

# 硫酸吗啡口腔崩解片的制备及处方工艺研究<sup>Δ</sup>

胡蕾<sup>1,2\*</sup>, 刘芳<sup>1</sup>, 戴青<sup>1</sup>, 刘松青<sup>1#</sup>(1.第三军医大学西南医院药学部, 重庆 400038; 2.重庆市第三人民医院药学部, 重庆 400014)

中图分类号 R943;R971.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3493-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.12

**摘要** 目的:制备硫酸吗啡口腔崩解片,优化其处方工艺条件。方法:采用直接压片法制备硫酸吗啡口腔崩解片,以崩解时间和口感为指标采用单因素试验法筛选片剂硬度、硬脂酸镁用量、甜菊苷用量范围等,再以崩解时限为指标采用星点设计法优化微晶纤维素(SMCC)、交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)、甜菊苷用量,并对最优处方所制剂进行验证。结果:最优处方组成为(片质量60 mg):硫酸吗啡16.67%、SMCC 35.77%、CCMC-Na 8.94%、甜菊苷2.85%、硬脂酸镁1%、甘露醇34.77%。所制口腔崩解片硬度为3 kg,能在12 s内完全崩解,且味微甜、口感良好。结论:该制剂制备方法简便、可行。

**关键词** 硫酸吗啡口腔崩解片;直接压片法;单因素试验;星点设计

## Study on Preparation and Formulation Technology of Morphine Sulfate Oral Disintegrating Tablets

HU Lei<sup>1,2</sup>, LIU Fang<sup>1</sup>, DAI Qing<sup>1</sup>, LIU Song-qing<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2.Dept. of Pharmacy, Chongqing Third People's Hospital, Chongqing 400014, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Morphine sulfate oral disintegrating tablets, and to optimize its formulation technology. METHODS: Morphine sulfate oral disintegrating tablet was prepared with direct compression process. The solidity of tablet, the amount of magnesium stearate and the amount range of stevioside were screened with single factor test using disintegration time and taste as index. The amounts of SMCC, CCMC-Na and stevioside were optimized by central composite design using disintegration time as index. The preparation prepared by optimized formulation was validated. RESULTS: The optimal formulation (60 mg/tablet) was as follows: morphine sulfate 16.67%, SMCC 35.77%, CCMC-Na 8.94%, stevia glycosides 2.85%, magnesium stearate 1%, manmitol 34.77%. The prepared tablets were 3 kg in solidity, and disintegrated completely within 12 s, with desirable taste and a little sweet. CONCLUSIONS: The preparation method is simple and feasible.

**KEYWORDS** Morphine sulfate oral disintegrating tablets; Direct compression process; Single factor test; Central composite design

硫酸吗啡(Morphine sulfate)为阿片受体激动药,有强大的镇痛作用,一次给药镇痛作用可持续4~5 h,适用于其他镇痛药无效的急性锐痛,如严重创伤、战伤、烧伤、晚期癌症等疼痛<sup>[1]</sup>。目前已上市的吗啡制剂包括普通片剂、缓释片及注射剂。口腔崩解片(Orally disintegrating tablets,简称口崩片),是指能在少量水的情况下,60 s内迅速崩解成细颗粒的新型固体速释剂型,其特点是起效快、携带方便、可在无水条件下服用<sup>[2-3]</sup>。笔者将硫酸吗啡制备成口崩片,使其具有服用方便、起效快、生物利用度高、镇痛效能强的特点,特别适用于无水条件下的镇痛治疗和吞水即呕吐的癌症化疗患者的治疗,也可有效地应用于战伤救治。本文主要介绍硫酸吗啡口崩片的制备工艺的筛选优化。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BP211D型电子天平(德国Sartorius公司);3531型离心机

Δ基金项目:国家科技重大专项课题(No.2008ZXJ09004-042)

\* 硕士研究生。研究方向:控缓释、靶向药物制剂。电话:023-68765991。E-mail:hl68668479@sina.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:制剂研究。电话:023-68765997。E-mail:songqingliu@hotmail.com

(美国Abbott公司);Waters2690液相色谱系统,包括Waters2487双波长紫外检测器(美国Waters公司);Tw-TP1400实验型压片机(上海沃迪机械有限公司);78X-3A型片剂四用仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

