

# 新型口服固体速释制剂——口腔速崩片

贺建昌<sup>1</sup>, 张建春<sup>2</sup>, 蒋雪涛<sup>1</sup>(1 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2 解放军第 1 医院, 兰州 730030)

**摘要:**目的: 介绍目前口腔速崩片崩解剂的特性、制备工艺、特点, 为国内口崩片的设计和制备提供参考及思路。方法: 概述了近十几年来, 国外选用的崩解剂和改善口感的方法及其应用概况。结果: 通过对口崩片崩解剂特性的了解, 为口崩制剂的处方设计提供依据, 开阔思路。结论: 对口崩制剂的深入研究有助于开发有价值的老年人和其他特殊病人用药。

**关键词:** 口腔速崩制剂; 崩解剂; 直接压片法

中图分类号: R9444.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2000)03-0151-03

## Rapidly disintegrating tablet: a new solid dosage form

HE Jian-chang<sup>1</sup>, ZHANG Jian-chun<sup>2</sup>, JIANG Xue-tao<sup>1</sup>(1. College of pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433; 2. No. 1 Hospital of PLA, Lanzhou 730030)

**ABSTRACT: OBJECTIVE:** To introduce a new solid dosage form, a rapidly disintegrating tablet, which can be rapidly disintegrated and dissolved in the mouth within 15 second without drinking. **METHODS:** Reviewed the relative articles in these years. **RESULTS:** Among the articles, Low-substituted hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose and crosslinked sodium carboxymethyl cellulose or treated agar were used as disintegrants. Erythritol was selected to enhance palatability of the tablet. **CONCLUSION:** It is necessary and practical to develop rapidly disintegrating tablet.

**KEY WORDS:** rapidly disintegrating tablet; disintegrating agent; direct compression

口腔速崩片是近十几年来国外研究开发的新型固体速释制剂。该剂型主要是选择合适的快速崩解剂, 由其制成的片剂既有一定的硬度, 又有一定的疏松度。服用时可不需用水辅助吞咽, 能在口腔中 15s 内迅速崩解成细颗粒, 仅几个吞咽动作即可完成服药过程。它较普通固体口服制剂吸收快, 生物利用度高, 且服用方便, 作为一种新型固体速释制剂, 国外已有抗溃疡药、抗炎药等该剂型的研究和产品。

### 1 口腔速崩片的辅料

口崩片处方由药物与至少一种崩解剂和适宜的填充剂等配伍组成。控制其质量的关键因素是选用合适的辅料和控制药物和辅料的粒径。

#### 1.1 崩解剂

口崩片辅料中最重要的是崩解剂。常用的有低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、微晶纤维素(MCC)、交联羧甲基纤维素钠(CCMNa)、交联聚乙烯吡咯酮(PVPP)、交联羧甲基淀粉钠(CCMS-Na)以及处理琼脂(TAG)等。

**1.1.1 低取代羟丙基纤维素** L-HPC 是一种较新型的辅料, 它可使片剂易成型, 又能加速其崩解和增大崩解后颗粒分散度。因此它是目前国外制备口崩片应用最广泛的一种辅料。L-HPC 中羟丙基取代度高, 在水中不溶解, 但有强吸水性和溶胀性。另外, 它的毛糙结构与药粉和其它颗粒之间有较大的镶嵌作用, 使片剂粘性强度和硬度增大, 可产生粘结和崩解双重作用<sup>[1,2]</sup>。

**1.1.2 微晶纤维素** 用 MCC 压制的片剂硬度

很好,且极易崩解,因为MCC在加压过程中呈塑性变形,加之毛细管作用,水分极易渗入片内破坏微晶之间的结合力,促使片剂崩解。MCC可压性好,且兼有粘合、助流等作用,尤其适用于直接压片工艺,但是MCC溶胀性很差,因此常与其他溶胀性强的辅料如L-HPC联合作为崩解剂<sup>[3]</sup>。

片剂硬度主要受颗粒间的镶嵌作用和颗粒内部的键合力影响。以MCC和L-HPC合用为崩解剂的口崩片中,MCC相对L-HPC而言,可减小孔隙率和颗粒直径,增大圆形度,从而单位面积内镶嵌点增多。此外,MCC分子具较多的羟基,使得分子联接力更强,这都表明高MCC含量的MCC/L-HPC片具有良好的可压性。

