

尼麦角林口腔崩解片的研制

★ 彭红 许军 沈静琳 (江西中医学院药理学系 南昌 330006)

关键词:尼麦角林;口腔崩解片;崩解时间

中图分类号:TQ 46 文献标识码:B

尼麦角林(Mcotergriline)为麦角生物碱周围血管扩张剂,对肾上腺素能 α_1 受体有较强的亲和力,对多巴胺受体、5-羟色胺受体有中等的亲和力,具有促进脑代谢功能。临床上主要用于脑血管疾病,如行动不便、言语障碍、耳鸣等^[1],而这些疾病的患者大都是老年人,需要服用方便的制剂。口腔崩解片除可以用水吞服外,还可以直接放在口腔内,通过口腔中分泌的唾液,在 15~30 秒钟即可崩解,随着正常吞咽动作将崩解后的药物微粒送入胃内。目前国内也有不少这类剂型的药物申报,但无尼麦角林口崩片的报道。

1 仪器与试药

片剂四用测定仪(黄海药用分析仪器厂);ZRS-6 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);乳糖、交联 PVP 和微粉硅胶(上海远宏化工试剂辅料技术有限公司);微晶纤维素(浙江湖州展望化学药业有限公司);酒石酸(上海国药集团化学公司)。

2 方法及结果

参考有关文献资料^[2~4],在设计本品处方时确定采用粉末直接压片方法进行处方的筛选,主要从以下几个方面来考虑该口崩片剂中处方的组成:(1)片剂在口腔中应尽可能在 30 秒以内崩解或溶解。(2)片剂在口腔崩解后应具有较好的口感,即凉爽、味甜,无特殊异味,无砂砾感。(3)由于采用直接粉末压片法,所以要求被筛选用的辅料具有较好的可压性。根据本品口崩片剂的这 3 个方面的要求进行本品的处方设计以及处方筛选,采用直接对比法,即比较片剂的可压性、崩解时限以及口腔崩解过程的口感(药片在测试者口腔崩解后不可吞咽下去,必须立即吐去,尝用清水漱口 3~4 遍,以防止药物在口

腔中的残留,每个测试者每日只能测试 1~2 个处方片子)。

2.1 酸与唾液分泌的关系 人的口腔中如遇到酸性食物,其唾液分泌量会增加,通过增加唾液的分泌来稀释酸性食物,降低酸的刺激,且酸甜适宜的食物它可提高人们的食欲帮助消化。了解到这点人体生理现象,在设计口崩片时,就会考虑加入适量酸味剂,使患者服用时,增加口腔中唾液的分泌,帮助药片的崩解和吞咽。测试研究中证明,含 3% 的酒石酸片与不含酒石酸片相比,结果显示含酸片可促使口腔分泌的唾液比不含酸片在口腔中分泌唾液增加近 50%。口腔中的唾液量增加明显有利于片剂在口腔中的崩解,所以确定在本片剂处方中加入 3% 的酸味剂。

2.2 其它辅料的筛选 在口崩片处方设计中,除含有活性药物、酸味剂外,还应含有填充剂、崩解剂、矫味剂,并根据片剂的可压性方面要求再添加适量的粘合剂、润滑剂,以保证压片过程顺利,可压性好。片剂外观质量应符合药典中片剂通则的规定,再添加适量表面活性剂,以增强活性药物溶出度效果。由于本品活性药物仅为 5 mg/片,所以片重一般设计在 100 mg 左右较为适合。

2.3 处方筛选试验 设计了不同组合的处方进行压制口崩片(各处方组成见表 1),并进行质量检测比较。主要评判和检测项目有:片子的可压性,片子的崩解时限,主要采用体外崩解法(放 1 粒药片在 2 mL 水中,观察崩解的时间以及颗粒的大小能通过 30 目筛)并结合口腔崩解法比较各处方的片子崩解时限。