硫酸吗啡原料药(青海制药厂有限公司,批号:20080903,纯度:>98%);甜菊苷(南京泽朗医药科技有限公司);阿斯巴甜(美国纽特公司);交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)XL-10、低取代羟丙甲基纤维素(L-HPC)均来源于美国ISP公司;PVPP KCL(德国BASF公司);交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na,美国FMC公司);羧甲基淀粉钠(CMS-Na,法国Roquette公司);优化微晶纤维素(SMCC,德国JRS公司);硬脂酸镁(德国皮特脂化有限公司);甘露醇(法国罗盖特公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 硫酸吗啡口崩片的制备

将硫酸吗啡原料药与辅料按一定处方比例混合,研磨至所有粉末混合均匀后过80目筛,将过筛后的混合粉末转移至压片机进料斗中直接压片,调节片剂厚度使片质量约为60 mg,其中硫酸吗啡的含量为10 mg。

### 2.2 崩解时限的测定

根据国家食品药品监督管理总局(CFDA)药品审评中心审评四组发布的“口崩片的剂型特点和质量控制会议纪要”要求<sup>[4]</sup>,在5 ml玻璃小管中预先盛有37℃、2 ml蒸馏水,任取片剂1片置于小玻璃管中,即刻计时,静态条件下观察片剂崩解情况,以完全崩解且混悬介质全部通过710 μm筛网为准,记录崩解时限。

### 2.3 崩解剂种类的筛选

将5种崩解剂PVPP XL-10、PVPP KCL、L-HPC、CCMC-Na、CMS-Na分别按片质量10%的用量加入处方中,固定SMCC的量为片质量的40%,考察不同崩解剂对口崩片崩解时限的影响,并观察其外观,试验重复6次。结果,上述5种崩解剂所制备的口崩片的平均崩解时限分别为26、15、18、20、>60 s。当PVPP KCL为崩解剂时,口崩片表面吸潮严重,故不予采用;以CMS-Na为崩解剂时,口崩片的崩解时间>60 s,故也不予采用。另将剩余的3种崩解剂在处方中的量减少至片质量的5%,其余条件同上制备口崩片,再考察3种崩解剂对口崩片崩解时间的影响。结果,PVPP XL-10、L-HPC、CCMC-Na所制备的口崩片的平均崩解时间分别为27、22、30 s,表明3种口崩片的崩解时间均在30 s以内,符合口崩片的制剂要求。考虑到吸湿性和辅料成本的因素,最终选用CCMC-Na作为硫酸吗啡口崩片的崩解剂。

### 2.4 矫味剂种类的筛选

由于口崩片中的药物是在口腔内释放,而本品的原料药硫酸吗啡味微苦,且口腔有轻微涩感,因此在开发口崩片时,矫味是相当重要的。在具体的片剂处方中,需综合考虑矫味剂的矫味效果。将2种常用矫味剂甜菊苷和阿斯巴甜分别按片质量1%的用量加入处方中,其他组分不变,采用交叉试验口感测试法,以临床患者志愿受试者为研究对象,考察2种矫味剂对口崩片口感的影响,试验重复6次。交叉试验口感测试法:受试者(临床患者志愿受试者为第三军医大学附属西南医院肿瘤科正在口服或注射吗啡、味觉功能正常、通过医院伦理委员会审批且签署知情同意书的住院患者)用水清洁口腔,将盐酸吗啡口崩片置于舌面,不用水,也不用咀嚼,允许舌适当上下转动,品尝药片的味道,感受完口感后将口中的药物吐出,再用清水清洁口腔,记录口感,10 min后同法考察另一个处方的药片口感。结果,甜菊苷、阿斯巴甜所制口崩片的口感分别为味微苦、味苦。表明甜菊苷对本处方的矫味效果较好,能够较好地掩盖主药的苦味和涩味;阿斯巴甜虽味较甜,但不能较有效地掩盖主药的苦味,因此选用甜菊苷作为矫味剂。

### 2.5 单因素试验

2.5.1 SMCC用量的考察。根据SMCC常规用量固定CCMC-Na用量为5%,改变处方中SMCC用量分别为10%、20%、30%、40%、50%,其他条件不变制备硫酸吗啡口崩片,测定其崩解时限。结果,所制口崩片的平均崩解时限分别为39、26、23、16、11 s,表明随着SMCC用量的增加,片剂的崩解时限逐渐缩短,结合处方成分比例分析SMCC用量应在20%~40%,其具体合理用量有待进一步优化。

