

微泡型口腔速释片的制备

万东华^{1,2}, 周建平^{1*}(¹福州大学, 福州 350002; ²中国药科大学药剂教研室, 南京 210009)

【摘要】 目的: 制备微泡型口腔速释片。方法: 采用自制的“微量吸水测定装置”测定片剂吸水速率及时滞, 结合口腔内崩解时间及口感, 对速释片的处方及工艺进行筛选。结果: 粘合剂 PVP_{K30} 水溶液的浓度对片剂的吸水过程影响较小, MCC 的最佳用量为 10%, 8% 的 PVPP 作为内加崩解剂效果最好, 外加泡腾崩解剂的最佳用量为 2%。结论: 本速释片处方及制备工艺简单, 在口腔内 8 s 即完全崩解, 口感良好。

【关键词】 口腔速释片; 交联聚维酮; 泡腾崩解剂; 吸水量测定

【中图分类号】 R944 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-5048(2003)03-0228-04

口腔速释制剂主要是指服用后能够快速崩解或迅速溶解的固体制剂, 发展于 20 世纪 70 年代末。在口服给药系统中, 口腔速释片具有如下的独特优点: ①速崩、速溶, 起效快; ②吸收充分, 生物利用度高; ③肠道残留少, 副作用低; ④服用方便, 使其成为药剂领域中新剂型的研究热点^[1]。本文对影响速释片的处方及工艺因素进行了较全面的考察, 根据膨胀和泡腾原理, 内加超级崩解剂 PVPP, 外加泡腾崩解剂, 采用湿法制粒工艺制备了微泡型口腔速释片。

1 材料和仪器

聚维酮 (PVP_K, BASF); 低取代羟丙纤维素 (L-HPC, 浙江湖州食品化工联合公司); 交联聚维酮 (PVPP, 国际特品公司); HPMC_{K15M} (上海卡乐康包衣技术有限公司); 交联羧甲基纤维素钠 (CCNa)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na) 和微晶纤维素 (MCC) 均为德国 JRS 药用辅料公司产品; 乳糖、甘露醇、柠檬酸、碳酸氢钠等均为药用级。

FA2004 型电子天平 (上海天平仪器厂); TDP 型单冲式压片机 (上海第一制药机械厂); 微量吸水测定装置 (参考文献^[2] 自制)。

2 实验方法

2.1 自制微量吸水测定装置

微量吸水测定装置参照文献设计^[2], 见图 1。

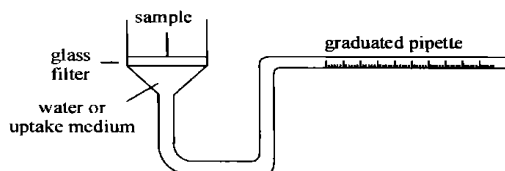


Fig 1 Apparatus for measurement of water uptake.

该装置由垂熔玻璃漏斗和定量刻度管相连而成。测定时使刻度管中充满水, 另一端与大气相通, 漏斗底部放置滤纸, 待滤纸吸水达饱和, 即移液管中的液面稳定平衡后, 将测试片置于滤纸上。片剂吸水时, 刻度管中的水不断减少, 测定不同时间刻度管中水分减少的体积即得吸水量。每个实验重复 3 次以上, 取平均值作为实验结果。

2.2 微泡型口腔速释片的制备

2.2.1 制备工艺 将基本处方中各辅料过 100 目筛混合, 以 PVP_{K30} 的水溶液作为粘合剂制软材, 过 24 目筛制粒, 湿颗粒于 50 ~ 60 °C 烘干, 20 目筛整粒, 外加泡腾崩解剂, 压片, 硬度为 15 ~ 20 N。

2.2.2 对基本处方及工艺影响因素的考察 考察基本处方中粘合剂浓度 (PVP_{K30} 水溶液)、崩解剂的种类及用量、MCC 的用量对片剂吸水性能的影响, 各处方组成见表 1, 乳糖用量均为 20%, 用甘露醇调节片重。用自制的微量吸水测定装置测定各处方的吸水过程。

2.2.3 对泡腾崩解剂用量的考察 因口腔速释片对口感有较高的要求, 所以选用柠檬酸作为酸源。而且酸的用量往往超过理论用量 (柠檬酸 : NaHCO₃

=0.76:1), 以利于稳定及适口。本文将柠檬酸与碳酸氢钠的比例定为 1.2:1。

Tab 1. Composition of fomulation 1 to 16(%)