表 1 口崩片各处方中的组成及用量 g

处方编号	尼麦角林	甘露醇	乳糖	葡萄糖	CMC-XL	CPVP	阿斯巴坦	固体香精	MCC (101)	L-HPC	SiO ₂	硬脂酸镁	酒石酸	聚山梨酯 80	总重量
1	5	75	/	/	10	/	1	1	20	2	1	0.5	3	0.5	120
2	5	/	75	/	10	/	1	1	20	2	1	0.5	3	0.5	120
3	5	/	/	/	10	/	1	1	20	2	1	0.5	3	0.5	120
4	5	/	/	75	10	/	1	1	20	2	1	0.5	3	0.5	120
5	5	75	/	/	/	10	1	1	20	2	1	0.5	3	0.5	120
6	5	/	75	/	/	10	1	1	20	2	1	0.5	3	0.5	120
7	5	/	/	/	/	10	1	1	20	2	1	0.5	3	0.5	120
8	5	/	/	75	/	10	1	1	20	2	1	0.5	3	0.5	120

注:处方量为 1000 片。

按照表 1 中各处方下的组成,将尼麦角林原料药单独粉碎过 100 目筛,其它辅料可混合均匀后过 40~60 目筛,采用等量递增法与尼麦角林充分混合均匀,在 19 冲旋转式压片机上进行压片,冲模用

Φ6.5 mm,片重为 120 mg/片,调节片子硬度为 0.5~1 kg。观察各处方的可压性并用体内和体外 2 种方法检测崩解时间及感觉片子在口腔中崩解或溶化的过程和口感。结果见表 2。

表 2 各处方制备的口崩片对比试验结果

处方号	可压性			崩解时限(秒)		口感		
	粘冲	粉末流速	片子硬度	口腔(n=6)	2mL 水/烧杯(n=6)	酸甜度	清凉感	砂砾感
1	无	好	合格	35	28	适宜	较好	无
2	无	好	合格	33	26	适宜	一般	无
3	无	好	合格	26	21	适宜	很好	无
4	少许	好	合格	30	24	适宜	好	无
5	无	好	合格	23	14	适宜	较好	无
6	无	好	合格	20	12	适宜	一般	无
7	无	好	合格	15	8	适宜	很好	无
8	少许	好	合格	17	10	适宜	好	无

从表 2 对比试验结果可以看出:(1)可压性方面:除用葡萄糖为填充剂的处方 4 和处方 8 出现少许的裂片外,其余 6 个处方的可压性均良好,显示用甘露醇、乳糖为填充剂制备本口崩片时都具有较好的可压性。(2)崩解时限方面:以交联羧甲基纤维素钠为崩解剂的处方 1 至处方 4 在口腔崩解时间为 40 秒内,在 2 mL 水烧杯中为 30 秒内;以交联 PVP 为崩解剂的处方 5 至处方 8,在口腔崩解时间为 25 秒内,在 2 mL 水烧杯中为 15 秒内,可见用交联 PVP 的崩解效果好。(3)口感方面:各处方显示都较好,尤为乳糖为填充剂的处方 2 和处方 6 在口腔崩解过程清凉感最好。

2.4 处方筛选试验综合评价 为了检验设计的处方合理可行,分别按处方 2 和处方 6 称取除活性成分以外的全部辅料充分混匀,并依据本品质量标准中溶出度和含量测定中的方法,分析辅料对溶出度和含量测定有无干扰,经分析检测处方 2、处方 6 辅料在溶出度的测定时 A 值都小于 0.02,干扰甚小,对含量测定也无干扰。

3 讨论

用甘露醇、乳糖为填充剂制备的口崩片处方可压性好于葡萄糖为填充剂的口崩片,因此确定不采用葡萄糖为填充剂。

以甘露醇和乳糖为填充剂的口崩片,用交联 PVP 为崩解剂,崩解时间都在 25 秒之内,按目前国内外口崩片的技术要求也都符合要求,而且口感也适宜。

各处方中使用的酸味剂(酒石酸)、助流剂(微粉硅胶)、润滑剂(硬脂酸镁)、矫味剂(香精、甜味剂)、粘合剂(MCC、L-HPC)、表面活性剂(聚山梨酯 80)在制备口崩片时都显示了它们各自的作用,也起到很好的效果,所以口崩片处方中也都采用。

参考文献

- [1]孙定人.国家临床新药集[M].北京:中国医药科技出版社,2001
- [2]黄胜炎.口服固体速释制剂的制备方法[J].中国医药工业杂志,2000,31(2)
- [3]陈岚等.口腔速崩解片的研制与主价[J].中国药院药学杂志,2002,22(9)
- [4]Bi Yx, Sunada H, Yonezawa Y, et al. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1999, 25(5): 571~581

(收稿日期:2005-10-20)