2.5.2 CCMC-Na用量的考察。固定SMCC用量为30%,改变处方中CCMC-Na用量分别为2%、5%、8%、10%、15%,其他条件不变制备硫酸吗啡口崩片,测定其崩解时限。结果,所制口崩片的平均崩解时限分别为35、30、28、25、24 s,表明随着CCMC-Na用量的增加,片剂的崩解时限逐渐缩短,但当增加超过一定比例后其崩解时限变化不大,结合处方成分比例分析CCMC-Na用量应在5%~10%,其具体合理用量有待进一

步优化。

2.5.3 片剂硬度的考察。固定CCMC-Na用量为8%、SMCC用量为30%,改变处方片剂的硬度分别为1、2、3、3.5、4 kg,其他条件不变制备硫酸吗啡口崩片,测定其崩解时限。结果,所制口崩片的平均崩解时限分别为11、14、22、37、>60 s,表明随着片剂硬度的增大,片剂的崩解时限逐渐延长,当增大到3.5 kg以上时崩解时限超过30 s;当硬度为1 kg时片剂会出现松散现象;硬度为2 kg时虽未出现松散现象,但片剂在存放过程中出现表面起毛且易磨损现象。最终选用3 kg作为硫酸吗啡口崩片的硬度。

2.5.4 硬脂酸镁用量的考察。固定CCMC-Na用量为8%、SMCC用量为30%,改变处方中硬脂酸镁的用量分别为0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%,其他条件不变制备硫酸吗啡口崩片,测定其崩解时限,并观察制备中是否有黏冲现象。结果,所制口崩片的平均崩解时限分别为16、25、26、>60、>60 s,表明随着硬脂酸镁用量的增加,片剂的崩解时限逐渐延长;当用量超过1.5%时崩解时限>60 s,当用量在0.1%~0.5%时可观察到直接压片过程中粉末的流动性不好,且出现了黏冲现象,最终确定硫酸吗啡口崩片中硬脂酸镁用量为1%。

2.5.5 甜菊苷用量的考察。固定CCMC-Na用量为8%、SMCC用量为30%,改变处方中甜菊苷用量分别为1%、2%、4%、6%、8%,其他条件不变制备硫酸吗啡口崩片,考察临床患者志愿者对所制口崩片的口感。结果,所制口崩片的口感分别为苦、微酸、轻微砂砾感;苦、轻微刺激性味道;微甜;过甜;过甜。表明甜菊苷对硫酸吗啡的苦味和酸味具有掩盖作用,当用量<2%时片剂苦、酸味明显;而当用量>6%时片剂口感过甜。甜菊苷用量应在2%~6%,其具体合理用量有待进一步优化。

### 2.6 星点设计试验

根据星点设计原理<sup>[5]</sup>,以每片中SMCC用量( $X_1$ )、CCMC-Na用量( $X_2$ )、甜菊苷用量( $X_3$ )为因素,并根据前期试验结果确定其用量范围分别为 $X_1$ :20%~40%, $X_2$ :5%~10%, $X_3$ :2%~6%。每因素设5个水平,以崩解时间( $Y$ )为指标优化处方。星点设计因素水平取值见表1,结果见表2。

表1 星点设计因素水平

Tab 1 Factors and levels of central composite design

因素	水平				
	-1.732	-1	0	1	1.732
$X_1$	20	24.2	30	35.8	40
$X_2$	5	6.1	7.5	8.9	10
$X_3$	2	2.8	4	5.2	6

通过SAS软件,将 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 对 $Y$ 进行拟合,三次多项式模型方程为: $Y=25.83-4.62X_1+0.29X_2+5.48X_3-2.75X_1X_2-0.75X_1X_3-5.00X_2X_3+0.66X_1^2-0.17X_2^2+1.83X_3^2-0.50X_1X_2X_3-4.54X_1^3X_2+7.77X_1^2X_3-0.38X_1X_2^2$ ( $R^2=0.9345$ )。根据 $R$ 值得出三次多项式拟合度较优,考察 $Y$ 与 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 之间呈显著相关。根据该模型分别描绘 $Y$ 对 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 的三维效应面图见图1、等高线图见图2。

