

• 工业药学 •

口腔粘膜贴片的初步研究

信谊药厂(上海) 倪 宏 李励峰 周明慧 陆小敏

某些药物通过口腔粘膜给药可以迅速达到血药治疗浓度, 避开肝脏首过作用, 用作局部治疗时剂量小, 副作用少, 维持药效时间长, 又便于中止给药。粘膜粘附制剂技术研究的关键之一是选择合适的基质, 要求该基质形态变化适宜, 对粘膜有较强的粘着力, 无刺激和能控制药物溶出等^[1]。本文将讨论某些材料在制作贴片时的一些特性。

实验与结果

一、实验材料

聚羧乙烯(CVP934), 羟丙基甲基纤维素(HPMC), 甲基纤维素 M450 (MC), 羧

甲基纤维素钠(药用特高粘度)(SCMC), 乙基纤维素(EC), 海藻酸钠(粘度, 1%水溶液340厘泊)(SA)。

二、实验方法与结果

1. 形态变化试验^[2] 将各种材料粉碎分别混和1%硬脂酸镁直接压成直径6.5 mm厚2 mm的贴片, 然后置于含1%琼脂的培养皿中, 37℃恒温, 定时观察膨胀性和形态保持性。结果见表1。

将各种材料按实验要求配比混合, 同上述方法压片, 进行形态变化试验, 比较各材料与CVP不同比例配伍后直径增长的变化。结果见表2。

表1 各材料制成基质片的形态变化(n=4)

* 材 料 时 间(小时)	CVP		HPMC		MC		SCMC		EC		SA	
	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F
1	26.2	-	17.0	-	9.2	-	8.6	+	3.1	-	31.7	+
3	40.0	-	17.3	-	11.2	+	10.1	+	4.6	-	54.6	+
6	57.0	-	17.9	-	18.5	+	13.2	+	11.7	-	84.0	+
10	76.4	-	38.5	-	20.0	+	16.9	+	19.1	-	129.5	++
22	146.2	-	54.8	-	31.4	+	26.2	+	30.7	-		+++

* D: 直径增长率(%) F: 形态保持性 - : 片形完整 + : 边缘部份溶解 ++ : 大部分溶解 +++ : 溶解

表2 CVP与各材料配伍的直径增长率(%) (n=4)

配 比 时 间(小时)	组 成	CVP/HPMC				CVP/MC			CVP/SCMC				CVP/EC		CVP/SA		
		1/3	1/1	3/1	1/3	1/1	3/1	1/3	1/1	3/1	1/3	1/1	3/1	1/3	1/1	3/1	
1		4.6	4.5	4.6	3.1	3.1	5.1	4.3	3.1	4.6	1.2	1.2	6.2	4.6	4.6	9.2	
3		7.7	7.7	23.1	6.2	6.2	14.7	9.2	7.7	18.5	1.5	11.5	16.9	13.9	11.4	32.3	
6		13.9	15.4	44.6	10.8	16.9	29.2	15.4	18.5	44.6	4.6	21.5	32.3	53.9	55.4	87.7	
10		20.0	21.5	70.2	15.4	20.0	48.0	36.0	38.5	81.7	0.8	23.1	51.1	113.9*	109.9	126.2	
22		20.2	32.3	116.9	32.2	43.1	87.7	96.3	73.9	152.3	29.2	52.3	108.3	116.9*	186.2	207.7	

* 部分溶解

2. 粘着力试验^[1] 将贴片放于二块橡皮之间, 用少许水湿润, 外加100 g力, 30秒

钟后用测力器测出粘着力。结果见表3。

表3 各种贴片的粘着力(kg/cm²)(n=5)

材 料 组成配比	CVP	CVP/HPMC	CVP/MC	CVP/SCMC	CVP/EC	CVP/SA
0/1	2.9	0.2	0.2	0.5	0	0.2
1/3		2.0	2.2	1.4	0.1	2.0
1/1		2.5	2.0	1.9	1.8	2.3
3/1		2.9	2.9	2.9	2.9	2.8

