

灯盏花素口腔速崩片的研制

施卉^{1,2}, 赵文霞¹, 王成润², 金一^{2*} (1.浙江医学高等专科学校药学系, 杭州 310053; 2.浙江大学药学院药剂教研室, 杭州 310031)

摘要: 目的 以灯盏花素为模型药物制备口腔速崩片。方法 以沉降容积比及崩解时间为指标, 单因素法筛选片剂的处方组成及工艺, 并优化制备工艺。结果 灯盏花素口腔速崩片以甘露醇、明胶、阿司帕坦与薄荷香精为辅料, 经冷冻干燥法制备, 口感良好, 崩解时间为 4 s, 体外溶出度 4 min 达 98.72%。结论 灯盏花素口腔速崩片可迅速崩解于口腔内, 制备工艺可行。

关键词: 灯盏花素; 口腔速崩片; 冷冻干燥法; 沉降容积; 崩解时间

中图分类号: R283.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2009)06-0477-04

作者简介: 施卉, 女, 硕士, 副教授 Tel: (0571)87692682 E-mail: zjfxhsh@163.com *通信作者: 金一, 男, 教授, 博士生导师
Tel: (0571)88208435 E-mail: jinviziu@hotmail.com

Preparation of Breviscapine Oral Disintegrating Tablets

SHI Hui^{1,2}, ZHAO Wenxia¹, WANG Chengrun², JIN Yi²(1.Department of Pharmacy, Zhejiang Medicinal College, Hangzhou 310053, China; 2.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Breviscapine was used as the model drug to develop oral disintegrating tablets. **METHODS** The formulation and preparation process of breviscapine orally disintegrating tablets optimized by single factor experiment using sedimentation volume and disintegration time as the main evaluation parameter. **RESULTS** Breviscapine orally disintegrating tablets were prepared by lyophilization, containing the inactive ingredient: mannitol, gelatin, xanthan gum, aspartame and field-mint. The prepared tablets tasted fine and could disintegrate in 4 s. The *in vitro* dissolution test indicated that 98.72% of breviscapine dissolved in 4 minutes from the oral disintegrating tablets. **CONCLUSION** The prepared breviscapine oral disintegrating tablets disintegrates rapidly in oral cavity. The process of preparation is feasible.

KEY WORDS: breviscapine; orally disintegrating tablets; lyophilization; sedimentation volume; disintegration time

目前,释药系统技术是全球医药行业中发展最快的领域之一,其中口腔速崩片是近几年发展起来的速释给药新剂型^[1],它能借助口腔内少量的唾液迅速崩解而释放药物,从而达到吸收快、起效快的目的,为老年人、儿童以及吞咽困难、取水不便患者的服药提供了方便。特别对于难溶性药物而言,口腔速崩片还能有效地增加药物的生物利用度^[2]。由于口腔速崩片兼有速释和服用方便的优点,现已成为药剂领域新剂型的研究热点^[3]。众所周知,心脑血管疾病是当今世界发病率和死亡率最高的疾病之一。灯盏花素其主要有效成分为灯盏花乙素,又称野黄芩苷,属黄酮类,具有散寒解表、活血舒筋、止痛消积等功效,临床上用于治疗脑梗塞、缺血性心脏病、眩晕、老年性痴呆等,疗效确切^[4]。根据灯盏花素几乎不溶于水的理化特性及其应用特点,将灯盏花素开发为口腔冻干速崩片,可增加其溶解性,加速药物吸收,且给药方便,可以有效提高心脑血管疾病患者的服药顺应性^[5]。

口腔崩解片的制备方法有很多,大致可分为冷冻干燥法、模制法和压制法。其中直接压片法或湿颗粒压片法制备口崩片,虽然工艺相对简单,成本低,但其主要辅料如微晶纤维素略有涩味,极易导致口感不好^[6]。冷冻干燥法一般应用于溶解度小的活性成分^[7],本研究选择水溶性辅料,以冷冻干燥法制备灯盏花素口腔速崩片,制得的片剂无沙砾感,分散性也较好。

1 材料与仪器

灯盏花素(含野黄芩苷 96.76%,云南玉溪万方天然药物有限公司,批号:040811),黄原胶(杭州杭曼香精有限公司),甘露醇(山东洁晶集团股份有限公司),明胶(沧州市学洋明胶有限公司),阿司

帕坦(美国纽特公司),JM80-2A 胶体磨(温州市胶体磨厂),UV-2450 紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司),GLZY-0.5B 真空冷冻干燥机(上海浦东冷冻干燥设备有限公司),ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

