

# 硫辛酸口腔崩解片的制备及质量研究

易 蕾\*,程德珍\*(武汉科技大学附属天佑医院,武汉 430064)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-3983-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.31

**摘要** 目的:制备硫辛酸口腔崩解片,并评价其质量。方法:采用湿法制粒后直接压片制备硫辛酸口腔崩解片,以崩解时间、溶出度为指标,采用单因素试验联合正交试验筛选崩解剂组成、填充剂、润滑剂。考察所制片剂的片质量、硬度、崩解时间、累积溶出度和占标示量百分含量。结果:处方为微晶纤维素167.58 mg、低取代羟丙甲纤维素23.94 mg、交联聚乙烯吡咯烷酮47.88 mg、甘露醇60 mg、硫辛酸300 mg、硬脂酸镁0.6 mg;制得口腔崩解片的片质量为 $(0.59 \pm 0.05)$  g,硬度为 $(20.32 \pm 0.16)$  kg,崩解时间为 $(23.5 \pm 0.4)$  s,3 min的累积溶出度为101.49%,含量为标示量的96.34%。结论:成功制得硫辛酸口腔崩解片,且其质量可控。

**关键词** 口腔崩解片;硫辛酸;制备工艺;崩解时限

## Preparation and Quality Study of Lipoic Acid Orally Disintegrating Tablets

YI Lei, CHENG De-zhen (The Affiliated Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Lipoic acid orally disintegrating tablets, and to evaluate its quality. METHODS: Lipoic acid orally disintegrating tablets were prepared with direct compression after wet granulation. With disintegration time and dissolution as index, the constituents of disintegrating agent, filler and lubricant were screened by single factor test combined with orthogonal test. The tablet weight, hardness, disintegration time, accumulative rate and percentage content were investigated. RESULTS: The optimal formulation was MCC 167.58 mg, L-HPC 23.94 mg, PVPP 47.88 mg, mannitol 60 mg, lipoic acid 300 mg and magnesium stearate 0.6 mg. The parameters of prepared disintegrating tablets was as follows as  $(0.59 \pm 0.05)$  g in weight,  $(20.32 \pm 0.16)$  kg in solidity and  $(23.5 \pm 0.4)$  s in disintegration time, 101.49% in 3 min accumulative dissolution rate, 96.34% of labeled content. CONCLUSIONS: Lipoic acid orally disintegrating tablets are prepared successfully and controllable in quality.

**KEYWORDS** Orally disintegrating tablet; Lipoic acid; Preparation technology; Disintegration time

硫辛酸,亦称 $\alpha$ -硫辛酸,是一种八碳脂肪酸,在生物体内合成较少,被称为“万能抗氧化剂”。它能有效消除氧自由基、螯合金属离子、再生其他抗氧化剂,是强效的多功能氧化应激抑

制剂,并在细胞能量代谢中发挥重要作用。其在临床上广泛应用于治疗肝病、糖尿病、艾滋病、牛皮癣、湿疹、帕金森氏病、风湿病、心脏病等<sup>[1]</sup>。

度过高会导致提取物产生糊味,所以笔者认为65℃减压干燥效果最好。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:61-62.
- [2] 程振玉,杨英杰.五味子木脂素提取工艺研究新进展[J].吉林化工学院学报,2013,30(1):18.
- [3] 薛梅,周静.五味子多糖的提取及含量测定[J].陕西中医,2003,24(3):267.
- [4] 王森,张建国.五味子的研究概况及开发前景[J].经济林研究,2003,21(4):126.
- [5] Bakhiya N, Monien B, Frank H, et al. Renal organic anion transporters OAT1 and OAT3 mediate the cellular accumulation of 5-sulfoxymethylfurfural, a reactive, nephrotoxic metabolite of the Maillard product 5-hydroxymeth-

ylfurfural[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(4):414.