润湿是崩解过程中关键一步,在MCC/L-HPC片中,MCC亲水性大,所以润湿时间随MCC含量增加而减少,但当MCC超过90%时,颗粒凹凸状相互嵌合形成致密结构,孔的弯曲度明显增大,润湿时间呈延长趋势。MCC结晶度高,吸收少量水就可达到平衡,再加之颗粒间机械联接力强,造成其溶胀性差,扩展力小。L-HPC结晶度小于MCC,非晶区表现出强溶胀性。因此,结合MCC的可压性,润湿性和L-HPC的溶胀性,调节两者比例,可以满足口崩片的设计要求。Bi等<sup>[4]</sup>通过实验发现MCC含量在80%~90%时片剂质量较好。一般按MCC/L-HPC在4~9之间的比例混合做崩解剂。在以水杨酸酰胺和抗坏血酸为主药的口崩片制备中,MCC/L-HPC按4:1混合,结果片剂在15s内崩解,取得了良好效果。

MCC,L-HPC规格不同对口崩片崩解特性也有影响<sup>[2]</sup>。Watanabe等<sup>[5]</sup>用pH-301(MCC,  $\phi$ 40 $\mu$ m)/L-HPC11( $\phi$ 50 $\mu$ m)为崩解剂的药片5s内快速崩解,而pH-102(MCC,  $\phi$ 120 $\mu$ m)/L-HPC11片剂的崩解时间随压力增大而延长。Kawashima等<sup>[6]</sup>采用L-HPC作为口崩片的崩解剂,发现随着L-HPC中羟丙基取代程度或其粒径的增大,崩解时间缩短。

### 1.1.3 交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡烷

酮、交联羧甲基淀粉粉 这三种崩解剂被称为超级崩解剂,具有强的吸水膨胀性,有优良的崩解性能。它们都具有纤维状结构,即使在含量很低时,也可发生毛细管作用,促使片剂崩解,此外,这三种物质,堆密度小,比表面积大,流动性好,在处方中易于均匀分散。该类崩解剂含量在4%~8%,超过8%时,崩解性能发生改变,如CCNa是由羧甲基纤维素钠交聚而成,这种交联反应使羧甲基纤维素钠水溶性大大降低,形成强溶胀性的CCNa,但在CCNa中仍保留了6%的水溶性羧甲基纤维素钠,使片剂吸水时内部存在一定粘度。当CCNa含量增大时,片剂内部粘度增大,水渗透慢,溶胀作用减弱,崩解时间相对延长。Bi等<sup>[7]</sup>分别用10%和5%的CCNa为崩解剂直接压片,结果前者润湿、崩解时间相对延长。因此,这类崩解剂不单独使用,常加MCC作为辅助崩解剂。

1.1.4 处理琼脂 Ito<sup>[8]</sup>等研究发现,常温下琼脂吸水膨胀,再干燥处理,制成的TAG具有良好的崩解性能。将其用于口腔速崩片的制备,取得良好的效果。这是由TAG溶胀作用所决定的。在干燥溶胀的琼脂时,水分从琼脂中蒸发,使形成的TAG内存在大量的多孔颗粒。TAG的速崩性就是因为它有大的孔径和总孔体积,这能使水分快速渗透,加快崩解。

压片时TAG流动性差,内颗粒孔径减小,颗粒间孔隙基本不变,水分仍能快速渗入,片剂保持速崩性。当压力从2ton/cm<sup>2</sup>升至6ton/cm<sup>2</sup>时,崩解时间仍在5~6s。大颗粒TAG压片时,因颗粒接触点移动大,使颗粒间接触面积增大,片剂硬度较大,但孔径减小,造成水渗透性减小,崩解减慢<sup>[8]</sup>。因此,必须权衡硬度与崩解因素,选择最佳尺寸颗粒。

1.1.5 其他辅料 制备口崩片时,还需注意口味问题。有人曾用 $\alpha$ -乳糖,甘露醇等改善口味。最近Bi等<sup>[7]</sup>用 $\alpha$ -乳糖-水合物的聚合物(Tabletose, TT)代替 $\alpha$ -乳糖,TT除改变口味外,还具有良好的流动性和可压性。适量TT溶解形成孔隙,可加速水分渗透,促进崩解。但含量过高时,TT自身溶解能减弱崩解剂如CCNa的