No.	MCC	PVPP	L-HPC	CMS-Na	CCNa	PVP _{K30}
F1	15	8	—	—	—	2
F2	15	8	—	—	—	5
F3	15	8	—	—	—	8
F4	10	8	—	—	—	8
F5	10	—	8	—	—	8
F6	10	—	—	8	—	8
F7	10	—	—	—	8	8
F8	—	8	—	—	—	8
F9	5	8	—	—	—	8
F10	15	8	—	—	—	8
F11	20	8	—	—	—	8
F12	10	—	—	—	—	8
F13	10	2.5	—	—	—	8
F14	10	5	—	—	—	8
F15	10	15	—	—	—	8
F16	10	20	—	—	—	8

外加泡腾崩解剂的用量, 分别加入 1%, 2%, 3%, 4% (按干颗粒计算), 考察不同用量的泡腾崩解剂对压片粘冲程度、口腔内崩解时间及口感的影响。

3 结果与讨论

3.1 微量吸水测定装置的测定原理^[3]

Kanig 等认为, 液体渗入多孔物的速度和程度依赖于毛细管现象和反向粘性阻力间的平衡。若多孔物的总体交联区域大致相同, 则渗透量(v)和渗透时间(t)存在下列线性关系:

$$v^2 = (2 \cdot d \cdot r \cdot \cos \theta / k_0 \eta) t \tag{1}$$

其中 d 为平均片径, r 为液体表面张力, θ 为固液界面接触角, η 为液体粘度, k_0 为孔隙形状常数。该等式称为 Washburn 方程式。公式表明: 水分对多孔物的渗透决定于多孔物的孔隙率、孔径分布以及材料的亲水程度。为便于比较, Washburn 方程可以简化为:

$$v^2 = K^2 \cdot t \tag{2}$$

其中 K 为吸水速率常数 ($\mu l \cdot s^{-1/2}$)。可见, 水渗入量 v 随时间 t 呈无限上升趋势, 很明显不符合水渗透的整个过程。当待测物的吸水达到饱和时, 其吸水量不再随时间而变化。所以等式(2)只能适用于水渗透过程的起始阶段。将片剂吸水至 90%

前的吸水量的平方 v^2 对相应时间 t 回归, 得到如下吸水动力学方程:

$$v^2 = A + B \cdot t \tag{3}$$

较公式(2)多了一项为负值的常数项(经统计学检验, 所有方程的 A 值均有意义)。令 $v=0$, 由公式(3)得:

$$t = A / B \tag{4}$$

将(4)定义为吸水滞后时间 t_0 。片剂遇水接触并经过滞后时间后, 其吸水特性才符合 Washburn 方程。

$$v^2 = K^2 (t - t_0) \tag{5}$$

滞后时间越短, 吸水速率常数越大, 其吸水行为为越快。所以滞后时间和吸水速率常数是反映片剂吸水性能的两个重要参数。

3.2 处方研究

表1中处方1~3及处方4~7吸水过程的测定结果分别见图2、图3。各处方的吸水动力学方程及特性参数见表2。

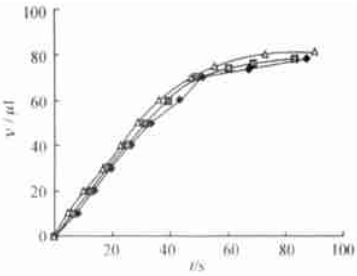


Fig 2 The curves of water penetration into tablets of fomulation 1~3. —◆—F1; —□—F2; —△—F3

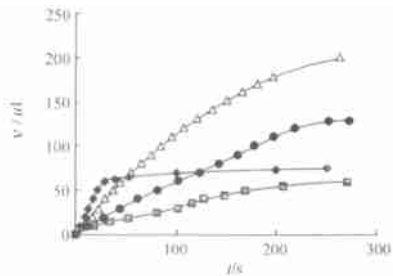


Fig 3 The curves of water penetration into tablets of fomulation 4~7. —◆—F4; —□—F5; —△—F6; —●—F7

图4、图5所示分别为吸水速率常数和吸水滞后时间随MCC含量的变化曲线, 图6、图7所示为吸水速率常数和吸水滞后时间随PVPP含量的变化曲线。

3.2.1 粘合剂浓度的影响 由图2和表2可知, 粘合剂溶液的浓度由2%到8%时, 吸水滞后时间由8.70 s减小至6.99 s, 吸水速率常数由10.1 $\mu l \cdot s^{-1/2}$

$s^{-1/2}$ 增至 $10.9 \mu l \cdot s^{-1/2}$, 这轻微的变化可能是由 PVP 极强的亲水性和水溶性造成的。可见粘合剂 PVP_{K30} 水溶液的浓度在 2%~8% 范围内, 对吸水过程的影响并不十分显著。

Tab 2 The kinetic equations and specific parameter of water uptake of formulation 1~16