- [6] Fallico B, Arena E, Zappala M. Degradation of 5-hydroxymethylfurfural in honey[J]. *Journal of Food Science*, 2008, 73(9):625.
- [7] 张轶,杨丽娟,王倩倩,等.5-羟甲基糠醛与牛血清白蛋白相互作用的光谱特性研究[J].中国药房,2011,22(33):3095.
- [8] 何伍,凌霄.含葡萄糖注射液中5-羟甲基糠醛限度的检测方法[J].中国医药工业杂志,2008,39(1):47.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:928.
- [10] 傅紫琴,王明艳,蔡宝昌.5-羟甲基糠醛(5-HMF)在中药中的研究现状探讨[J].中华中医药学刊,2008,26(3):508.
- [11] 刘月新,潘雪,邹茜,等.探讨5-羟甲基糠醛在中药及复方中的存在意义[J].中国现代药物应用,2013,7(15):3.
- [12] 罗家洪,庄艳.五味子化学成分及生理活性研究进展[J].临床合理用药杂志,2012,5(10):174.

\* 主管药师。研究方向:医院制剂及临床药学。电话:027-51228443。E-mail:1095454743@qq.com

# 通信作者:副主任护师。研究方向:医院药学。E-mail:329868150@qq.com

(收稿日期:2014-12-12 修回日期:2015-03-24)

(编辑:刘 萍)

随着人类平均寿命的延长以及年龄增长导致的吞咽能力下降,口服片剂给药方式成为人们的一个关注问题。尤其在儿科和老年药理学领域,对能在水中溶解或悬浮、可咀嚼或能在口中迅速溶解的固体制剂有很大的需求,无需用水和吞咽动作就能迅速分散或溶解的口腔崩解片就可解决这一问题。这种剂型放入口中后能迅速分散或溶解在唾液中,药物可通过口腔或食道内的黏膜吸收,生物利用度比普通片剂高,由首关代谢引起的副作用也可以减轻。与普通片剂比较,口腔崩解片有服用方便、吸收快、生物利用度高、对消化道黏膜刺激性小等优点<sup>[2]</sup>。本文利用正交试验法筛选口腔崩解片的辅料,湿法制粒制备口腔崩解片,并对其硬度、崩解时限、溶出度、含量测定等方面进行了质量研究,以期开发出制备工艺简单、质量稳定的硫辛酸口腔崩解片。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-10AT 型高效液相色谱仪,包括 LC-10Avp 泵、SPD-10Avp 紫外检测器、Class-vp 色谱工作站(日本岛津公司);TU-1220 型分光光度计(北京通用仪器设备公司);YD-3 型片剂硬度测试仪(天津市国铭医药设备有限公司);ZRS-8G 型智能溶出度测定仪(天津大学无线电厂);PS-G60 型超声波溶解仪(上海宁商超声仪器有限公司);DP120 型单冲压片机(江苏泰兴制药机械工厂)。

### 1.2 药品与试剂

硫辛酸原料药(上海现代制药股份有限公司,批号:20100416,纯度:99.0%,药用级);硫辛酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100651-201002,纯度:99.3%);硫辛酸口腔崩解片(武汉科技大学附属天佑医院自制,批号:20140910、20140911、20140912,规格:每片 300 mg);硫辛酸片(山东齐都药业有限公司,批号:20130409,规格:每片 300 mg);微晶纤维素(MCC,上海昌为医药辅料技术有限公司,批号:V120465,药用级);交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP,美国 ISP 公司,批号:61692-39,药用级);低取代羟丙甲纤维素(L-HPC,批号:20120413,药用级)和硬脂酸镁(批号:20120921,药用级)购自浙江湖州展望化学药业有限公司;交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na,批号:20120930)和交联羧甲基淀粉钠(CCMS-Na,批号:20120411)均购自安徽山河药用股份有限公司;甘露醇(河北华旭药业有限公司,批号:20120616,药用级);磷酸、磷酸二氢钾(广州化学试剂厂,分析纯)。