星点设计-效应面优化法综合考察3种因素对吗啡口崩片体外崩解时间的影响,结果表明 $X_1$ 为35.77%、 $X_2$ 为8.94%、 $X_3$ 为2.85%时片剂体外崩解性能较好。根据单因素试验和星点设计试验结果,经优化后的硫酸吗啡口崩片处方组成为(片质量60 mg):硫酸吗啡16.67%,SMCC 35.77%,CCMC-Na 8.94%,甜菊苷2.85%,硬脂酸镁1%,甘露醇34.77%。

表2 星点设计结果

Tab 2 Results of central composite design

序号	代码值			真实值, %			崩解时间, s
	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_1$	$X_2$	$X_3$	
1	-1	-1	-1	24.2	6.1	2.8	19
2	1	-1	-1	35.8	6.1	2.8	15
3	-1	1	-1	24.2	8.9	2.8	25
4	1	1	-1	35.8	8.9	2.8	12
5	-1	-1	1	24.2	6.1	5.2	56
6	1	-1	1	35.8	6.1	5.2	51
7	-1	1	1	24.2	8.9	5.2	44
8	1	1	1	35.8	8.9	5.2	26
9	-1.732	0	0	20	7.5	4	32
10	1.732	0	0	40	7.5	4	16
11	0	-1.732	0	30	5	4	21
12	0	1.732	0	30	10	4	22
13	0	0	-1.732	30	7.5	2	18
14	0	0	1.732	30	7.5	6	37
15	0	0	0	30	7.5	4	23
16	0	0	0	30	7.5	4	25
17	0	0	0	30	7.5	4	26
18	0	0	0	30	7.5	4	27
19	0	0	0	30	7.5	4	26
20	0	0	0	30	7.5	4	28

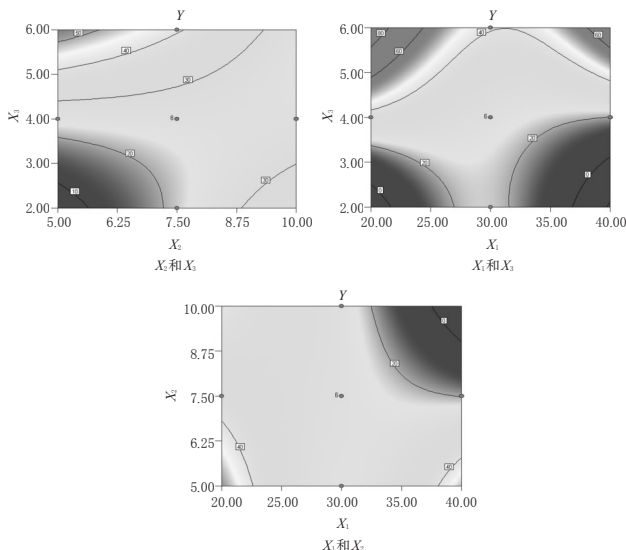


图2 各因素对崩解时限的等高线图

Fig 2 Contour plot of each factor to disintegrating time

利技术,难以广泛使用。而采用湿法制粒压片制备的口崩片,通常在处方中添加大量的崩解剂,此种制备方法制得的崩解片由于压片力较大,片剂较硬,崩解时间较长,而且口感较差,崩解剂在吸水膨胀后黏附在口腔里需要借助喝水吞服药物。粉末直接压片技术<sup>[9]</sup>是目前较为常用的一种技术,该工艺步骤较简单、生产成本低。综合考虑了本研究所使用的主药(硫酸吗啡)和相应辅料的溶解性、粉末流动性、可压性等均较好,因此笔者采用直接压片技术制备硫酸吗啡口崩片。

本研究通过考察不同种类和剂量的崩解剂、填充剂、矫味剂以及硬度对吗啡口崩片崩解时间和口感的影响,优化筛选出的处方组成为(片质量 60 mg):硫酸吗啡 16.67%, SMCC 35.77%, CCMC-Na 8.94%, 甜菊苷 2.85%, 硬脂酸镁 1%, 甘露醇 34.77%。由于原料药硫酸吗啡味微苦口腔有轻微涩感,且口崩片中的崩解剂常易造成砂砾感,故矫味剂的应用是十分必要的,本研究采用甜菊苷 2.85% 矫味时获得较为满意的口感。目前常用的矫味剂还包括阿斯巴甜、木糖醇、柠檬香精、薄荷脑等<sup>[10]</sup>;若矫味剂效果不佳还可采用制粒、脂质微球、树脂复合物、包衣等技术实现矫味和掩味的目的。按最优处方制备得的3批样品均口感良好,且崩解时间为 12 s,符合 CFDA 对口崩片的质量要求(<60 s)。由于小规模实验室研究和大规模的工业生产条件和产品质量存在一定差异性,因此初试阶段的处方组成及工艺条件,还需在中试过程中加以调整及确证。本研究可为硫酸吗啡口崩片的制剂申报以及上市生产奠定良好的基础。

