种溶出温度, 转篮速度均为 100 r/min 作为溶出条件, 观察 $A_1B_1C_1$ 处方的溶出速度。在 25℃ 温度介质中的 T_{50} 和 AUC_{0-2h} 分别为 2.1 min 和 10 696.37; 在 37℃ 的介质中 $A_1B_1C_1$ 处方溶出的 T_{50} 和 AUC_{0-2h} 分别为 1.5 min 和 11 746.32。它们的 T_{50} 和 AUC 结果比较说明: 随着溶出介质的温度增大, 溶出速率略有增加。

2.3 口崩片的质量研究

2.3.1 含量测定 口崩片的含量为标示量的 99.39%。

2.3.2 含量均匀度 口崩片 10 片含量(98.53±2.71)% (n=10), A=|100-98.53|=1.47, A+1.8S=6.34<15.0, 表示口溶片的含量均匀度符合 2005 版《中国药典》规定。

2.3.3 片重差异 平均片重为(86.13±3.94) mg, 2005 版《中国药典》规定重量限度为±7.5%, 20 片中无超出重量差异限度, 说明片重差异合格。

2.3.4 硬度检查 硬度检查结果为(2.86±0.48) kg(n=10)。符合 2005 版《中国药典》规定。

2.3.5 稳定性考察 在室温条件下, 0、1、2、3 个月口崩片累积溶出百分率-时间曲线下的面积 AUC_{0-2h} 分别为 10 963.15、10 831.79、10 785.42、10 737.49, 说明体外释放基本相似。在 40℃, 75% 湿度条件下, 0、1、2、3 个月的 AUC_{0-2h} 分别为 11 134.15、10 972.92、10 871.79、10 788.52, 表明释药性能基本未变。在此条件下, 放置到第 3 个月时, 口崩片硬度略有降低, 可能此片剂易吸潮。

3 讨论

通过处方筛选得到的口崩片, 其体外溶出度与普通市售片相比口崩片 T₅₀ 为 0.5 min, 而普通片为 10.8 min, 溶出速率明显提高。初步确定了 DMH 口崩片的工艺及处方组成。MCC、交联聚乙烯吡咯烷酮、转篮转速、温度对口崩片的体外

溶出度影响显著。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国药典委员会. 中国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 445-447.

[2] 邱岳, 庄意冰. 茶苯海明糖胶片的研制[J]. 中国药学杂志, 1998, 33: 313-315.

[3] <http://www.sda.gov.cn/otc3p1/h32.htm> [2005-02-06]

[4] <http://www.china-pharm.com.cn> [2005-02-06]

[5] <http://www.100md.com> [2005-02-06]

[6] 郑肖莹. 药剂学[J]. 老人适用的新口腔剂型——不用水的口腔内速溶解片[J]. 中成药, 1996, 1: 50.

[7] Abdelbary G, Prinderre P, Eouani C, et al. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder [J] Inter J Pharm, 2004, 278: 423-433.

[8] 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: 515-518.

[9] Sunada H, Bi Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tables[J]. Powder Technol, 2002, 122: 188-198.

[收稿日期] 2005-11-03

[修回日期] 2006-02-27

[本文编辑] 尹茶

Effects of epitopes combination and adjuvants on immune responses to anti-Alzheimer disease DNA vaccines in mice

He Y, Sun SH, Chen RW, Guo YJ, He XW, Huang L, Chen ZH, Shi K, Zhu WJ (Department of Medical Genetics, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by neuropathological hallmarks including deposits of the beta-amyloid peptide (AssP). Studies have shown that immunization with Abeta42 peptide reduces both the spatial memory impairments and Alzheimer disease-like neuropathologic changes in Alzheimer disease transgenic mice, but can cause side effect of a cell-mediated autoimmune meningoencephalitis. Recently, some studies showed that DNA vaccination could be used to generate an antibody response to Abeta without the adverse cell-mediated immune effect. In the current study, we generate four DNA vaccine plasmids (pV-GE1, pV-GE2, pV-GE3, and pV-GE4) against Alzheimer disease by separately fusing Abeta epitope sequences (coding for EFGH, DAEFGH, EFGH+EFGH, and EFGH+DAEFGH) with IgG heavy chain coding region of mouse. Meanwhile, the full-length gene Abeta encoding plasmid (pV-Abeta), empty vector (pVAX) and synthetic AssP were also included as control. The sera of BALB/c mice immunized *via* intramuscular with plasmids and peptide were tested by indirect ELISA for auto-AssP immunoreactivity. The results showed that all the DNA vaccine plasmids induced AssP-specific antibodies; moreover pV-GE2 and pV-Abeta constructs elicited higher antibody titers than other constructs ($P<0.05$). To further enhance the immune response, GM-CSF encoding plasmid (pGM-CSF) and purified BCG-DNA were used as molecular adjuvants. BCG-DNA could enhance humoral and cellular immune responses simultaneously and did not alter the phenotype of the immune responses, whereas pGM-CSF showed no obvious effect on immune response. These results suggest that this immunization strategy of using Abeta epitope encoding plasmid plus BCG-DNA adjuvant may serve as the basis for developing anti-Alzheimer disease vaccines.

[Alzheimer Dis Assoc Disord, 2005, 19: 171-177]