No.	Regression equation	t_0 (s)	K ($\mu l \cdot s^{-1/2}$)	Correlation coefficient
F1	$v^2=111.52t-1074.7$	8.70	10.1	0.9922
F2	$v^2=109.75t-844.37$	7.69	10.5	0.9924
F3	$v^2=119.41t-834.25$	6.99	10.9	0.9946
F4	$v^2=161.79t-1045$	6.46	12.7	0.9928
F5	$v^2=15.603t-403.49$	25.86	4.0	0.9734
F6	$v^2=166.75t-3265.5$	19.58	12.9	0.9946
F7	$v^2=63.14t-1866.1$	29.55	7.9	0.9760
F8	$v^2=152.93t-727.55$	4.76	12.4	0.9869
F9	$v^2=172.78t-923.8$	5.35	13.1	0.9905
F10	$v^2=111.52t-1074.7$	8.70	10.1	0.9922
F11	$v^2=75.951t-1634.4$	21.52	8.7	0.9827
F12	$v^2=3.6218t-390.05$	107.7	1.9	0.9956
F13	$v^2=75.614t-781.18$	10.33	8.7	0.9849
F14	$v^2=103.11t-642.55$	6.23	10.2	0.9879
F15	$v^2=146.08t-1321$	9.04	12.1	0.9849
F16	$v^2=192.01t-1501.1$	7.82	13.9	0.9948

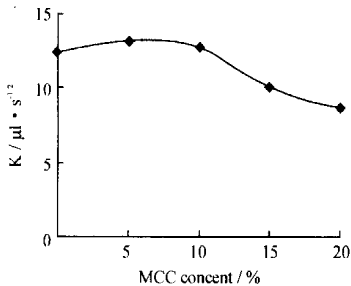


Fig 4 Relationship between the content of MCC and water uptake rate constant

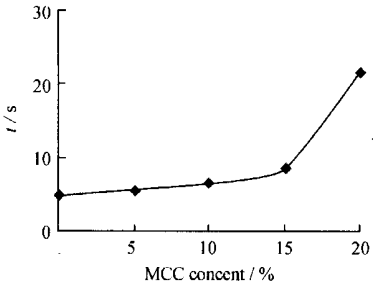


Fig 5 Relationship between the content of MCC and the lag time of water uptake

3.2.2 崩解剂种类的影响 由图 3 可知, PVPP 片能够很快达到吸水平衡, 1 min 的吸水量可达总吸水量的 98.5%, 而 CCNa 片为 28%, CMS-Na 片和

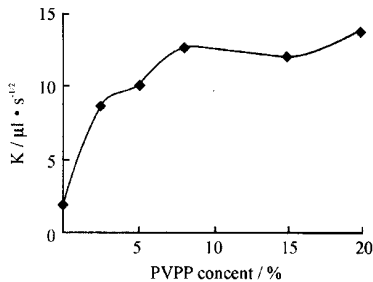


Fig 6 Relationship between the content of PVPP and water uptake rate constant

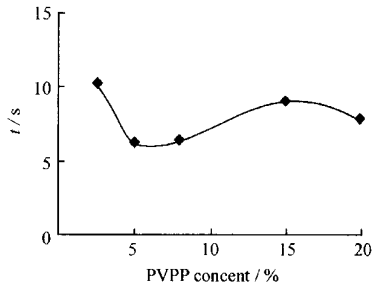


Fig 7 Relationship between the content of PVPP and the lag time of water uptake

L-HPC 片则更少。因此, 虽然 PVPP 的溶胀性差, 使其最大吸水量偏小, 但其纤维结构和交联度使其具有很高的吸水性和强烈的毛管作用, 可导致极快的吸水速率, PVPP 片的吸水速率比 L-HPC 片快 3 倍, 比 CCNa 片快 1.6 倍, 促使其网状结构膨胀而使片剂迅速崩解^[4]。虽然 PVPP 片与 CMS-Na 片的吸水速率常数接近, 但因 CMS-Na 极易形成凝胶层阻滞水分的渗入与扩散, 致使 CMS-Na 片的吸水滞后时间比 PVPP 片延长了 3 倍。故本处方中选择 PVPP 作为崩解剂。

3.2.3 MCC 用量的影响 由图 4 和图 5 可见, MCC 的用量在 10% 以内时, 对片剂吸水过程的影响并不显著。当 MCC 高于 10% 时, 随着 MCC 用量由 10% 增至 20%, 吸水速率常数由 $12.7 \mu l \cdot s^{-1/2}$ 减小至 $8.7 \mu l \cdot s^{-1/2}$, 吸水滞后时间延长了 3 倍, 这是因为 MCC 在加压过程中内部的毛细管压缩, 形成了致密结构, 片剂难于被水润湿造成的。在本处方中将 MCC 的用量定为 10%。

