

对乙酰氨基酚口腔崩解片的研制

李晓芳,金描真,欧少英,唐海明*,林亚理* (广东药学院药剂教研室,广东 广州 510006)

摘要:目的 以对乙酰氨基酚(扑热息痛)为模型药物制备新型口服速释剂型口腔崩解片。方法 以崩解时间为指标,采用正交试验筛选片剂的处方组成,并优化制备工艺。结果 以 MCC/L-HPC 50:15 作为崩解剂,部分制粒压片工艺制得的扑热息痛口腔崩解片,体外平均崩解时间为 35s,置于口腔 40s 内可崩解,无砂砾感,片剂体外溶出度 1min 可达 95%。结论 扑热息痛口腔崩解片于口腔内可迅速崩解,制备工艺简单可行,有效地改善了药物粉末的流动性,适宜于大生产。

作者简介:李晓芳(1973-),女,硕士,讲师,主要从事新制剂与新剂型研究, Tel: (020) 39352117, E-mail: lxf9002@sina.com
* 广东药学院 2003 届药学专业毕业生

Study of acetam inophen orally disintegrating tablet

LI Xiao-fang, JIN Miao-zhen, OU Shao-ying, TANG Hai-ming*, LIN Ya-li† (Department of Pharmacy, Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou 510224, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a novel rapidly release oral solid dosage form orally disintegrating tablet using acetam inophen as the model drug. **METHODS** The formulation of orally disintegrating tablet was optimized by orthogonal test, and the process of preparation was also optimized. **RESULT** The mixture of microcrystalline cellulose (MCC) and low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) (ratio 50:15) were chosen as disintegrants and the paracetamol orally disintegrating tablets were compressed by partly granulating method. The mean time for complete disintegration was 35 seconds and the disintegration time in oral cavity was within 40 seconds without any residuary rough granules. The in vitro dissolution test indicated that 95% of acetam inophen dissolved in 1 minute from the orally disintegrating tablet. **CONCLUSION** The prepared paracetamol orally disintegrating tablet can disintegrate rapidly in oral cavity without any residuary rough granules. The process of preparation is feasible due to the improvement of the flow property of powders by using the partly granulating method.

KEY WORDS orally disintegrating tablet; acetam inophen; formulation optimization; process optimization; disintegration test

口腔崩解片是近年来发展起来的速释给药的新剂型,能借助口腔内少量的唾液迅速崩解而释放药物,为老年人、儿童以及吞咽困难、取水不便的患者服药提供了方便^[1,2]。口腔崩解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。国外上市产品中,制剂工艺以冷冻干燥工艺和直接压片工艺为主,前者成本较高,工艺较复杂;直接压片工艺则对原辅料的流动性要求较高。笔者以对乙酰氨基酚(扑热息痛)为模型药物进行口腔崩解片的处方筛选及工艺的优化。以微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素作为崩解剂,采用部分制粒压片工艺制得的口腔崩解片,于口中可在40s内完全崩解,无砂砾感。片剂体外溶出度1min可达95%,明显优于普通市售片。

1 仪器与材料

ZP19型旋转式压片机(上海第一制药机械厂),ZPD6-B型溶出仪(上海黄海药检仪器厂),UV-7501型紫外-可见分光光度计(无锡科达仪器厂),78X-2型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

微晶纤维素(MCC,PH101,德国),低取代羟丙基纤维素(L-HPC),羧甲基淀粉钠(CMS-Na)(浙江湖州食品化工联合公司),甘露醇,微粉硅胶,硬脂酸镁(均为药用规格)。对乙酰氨基酚(广东环球制药有限公司)。

2 实验方法

2.1 扑热息痛口腔崩解片的制备

原辅料均过100目筛,按处方量将各辅料与主药混匀,用甘露醇调节片重为270mg,采用直接压片法压得直径约9mm的片剂,每片含扑热息痛100mg。

2.2 处方筛选

在预试验的基础上,通过正交试验设计筛选处方。选用L₉(3⁴)正交表,对微晶纤维素(MCC)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)三种辅料组成进行筛选。根据初步试验确定因素水平,以崩解时间作为评价指标。见表1。

表1 L₉(3⁴)试验因素水平表(mg/片)

Tab 1 Factors and levels of L₉(3⁴) orthogonal test

水平	因素		
	MCC	L-HPC	CMS-Na
1	30	15	0
2	50	10	8
3	70	5	16

2.4 崩解时间的测定

由于片剂崩解太快,无法用普通崩解仪测定崩解时间。参照文献^[3],用ZRD6-B型溶出仪进行改装,以900mL,(37±1)℃的水为介质,转速为100r/min。测定崩解时间。见图1。

