技术与方法 文章编号:0253-3626(2009)10-1394-03

辛伐他汀口腔崩解片崩解评价方法的考察

蔡双霜,黄 华
(重庆医科大学药学院药物化学研究室,重庆 400016)

【摘 要】目的:对 3 种体外崩解方法进行评价。方法:利用固态溶液技术制备辛伐他汀口腔崩解片,采用 3 种方法测定口腔崩解片的体外崩解,并且考查体内外相关性。结果:自行设计的试管倒置法有较好的重现性和体内外崩解时间相关性,滴定管滴液法和冻干测定法效果不是很好。结论:试管倒置法适用于冻干型口腔崩解片的体外崩解检测。

【关键词】辛伐他汀口腔崩解片;冻干片;崩解测定;体内外相关性
【中国图书分类法分类号】R944.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-03-08

Study on disintegrating method for simvastatin orally disintegrating tablets

CAI Shuang-shuang, et al
(*Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate three disintegrating equipments for simvastatin orally disintegrating tablet. *Methods*: Simvastatin orally disintegrating tablets were prepared by solid-states-dissolution technology, and three disintegrating equipments were used to detect the disintegration of orally disintegrating tablets in vitro, and also the relationship between disintegrating results :in vivo and in vitro was studied. *Results*: Tube inverted method has good reproducibility, in vivo -in vitro relationship and effective control of particle size, but the results of the other two methods were not so good. *Conclusion*: Tube inverted method is suitable for testing the disintegration of freeze-dreled orally disintegrating tablets in vitro.

【Key words】Simvastatin orally disintegrating tablets; Freeze-dried tablets ;Disintegration test;Corelation in vivo and in vitro

口腔崩解片的制备方法有冷冻干燥法、固态溶液法[1]、湿法制粒法、直接压片法等,冷冻干燥法制备的口腔崩解片称为冻干片,固态溶液技术是由冷冻干燥法衍生改良而得,它制备的产品也可称为冻干片。由于冻干片的质量小、硬度低,崩解原理为骨架溶解或溶蚀造成,故崩解时间检测方法有其特殊的选择性。目前国内外药典对口腔崩解片崩解时限还没有统一的检测标准,文献资料上出现了很多崩解时限的检测标准。固态溶液技术制备得辛伐他汀口腔崩解片,采用文献报道的两种体外检测法及自行设计的一种方法测定其崩解时间,并考察 3 种崩解评价方法的体内外相关性。

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),药典标准 2 号筛。

辛伐他汀原料药(含新伐他汀 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 辛伐他汀口腔崩解片的制备

将适量的甘露醇、明胶、阿司帕坦溶于一定量的蒸馏水后,60℃温度下,不断搅拌至全部溶解,用 1 ml 分液枪,将溶液分别分装入直径为 17 mm,高度为 6 mm 的圆柱形聚氯乙烯(Polyvinyl chloride resin,PVC)模具中,然后将模具放入密闭容器里,-40℃温度下冷冻 12 h,直至溶液变成固体。然后不断加入无水乙醇,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。配制浓度为 10.0%(mg/ml)辛伐他汀无水乙醇溶液,用

作者介绍:蔡双霜(1982-),女,硕士,
研究方向:速释及缓控释药物制剂。
通讯作者:黄 华,女,副教授,E-mail:huangh80@tom.com。

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，除去无水乙醇，得到辛伐他汀口腔崩解片。

1.3 崩解时间测定方法

1.3.1 滴定管滴液法 参考姚方耀等[2]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。如图 1 所示：

1.3.2 冻干测定法 参考董玲等人[3]的《冻干法制备口腔崩解片崩解检查方法研究》测定其崩解时间。76 mm × 26 mm × 1.2 mm 标准载玻片 2 片，用透明胶带粘合一端打开载玻片，将 1 cm × 3 cm 滤纸条置于载玻片黏合端 1/3 位置，长端约 3 mm 在载玻片外，药片置于滤纸上，合上载玻片，上片载玻片自然压在药片上，开口端张开约 2 cm；用滴管在滤纸露出载玻片端滴加 37℃蒸馏水，滤纸润湿，冻干片吸水崩塌，载玻片开口端闭合至 2 ~ 3 mm，视为崩解终点。如图 2 所示。

1.3.3 试管倒置法 试管 1 支(内径约为 35 mm)，装有 2 ml 37℃蒸馏水，与试管相配的橡皮塞 1 个，一根一端弯曲成直径为 10 mm 环状的铜丝，将橡皮塞中心钻一孔插入另一端铜丝，调整环状铜丝的位置，使它距离于液面下 10 mm 的位置处，将药片置于环状铜丝上，盖上橡胶塞，迅速将试管倒置，开始计时，溶液全部通过国家标准 2 号筛时，视为崩解终点。如图 3 所示。

1.3.4 志愿者试验 选择 6 名健康志愿者，其中 3 男 3 女，年龄在 23 ~ 29 岁之间。每名志愿者每次口含 1 片口崩片，含药期间正常交谈与活动，但不得饮水，至片子完全崩解，吐出，用生理盐水漱口，记录药片在每名志愿者口内的崩解时间[2]。

2 结 果

2.1 辛伐他汀口腔崩解片的制备

制得辛伐他汀口腔崩解片片重约 50 mg，直径为 14.5 mm，压力为 1.2 kg。

2.2 体内外崩解测定

将制得的辛伐他汀口腔崩解片采用上述 4 种崩解测定方法进行体内外崩解实验，每种测定方法各测定 6 片。所得结果见表 1。3 种体外崩解测定方法所测得的标准偏差及体内外相关性，结果见表 2。

