技术方法

文章编号:1000-5404(2008)11-1102-02

固态溶液技术制备辛伐他汀口腔崩解片

蔡双霜[1],黄 华[1],陈 莉[2],胡 荣[1] ([1]重庆医科大学药学院药物化学专业药剂学教研室,重庆 400016;[2]第三军医大学西南医院药剂科,重庆 400038)

摘 要:目的 利用固态溶液技术制备辛伐他汀口腔崩解片的处方和工艺研究。方法 将明胶、甘露醇溶于水中,分装入 PVC 模具中,冷冻后用无水乙醇置换其中的固态水,然后挥发无水乙醇,加入主药制成片剂,并进行处方筛选。结果 片剂成形性好,在 10 s 内崩解完全。结论 固态溶液技术用于制备口腔崩解片,具有较好效果。

口腔崩解片制备方法具有多种,如冷冻干燥法、直接压片法、喷雾干燥法、闪释(Flash)技术、固态溶液技术等。目前国内研究得最多是直接压片法、湿法制粒压片法,这些方法生产工艺成熟,成本相对较低,但存在硬度小,易碎和崩解时间不理想,直接压片法可能因粉末流动性不好导致重量差异较大等不足,固态溶液技术[1]应用于口腔崩解片的研究国内少见报道。固态溶液技术制得的口腔崩解片骨架孔隙率高,由于采用亲水性骨架基质,仅少量水存在就能够使骨架迅速溶蚀。本试验以新型血脂调节药辛伐他汀为模型药物,采用固态溶液技术制备口腔崩解片,考察其工艺过程以及处方筛选。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料

真空干燥箱(上海跃进医疗器械厂),DT-305 型全自动微量水分测定仪(淄博华坤电子仪器有限公司)。

辛伐他汀原料药(含辛伐他汀 99.3%,浙江江北制药公司),甘露醇(上海邦成化工有限公司),明胶(东方蜂蜡胶业有限公司),无水乙醇(含量为 99.7%,重庆川东化工有限公司化学试剂厂)。

1.2 制备过程

1.2.1 空白骨架制备 固态溶液技术制备的口腔崩解片崩解迅速,是因为主药分散于亲水性高孔隙骨架片中。所以,骨架片制备是影响整个工艺的关键环节。空白骨架片的制备包括:溶液固化、溶剂置换、干燥 3 个步骤。

根据固态溶液技术要求,设计如图 1 所示的实验装置。装置主要由输液装置、铁架台、2 根输液管、密闭容器和回收装置组成。输液装置里装有第二溶剂无水乙醇,回收装置用于经溶剂交换后的水-乙醇混合液的回收,2 根输液管分别控制输液装置和密闭容器里溶剂的流速。

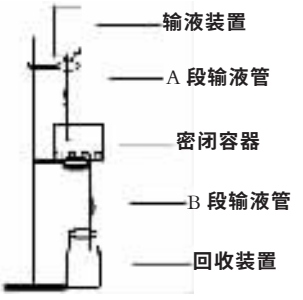


图 1 制备骨架片的实验装置

溶液固化:称取处方量的明胶、甘露醇,置于相应量的水中,60 ℃下,不断搅拌直至全部溶解,然后用 1 ml 分液枪,将溶液分别分装入直径为 17 mm,高度为 6 mm 的圆柱形 PVC 模具中,将 PVC 模具放入 1 个密闭容器里,-40 ℃温度下冷冻 12 h,直至溶液变成固体。溶剂置换:将无水乙醇置于输液容器中,保持在 -15 ℃条件下,打开 A 段输液管开关,将无水乙醇注入装有 PVC 模具的密闭容器里,控制无水乙醇滴落的速度(以 0.1 ml/min 为宜),打开 B 段开关,控制水-乙醇混合液滴落的速度(以 0.05 ml/min 为宜),密闭容器里的溶剂无水乙醇体积逐渐增加,至溶液漫过并进入 PVC 模具,开始溶剂置换过程。在此过程中,无水乙醇与片剂中的固态水继续进行置换,直到溶剂置换完全为止,置换终点以水分测定仪测得 B 段输液管流出溶剂的值不再变化时为止。

将溶剂置换完全的 PVC 模具置于真空干燥箱中,于温度为 40 ℃,真空度为 -0.08 MPa 条件下干燥,除去残留在骨架片中的无水乙醇后,制得空白骨架片。

1.2.2 含药骨架片制备 主药加入的时机:应用固态溶液技术制备口腔崩解片时,主药加入的时机也是影响口腔崩解片制备的一个十分重要的因素,一般是在空白骨架片制备前或制备后加入主药。本试验由于原料药辛伐他汀不溶于第一溶剂水,无法制备分散均匀的溶液,并且在空白骨架制备过程中要使用无水乙醇,主药辛伐他汀在无水乙醇中溶解,如在骨架形成前加入则可能导致主药的损失,所以选择在骨架形成之后加入主药[2]。

主药加入方法:本法制备的口腔崩解片规格为 10 mg。配制浓度为 10.0%(mg/ml)的辛伐他汀无水乙醇溶液,用移液枪取 1 ml 溶液分装入载有干燥骨架片的 PVC 模具中,置真空干燥箱,于温度为 40 ℃,真空度 -0.08 MPa 下减压干燥,除去无

作者简介:蔡双霜,女,重庆市人,硕士研究生,主要从事速释及缓控释药物制剂方面的研究。电话:(023)68485078,E-mail:css01455047@163.com
通信作者:黄 华,电话:(023)68485078
收稿日期:2007-12-11 修回日期:2008-03-03

