

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00558

• 技术方法 •

氢溴酸东莨菪碱口崩片的制备

吕维玲, 胡晋红*, 刘思恒, 李凤前, 朱全刚

第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨氢溴酸东莨菪碱(scopolamine hydrobromide, SH)口崩片制备工艺, 优化口崩片处方。**方法** 将湿法制粒与直接压片法进行比较, 选择合适的制备方法; 以硬度、崩解时间和溶出度为指标, 采用正交设计综合评价法优化 SH 口崩片的处方和制备工艺, 并进行优化后验证实验。**结果** 确定以湿法制粒法制备 SH 口崩片; 优化处方为甘露醇 40%, 微晶纤维素 35%, 乳糖 0, 羧甲基淀粉钠 10%。以此处方制备 SH 口崩片的硬度为 3.8 kg, 崩解时间为 54 s, 溶出度 T_{50} 在 2.5 min 以内。**结论** 该口崩片处方合理, 质量可控。

[关键词] 氢溴酸东莨菪碱; 口崩片; 剂型; 正交试验

[中图分类号] R 943.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)05-0558-03

Preparation of orally disintegrating tablets of scopolamine hydrobromide

LÜ Wei-ling, HU Jin-hong*, LIU Si-heng, LI Feng-qian, ZHU Quan-gang

Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To optimize the formula and the preparation technique of orally disintegrating tablets of scopolamine hydrobromide (SH). **Methods** The wet granule compressing method and the direct compressing method were compared to choose the suitable preparation method. The orthogonal design was used to optimize the formula of SH tablets while taking the hardness, disintegrating time and dissolution rate of the tablets as indices, and the optimization was verified. **Results** The wet granule compressing method was chosen for preparation. The optimized formula was composed of mannitol 40%, MCC 35%, lactose 0, and CMS-Na 10%. And the hardness, disintegrating time and T_{50} of the optimized tablets were 3.8 kg, 54 s, and 2.47 min, respectively. **Conclusion** The obtained formula and preparation technique for orally disintegrating tablets of SH is satisfactory; the quality of the prepared tablets can be well controlled.

[Key words] scopolamine hydrobromide; orally disintegrating tablets; dosage forms; orthogonal test

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(5): 558-560]

氢溴酸东莨菪碱(scopolamine hydrobromide, SH)是一种外周作用较强的抗胆碱药, 能阻断 M 胆碱受体, 对神经系统有抑制作用, 小剂量时主要表现为镇静作用, 大剂量则产生催眠作用。临床上主要用于治疗晕动病、躁狂性精神病、感染性休克、有机磷农药中毒等^[1]。目前临床剂型中仅有片剂和针剂, 作为晕动病用药, 给外出旅行、缺水等条件下及吞咽困难患者给药带来不便。

口腔崩解片^[2-3]能快速崩解并溶于水性介质而释药, 不用水或少量水即可吞服, 便于特殊条件和特殊患者服用, 已成为广泛研究的剂型之一。SH 无嗅无味, 易溶于水, 且制剂规格较小, 适宜开发成口腔崩解片。目前, 国内外尚未见 SH 口腔崩解片的研究。

本实验采用湿法制粒后压片的方法制备 SH 口崩片, 并采用正交设计综合评价法优化片剂的处方与制备工艺。

1 材料

1.1 仪器 TDP 型单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司); SPD-10AVP 型高效液相色谱仪(日本岛津); ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学精密仪器厂); PYCA 型片剂硬度仪(上海黄海药检仪器厂)。

1.2 药品与试剂 SH 原药(杭州和素化学技术有限公司, 含量 $\geq 99\%$, 批号: 20090110); SH 对照品(中国药品生物制品检定所, 含量 $\geq 99\%$, 批号: 1000492200308); 微晶纤维素(MCC, M101, 台湾明台); 羧甲基淀粉钠(CMS-Na, 台湾永日); 甘露醇(上海申美医药开发科技有限公司); 乳糖(荷兰 DOMO); 木糖醇(上海如吉生物科技发展有限公司); 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30、乙酸铵(中国医药集团上海化学试剂有限公司); 甲酸(上海凌峰化学试剂有限公司)。

[收稿日期] 2009-12-24 **[接受日期]** 2010-04-12

[基金项目] 国家科技重大专项课题(2009ZXJ09004-069)。Supported by Major Project of National Science and Technology (2009ZXJ09004-069)。

