

技术方法

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2012.05.016

右美沙芬咀嚼胶给药系统的制备和质量评价

刘娟¹, 谭群友², 李艺¹, 刘碧林², 赵春景³, 张景勃¹

(1. 重庆医科大学药物高校工程研究中心和生物化学与分子药理学重点实验室, 重庆 400016;

2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所胸外科, 重庆 400042; 3. 重庆医科大学附属第二医院药剂科, 重庆 400010)

【摘要】目的: 筛选出最佳的右美沙芬 (Dextromethorphan, DM) 咀嚼胶制剂处方, 制备制剂并进行质量评价。方法: 采用正交设计优化咀嚼胶制剂, 压片法制备 DM 咀嚼胶制剂。结果: 正交设计优化后的 DM 咀嚼胶制剂最佳处方为: 胶基、阿斯巴甜、薄荷脑和香精的用量分别为 90%、3%、0.5% 和 0.2%。结论: DM 咀嚼胶制剂制备工艺合理, 质量符合要求。

【关键词】右美沙芬; 咀嚼胶给药系统; 制备工艺; 质量评价

【中国图书分类法分类号】R943

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-05

Preparation and quality evaluation of Dextromethorphan
chewing gum drug delivery systemLIU Juan¹, TAN Qunyou², LI Yi¹, LIU Bilin², ZHAO Chunjing³, ZHANG Jingqiong¹

(1. Medicine Engineering Research Center, Chongqing Key Laboratory of Biochemical & Molecular Pharmacology, Chongqing Medical University; 2. Department of Thoracic Surgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, the Third Military Medical University; 3. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To select the best prescription for Dextromethorphan (DM) chewing gum preparation and to evaluate its quality. Methods: The DM chewing gum preparation was prepared by tablet press method; the formulation was optimized by orthogonal experiments. Results: The best prescription based on the results of orthogonal experiments was that the proportion of gum base, aspartame, menthol and essence was 90%, 3%, 0.5% and 0.2%, respectively. Conclusion: DM chewing gum preparation can be successfully formulated and its quality can be guaranteed.

【Key words】Dextromethorphan; chewing gum drug delivery system; preparation method; quality evaluation

咀嚼胶给药系统 (Chewing gum drug delivery system, CGDDS) 是口服速释给药系统中的一种特殊剂型, 是以水不溶性材料胶基做为释药载体, 不需用水就能在口腔内溶解于唾液中, 患者通过咀嚼过程即可完成服药过程, 适用于有吞咽困难的病人, 可改善患者的服药依从性^[1,2]。CGDDS 还具有服用方便; 不良反应少; 起效快; 消除口干等特点。作为新型的药物给药系统可能在一定程度上为企业带来利润, 从而增强竞争优势。国外近年来对 CGDDS 的研究较多^[3~6], 且已有 Nicortte[®], Fluorette[®], Travvell[®] 等产品上市^[7]。国内的研究很少, 仅见少量文献^[8]

提及。

本试验拟以右美沙芬 (Dextromethorphan, DM) 为模型药, 采用压片法制备咀嚼胶制剂, 再对其进行质量评价。研制的咀嚼胶制剂, 可望为临床提供一种新制剂, 进一步满足临床用药需要^[9,10], 产生较好的社会效益。

1 材料与试药

ZDY8 型重型单冲 (异形) 压片机 (上海远东制药机械总公司); UV-2501PC 型紫外-可见分光光度计 (日本岛津公司); XTTD-7 型温度定时控制仪 (余姚温度仪表厂); 分析电子天秤 (瑞士 Mettler Toledo 仪器公司); CGY-300B 型片剂脆碎度测定仪 (上海黄海药检仪器厂); CX-250 型超声波清洗器 (北京医疗设备二厂); 85-2 型恒温磁力搅拌器 (上海司乐仪器有限公司); 片剂硬度测定仪 (上海黄海药检仪器厂); 标准检验筛 (重庆市科达实验设备成套有限公司); DM

