

盐酸昂丹司琼口腔崩解片的研制

翟剑峰¹, 陈良军², 王文喜³ (1. 浙江万马药业有限公司, 浙江 杭州 310011; 2. 浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 浙江 金华 321016; 3. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014)

摘要:目的 研究盐酸昂丹司琼口腔崩解片的最佳处方和制备工艺。方法 选用微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素作为崩解剂, 通过湿法制粒压片制备, 以体外崩解时间为指标, 正交设计优化处方, 并测定体外和人体口腔内的崩解时间及体外溶出度等质量评价指标。结果 优选处方的口腔崩解片的体外崩解时间为 19.13 ± 1.24 s, 人体口腔内的崩解时间为 49.78 ± 1.86 s, 体外释放非常迅速, 2min 之内释放 80%。结论 本研究所得的处方和工艺可以制备性能优良的昂丹司琼口腔崩解片。
关键词: 昂丹司琼; 口腔崩解片; 正交设计

Preparation of ondansetron hydrochloride orally disintegrating tablets

ZHAI Jian-feng¹, CHEN Liang-jun², WANG Wen-xi³ ((1. Zhejiang Wanma Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310011, China; 2. Zhejiang Jinhua Conba Bio-phar Co., Ltd, Jinhua 321016, China; 3. College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop the optimal formula and preparation for ondansetron hydrochloride orally disintegrating tablets. **METHOD** Microcrystalline cellulose and low-substituted hydroxypropylcellulose are employed as disintegrants. The tablets are prepared by wet process compression method, and the optimal formula is obtained by orthogonal test according to disintegrating time in vitro. The properties of the tablets, such as disintegrating time both in vitro also in mouth and the release profile, are determined. **RESULTS** The tablets prepared by the optimal formula disintegrated within 19.13 ± 1.24 seconds in vitro, while 49.78 ± 1.86 seconds in mouth. Ondansetron in the tablets is released so quickly that it arrives 80% within 2 minutes. **CONCLUSION** The preparation and formula presented in the paper brings a promising future in orally disintegrating tablets with pretty properties.

KEY WORDS: ondansetron; orally disintegrating tablets; orthogonal design

盐酸昂丹司琼是一种新型高效的 5-HT₃ 受体阻断剂, 具有良好的镇吐作用, 而无锥体外系不良反应, 目前在临床上广泛用于治疗化疗、放疗及手术引起的呕吐^[1]。但目前临床使用的剂型主要为注射剂、片剂和胶囊剂, 注射剂使用不便, 带来疼痛, 病人顺应性差, 而片剂和胶囊等口服剂型需用大量的水, 这对想呕吐的病人显然是不太适合。葛兰素-威康公司率先将其制成了口腔崩解片, 大大提高了病人的顺应性, 但是由于该公司采用的是冷冻干燥技术, 生产周期长, 成本高, 且制得的片子易碎。本研究对湿法制粒压片工艺制备口腔崩解片进行了初步探索, 得到了性能优良的昂丹司琼口腔崩解片。

1 实验材料

1.1 药品和试剂

盐酸昂丹司琼(西南合成制药厂); 山梨醇(上海政翔化

学试剂研究所); 碳酸氢钠(杭州高晶精细化工有限公司); 柠檬酸(杭州高晶精细化工有限公司); 微晶纤维素(MCC)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)均由湖州展望药业有限公司提供, 其它试剂皆为分析纯。

1.2 仪器

AR-1140 型电子分析天平(美国 Ohaus 公司); ZDY8-重型压片机(远东医药器械有限公司); ZB-1C 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂); ZRS-8G 智能溶出仪(天津大学无线电厂); YPJ-200B 片剂硬度计(上海黄海药检仪器厂); FT-2000 片剂脆碎度检查仪(天津大学无线电厂); Helio γ 紫外可见分光光度计(英国 Unicam 公司)。