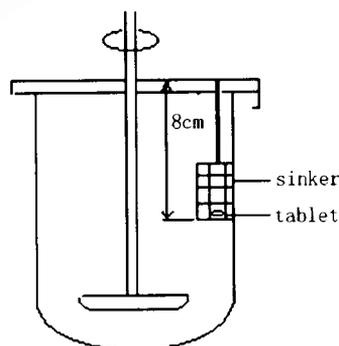


图1 崩解试验装置示意图

Fig 1 Schematic view of disintegration apparatus

2.5 工艺筛选与优化

根据已筛选出的最优处方,设计不同的制备工艺,以片剂的崩解时间为指标优化制剂工艺。

2.5.1 直接压片工艺(I) 按已定处方组成,将扑热息痛与辅料混匀后压片。

2.5.2 湿法制粒工艺(II) 按已定处方组成,将各辅料及药物混匀后喷以2%PVP作为粘合剂,20目筛制粒,60~70℃干燥,30目筛整粒,加入润滑剂后压片。

2.5.3 部分制粒工艺(III) 按已定处方组成,取部分 MCC,甘露醇与药物混匀后喷以 2% PVP 作为黏合剂,20 目筛制粒,60~70℃干燥,30 目筛整粒后加入剩余辅料混匀后压片。

2.6 扑热息痛口腔崩解片的质量考察

按筛选的最佳处方工艺压制扑热息痛口腔崩解片,进行体外崩解、溶出试验以及口腔崩解试验,考察制剂质量。

2.6.1 不同硬度片剂体外崩解时间考察 分别压制硬度为 196.1330, 294.9995, 441.2992kPa 的口腔崩解片,照自行设计的崩解时间测定方法,测定体外平均崩解时间,考察片剂硬度对崩解时间的影响。

2.6.2 口腔崩解试验 不同年龄志愿者 6 名,进行口腔崩解试验,以服药后的主观感觉为依据,考察片剂的崩解时间、口感等。见表 2。

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验及结果

Tab 2 Result of $L_9(3^4)$ orthogonal test

编号	因素				结果 崩解时间 (S)
	A MCC	B L-HPC	C CMS-Na	D 空列	
1	1	1	1	1	64
2	1	2	2	2	70.8
3	1	3	3	3	139.8
4	2	1	2	3	69.1
5	2	2	3	1	122.8
6	2	3	1	2	63.3
7	3	1	3	2	120.2
8	3	2	1	3	99.8
9	3	3	2	1	93.5
K_1	274.55	253.31	227.13		
K_2	255.25	293.43	233.39		
K_3	313.52	296.58	382.80		
\bar{K}_1	91.5	84.4	75.7		
\bar{K}_2	85.1	97.8	77.8		
\bar{K}_3	104.5	98.9	127.6		
R	19.4	14.5	51.9		

2.6.3 口腔崩解片体外溶出度考察 口腔崩解片溶出度测定方法:参照中国药典 2000 版规定的方法,以稀盐酸 24mL 加水至 1000mL 为溶剂,转篮转速 100 r/min,分别于 1, 3, 5, 10, 20, 30 min 取样 5mL,用 0.8 μ m 微孔滤膜过滤,同时补充同体积同温度的溶出介质。精密量取续滤液 1mL,加 0.04% NaOH 溶液稀释至 25mL,摇匀,照分光光度法,在 257nm 波长处测定吸收度,按 $C_8H_9NO_2$ 的吸收系数为 715 计算出每个时间点的累积溶出百分率^[4]。经测定,处方中辅料在 257nm 波长处无吸收影响。

分别测定自制扑热息痛口腔崩解片及市售扑热息痛片的体外溶出度,考察其释药行为。

3 结果与讨论

3.1 处方筛选结果与崩解剂的性能

正交试验结果表明,羧甲基淀粉钠是影响片剂崩解的主要因素,较好的处方组成方案为 $A_2B_3C_1$ 。即以 MCC/L-HPC 50:15 作为崩解剂,制得的口腔崩解片崩解时间最短,结果见表 2。

口腔崩解片在保证有一定硬度的基础上必须有足够快的崩解时间。羧甲基淀粉钠(CMS-Na)吸水后,迅速膨胀,形

成一种透明的胶团^[5],水分不易向片面渗透,因而含 CMS-Na 的处方片剂崩解相对缓慢。MCC/L-HPC 作为崩解剂,润湿和溶胀作用是崩解的主要机理^[3,6],提高 MCC 含量,片剂硬度增强,提高 L-HPC 含量,片剂润湿、溶胀性能增强。所以应该结合 MCC 的良好可压性和 L-HPC 明显的溶胀性,选择最适比例作为崩解剂。正交试验表明, MCC/L-HPC 为 50:15 时,片剂崩解效果最好。

