

氢溴酸加兰他敏口腔崩解片的研制

陆纪宏¹, 张小平², 李旭东¹, 宋旭莹¹ (1.浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 浙江 金华 321016; 2.杭州爱的发展恩贝中药研发中心有限公司, 杭州 310052)

摘要: 目的 探讨氢溴酸加兰他敏口腔崩解片的处方及制剂工艺。方法 通过考察处方中主要辅料不同种类对制剂崩解时限的影响, 筛选出最优处方, 并对筛选处方进行溶出度测定。结果 优选处方中崩解剂 MCC-交联 PVP 的质量比为 2:3, 填充剂为甘露醇。片剂在体内、体外的崩解时限均小于 30 s, 硬度达到 30~50 N, 溶出度可达 100%。结论 氢溴酸加兰他敏口腔崩解片处方及制剂工艺简单, 在口中崩解和溶出迅速, 口感好, 且达到了普通片剂的硬度。

关键词: 口腔崩解片; 氢溴酸加兰他敏

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2009)08-0648-03

Preparation of Galantamine Hydrobromide Orally Disintegrating Tablets

LU Jihong¹, ZHANG Xiaoping², LI Xudong¹, SONG Xuying¹ (1.Zhejiang Jinhua Conba Bio-Pharma. Co., Ltd, Jinhua 321016, China; 2.Hangzhou Etypharm- Conba Traditional Chinese Medicine R&D Center. Co., Ltd, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the composition and process of galantamine hydrobromide orally disintegrating tablets(ODT). **METHODS** Effect of primary excipients on *in vitro* disintegration time of galantamine hydrobromide ODT was studied, the optimal formulation was selected based on the disintegrate time and the dissolution test was carried out. **RESULTS** The final galantamine hydrobromide ODT comprised MCC and PVPP with aweight ratio of 2:3 as disintegrate and mannitol as diluents. The disintegration time was less than 30 s and the hardness was 30-50 N. The dissolution study indicated that above 90% of galantamine hydrobromide was released in 10 min. **CONCLUSION** The galantamine hydrobromide ODT is easy prepared and meet all the criteria of ODT. The disintegration and dissolution in oral was rapid with acceptable taste.

KEY WORDS: orally disintegrating tablets; galantamine hydrobromide

氢溴酸加兰他敏为抗胆碱酯酶药, 原用于小儿麻痹后遗症及重症肌无力。它是一种可逆性胆碱酯酶抑制剂, 能抑制体内胆碱酯酶, 使体内释放的或是从体外注入的乙酰胆碱的破坏减慢, 从而加强乙酰胆碱对各器官的作用, 易透过血脑屏障, 而对中枢神经系统有明显的影。氢溴酸加兰他敏目前已成为治疗老年性痴呆的首选药物。

考虑到老年性痴呆患者的具体临床表现, 即一部分患者已失去吞咽功能, 对普通片剂及胶囊剂的服用困难, 为此笔者研制了适合老年性痴呆患者使用的氢溴酸加兰他敏口崩片(5 mg·片⁻¹), 其特点是

不必用水送服, 唾液即可使其崩解或溶解, 尤其适用于老人及吞咽困难的病人^[1]。

1 仪器与试药

氢溴酸加兰他敏(浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 批号: 080726), 阿司巴甜(上海孔雀香精香料有限公司), 碳酸氢钠(上海虹光化工厂), 枸橼酸(湖南华日制药有限公司), 微粉硅胶(浙江省湖州展望药业有限公司), PH 101 微晶纤维素(MMC) (浙江省湖州展望药业有限公司), 草莓香精(上海德欣香精香料有限公司), 硬脂酸镁(浙江省湖州展望药业有限公司), 甘露醇 SD100(法国罗盖特公司), 交

作者简介: 陆纪宏, 男, 主管药师 Tel: (0579)2270352 E-mail: lujh@conbagroup.com

联 PVP(PVPP)(美国国际特品公司)。

ZP-A型压片机(常州市旺群药化机械有限公司), ZRS-8G智能溶出仪(天津大学精密仪器厂), Agilent 1200型高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司), 78X-D型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司), WFZ-26A型双光束紫外可见分光光度计(天津市拓普仪器有限公司)。