参考文献

[1] 四川美康医药软件研究有限公司. 药物临床信息参考[M]. 重庆:重庆出版社,2008:1 372-1 374.  
 [2] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京:人民卫生出版社,2011:164-165.  
 [3] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2005:636.  
 [4] 国家食品药品监督管理局审评四部药学组. 口腔崩解片的剂型特点和质量控制会议纪要[EB/OL]. (2003-08-

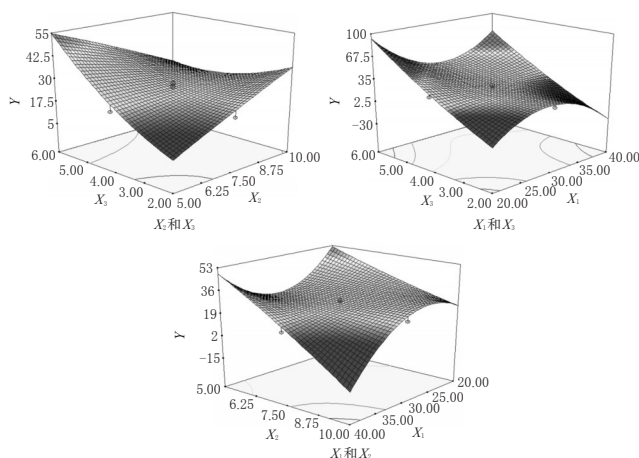


图1 各因素对崩解时限的效应面图

Fig 1 Response surface plot of each factor to disintegrating time

2.7 最优处方的验证

按照优化后的处方比例制备硫酸吗啡口崩片样品3批,批号分别为 20100311-1、20100311-2、20100311-3,考察3批样品的口感和崩解时间,每批重复6次。结果,3批样品均味微甜、口感良好,能在 12 s 内完全崩解,表明所制口崩片的口感和崩解时间均符合相关质量要求。

3 讨论

根据《成人癌痛临床实践指南》<sup>[6]</sup>以及原国家药品监督管理局《癌症三级止痛阶梯疗法指导原则》<sup>[7]</sup>,吗啡被推荐为治疗重度癌痛的代表药物,将吗啡制备成口崩片,将更适于具有吞咽困难患者和在水条件下的镇痛治疗。

目前国内外制备口崩片的技术有<sup>[8]</sup>:冷冻干燥压片技术、粉末直接压片技术以及湿法制粒压片技术。冷冻干燥压片制得的口崩片质地疏松,崩解时限一般在 15 s 内,但该技术属专

# 左羟丙哌嗪 $\beta$ -环糊精包合物的处方工艺优化及鉴定<sup>Δ</sup>

赵珊<sup>1,2\*</sup>, 王慧娟<sup>1,2</sup>, 林冰<sup>1,2</sup>, 庄学亮<sup>1</sup>, 周英<sup>1,2#</sup> (1. 贵州大学药学院, 贵阳 550025; 2. 贵州省中药民族药创制工程中心, 贵阳 550025)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3496-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.13

**摘要** 目的: 优化左羟丙哌嗪 $\beta$ -环糊精包合物的处方工艺, 并对包合物进行鉴定。方法: 采用饱和水溶液法制备包合物, 以左羟丙哌嗪与 $\beta$ -环糊精摩尔比、包合温度、包合时间为考察因素, 以收率和包合率为指标, 采用正交设计优化处方。比较溶出5 min时所制包合物、左羟丙哌嗪和 $\beta$ -环糊精的物理混合物、左羟丙哌嗪原料药的溶出度, 采用差示热分析法(DTA)和X-射线衍射法(XRD)对所制包合物进行鉴定, 并比较包合物和物理混合物的口感。结果: 最优处方工艺为左羟丙哌嗪与 $\beta$ -环糊精摩尔比为1:1, 包合温度为65℃, 包合时间为0.5 h; 所得包合物的平均收率为95.3%, 平均包合率为82.3%; 溶出5 min时包合物、物理混合物、左羟丙哌嗪原料药的溶出度分别为98.37%、61.62%、92.59%; DTA和XRD图谱确证已形成了包合物; 包合物较物理混合物苦味明显降低。结论: 成功制得左羟丙哌嗪 $\beta$ -环糊精包合物, 其可较好掩盖药物的苦味。