2 方法与结果

2.1 处方设计

2.1.1 骨架形成剂的选择 本品为口服冻干片,需添加适量基质和其他辅料。甘露醇与明胶为口服冻干片常用基质和辅料,水溶性好,易成形,且甘露醇溶解时口腔有清凉的舒适感;明胶为高分子聚合物,冻干后形成玻璃状无定形结构,使甘露醇骨架硬度增加,并且降低了冻干片的脆碎度,两者为冻干片首选基质和其他辅料^[3]。按试验处方配制药液适量,分装于PVC泡眼上(装量0.5 mL),冻干后考察片剂外观与崩解分散时间(方法:取直径8 cm圆形滤纸一张,平铺于培养皿内,滴加适量纯化水至完全润湿,将药片置滤纸上,观察崩解时间^[6])。结果见表1。

表1 成型工艺处方表

Tab 1 The prescriptions of the moulding technics table

试验处方号	甘露醇/g	明胶/g	灯盏花素/g	纯化水/mL	冻干片外观性状	崩解时间/s	分散均匀性
1	7.8	0	4.0	100	疏松块状 开裂	1	好
2	6.8	1.0	4.0	100	疏松块状 易碎	2	好
3	5.8	2.0	4.0	100	疏松块状 硬度好	4	很好
4	4.8	3.0	4.0	100	表面 略有萎缩	5	较好
5	3.8	4.0	4.0	100	萎缩 成团粒	30	差,有结块

甘露醇为结晶形粉末,虽然其低共熔点产品有质地疏松、复溶性好的优点,但是单独用作骨架形成剂,冻干后片剂表面易开裂、碎边;而甘露醇与明胶合用作骨架剂可显著改善片剂的外观

性状,但明胶用量过大药液黏稠,不利于冻干,从而影响升华干燥、影响产品的外观。试验结果表明,处方3效果较好。

2.1.2 助悬剂及其用量选择 灯盏花素为水不溶、油不溶的弱酸性药物,油/水分配系数低,故应将灯盏花素微粉化(利用气流粉碎机对灯盏花素原料药进行微粉化,并对微粉化的样品用激光粒度分析仪进行检测,粒径0.5~5 μm),并添加适量助悬剂制备成质量稳定的混悬液,以保证药液的均一性。口腔速崩片宜选择水溶性辅料,本制剂助悬剂选用的黄原胶还兼具一定的骨架形成作用,其用量考察结果见表2。

表2 助悬剂用量考察结果

试验处方号	甘露醇/g	明胶/g	灯盏花素/g	黄原胶/g	纯化水/mL	药液沉降容积比	药液再分散性
1	5.8	2.0	4.0	0	100	0.45	较易
2	5.8	2.0	4.0	0.5	100	0.68	易
3	5.8	2.0	4.0	1.0	100	0.95	易
4	5.8	2.0	4.0	1.5	100	0.96	易
5	5.8	2.0	4.0	2.0	100	0.98	不易

结果表明,黄原胶的用量为1.0% (g·mL⁻¹)即可达到良好的混悬效果。用量过大药液黏度增大,再分散性较差。

2.1.3 矫味剂的选择 灯盏花素味淡或微咸,应添加适量矫味剂以改善患者的顺应性。本制剂选用阿司帕坦为甜味剂、薄荷香精为芳香剂,用量分别为1.0%与0.3%。本品经6名不同年龄的志愿者进行口腔崩解试验,平均口腔崩解时间为4 s,口感良好。

2.2 药液共熔点测定

新产品冻干时,应先测出其最低共熔点,然后控制冷冻温度在其共熔点以下,以保证冷冻干燥的顺利进行。测定低共熔点的方法有热分析法和电阻法,本实验采用电阻法测定。方法为:配制混悬药液适量,插入量程范围为-40℃~50℃的温度计和电极,置-40℃冰箱中冻结,取出置室温融化,同时记录电阻和温度计的变化,绘出电阻-温度曲线图。结果在-19℃左右电阻急剧变化,故确定本制剂的低共熔点在-19℃。因此可选择-40℃为药液预冻温度,预冻4 h,升华过程应维持产品温度不高于-19℃,以避免产品熔化而形成喷瓶。

2.3 冻干片的处方优化及工艺验证

处方(1000片):灯盏花素 20.0 g (粒径0.5~5 μm),甘露醇 29.0 g,黄原胶 5.0 g,明胶 10.0 g,阿司帕坦 0.65 g,薄荷香精 0.20 g,纯化水 500 mL。

制备工艺:将甘露醇、黄原胶、明胶、阿司帕坦及薄荷香精溶解于纯化水中,加入微粉化的灯盏花素,搅拌均匀。混悬液经中间体含量测定,按应装量灌装于PVC泡眼上,于-40℃下冻并保温4 h,将捕水冷凝器降温至-60℃,然后开始抽真空和隔板升温,抽真空达20 Pa,升温速率约为0.2℃·min⁻¹,升华干燥时间为16 h;升华阶段结束,提高隔板温度使产品温度达30℃,保温6 h,压铝箔封口。每片含灯盏花素20 mg。