作者介绍: 刘娟 (1982-), 女, 硕士,

研究方向: 药物新剂型与新技术。

通信作者: 张景勃, 女, 教授, Email: zjqrae01@163.com。

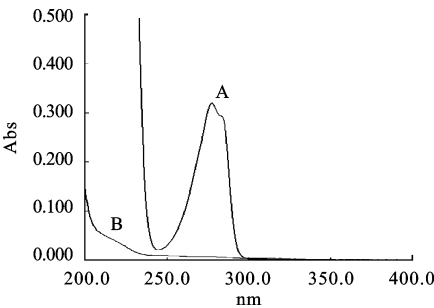
基金项目: 教育部博士点基金资助项目 (编号: 20095503120008); 重庆市教育委员会首批高等学校优秀人才资助项目 (2009 年)。

(含量 100.0%,批号 S-3071107,上海肇庆市定康药业有限公司);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法

2.1.1 测定波长的确定 称取 100.3 mg 的 DM 对照品及空白辅料,用蒸馏水分别配成澄清溶液,以蒸馏水为空白,在 200~400 nm 范围内扫描,结果表明 DM 在 278 nm 处有最大吸收,而辅料在此处无吸收,不干扰测定,故选择 278 nm 作为 DM 的紫外检测波长。



A. DM;B. 空白辅料
图 1 DM 的紫外扫描图
Fig.1 Ultraviolet scanning diagram of DM

2.1.2 标准曲线的制备 精密称取 DM 100.0 mg,置 100 ml 容量瓶中,加蒸馏水溶解并稀释至刻度,作为储备液。精密量取储备液 0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6 ml 于 10 ml 容量瓶中,加蒸馏水定容,以蒸馏水为空白,在 278 nm 处测定吸光度,以浓度(C)对吸光度(A)进行线性回归,绘制标准曲线,求得回归方程为 $A = 0.005C + 0.0006$, $r = 0.9996$ ($n = 3$)。结果表明,DM 在浓度 40~160 μg/ml 范围内,浓度与吸光度线性关系良好。

2.1.3 回收率的测定 取不同体积的储备液,配制成高、中、低浓度的 DM 溶液各 3 份,加入处方量的其它辅料,超声 10 min 后用 0.45 μm 的微孔滤膜滤过,取滤液于 278 nm 处测定吸光度 A,计算其实际浓度,根据公式:加样回收率 = 实测浓度/理论浓度。求得回收率为 $(99.77 \pm 0.21)\%$ ($n = 9$),相对标准差(Relative standard deviation,RSD)小于 1%。

2.1.4 精密度的测定 取不同体积的储备液,配制成高、中、低浓度的 DM 溶液各 3 份,测定吸光度 A,同日内测定日内误差,连续 3 d 测定日间误差。测得日内、日间高、中、低浓度的 RSD 分别为 0.4%、0.5%、1.6% 和 0.5%、0.1%、1.1%,表明方法精密度符合要求。

2.2 评价指标的建立

2.2.1 多指标综合评分内容 按照片剂的外观、重量差异、脆碎度等设计评价指标,如表 1 所示。

2.2.2 多指标综合评分的权重设定^[5] 测定各种比例下 CGDDS 的一般性能。将口感(X_1)作为主要评价指标,将其权重设为 0.6;外观、重量差异、脆碎度、休止角(X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5)的权重分别设为 0.1。使用以下公式计算各实验条件的得分; $S = 0.6X_1 + 0.1X_2 + 0.1X_3 + 0.1X_4 + 0.1X_5$ 。

表 1 DM 咀嚼胶制剂的多指标综合评价标准

Tab.1 Multi-index comprehensive evaluation criteria of DM gum preparation

指标名称	指标分值
外观	白色、光洁、圆整 100 分;白色、光洁度稍差 75 分;麻面 50 分
重量差异	$\pm 5\%$ 100 分; $\pm 5\% \sim \pm 7.5\%$ 75 分;超过 $\pm 7.5\%$ 50 分
脆碎度	$< 0.5\%$ 100 分; $0.5\% \sim 0.8\%$ 75 分; $> 0.8\%$ 50 分
休止角	$< 30^\circ$ 100 分; $30^\circ \sim 40^\circ$ 75 分; $> 40^\circ$ 50 分
口感	几乎无苦味,咀嚼感强 100 分;略有苦味,有咀嚼感 75 分;苦味减弱,咀嚼感弱 50 分;有苦味,咀嚼感很弱 25 分;苦味较重,无咀嚼感 0 分