## 2 方法与结果

### 2.1 口腔崩解片的制备<sup>[3]</sup>

根据处方称取 MCC、PVPP、L-HPC,研细,混合均匀,过 100 目筛;采用湿法制粒压片法,将硫辛酸与 10% 填充剂、内加崩解剂加适量蒸馏水制成软材,20 目筛制粒,室温放置干燥后,整粒;最后将整粒后的干颗粒与外加崩解剂、0.1% 润滑剂混匀,压片。控制每片质量为 0.6 g,含硫辛酸 300 mg。

### 2.2 崩解剂的选择

2.2.1 单因素试验 以 MCC 为基础崩解剂,再分别与 PVPP、L-HPC、CCMC-Na、CCMS-Na 两两配伍(比例 7:3)后作为硫辛酸口腔崩解片的崩解剂<sup>[4-5]</sup>,按 2010 年版《中国药典》(二部)中测定方法<sup>[6]</sup>测定各种所制崩解片的崩解时间[口腔崩解片为固体速释制剂,美国 FDA 规定其崩解时间为 30 s 内,国家食品药品监督管理局(SFDA)要求 60 s 内<sup>[7]</sup>、10 min 溶出度和崩解时的外观变化。崩解剂的筛选结果见表 1。

表 1 崩解剂的筛选结果(n=6)

Tab 1 Results of screening disintegrating agent(n=6)

崩解剂组合	崩解时间,s	10 min 溶出度,%	崩解现象
MCC+PVPP	39	96.15	吸水快,膨胀快,分散完全,无片芯残留
MCC+L-HPC	40	90.24	吸水快,膨胀较快,分散完全,无片芯残留
MCC+CCMC-Na	55	85.31	吸水快,膨胀慢,分散不够完全,有残留
MCC+CCMS-Na	62	84.63	吸水快,膨胀较慢,分散不够完全,有残留

从表 1 可知,4 种组合崩解剂中,以 MCC 与 PVPP、L-HPC 配伍较为理想,3 项考察指标符合口腔崩解片的要求。

2.2.2 正交试验 以 MCC、L-HPC、PVPP 的质量分数为因素 A、B、C,崩解时间为指标,采用 3 因素 3 水平正交试验筛选硫辛酸口腔崩解片的崩解剂组成。因素与水平见表 2,正交试验安排与结果见表 3,方差分析结果见表 4。

表 2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素		
	A(MCC),%	B(L-HPC),%	C(PVPP),%
1	80	20	0
2	80	10	10
3	70	10	20

表 3 正交试验安排与结果

Tab 3 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B	C	崩解时间,s
1	1	1	1	45
2	1	2	2	36
3	1	3	3	25
4	2	1	2	27
5	2	2	3	38
6	2	3	1	42
7	3	1	3	22
8	3	2	1	28
9	3	3	2	24
K <sub>1</sub>	35.333	31.333	38.333	
K <sub>2</sub>	35.667	34.000	29.000	
K <sub>3</sub>	24.667	30.333	28.333	
R	11.000	3.667	10.000	

表 4 方差分析结果

Tab 4 Results of variance analysis

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	234.889	2	117.445	1.795	>0.05
B	21.556	2	10.778	0.650	>0.05
C	187.556	2	93.778	1.433	>0.05
误差	130.89	2	65.442		

从表 3、表 4 可知,各因素对崩解时间的影响程度为 A>C>B。最优处方为 A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>,即:70% MCC+10% L-HPC+20% PVPP。

### 2.3 填充剂和润滑剂的选择

确定崩解剂后,选用甘露醇、乳糖、山梨醇 3 种水溶性填充剂(用量 10%)和不同的润滑剂(用量 0.1%)硬脂酸镁、微粉硅胶、硬脂酸镁微粉硅胶混合物(1:1)进行考察,以其流动性、可压性和片剂的外观、口感、崩解时间等为指标,结果见表 5。

从表 5 可知,以甘露醇+硬脂酸镁制得的口腔崩解片流动性好、可压性强、外观光洁度好,口味甘甜、无沙砾,崩解时间为 25 s。因此,选用甘露醇为填充剂,硬脂酸镁为润滑剂。