2 处方的设计优化与制备

2.1 处方设计与优化

为了达到快速释药的目的, 制备片剂常用溶胀性比较强的辅料, 同时为了更好的掩味, 加入一定量的酸碱, 改善味觉, 进一步加快了崩解的速度。为了筛选适宜的辅料, 笔者进行了预试验, 结果确定处方由主药氢溴酸加兰他敏和辅料甘露醇、枸橼酸、碳酸氢钠、MCC、PVPP、阿司巴甜、微粉硅胶、硬脂酸镁、草莓香精等组成。而影响口腔崩解片质量的主要因素是 MCC 与 PVPP^[2], 两种辅料用量占整个处方比例的 28%, 相互的用量比例为(A)、枸橼酸与碳酸氢钠的用量比例为(B)、甘露醇的用量占总量的百分比为(C); 各取 3 个水平, 见表 1。按 $L_9(3^4)$ 正交表试验, 以体外崩解时间作为指标, 实验结果见表 2。

表 1 试验因素水平表

Tab 1 Factors and levels of orthogonal test

因素 水平	MCC: PVPP	枸橼酸+碳酸氢钠	甘露醇
	A	B	C
1	1:4	2%	50%
2	1:6	3%	60%
3	1:8	4%	70%

表 2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

方案	因素			崩解时间/S
	A	B	C	
1	1	1	1	47.1
2	1	2	2	40.8
3	1	3	3	35.1
4	2	1	2	40.1
5	2	2	3	37.0
6	2	3	1	29.5
7	3	1	3	21.8
8	3	2	1	23.7
9	3	3	2	20.3
Z_1	123.0	109.0	100.3	
Z_2	106.6	101.5	101.2	
Z_3	65.8	84.9	93.9	
S	19.1	8.0	2.4	

通过正交试验结果分析可知, 对崩解时间的影响的主次因素是, $A > B > C$ 由于泡腾剂的用量越大压片时对外界环境温度, 湿度的要求就更高, 所以综合考虑, 该处方的最佳配比是 $A_1B_2C_2$ 。

2.2 口感评价

矫味剂阿斯巴甜和草莓香精质量比分别为 1:2(处方 1), 1:1(处方 2), 2:1(处方 3)。取 1000 片处方剂量的氢溴酸加兰他敏, 阿斯巴甜和草莓香精, 等量递加法混匀, 过 5 号筛, 备用。取上述 3 个处方及氢溴酸加兰他敏原料粉末适量, 分别置于 8 例 18~25 岁健康志愿者口腔中, 以苦味、沙砾感、对口腔黏膜的刺激性等评价口感^[3]。结果表明, 处方 2 口感好, 见表 3。

表 3 口感评价结果

Tab 3 Results of taste evaluation

评价指标	苦味	沙砾感	对口腔黏膜刺激性
氢溴酸加兰他敏原料	微苦	轻微	轻微
处方 1	甜	轻微	无
处方 2	甜	无	无
处方 3	太甜	无	无

2.3 处方确定

根据筛选的结果, 优化处方为: 氢溴酸加兰他敏 5.69 g, 微晶纤维素 18 g, 交联聚维酮 24 g, 无水柠檬酸 2.1 g, 碳酸氢钠 2.4 g, 甘露醇为 90 g, 草莓香精 0.3 g, 阿斯巴甜 0.3 g, 硬脂酸镁 1.5 g, 二氧化硅 1.5 g, 制成 1000 片。

2.4 制备工艺及验证

将主药和辅料分别过 5 号筛, 按照上述优化处方将氢溴酸加兰他敏和辅料依等量递加法混合均匀, 过 5 号筛, 采用全粉末直接压片法压片, 于 ZP-A 型压片机上压制成直径 8 mm, 片重 150 mg 的片剂, 硬度控制在 30~50 N 左右。按中国药典 2005 年版二部附录 G 的方法检查片剂脆碎度^[4], 减失质量 <1%, 片重差异在 ±5% 以内, 崩解时间为 (25 ± 5) s。无沙砾感, 口感良好。

3 实验结果考察

3.1 体外崩解时限测定方法

取 10 mL 具塞刻度试管(内径 15 mm)6 支, 各精密加水 2 mL, 置于 37℃ ± 1℃ 水浴中 10 min 后, 各管中分别放入本品 1 片, 采用静态放置, 从药片接触水面开始计时, 有少许气泡放出, 且片剂上浮至水面, 不断崩散, 当液面上的片剂完全崩散下沉之后, 立刻快速将溶液 2 号筛, 颗粒应当全部通过

筛网。

3.2 体内崩解时限测定方法

将每批样品由 6 名健康志愿者品尝, 允许有舌动, 以服药后的主观感觉为依据, 无粗糙沙砾感即为崩解完全; 用秒表纪录药片在口腔中完全崩解的时间。实验结果表明样品在体内, 体外的崩解时间都在 30 s 以内。该样品的体外崩解时间为 (18 ± 4.7) s, 体内的崩解时间在 (16 ± 5.2) s, 而且口感良好, 无粗糙沙砾感。