2.3 处方工艺的选择

2.3.1 咀嚼胶制剂辅料类别的初筛 由于本品剂型与咀嚼片类似,必须具有良好的口感,因此,选择适合的甜味剂种类和用量,使咀嚼胶制剂具有良好的口感,是需要首先考虑的问题。

2.3.2 矫味剂种类的选择 在此实验中,考虑到甘露醇无硬颗粒感,溶解在口中可吸热,有凉爽感,并具有良好的稳定性,无吸湿性,同时又有矫味剂的作用,故选定甘露醇为最佳填充剂。阿斯巴甜(也称为蛋白糖,为二肽类甜味剂),其甜度比蔗糖高 150~200 倍,用量少且无后苦味,不易导致龋齿,还可以有效降低热量,在体内不需胰岛素参与代谢,因此较适用于糖尿病及肥胖症患者,老人也能使用,故选为甜味剂^[6]。薄荷脑可在咀嚼中增加凉爽的感觉,儿童乐于接受,故选为矫味剂。

2.3.3 润滑剂的选择 润滑剂具有助流、抗黏和润滑作用,但目前尚无同时兼具上述 3 种功能的润滑剂。目前常用的疏水性润滑剂有硬脂酸镁、微粉硅胶和滑石粉等。通过对不同润滑剂特性的分析比较及预试验结果,我们选用微粉硅胶作为本处方的润滑剂。

2.4 CGDDS 的制备工艺

将 DM 0.5 份与 4.5 份环糊精加等量水研磨 1 h,使成糊状,于 55 ℃ 烘箱干燥后研磨过 100 目筛,然后将该包合物粉末与阿斯巴甜 0.5 份、粉末甜橙香精 0.2 份、薄荷脑 3 份和甘露醇 0.3 份过筛混合,加入适量水过 20 目制粒,于 55 ℃ 烘箱干燥后过 24 目筛整粒,再与粉末胶基 90 份等量递加放入混合器混合至少 30 min,再加入微粉硅胶 1 份继续混合至少 5 min,压片,片重为 1 g,直径为 13 mm。每片含 DM 5 mg。

2.5 处方工艺的确定

通过预试验,确定影响 CGDDS 口感的主要因素为甜味剂阿斯巴甜的用量、薄荷脑的用量和香精的用量。因此采用三因素三水平正交设计表,3 个因素分别为:阿斯巴甜用量;薄荷脑用量和粉末香精用量。采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排实验,测定各处方的一般性能,以多指标综合评分指标进行综合评分,优化处方,正交实验的因素与水平安排结果见表 2.3。

根据极差 R 值,3 个因素对 CGDDS 性能影响大小顺序为: $A > B > C$ 。由表 3 结果可见: $K_1 < K_3 < K_2$,即 $A1 < A3 < A2$,取 $A2$ 较好。

$K_1 < K_2 < K_3$,即 $B_1 < B_2 < B_3$,取 B_3 较好。

$K_2 < K_3 < K_1$, 即 $C_2 < C_3 < C_1$, 取 C_1 较好。
所以最佳处方为 $A_2B_3C_1$, 即阿斯巴甜的用量:0.5 份,薄荷脑的用量:3 份,香精的用量:0.2 份,该处方正好是正交试验中第 6 号处方。