2.4 体外溶出度考察

分别测定自制的灯盏花素口腔速崩片及市售灯盏花素片,参照中国药典2005版溶出度测定法(附录XC第一法),以磷酸盐缓冲液(pH6.8)900 mL为溶剂,转速为100 r·min⁻¹,分别于1, 2, 4, 8, 15, 30, 45 min取溶液10 mL(同时补加同温介质10 mL),滤过,得滤液。弃去初滤液,分别精密吸取各时间连续滤液2 mL,置试管中,加磷酸盐缓冲液(pH 6.8)稀释至8 mL摇匀,作为供试品溶液。照分光光度法(附录IVA),在335 nm的波长处测定吸收度,计算每个时间点的累积溶出百分率,结果见表3。

表3 溶出度考察结果

取样时间/min	口腔崩解片溶出度/%	市售片溶出度/%
1	65.63±0.40	1.34±0.48
2	89.13±0.51	8.67±0.37
4	98.72±0.27	20.65±0.20
8	96.69±0.32	33.36±0.42
15	92.84±0.35	47.12±0.26
30	91.56±0.24	83.83±0.33
45	90.86±0.58	92.40±0.57

从上表中可以看出,灯盏花素口腔速崩片溶出效果明显优于市售的灯盏花素片。口腔速崩片4 min溶出度达98.72%,并在数分钟内完全溶出;而市售灯盏花素片则在30 min溶出度才达到83.83%。

2.5 加速试验稳定性考察

将样品模拟上市包装,在40℃、RH75%的智能人工气候培养箱中放置6个月,于0, 1, 2, 3, 6月取样,分别按稳定性考察项目及试验方法进行检验,对外观性状、崩解时限、溶出度和含量等考察项目进行测定,并与0月结果进行比较,(下转第516页)

(上接第 479 页) 结果见表 4。

表 4 加速试验考察结果

Tab 4 Results of accelerated test

放置时间/月	外观性状	崩解时间/s	溶出度/%	含量测定/%
0	淡黄色	3	95.20	101.53
1	淡黄色	5	95.11	101.41
2	淡黄色	6	94.88	101.08
3	淡黄色	7	94.47	100.96
6	淡黄色	8	93.30	99.70

结果表明,经加速试验考察 6 个月,各项考察指标与 0 月比较均无明显变化,样品基本稳定,因此本品处方及工艺条件稳定可行。

3 讨论

为保证混悬液的均匀度,处方中的基质、辅料、主药应按一定顺序先后混合。本制剂需待基质与其他辅料混匀成混悬液后再加入主药混匀,混合过程中应尽量避免产生大量的气泡。再次混匀后分装、冻干。

将混悬液定量分装于已成型的泡罩泡眼里,为保证冻干速崩片的剂量准确,在分装过程中也应注意保持混悬液的均匀度。

冻干速崩片虽然具有片剂的外形,并有一定的强度,但与普通片剂相比相对易碎。故用一般的泡罩包装很难保证从包装中取出时不破碎,国外已设计出一种可剥脱的包装。

由于冻干速崩片具易吸潮、易脆碎的特性,泡罩封口后可以考虑再用一层密封材料封装,再装入供运输用的包装箱里。外包装材料的选用应对湿热

有一定的阻隔性能、对运输途中产生的撞击也应具有一定的缓冲作用。

本实验以冷冻干燥法制备的灯盏花素口腔速崩片疏松、崩解迅速、溶出效果好,其骨架剂为水溶性辅料,入口即化,口感良好。由于冷冻干燥工艺比直接压片工艺或湿法制粒压片工艺复杂,冻干片硬度相对较小,又有引湿性,故要求特殊包装,成本较高。国外有公司正重点研究开发高效、节能的工业化生产工艺来降低成本,以期待赢得更多的市场发展机会。

REFERENCES

- [1] HUANG S Y. Thinking of pharmaceutic preparation exploiture [J]. Shanghai Medical Pharm J (上海医药), 2004, 25(12): 542-546.
- [2] HU X L, HUANG H, LI Y B. Study on development of oral disintegrating tablets[J]. Chin Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2005, 25(2): 167-169.
- [3] LI X F, JIN M Z. Study of acetam inophen orally disintegrating tablet [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2005, 22(5): 395-398.
- [4] ZHOU Y S, ZHAI Z Y. The formula breviscapine oral disintegrating tablets and its preparation[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2006, 28(7): 941-944.
- [5] LI Z, ZHANG Z Q. HPLC determination of breviscapine sustained tablets and their release *in vitro* [J]. Chin J Biocemical Pharm(中国生化药物杂志), 2004, 25(2): 98-99.
- [6] FU W H. Preparation of clozapine oral disintegrating tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2007, 24(4): 299.
- [7] SHI N, WU J H. Progress in study of oral disintegrating tablets[J]. Pharm J Chin PLA(解放军药理学学报), 2005, 21(1): 56-57.

收稿日期: 2008-12-01