2 方法与结果

2.1 口腔崩解片的制备

称取处方量的盐酸昂丹司琼、山梨醇、碳酸氢钠和加入

通讯作者: 王文喜(1977.11 -) 男, 硕士, 主要从事新型药物传递技术的研究。电话: 0571-88320776, E-mail: pharmacy@zjut.edu.cn

3/4 处方量的 MCC、L-HPC，混合均匀，加入定量处方浓度的 PVP 乙醇溶液，制湿颗粒，在 55℃ 烘箱干燥后，整粒，加入柠檬酸、阿司巴坦、硬脂酸镁及剩余的 MCC 和 L-HPC。混合均匀后压片，片重 0.2g，硬度为 3.0kg。

2.2 正交设计优选处方

根据单因素考察的结果和文献，取对体外崩解有较大影响的三个因素作为考察对象：MCC 和 L-HPC 比例、PVP 的浓度及 NaHCO₃ 的用量，各取三个水平（见表 1），按 L₉（3⁴）正交表作正交试验，以体外崩解时间作为指标，确定最佳处方。结果分析见表 2，从表 2 中可看出 A 因素对崩解速度影响最大，B 因素次之，最佳处方为 A₃B₁C₃，以下对该处方制备的片剂进行质量评价。

表 1 处方因素水平表

Tab 1 Level table of prescription factors

	A(MCC:L-HPC)	BPVP 浓度	NaHCO ₃ 用量
1	2: 1	2%	15%
2	3: 5: 3	5%	20%
3	5: 1	8%	25%

表 2 正交试验安排和结果分析

Tab 2 Design of orthogonal test and analyse of results

试验号	AMCC: L-HPC	BPVP 浓度	CNaHCO ₃ 用量	崩解时间(s)
1	2: 1	2%	15%	44.5
2	3.5: 1	2%	20%	27.2
3	5: 1	2%	25%	19.2
4	2: 1	5%	20%	52.3
5	3.5: 1	5%	25%	36.4
6	5: 1	5%	15%	24.5
7	2: 1	8%	25%	55.3
8	3.5: 1	8%	15%	47.2
9	5: 1	8%	20%	35.4
K ₁	50.7	30.3	38.8	
K ₂	36.9	37.7	38.3	
K ₃	26.4	46.0	37.0	
R	24.3	15.7	1.8	

2.3 脆碎度测定

按照药典附录方法，取新制药片 33 片，去除粉尘后精密称重，置于片剂脆碎度检查仪的圆筒中，转动 100 次，取出观察碎裂片情况，并去除粉尘，精密称重，计算片重损失率。结果发现片剂依然完好，无断裂、龟裂及粉碎现象，片子失重 0.42%，符合药典规定。

2.4 体外崩解时间

参考文献^[2]，采用自制崩解装置（见图 1），将药片置于吊篮中，放于 900mL、37℃ 的蒸馏水中，搅拌桨的转速为 50rpm，吊篮底部为 10 目不锈钢筛网。从吊篮进入液面开始计时，用秒表测定颗粒完全通过筛网的时间即为崩解时间。

测定 6 片，其崩解时间为 19.13 ± 1.24s，说明体外崩解性能优良。

2.5 人体口腔内崩解时间

选 6 名健康志愿者，将药片置于舌面（舌面不动），用秒表记录片剂完全崩解的时间。结果表明 6 名志愿者口腔内的崩解时间为 49.78 ± 1.86s，且口感良好无明显的砂砾感。