3. 粘膜刺激试验和口腔粘附试验

将三种CVP/SCMC基质片(配比为1/3、1/1、3/1)分别置于兔唇粘膜, 30分钟后取出观察刺激情况, 结果发现CVP/SCMC配比为1/1和3/1的片子组发生粘膜脱落和红肿, 而1/3的片子组无刺激现象。

将CVP/SCMC基质片(配比为1/3)置于5个健康人口腔唇颊部, 观察粘附情况, 结果表明粘附时间为8—20小时, 平均14小时, 片子在唇颊部逐渐溶解尽, 无显著异物感。试验中自由饮水、饮食。

4. 药物溶出试验 取CVD 1.5 g、HDMC 7.8 g、硝酸甘油(10%) 5 g、硬脂酸镁0.2 g混和压片, 片重40 mg, 含硝酸甘油2 mg。取1片照转兰法(100 ml水为介质, 50 rpm)进行溶出试验, 定时取样, 将取样液加入碱水解, 再加显色剂, 用紫外分光法测定溶出量^[3]。结果见图1。

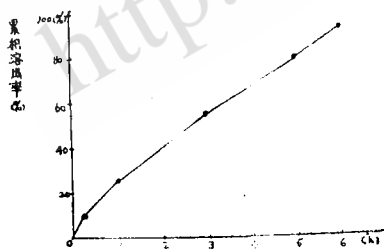


图1

讨论和小结

一、形态变化试验可以间接而又直观地

了解各种材料制成片剂后在粘膜给药时的变化, 通常认为形态完整, 溶解缓慢的片剂可在粘膜处有较长时间的停留和给药。试验结果可见CVP、HPMC和EC能保持片形完整, 但CVP片体积膨胀特别大, 在体内异物感强, 也容易破碎; MC和SCMC片部分溶解, SA片溶解最快, 提示在体内停留时间较短。其他材料与CVP配伍可以降低CVP的膨胀性, 降低的程度为HPMC>MC>EC>SCMC>SA(22小时), 片剂的膨胀性又随CVP含量增高而变大, 超过1/2量时变化更为突出。

二、粘着力是维持制剂在粘膜处发挥药效的重要因素, 测定粘着力的方法有多种, 结果也不尽相同^[1,4,5,6,7], 目前尚未有一种能与体内相符的测试方法。本法测试结果可见CVP粘着力最强, EC无粘着力, 其余材料居中, 差别不太显著。其他材料与CVP配伍可以不同程度地降低其粘着力。

三、刺激试验表明CVP在片中含量不宜超过1/2, 与文献报道相符^[8]。通过各种材料配伍可以制得无刺激、有足够粘着力和长时间固定在粘膜释药的片剂。体内试验发现片剂滞留时间长短相差较大, 与放置的部位有关, 放在牙龈外侧时间最长, 颊部较短, 此外与饮水和饮食也有关系。

四、CVP与HPMC配伍制成的硝酸甘油贴片可以使硝酸甘油缓慢而均匀地溶出。试验中还发现配方中CVP含量越高, 药物

溶出越慢,其他配伍的材料溶解性越大,药物溶出则越快,故可根据各种材料的特性来调节药物的溶出度。

参 考 文 献

[1] 日本公开特许公报 昭54—41320

[2] 日本公开特许公报 昭55—118414

[3] Л. Н. Ивахненко: Фармация 1976; 25(5):79

[4] 日本公开特许公报 昭55—62012

[5] Smart J D et al: J. Pharm. Pharmacol. 1984; 36(5):295

[6] Masami Ishida et al: Chem. Pharm. Bull. 1981; 29(3):810

[7] 日本公开特许公报 昭60—215622

[8] GB 2042888

Study on Preparing Technique of Tablets for Oral Mucosal Administration

Ni Hong Li Lifong Zhou Minghui Lu Xiaomin

(SINE Laboratory, Shanghai)

Abstract

Carbopol, Hydroxypropylmethylcellulose, CMCNa, Ethylcellulose and Sodium alginate were studied as materials for making buccal tablets. Carbopol with high expansin, high adhesiveness and good form-retaining property is suitable for making tablets for oral mucosal administration with no irritation to mucus, remaining in the oral cavity for 20 hrs, and releasing nitroglycerin slowly and evenly.