3.2 口腔崩解片制备工艺优化

按自行设计的崩解时限测定方法,测定 I, II, III 不同工艺制得的扑热息痛口腔崩解片的崩解时间,网篮底部为 24 目筛网,结果 I, II, III 不同工艺制得的片剂其平均崩解时间 ($n=5$) 分别为 54, 110, 37s。

由测定结果可知,湿法制粒工艺制得的片剂崩解时间明显长于直接压片工艺和部分制粒工艺制得的片剂,不符合口腔崩解片的要求。湿法制粒使药物与辅料的黏结程度大大加强,以致机械联接能力增强,片剂孔隙率变小,吸水湿润速度变慢,吸水膨胀性变弱,崩解效果减弱。直接压片法粉末流动性较差,给压片带来了一定困难。部分制粒工艺用部分辅料将药物包裹后制粒,有效地改善了药物粉末的流动性。另外,颗粒与粉末相互混匀后压片,保证了片剂的孔隙率,因而吸水润湿与溶胀较快,能迅速崩解,崩解时间与直接压片法的相当。试验结果表明,以 20% 的甘露醇与 15% MCC 包裹药物,较好地掩盖了药物的苦味,并且崩解迅速。

3.3 口腔崩解片的质量考察

3.3.1 片剂硬度对崩解时间的影响 测定 196.1330, 294.9995, 441.2992kPa 不同硬度的扑热息痛口腔崩解片的崩解时间,网篮底部为 24 目筛网,结果平均崩解时间 ($n=5$) 分别为 33, 35, 39s。

由测定结果可知,硬度在 196.1330~441.2992kPa 内对扑热息痛口腔崩解片的崩解时间影响不大,基于生产与运输考虑,压制硬度为 294.9995kPa 的片剂较为适宜。

3.3.2 口腔崩解试验 以志愿者服药后的主观感觉为依据,无粗糙沙砾感即为崩解完全。结果片剂在 40s 以内崩解,辅料掩盖了部分药物的苦味,有清凉感,片剂崩解后无砂砾感。

3.3.3 溶出度考察 测定自制扑热息痛口腔崩解片及市售扑热息痛片的体外溶出度,结果见图 2。从图中可以看出,扑热息痛口腔崩解片溶出情况明显优于市售扑热息痛片。口腔崩解片在 1min 内累积溶出可达 95%,并在数分钟内完全溶出。而市售扑热息痛片则要在 10min 左右溶出才达到 95%。

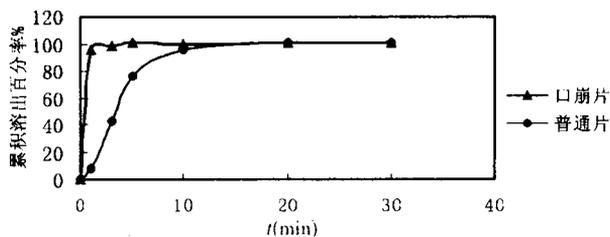


图 2 扑热息痛口腔崩解片与市售片体外溶出结果

Fig 2 Dissolution test of paracetamol orally disintegrating tablet and market tablet

3.4 口腔崩解片的质量控制

口腔崩解片与普通口服制剂相区别最主要的质控指标为崩解时限和溶出度。溶出度检查采取各国通用药典所收录的普通片剂的溶出度检查方法进行;试验采用不加振摇的崩解时限测定法,选用与分散片崩解度测定相同孔径的筛网,更符合该类制剂的特点,方法重现性较好。同时建立口腔崩解试验方法,体内外试验结果相关性较好。

4 结语

以 MCC/L-HPC 50:15 作为崩解剂,部分制粒压片工艺制得的扑热息痛口腔崩解片,平均体外崩解时间为 35s,置于口腔 40s 内可崩解,口感良好,1 min 内体外溶出可达 95%,明显优于普通市售片,具有较好的速释特性。片剂制备工艺较简单,有效地改善了药物粉末的流动性,适宜于大生产。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 刘梅,崔光华.口腔速溶片的研究进展[J].国外医学·药学分册,2000,27(6):347.
- [3] Yunxia Bi, Sunada H, Yonezawa Y, *et al.* Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(11): 2121-2127.
- [4] 中国药典 2000年版.二部[S].2000:207.
- [5] 高春花,周玉贵,李洪波.阿奇霉素分散片中崩解剂的选择与组合[J].中国医药工业杂志,2001,32(12):542.
- [6] 高春生,崔光华.速释固体制剂研究进展[J].国外医学·药学分册,1998,25(5):293-297.

收稿日期:2004-02-04