溶胀作用,反而阻碍片剂崩解。

由于口崩片选用的崩解剂为不溶性物质,崩解后口感似沙砾,为克服这一缺点, Koizumi 等<sup>[9]</sup>用甘露醇为填充剂,与樟脑混和压片后加热使樟脑升华,得到孔隙率达 20%~30% 的片剂,甘露醇在口中完全溶解,口感很好。Bi 等<sup>[7]</sup>用 50% 的四丁醇(erythritol ET)为填充剂,也能基本克服沙砾感。ET 是一种四糖醇,最近被用于饮食、制药业,口感清凉甜爽,且对热稳定、不吸湿、能增加片剂硬度,对崩解影响很小。

## 2 制备工艺

制备口崩片时,选择适宜的崩解剂,常用直接压片法。若主药流动性差,也可采用湿法制粒工艺。相比之下,后者较少采用,口崩制剂的常用辅料及工艺,见表 1。

表 1 口崩制剂常用辅料及工艺<sup>[10]</sup>

主药	崩解剂	工艺
对乙酰氨基酚	MCC/PPVP/CCNa	直接压片法
镁加铝	MCC/甘氨酸	直接压片法
乙水杨酰胺	MCC/L- HPC	直接压片法
美克洛嗪	MCC/L- HPC	直接压片法
维生素 C	MCC/L- HPC	直接压片法
乙水杨酰胺	MCC/CCNa	直接压片法
酮洛酚	乙基纤维素/甘氨酸	湿法制粒

## 3 口腔速崩片特点

### 3.1 服用方便

速崩片服用时可不需用水,在口腔中 15s 内迅速崩解,在食道中无滞留现象。这给幼儿、老年人、某些精神疾病患者及卧床体位难变动的病人提供了极大的方便。

### 3.2 吸收快、生物利用度高

口腔速崩特性使药物吸收面积增大,且吸收容易、快速,如法莫替丁口崩片生物利用度是市售普通片剂的 125%。

### 3.3 消化道粘膜刺激作用小

口崩片崩解吞咽后,因唾液量少。药物颗粒细,可在胃部均匀分布,吸附或嵌入胃粘膜,吸收量增多,也不会因胃粘膜局部药量过大产生刺激作用。

## 4 结束语

老年人及婴幼儿用药,长期来一直是医药工作者所关注的重要问题,随着人们生活水平的提高,特别是我国社会的老龄化的发展,该问题越来越突出。口崩片的出现为这一问题的解决提供了很大的便利。另外,该剂型能采用普通制片工艺,很大程度上降低了片剂的成本,因此口腔速崩片剂具有良好的市场前景。

## 参考文献:

- [1] 上海医药工业研究院药物制剂教研室. 药物辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991. 116.
- [2] Kawashin Y, Takeuchi H, Hino T, et al. The effects of particle size, degree of hydroxypropyl substitution and moisture content of low- substituted hydroxypropyl cellulose on the compactibility of acetaminophen and the drug release rate of the resultant tablets [J]. S.T. P Phama Sci, 1993, 3(2), 170.
- [3] 罗明生, 高天惠. 药剂辅料大全[M]. 成都: 四川科技出版社, 1995. 472~474.
- [4] Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, et al. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(11): 2121.
- [5] Watanabe Y, Koizumi K, Zama Y, et al. New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant [J]. Bio Pharm Bull, 1995, 18(9): 1308.
- [6] Kawashima Y, Takeuchi H, Hino T, et al. Low- substituted hydroxypropyl cellulose as a sustained- drug release matrix base or disintegrant depending on its particle size and loading in formulation [J]. Pharm Res, 1993, 10(3): 351~335.
- [7] Bi Y, 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.
- [8] Ito A, Sugihara M. Development of oral dosage form for elderly patients: use of agar as base of rapidly disintegrating oral tablets [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(11): 2132.
- [9] Koizumi K, Watanabe Y, Monta K. New method of preparing high- porosity saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material [J]. Int J Pharm, 1997, 152(1): 127.
- [10] 高春生. 速释固体制剂的研究进展 [J]. 国外医学药学分册, 1998, 25(5): 293.

收稿日期: 99- 11- 29