[作者简介] 吕维玲, 硕士生。E-mail: willing370687@163.com

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81873747, E-mail: hjhong2006@gmail.com

2 方法和结果

2.1 湿法制粒法和直接压片法 根据湿法制粒的特点和药物的性质,对辅料进行筛选。根据预实验结果,选择甘露醇、MCC、乳糖、CMS-Na、木糖醇、微粉硅胶等辅料,分别进行湿法制粒和直接压片法制备 SH 口崩片。

湿法制粒法:精确称取 1 000 片处方量的 SH 0.3 g 与适量甘露醇、MCC、乳糖,过 20 目筛后以等量递加法混匀,加 5% PVP K30 溶液为黏合剂,过 20 目筛制粒,60℃ 烘干 1 h,过 14 目筛整粒,再与适量 CMS-Na、微粉硅胶混匀,压片。SH 口崩片的规格为 0.3 mg/片(参照《中华人民共和国药典》2005 年版 SH 片剂量)。压片使用 5 mm 圆形冲模。

直接压片法:精确称取 1 000 片处方量的 SH 0.3 g,与适量甘露醇、MCC、乳糖、CMS-Na、微粉硅胶混匀,直接压片。口崩片规格与湿法制粒相同。

实验结果表明,虽然湿法制粒比直接压片工序复杂,但是直接压片法粉末休止角为 42°,而湿法制粒粉末休止角为 31°,提示经过湿法制粒过程,粉末流动性得到较大改善;直接压片法制得的 SH 口腔崩解片含量均匀度(A+1.8S)为 11.89,而湿法制粒为 6.18,可见经过湿法制粒多次混合过程含量均匀度比直接压片法好。由于 SH 给药量很少,含量均匀度是一个重要指标。所以确定本实验采用湿法制粒工艺。

2.2 SH 口崩片制备工艺的优化 选择对口崩片质量影响较显著的 4 种辅料为考察对象,采用正交设计优选其用量,每个因素设计 3 个水平,即甘露醇(A,40%、45%、50%),MCC(B,30%、35%、40%),乳糖(C,0、5%、10%)、CMS-Na(D,5%、10%、15%)。

采用多指标综合评价法对试验结果进行判断。根据《中国药典》2010 年版相关规定,选择硬度、崩解时间、溶出度 T_{50} 作为考察指标。

2.2.1 硬度测定 将所得口崩片置片剂硬度仪中测定。

2.2.2 崩解时间测定 使用常规崩解仪时,由于片子崩解过快,不能区分片子间崩解时间的差异。比较常用的几种崩解时间测定方法^[3-4]后,确定采用国家药品审评中心推荐的静态方法^[5],该法测定结果与志愿者口腔内崩解时间基本一致^[4]。为此,自制了相应的实验装置(图 1),测定方法为:将自制筛篮(孔内径 425 μm)放入装有 2 ml 水的试管中,垂直放入(37±0.5)℃ 的水浴中。待试管内外水温平衡后,取本品 1 片置筛篮中,从药片接触水面开始计时,至完全崩解停止计时,并立刻将筛篮提离水面,筛网上应无明显大颗粒留存^[5]。测试 6 片,均符合规定。

2.2.3 溶出度测定 采用 HPLC 法。色谱条件:色谱柱 Hypersil ODS2 C_{18} (200 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为甲醇:乙酸胺溶液(2 mmol/L, pH 3.34)=40:60;流速 1 ml/min;检测波长 210 nm;进样量 20 μl 。

精密称取干燥至恒质量的 SH 对照品适量,以水为溶剂配成浓度为 1、5、10、20、30、40、50 $\mu\text{g/ml}$ 的系列溶液,进样测定。以 SH 浓度 C 对色谱峰面积 A 线性回归,得回归方程为 $A=16\ 211C-1\ 382.2$, $r=0.999\ 8$,表明 SH 浓度在 1~50

$\mu\text{g/ml}$ 时与峰面积呈良好线性关系。日内 RSD 均 <1%,日间 RSD 均 <2%。低、中、高浓度(5、20、50 $\mu\text{g/ml}$)的平均回收率分别为 100.6%、98.7%、99.2%($n=3$)。



图 1 自制口崩片崩解实验装置

Fig 1 Self-developed disintegration device for orally disintegrating tablets

参照《中国药典》2010 年版二部附录 X C 第三法,以 pH 6.8 的 PBS (100 ml) 为溶出介质,转速 50 r/min,温度 (35±0.5)℃。分别于 1、5、10、20、30 min 取样 1 ml (同时补充同温等量介质),用 0.45 μm 微孔滤膜过滤。以 HPLC 法测定,由标准曲线计算药物浓度并求得溶出百分率。