### 2.4 质量评价

2.4.1 外观和口感 按最优处方 MCC 167.58 mg、L-HPC

表5 填充剂和润滑剂的筛选结果

Tab 5 Results of screening filler and lubricant

辅料	流动性	可压性	外观	口感	崩解时间,s
甘露醇+硬脂酸镁	好	强	光洁	甘甜,无沙砾感	25
乳糖+硬脂酸镁	差	较强	粗糙	甘甜,无沙砾感	40
山梨醇+硬脂酸镁	一般	较强	起毛	甘甜,无沙砾感	37
甘露醇+微粉硅胶	一般	较强	光洁	甘甜,无沙砾感	25
甘露醇+混合物	一般	较强	光洁	甘甜,无沙砾感	26

23.94 mg、PVPP 47.88 mg、甘露醇 60 mg、硫辛酸 300 mg、硬脂酸镁 0.6 mg,制备3批硫辛酸口腔崩解片,进行质量检查。3批样品片面光洁且口感良好,其余各项指标均符合质量要求,表明优选的处方合理可行,结果见表6。

表6 外观和口感结果(n=3)

Tab 6 The results of appearance and taste(n=3)

批号	外观	口感	片质量差异,%
20140910-1	光滑有光泽	甘甜,无沙砾感	-2.2~1.5
20140911-1	光滑有光泽	甘甜,无沙砾感	-1.9~1.7
20140912-1	光滑有光泽	甘甜,无沙砾感	-1.7~2.1

2.4.2 硬度和崩解时间 参照2010年版《中国药典》(二部)<sup>[3]</sup>,分别对硫辛酸口腔崩解片和市售硫辛酸片进行片质量、硬度和崩解时间的测定。结果,硫辛酸口腔崩解片和市售硫辛酸片的片质量分别为(0.59±0.05)、(0.61±0.04)g,硬度分别为(20.32±0.16)、(20.41±0.20)kg,崩解时间分别为(23.5±0.4)、(67.1±1.2)s(n=20)。经两独立样本的t检验,两者的崩解时间差异有统计学意义(P<0.01)。

2.4.3 溶出度测定 参照2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定法的浆法<sup>[3]</sup>。溶出介质为蒸馏水,体积为500ml,转速为100r/min,温度为(37±0.5)℃。依法操作,取硫辛酸口腔崩解片和市售硫辛酸片各6片,分别在5、10、15、20、30、60s及2、3、4、5、6、7、8min时,取样5ml,同时补充同温同体积的新鲜溶出介质。样品液用0.45μm滤膜滤过,取续滤液进样,分别测定硫辛酸口腔崩解片和硫辛酸片的溶出度。硫辛酸口腔崩解片与硫辛酸片的溶出度曲线见图1。

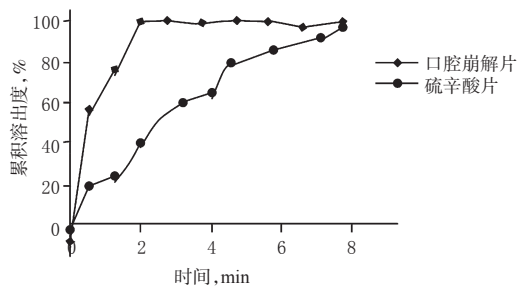


图1 硫辛酸口腔崩解片与硫辛酸片的溶出度曲线(n=6)

Fig 1 The dissolution curve of Lipoic acid orally disintegrating tablets and Lipoic acid tablets(n=6)

从图1可知,在3min时,硫辛酸口腔崩解片的累积溶出度达101.49%,而市售片仅为60.47%;直到8min时,硫辛酸片的累积溶出度才达103.07%。由此可见,在相同时间内,口腔崩解片的溶出度明显大于硫辛酸片,两者比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.4.4 含量测定 采用高效液相色谱法测定口腔崩解片中硫辛酸的含量<sup>[8-9]</sup>。色谱柱为C<sub>18</sub>(250mm×4.6mm,5μm),流动相为0.05mol/ml磷酸二氢钾溶液(磷酸调pH至2.5)-乙腈(1:1,V/V),流速为1.0ml/min,检测波长为220nm,柱温为25℃,进