**关键词** 左羟丙哌嗪 $\beta$ -环糊精包合物; 处方工艺优化; 鉴定; 饱和水溶液法

## Formulation Process Optimization and Identification of Levodropropizine $\beta$ -cyclodextrin Inclusion Compound

ZHAO Shan<sup>1,2</sup>, WANG Hui-juan<sup>1,2</sup>, LIN Bing<sup>1,2</sup>, ZHUANG Xue-liang<sup>1</sup>, ZHOU Ying<sup>1,2</sup> (1. College of Pharmacy, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2. Guizhou TCM and Ethnic Medicine Engineering Center, Guiyang 550025, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the formulation process of Levodropropizine  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) inclusion compound, and to identify it. METHODS: The inclusion compound was prepared by saturated water solution method. The formulation process of the compound was optimized by orthogonal design with yield and inclusion rate as index using mole ratio of levodropropizine to  $\beta$ -CD, inclusion temperature and inclusion time as factors. The dissolution rate of prepared compound, Levodropropizine and  $\beta$ -CD physical mixture and levodropropizine raw material were compared 5 min after dissolving. The inclusion compounds were identified with differential thermal analysis (DTA) and X-ray diffraction (XRD). The taste of the compound was compared with that of physical mixture. RESULTS: The optimal formulation was as follows: mole ratio of levodropropizine to  $\beta$ -CD was 1:1; inclusion temperature was 65℃ and inclusion time was 0.5 h. Average yield of inclusion compound was 95.3% and average inclusion rate was 82.3%. 5 min after dissolving, the dissolution rates of prepared compound, physical mixture and levodropropizine raw material were 98.37%, 61.62% and 92.59%, respectively. Inclusion compound was confirmed to be formed by DTA and XRD. The bitter taste of the compound decreased significantly, compared with physical mixture. CONCLUSIONS: Levodropropizine  $\beta$ -CD inclusion compound is prepared successfully and can cover up the bitter taste of drugs.

**KEYWORDS** Levodropropizine  $\beta$ -cyclodextrin inclusion; Formulation process optimization; Identification; Saturated water solution method

=====  
[2] [2013-12-15]. <http://www.chinabaik.com/z/yiqi/2011/0327/634443.html>.  
[5] 吴伟, 崔光华, 陆彬. 实验设计中多指标的优化: 星点设计和总评“归一值”的应用[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(8): 530.  
[6] NCCN Adult Cancer Panel Member. NCCN clinical practice guidelines in oncology[EB/OL]. (2009) [2013-12-25]. [http://wenku.baidu.com/link?url=pLUIY8BuLxj2JAcWer9cLf47zm8AhcZjhOrdVxunU39tXBNtyUJOUk2Jlv-VXTh6Md\\_9SPzDIB95Ffxk-t3kepJV0dd64qJHA88l6ai-luYK](http://wenku.baidu.com/link?url=pLUIY8BuLxj2JAcWer9cLf47zm8AhcZjhOrdVxunU39tXBNtyUJOUk2Jlv-VXTh6Md_9SPzDIB95Ffxk-t3kepJV0dd64qJHA88l6ai-luYK).  
[7] 卫生部. 癌症三级止痛阶梯疗法指导原则[EB/OL]. (1993-05) [2013-12-25]. <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFD-Total-ZGYS199304000.htm>.  
[8] Sugimoto M, Narisawa S, Matsubara K, et al. Development of manufacturing method for rapidly disintegrating oral tablets using the crystalline transition of amorphous sucrose[J]. *Int J Pharm*, 2006, 320(1/2): 71.  
[9] 黄朝霞. 粉末直接压片工艺的进展[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(5): 31.  
[10] 何朝星, 何函星, 王静, 等. 掩味技术在口腔崩解片中的应用概况[J]. 中国药房, 2011, 22(45): 4 297.  
(收稿日期: 2013-11-25 修回日期: 2014-01-27)