2.2.4 正交试验结果 综合指标的计算参考文献[6]方法进行,计算前需先将各指标进行规格化。对于欲达到最大化的指标(如硬度),其规格化方程为 $d_i = (Y_i - Y_{\min}) / (Y_{\max} - Y_{\min})$ 。对于要进行最小化的指标(如崩解时间、溶出度 T_{50} 等),其规格化方程为 $d_i = (Y_{\max} - Y_i) / (Y_{\max} - Y_{\min})$ 。根据规格化方程计算出各指标的规格化值后,计算综合指标 $D_i = (d_1 d_2 d_3 \cdots d_k) 1/k$,其中 d_i 为各指标对应的规格化值, Y_{\min} 和 Y_{\max} 分别为各指标试验最小值和最大值,各指标的最小值和最大值为:硬度,2.5 kg,4 kg;崩解时间,20 s,270 s;溶出度 T_{50} ,2.0 min,36 min。最大值的依据:当指标值超过最大值时,产品的质量并不能得到显著改善,因此,当某试验的指标值 $\geq Y_{\max}$ 时,将 d_i 设为 1。相反,当某指标值 $\leq Y_{\min}$ 时, d_i 为 0。 D_i 为综合指标拟合值, k 为考察指标的个数。

本实验以硬度、崩解时间、溶出度 T_{50} 为考察指标,按照 $L_9(3^4)$ 正交表安排实验,制备 SH 口崩片,并对 3 个指标进行拟合,作为综合指标进行正交分析,计算结果见表 1 和表 2。

从表 1、表 2 的直观分析和方差分析结果可知,4 个因素对 SH 口崩片质量都有显著性影响,影响大小顺序依次为 $C > D > B > A$ 。最佳试验方案为 $A_1 B_2 C_1 D_2$,即甘露醇 40%,MCC 35%,乳糖 0,CMS-Na 10%。

2.3 验证实验 为验证上述辅料配比和制备工艺的可行性和稳定性,制备 3 批 SH 口崩片,所得片剂均外观光洁,色泽均一。3 批 SH 口崩片的硬度、崩解时间、 T_{50} 分别为 (3.8±0.2) kg、(54.0±1.5) s 和 (2.47±0.25) min,溶出曲线见图 2。参照《中华人民共和国药典》2010 年版二部附录 X E,取本品 10 片,各置 10 ml 量瓶中,加水定容,超声 1 h。冷至室温后,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液进样测定。计算得样品的 A+1.8S 为 5.75,符合含量均匀度要求。

表 1 L₉(3⁴)正交试验设计
Tab 1 Design of L₉(3⁴) orthogonal test

No.	A	B	C	D	Hardness m/kg	Disintegrating time t/s	T ₅₀ t/min	D _i
1	1	1	1	1	2.95	24.2	6.8	0.084 440
2	1	2	2	2	3.68	90.0	10.4	0.142 155
3	1	3	3	3	3.45	154.0	26.0	0.028 810
4	2	1	3	3	2.72	42.4	35.0	0.001 309
5	2	2	2	1	2.80	34.7	6.7	0.054 073
6	2	3	1	2	3.37	47.5	4.8	0.157 896
7	3	1	3	2	3.12	269.7	22.5	0.000 066
8	3	2	1	3	3.43	63.8	21.0	0.075 202
9	3	3	2	1	2.70	55.0	5.6	0.034 175
K ₁	0.085 135	0.028 605	0.105 846	0.057 563				
K ₂	0.071 093	0.090 477	0.059 213	0.100 039				
K ₃	0.036 481	0.073 627	0.027 650	0.035 107				
R	0.048 654	0.061 872	0.078 196	0.064 932				

A: Mannitol; B: MCC(Microcrystalline cellulose); C: Lactose; D: CMS-Na (Carboxymethyl starch sodium)

表 2 方差分析结果

Tab 2 Result of ANOVA analysis

Variant source	SS	ν	MS	F
A	0.003 762	2	0.001 881	12 136.69
B	0.006 139	2	0.003 070	19 803.53
C	0.009 286	2	0.004 643	29 953.46
D	0.006 525	2	0.003 262	21 047.24
SS _E	0.000 000 31	2	0.000 000 155	