样量为10μl。对制得的3批硫辛酸口腔崩解片进行含量测定,结果占标示百分含量分别为95.90%、96.51%、96.62%,RSD分别为0.30%、0.76%、0.24%(n=3)。

### 3 讨论

硫辛酸在临床上多应用于糖尿病、神经内科疾病(如帕金森氏病)等慢性疾病的治疗,这类患者多为老弱体残患者,或多或少存在药物治疗的依从性差,而开发口腔崩解片可以提高这类人群的用药依从性,减少某些患者的吞咽困难,保证了药物的治疗效果<sup>[10-11]</sup>。

口腔崩解片为固体速释制剂,崩解时间、溶出度为其主要检测指标,美国FDA规定其崩解时限为30s内,SFDA要求60s内<sup>[6]</sup>。崩解剂是关键性的辅料,本文最终筛选得70%MCC+10%L-HPC+20%PVPP联合使用作为崩解剂,制得片剂的崩解时限、溶出度符合要求。崩解剂以MCC为主,MCC的流动性和可压性好,压制的片剂硬度高且极易崩解,这是因为MCC具有海绵状多孔管状结构,遇水后在毛细管作用下,水分子迅速进入片剂内部,促使片剂快速崩解。同时加入适量的L-HPC和PVPP,两者都有较高的毛细管活性和较强的水合能力,吸水性和吸水后的溶胀体积可比吸水前高出5倍<sup>[12]</sup>,使硫辛酸口腔崩解片遇水后能迅速吸收、快速溶出。当其内部溶胀力超过片剂硬度时,片剂会很快崩解,故在3min时,其体外溶出度可达101.49%;相反市售硫辛酸片因其崩解时间较长,在8min时才达到最大溶出度。

本文通过湿法制粒后压片制成硫辛酸口腔崩解片,并从硬度、崩解时间、溶出度、含量测定等方面进行了质量评价,为本品的临床应用和工业化生产提供了依据。

### 参考文献

- [1] 张金彦,吉绍长.药物硫辛酸的研究进展[J].现代化工,2012,32(5):32.
- [2] 谢向阳,李响,李银科,等.米氮平口崩片的制备及初步稳定性考察[J].中国药师,2014,17(4):610.
- [3] 刘利国,杨英,孙娅.杜仲叶口腔崩解片的研制[J].西北药学杂志,2007,22(1):26.
- [4] 张莉,于燕莉,李晓明.灯盏花素口腔崩解片的制备及质量控制[J].中国药房,2007,18(15):1152.
- [5] 代琴,郑兴,姚旭,等.口腔崩解片辅料选用研究[J].中国医药指南,2013,11(7):463.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录5.83、87.
- [7] 田朋鑫,罗永煌,刘艳玲,等.甲磺酸普立地诺口腔崩解片的研制及质量评价[J].中国药房,2012,23(1):48.
- [8] 孙靓,张守尧,张忠义,等.HPLC法测定硫辛酸缓释片中主药的含量[J].中国药房,2008,19(19):1501.
- [9] 马宏达,胡北,吴琼,等.硫辛酸胶囊含量测定及其稳定性[J].医药导报,2014,33(3):367.
- [10] 平其能.口腔崩解片的研究及开发[J].中国医药技术及市场,2004,7(7):13.
- [11] 侯娟,王静,张妮妮,等.瑞舒伐他汀钙口腔崩解片的制备工艺优化[J].中国药房,2013,24(45):4270.
- [12] 刘迪,贺建昌,龚媛媛,等.苯海明口腔崩解片的制备[J].解放军药理学学报,2009,25(2):139.

(收稿日期:2015-01-05 修回日期:2015-02-09)

(编辑:邹丽娟)