3.3 溶出度的测定

3.3.1 标准曲线的绘制 精密称取氢溴酸加兰他敏原料约 25 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸超声溶解, 冷却后以 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸定容, 摇匀制成 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。精密量取 1, 1, 0.5, 0.6, 1 mL, 分别置于 50, 25, 10, 10, 10 mL 量瓶中, 加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸至刻度, 摇匀, 按分光光度法在 289 nm 波长测定吸收值, 分别为 0.168, 0.335, 0.417, 0.504, 0.833。根据浓度(C)与吸收度(A)绘制标准曲线: $A=0.0082C+0.0023$ ($r=1.000$), 线性范围为 $20 \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

3.3.2 回收率试验 取氢溴酸加兰他敏原料约 4, 5, 6 mg(各 3 份), 精密称定, 置于 100 mL 量瓶中, 按处方比例加入各辅料, 加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸超声溶解, 冷却后以 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸定容, 摇匀, 于 289 nm 波长测定吸收值。结果表明: 高、中、低 3 种浓度时的回收率分别为 99.41%、101.2%、99.29%, RSD 值分别为 0.86%、0.93%、0.91%。

3.3.3 精密度试验 取“3.3.2”项下 3 种浓度的溶液, 分别在 1, 5 d 内测定 5 次, 计算高、中、低 3 种浓度时的日内及日间精密度。日内 RSD 值分别为 1.04%、0.87%、1.26%; 日间 RSD 值分别为 1.16%、1.23%、0.85%。

3.3.4 溶出度测定 取制备的口崩片 6 片, 照溶出度测定法^[4](中国药典 2005 版二部附录 XC 第三法), 以 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸为溶剂 100 mL, 转速为 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 依法操作, 分别在 3, 5, 10, 15, 20, 30 min 时取溶液 5 mL(每次取完后补充相应量的溶出液), 滤过, 于 289 nm 波长测定吸收值, 按 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HBr}$ 的吸收系数($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)为 82.9, 计算出每片药片的溶出量。测定结果见图 1。结果显示, 口腔崩解片在 10 min 左右基本完全溶出。

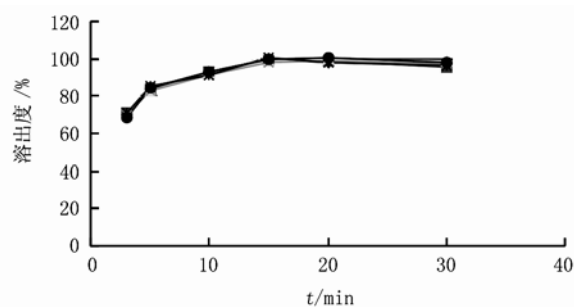


图 1 溶出度结果

Fig 1 Results of dissolution

3.3.5 含量均匀度测定 取样品 10 片, 置 100 mL 量瓶中, 加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸适量, 超声使氢溴酸加兰他敏溶解, 加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸稀释到刻度, 摇匀, 过滤, 取续滤液, 于 289 nm 波长测吸收值, 按吸收系数($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)为 82.9, 计算含量。10 片的平均含量为 99.73%, $A+1.80S=6.0$ 。

4 讨论

口崩片常用的压片方法为冷冻干燥法、固态溶液法、喷雾干燥法、直接压片法, 前面 3 种方法对工艺的要求比较高, 而直接压片工艺简单, 成本低, 应用也广。笔者通过研究, 采用 MCC 与交联 PVP 以 2:3 的比例混合作为口崩片的崩解剂的方法既加快了片剂的崩解, 又增加了可压性。同时在处方中, 加入 3% 的柠檬酸与碳酸氢钠, 即更增加了口感, 又使片的崩解更加迅速。

本试验结果表明, 按优化后的制备工艺得到的氢溴酸加兰他敏口崩片样品, 各项质量指标达到预定的要求, 本试验对氢溴酸加兰他敏片的深入研究和应用具有一定的参考价值。

REFERENCES

- [1] ABDELBARY G, PFINDER P, EOUANI C, et al. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder [J]. Inter J Pharma, 2004, 278(2): 423-433.
- [2] WATANABE Y, KOIZUMI K, ZAMA Y, et al. New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant [J]. Bio Pharm Bull, 1995, 18(9): 1308-1310.
- [3] FU Y R, YANG S C, JEONG S H, et al. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies [J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2004, 21(6): 433-475.
- [4] Ch.P(2005) Vol II (中国药典 2005 年版. 二部) [S]. 2005: Appendix 5; 73.

收稿日期: 2008-11-25