水乙醇后,得到辛伐他汀口腔崩解片。

1.3　处方因素的研究

1.3.1　骨架基质的筛选　　根据文献报道,国外几乎都是采用甘露醇和明胶单独或配合使用作为骨架基质。本试验考察甘露醇和明胶在 9 次不同质量比时对骨架片的成型性影响(甘露醇、明胶与水的质量之和为总质量)。

表 1　骨架基质处方

试验号	A 甘露醇(%)	B 明胶(%)
1	0.0	1.0
2	0.0	2.0
3	1.0	0.0
4	2.0	0.0
5	1.0	1.0
6	1.5	2.0
7	1.5	3.0
8	2.0	3.0
9	2.5	4.0

1.3.2　处方优化　　根据成型性的测定结果,采用两因素三水平析因设计来对处方进行优化,用口腔崩解片的崩解时间来评价片剂质量。析因设计因素水平见表 2。

表 2　析因设计因素水平

水平	因素 A 甘露醇(%)	因素 B 明胶(%)
1	1.5	3.0
2	2.0	4.0
3	2.5	5.0

1.4　崩解时间测定

根据《口腔崩解片的剂型特点和质量控制会议纪要》规定[3],参照姚方耀等[4]的滴定管滴液法测定口腔崩解片的崩解时间。装置主要由铁架台、筛网、滴定管、接液装置组成。测定方法如下:将滴定管中装满 37 ℃水至 0 刻度,控制好水滴速度(以 4 ml/min 为宜),水滴距片剂垂直距离不大于 2 cm。将片剂置于筛网(2 号筛)上,使滴定管中的水恰能滴到片剂上,开始计时,当片剂溶解并从筛网中,全部漏下这段时间记为崩解时间。

2　结果

2.1　骨架基质的筛选

研究结果表明,明胶的用量大于或等于 3%、甘露醇的用量大于或等于 1.5% 时,骨架片的成型性较好,单独使用明胶和甘露醇不能制备质量优良的骨架片。

2.2　处方优化

崩解时间测定的结果见表 3。以崩解时间评价口腔崩解片的质量,采用 SPSS 统计软件得出:甘露醇的 $P > 0.05$,无效应,即它没有对崩解时间造成影响;明胶的 $P < 0.01$,有明显效应,即它是崩解时间的主要影响因素;甘露醇和明胶无交互效应,即它们不存在协同效应。以崩解时间 T 为因变量,各因素为自变量,得到回归方程为:$T = -0.796\ 3 + 2.333 \times B$,B 为明胶用量,从回归方程可以看出,随着明胶用量的增大,崩解时间也随着延长,故最优化的处方为 A1B1,即明胶、甘露醇的用量为 3%、1.5%。

表 3　辛伐他汀口腔崩解片崩解时间

序号	A 甘露醇(%)	B 明胶(%)	崩解时间(s) $\bar{x} \pm \Delta s$
1	1	1	6.500 ± 0.837
2	1	2	8.500 ± 1.049
3	1	3	11.167 ± 1.170
4	2	1	6.167 ± 0.753
5	2	2	8.167 ± 0.753
6	2	3	10.833 ± 0.753
7	3	1	6.167 ± 0.983
8	3	2	8.500 ± 1.049
9	3	3	10.833 ± 1.472

3　讨论

根据文献报道,采用最常用的明胶、甘露醇为骨架机制。明胶能强化骨架成形性,利用它来避免骨架萎缩,甘露醇是一种支撑骨架的辅料,它有良好的口感,能提高患者的顺应性。

本试验设定处方,单独使用甘露醇时,骨架不能成型,成散落状态;单独使用明胶时,骨架可以成型,但是成形性不好,骨架中部多出现塌陷等现象,孔隙大且不均匀;以小于甘露醇 1.5%、明胶 3% 的比例制备骨架,多出现骨架塌陷或萎缩等现象。用量增加后,骨架成形性较好,孔隙均匀。

析因设计结果表明,以崩解时间来评价口腔崩解片的质量时,甘露醇和明胶无交互效应,甘露醇没有对崩解时间造成影响,只有明胶对崩解时间有延长的影响,这是由于甘露醇极易溶于水,在一定范围内加大用量,不会对崩解时间有很大影响。明胶虽然是水溶性基质,但是在常温下它的水溶性明显不如甘露醇,一旦用量过大,它会让进入骨架里的水变少,崩解时间变长,成为崩解过程中的限速因素。

本试验以骨架片成形性和崩解时间为指标,对处方进行初筛和优化筛选,制得成形性好,孔隙均匀,崩解迅速的质量优良辛伐他汀口腔崩解片。

关键词:固态溶液技术;制备工艺;口腔崩解片;处方筛选
中图法分类号:R944.4　　文献标识码:B

参考文献:

[1] Gole D J, Levinson R S, Carbone J, *et al*. Preparation of pharmaceutical and other matrix system by solid-states-dissolution: US, 5215756 [P]. 1993-06-01.

[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):347-350.

[3] Record of the conference on the character and quality control of orally disintegrating tablets[EB/OL]. www. cde. org. cn, 2003-08.

[4] 姚方耀,刘　欢,刘　衡,等. 口腔崩解片体外崩解评价方法探讨[J]. 中国药学杂志,2007,42(4):276-279.

(编辑　龙　亮)