从上述试验结果中可以看出，体内外崩解试验中，4 种方法均能达到崩解时限的要求。其中，冻干测定法和滴定管液滴法的相对标准偏差(Relative standard deviation，RSD)值与 R 值都偏大，没有较好的重现性与体内外相关性，说明用以上两种方法不适用于辛伐他汀口腔崩解片的体外崩解测定。试管倒置法的 RSD 较小，重现性较好，且具有较好的体内外相关性 (R 值为 8.43%)，6 名志愿者的体内测试没有较大的个体差异性。

3 讨 论

目前测定口腔崩解片崩解时间常用的方法为：将测试片放入装有 2 ml 37℃蒸馏水的烧杯里，开始计时，溶液全部通过国家标准 2 号筛时，视为崩解终点。由于冻干片的质量小、硬度低，按照这种测定方法，片剂漂浮于水上，使崩解时间延后，加上这种方法没有很好的模拟人体口腔内的生理情况，所以它不适用于做为冻干工艺的口腔崩解片的崩解检测方法。本实验中采用的 3 种体外测试法都能解决上述试验中片剂漂浮等问题，但是测得的崩解时间却不相同，从口腔的特点和试验结果考虑，针对 3 种体外测试法进行比较和分析。

滴定管滴液法在测定崩解时间时，滴定管中的水滴到片剂上，一定程度上模拟了片剂置于舌上时，与上腭产生的压力。冻干片的崩解是亲水性骨架的溶解或溶蚀造成的，水滴下落时，固定在片剂一点上，造成冻干片某一个部分快速溶蚀，其他部分却不能同时通过 2 号筛，成为崩解时间延后的原

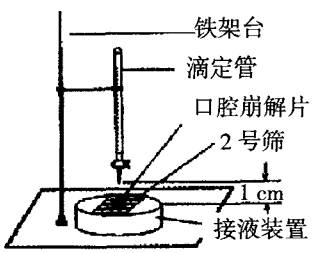


图 1 滴定管液滴法崩解测定装置示意图

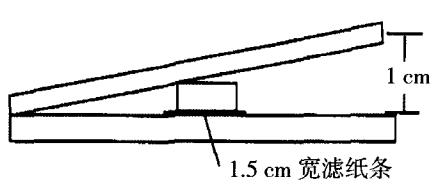


图 2 冻干测定法崩解测定装置示意图

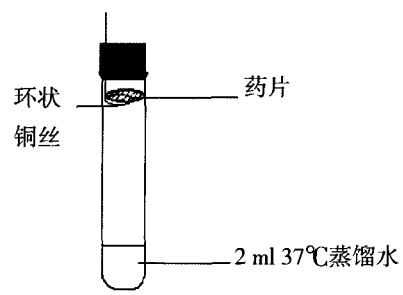


图 3 试管倒置法崩解测定装置示意图

表 1 各种体内外崩解时间比较(s)

方法	1	2	3	4	5	6	平均值	RSD/%
A	12	13	10	11	13	14	12.2	12.05
B	11	13	11	9	10	9	10.5	14.48
C	6	7	7	8	8	7	7.17	9.07
D	7	8	8	7	9	8	7.83	14.18

注: A - 滴定管液滴法; B - 冻干测定法; C - 试管倒置法; D - 志愿者试验

表 2 体内外试验崩解时间标准偏差及相关性对比

项目	方法 1	方法 2	方法 3
标准偏差	1.47	1.52	0.65
体内外相关性(R/%)	55.8	34.10	8.43

因之一,鉴于这种原因,滴定管滴液法不适用于直径较大片剂的测定。要解决片剂局部崩解这一问题,可以将测试片置于一个小烧杯中,滴定管中的水滴到片剂上,随着烧杯里的水量逐渐增加,片剂周围的部分也随着快速崩解;另外,试验开始计时,水滴缓慢滴落至片剂上,片剂才开始崩解,由于冻干片崩解十分迅速,水滴滴落至片剂上要消耗一定的时间,它有可能影响其体外崩解时间测定结果。

用冻干测定法在测定崩解时间,它考虑了口腔压力、剂型特点、崩解原理等问题,它适用于冻干片的体外测定,但是由于制备的辛伐他汀口腔崩解片在制备过程中加入了明胶,明胶的黏性较大,在测定其崩解时间时,曾出现过"黏芯"现象,导致崩解不彻底,鉴于这种原因,冻干测定法不适用于含有较高黏性材料冻干片的测定;人体口腔唾液多数来源于舌面一侧,上腭也存在少量的唾液,在冻干测定法中,片剂只是由一侧的润湿开始崩解,没有尽可能真实地模拟出口腔内上腭的生理环境。

试管倒置法是针对冻干片质量小这一特点,将口腔崩解片崩解时间常用测定方法进行改进设计而成的。口腔崩解片在水中迅速溶蚀,变成混悬液通过 2 号筛。它具有以下优点:①试管倒置时,水的重力能一定程度上模拟口腔内的压力;②试验易于操作,崩解时不会出现局部崩解等现象。注意在倒置试管时,一定要 180°迅速倒置过来,否则将影响其测定结果。

通过对 3 种体外测试方法崩解结果的比较,可以看出试管倒置法对于固态溶液技术制备的口腔崩解片有较好的重现性及体内外相关性,人体口腔的真实生理环境很难模拟出来,此方法还有不足之处,值得进一步研究和改进。

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 [P]. US: 5215756, 1993-06-01.

[2] 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.

[3] 董 玲, 吉 春. 冻干法制备口腔崩解片崩解检查方法研究[J]. 北京中医药大学学报,2007,29(7):494-501.

(责任编辑:冉明会)