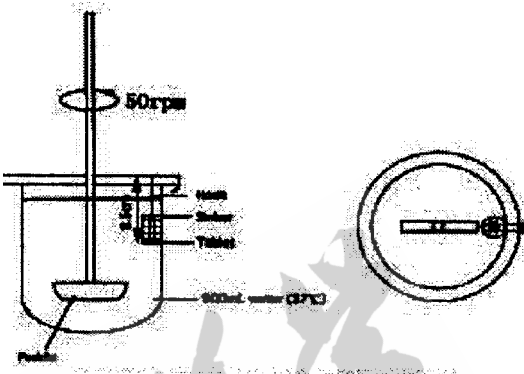


图 1 体外崩解装置示意图

Fig 1 Schematic view of disintegration apparatus

2.6 溶出曲线

2.6.1 昂丹司琼标准曲线的绘制

精密称取盐酸昂丹司琼 0.6g 于 100mL 容量瓶，加 0.1 mol · L⁻¹ 的盐酸至刻度，待其完全溶解，用移液管分别准确的移取 0.1、0.3、0.5、0.75、1.0、1.25mL 于 100mL 容量瓶中，加 0.1mol · L⁻¹ 的盐酸至刻度，混合均匀，在 311nm 处测定吸光度，以吸光度对浓度作图，求得回归方程为 A = 25.709C - 0.1482 (r = 0.9996)。

2.6.2 溶出度测定

采用药典浆法，用 0.1 mol · L⁻¹ 盐酸作为释放介质，转速为 100rpm。取药片 6 片分别称重后，投入溶出杯，分别于 2、5、10、20、30、45min 取出溶出介质 10mL（同时补加等体积的空白介质），迅速过滤，取续滤液测其吸光度，代入标准曲线方程求得浓度，计算累积释放度，该片的体外释放非常迅速，2min 之内就能释放 80%，说明该制剂具有较强的速释作用。

3 讨论

口腔崩解片是指在口腔内可以快速崩解、分散或溶解于唾液中的片剂，是近年来国外迅速发展起来的新型固体制剂，我国于 2002 年正式确定将其作为新剂型进行新药申报。与普通的固体口服制剂相比，其具有吸收快，生物利用度高，服用方便等优点，尤其适合于取水不方便的地方（如出游旅行）和难于吞咽的病人（如老人和小孩等）^[3]。常见的制备工艺主要有冷冻干燥技术、固态溶液技术、闪流（flashflow）技术、喷雾干燥技术和直接压片工艺^[4]。在 FDA 批准上市的口腔速崩制剂中，采用的方法主要是冷冻干燥法（Zydis 法）和直接压片法。直接压片法虽操作简单，但对生产设备和辅料要求较高，其他制备方法都涉及许多专利问题。本研究尝试了湿法制粒压片工艺，采用崩解性能良好的高效崩解剂和适宜填充剂，取得了令人满意的结果。

口腔崩解片的处方组成主要有填充剂、崩解剂、矫味剂、粘合剂等,其中崩解剂的选择最为关键。本研究采用了 MCC 和 L-HPC 的混合物作为崩解剂,取得了较好的崩解效果,因为 MCC 为优良的填充剂和崩解剂,亲水性强,水分子易进入片剂内部破坏微晶之间的氢键,使片剂迅速崩解,但溶胀性差;而 L-HPC 吸水溶胀性强,两者合用往往能取得较好的崩解效果^[5]。另外本研究还采用了少量碳酸氢钠和柠檬酸作为泡腾崩解剂,以提高崩解效果并改善口味。

参考文献

[1] 李龙芸,张力,崔朝勃. 恩丹西酮防治肿瘤化疗诱发的恶心及

呕吐[J]. 中国新药杂志,2000,9(4):263.

[2] Hisakadzu S, Yunxia B. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets[J]. Powder Technology, 2002, 122(3):188.

[3] Srikonda V. S., Janaki R. N., Joseph A. N. Recent technological advances in oral drug delivery. [J] PSTT, 2000, 3(4):138.

[4] 张建春,蒋雪涛,邓明德等. 口腔速释给药系统研究进展[J]. 解放军药学学报,2000,16(4):206.

[5] 贺建昌,张建春,蒋雪涛. 新型口服固体速释制剂——口腔速崩片[J]. 药学实践杂志,2000,18(3):151.

收稿日期:2004-07-18