A: Mannitol; B: MCC(Microcrystalline cellulose); C: Lactose; D: CMS-Na (carboxymethyl starch soautm). $F_{0.05}(2,2)=19.000$

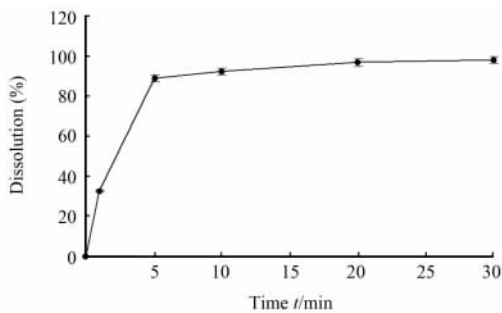


图 2 优化处方溶出曲线

Fig 2 Dissolution curve of optimized formulation

$n=3, \bar{x} \pm s$

3 讨论

口崩片在口腔通过唾液溶解迅速释放药物,口腔黏膜血管丰富,药物被吸收后通过颈内静脉到达心脏随血液循环向全身分布,可避免胃肠道的降解作用和肝脏首过作用,故可提高药物的生物利用度^[7-8],减少局部刺激和不良反应。口崩片兼有速释和服用方便的优点,成为药剂领域中新剂型的研究热点。

在预实验中,对辅料进行优选,因 MCC 分子之间孔径较大,润湿后易于膨胀,故作为崩解剂;甘露醇在口中完全溶解,口感好,作为填充剂;选用硬脂酸镁和微粉硅胶合用,粉末流动性和压片效果较好且能改善裂片现象。口崩片的制备大多采用直接压片法,我们通过比较发现,湿法制粒法制

备的口崩片含量均匀度比直接压片法好,并且经过湿法制粒过程,粉体流动性显著提高,所以本实验采用湿法制粒工艺。口崩片的硬度若过大,影响崩解;过小则影响脆碎度。预实验表明,压片时硬度控制在 2.5~4.5 kg 时,崩解时间和脆碎度适宜。本实验采用正交设计综合评分法对 SH 口崩片的制备工艺进行优化,对影响 SH 口崩片质量的 4 个因素进行了考察,影响大小顺序为 C>D>B>A,其中影响最大的因素 C(乳糖)含量为 0 时,综合指标 D_i 最好,说明乳糖的加入与否对 SH 口崩片的特性有很大影响,加入乳糖后口崩片的硬度、崩解时间、溶出度的综合指标降低,所以采用不添加乳糖方案,确立了 SH 口崩片的处方组成,即甘露醇 40%,MCC 35%,乳糖 0,CMS-Na 10%。

对最优处方进行验证实验,结果 SH 口崩片外观光洁,色泽均一,含量均匀,硬度约为 3.8 kg,崩解时间在 1 min 以内,溶出度 T₅₀ 在 2.5 min 以内,实验优化结果为工业生产提供了可行的条件。

[参考文献]

- [1] 王 晶,王晓黎,郭俊生. 氢溴酸东莨菪碱微乳的组成对其制备的影响[J]. 中国医药工业杂志,2009,40:275-279.
- [2] 马 丽,王从品,朱星光,盛小英. 苯磺酸左旋氨氯地平口崩片的制备及质量控制[J]. 中国医药工业杂志,2009,40:502-516.
- [3] Kuno Y, Kojima M, Ando S, Nakagami H. Effect of preparation method on properties of orally disintegrating tablets made by phase transition[J]. Int J Pharm, 2008, 355: 87-92.
- [4] 周定君,徐秀卉,陆振宇. 多潘立酮口腔崩解片崩解时限检查方法探讨[J]. 药学进展, 2006, 30: 371-373.
- [5] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 口腔崩解片的剂型特点和质量控制会议纪要[EB/OL]. [2003-09-25]. <http://www.cde.org.cn>
- [6] 胡容峰,朱家璧,彭代银,汤继辉,周 安. 综合评分法优化复方丹参口腔速溶片制剂处方[J]. 中国中药杂志, 2006, 31: 380-382.
- [7] 来小丹,刘松青,林 彩,贺红军,胡 斌. 口腔崩解片的研究进展[J]. 中国药业, 2009, 18: 78-79.
- [8] 张建春,蒋雪涛,邓明德,陈鼎继. 口腔速释给药系统研究进展[J]. 解放军药学学报, 2000, 16: 206-232.

[本文编辑] 尹 茶