3.2.4 PVPP 用量的影响 由图 6 和图 7 可见, 当 PVPP 用量不超过 8% 时, 随其用量的增加吸水速率常数增大, 吸水滞后时间缩短, 此时毛细管作用可能是其主要的崩解机理; 当 PVPP 用量超过 8% 时, 可能部分形成凝胶, 使得吸水滞后时间延长, 吸水速率常数减小; 当 PVPP 用量超过 15% 时, 溶胀机理可能起主导作用, 导致吸水滞后时间又有所缩

短(与 8%用量时相似)。因此, PVPP 用量约为 8% 时, 能获得最佳的崩解性能。

3.2.5 泡腾崩解剂用量的影响 结果见表 3。

Tab 3 Effect of the amount of effervescent disintegrant on die sticking, disintegration time and sensory in mouth

Amount	Degree of sticking to die(RH= 45%)	Disintegration time (s)	Sensory	
			Sour taste	Numbness
1%	—	14	—	—
2%	—	8	+	—
3%	+	10	+	+
4%	++	13	++	++

—: None, +: Slightly, ++: Heavily

由表 3 可知, 当用量低于 2% 时, 无粘冲现象, 片面光滑; 用量达到 4% 时, 有明显的粘冲现象, 片面粗糙。由于柠檬酸刺激唾液分泌, 而且泡腾崩解剂(酸、碱系统)遇水所产生气体的膨胀作用可使片剂迅速崩解, 所以微泡型口腔速释片在口腔内的崩解时间明显缩短。但当气泡量的增加导致舌头感觉麻木时, 可能反而会抑制唾液分泌, 阻碍片剂在口腔内的崩解。当用量达 3% 时, 舌头稍有麻木感; 当用量达 4% 时, 口味极酸。综上所述, 外加 2% 的泡腾崩解剂最为理想, 不但压片顺利, 而且在口腔内崩解快, 口感好。

4 小 结

采用自制“微量吸水测定装置”测定片剂的吸

水过程, 吸水滞后时间和吸水速率常数两参数可评价片剂的吸水性能, 对速释片的处方筛选具有一定的指导意义。由于本处方中含有较多的亲水性稀释剂, 会与崩解剂争夺水分, 同时考虑到口腔内的唾液量是少量的, 因此毛吸管作用比膨胀作用更为重要。而且吸水滞后时间 $t_0 = A/K^2$, 反映了水渗透的初始情况, 同时包括了吸水速率常数 K 的影响, 所以用它衡量片剂的吸水特性更具有实际意义。结果表明粘合剂 PVP_{K30} 水溶液的浓度对片剂的吸水过程影响较小, MCC 的最佳用量为 10%, 8% 的 PVPP 作为内加崩解剂效果最好, 外加泡腾崩解剂的最佳用量为 2%。本速释片处方及制备工艺简单, 在口腔内 8 s 即完全崩解, 口感良好。

参 考 文 献

[1] 高春生(Gao CS), 崔光华(Cui GH). 速释固体制剂的研究进展 [J]. 国外医学药学分册, 1998, 25(5): 293-298.

[2] Caramella G, Colombo P, Conte U, *et al*. Water uptake and disintegration force measurements towards a general understanding of disintegration mechanisms [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1986, 12(12): 1749-1752.

[3] 高春生(Gao CS), 崔光华(Cui GH). 水渗透对速崩制剂崩解作用的研究 [J]. 中国药学杂志 (*Chin Pharm J*), 2000, 35(5): 308-311.

[4] Bolhuis GK, Zuuman K, te Wierik GHP. Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. II. The choice of super disintegrants and effect of granulation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 1997, 5(2): 63-69.

Preparation of Micro-effervescing Fast-release Oral Tablet

WAN Dong-Hua^{1,2}, ZHOU Jian-Ping²

¹Fuzhou University, Fuzhou 350002, China

²Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

【ABSTRACT】 AIM: To develop the micro-effervescing fast-release oral tablet. **METHOD:** The fomulation and technology of the fast-release tablet were evaluated with the self-made apparatus for measurement of water uptake rate and lag time, combined with consideration of disintegration time and sensation in the mouth. **RESULT:** The concentration of PVP_{K30} as binding agent has little effect on water uptake of the tablet. MCC at 10%, PVPP at 8% incorporated intragranularly and the effervescent agent at 2% incorporated extragranularly were optimum. **CONCLUSION:** The pre-scription and preparing technology were simple. The tablet can be completely disintegrated within eight seconds in saliva with desirable taste and feeling in the mouth.

【KEY WORDS】 Fast-release oral tablet; Crospovidone; Effervescent disintegrant; Water uptake measurement