运用方差分析法对结果进行分析,结果见表 4。

表 2 因素水平表

Tab.2 Factors and levels of DM gum preparation

水平	因素		
	A	B	C
1	0.1	1	0.2
2	0.5	2	0.4
3	1	3	0.8

表 3 DM 咀嚼胶制剂处方的 $L_9(3^4)$ 正交实验设计及结果

Tab.3 Orthogonal experimental design and results of DM gum preparation

序号	A	B	C	D	综合评分
1	1	1	1	1	40
2	1	2	2	2	40
3	1	3	3	3	60
4	2	1	2	3	60
5	2	2	3	1	85
6	2	3	1	2	100
7	3	1	3	2	60
8	3	2	1	3	70
9	3	3	2	1	85
K_1	46.667	53.333	70.000	70.000	
K_2	81.667	65.000	61.667	66.667	
K_3	71.667	81.667	68.333	63.333	
R	35.000	28.334	8.333	6.667	

A:阿斯巴甜用量(%) ;B:薄荷脑用量(%) ;C:粉末香精用量(%) ;
D:误差

表 4 DM 咀嚼胶制剂处方的方差分析结果

Tab.4 Results of variance analysis of DM gum preparation

来源	平方和	自由度	平均值	F 值	P 值
A	1 950.000	2	975.000	29.249 9	<0.05
B	1 216.667	2	608.334	18.249 9	<0.05
C	116.667	2	58.334	1.750 0	
D	66.667	2	33.334		

A:阿斯巴甜用量(%) ;B:薄荷脑用量(%) ;C:粉末香精用量(%) ;
D:误差

由方差分析结果可知,因素 A、B,即阿斯巴甜和薄荷脑的用量对试验结果有显著性影响,而因素 C 即香精的用量对试验结果无显著性影响。

3 讨 论

本研究采用压片法制备 DM 咀嚼胶制剂,该法工艺简单,适合生产。同时,该新剂型具有口感好、携带及服用方便等特点,适合于儿童及吞咽困难的患者服用,本研究优化了 DM CGDDS 的制备工艺,并对此给药系统进行了初步质量评价,今后需要对本制剂进行稳定性考察和体内生物等效性研究。开发 DM 咀嚼胶制剂,可为镇咳药的利用开辟一种新的方法,为临床应用增加新的选择,从而带来较好的

社会效益和经济效益。

一般而言,片剂成型的情况不能用某一单项指标来衡量,而应用多项质量指标进行客观评价。对压片前颗粒评价指标为:休止角(越小越好)、吸湿率(越低越好)、粒度分布(均匀,粒度适宜较佳)等;而对片剂成型评价指标为:外观(色泽均匀,完整光洁较好)、硬度(需适中)、重量差异(越小越好)等。本研究运用正交设计进行试验,筛选出优化处方,可节省实验次数,简便快速且有效。

目前国内外尚无明确的咀嚼胶制剂的评价方法,本文采用多指标综合评分法评判 CGDDS 的成型性,设定口感为评价指标是考虑到口感好对于 CG-DDS 的重要性,口感好可以增加患者顺应性。设定外观、重量差异、脆碎度、休止角为评价指标,是因为片剂的一般性能要求,各指标评分相加得到多指标综合评分,分值越高表示成型性越好。

参 考 文 献

[1] Faraj J A,Dorati R,Schoubben A,et al. Development of a peptide-containing chewing gum as a sustained release antiplaque antimicrobial delivery system[J]. AAPS Pharm Sci Tech,2007,8(1):e177-e185.
[2] Chaudhary S A,Shahiwal A F. Medicated chewing gum-a potential drug delivery system[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2010,7(7):871-885.
[3] Von Mulzer K,Dando S,Gustavsson G,et al. Improved product characteristics of nicotine gums: an unexplored area for higher compliance with nicotine replacement therapy[J]. MMW Fortschr Med,2011,153(s 3):75-82.
[4] Kolahi J,Soolari A,Ghalayani P,et al. Newly formulated chlorhexidine gluconate chewing gum that gives both anti-plaque effectiveness and an acceptable taste; a double blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. J Int Acad Periodontol,2008,10(2):38-44.
[5] Kitasako Y,Tanaka M,Sadr A,et al. Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ[J]. J Dent,2011,39(11):771-779.
[6] Ochoa E,Maggi L,Conti S,et al. Use of dye as tracer of drug release from medicated chewing gums[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2008,68(3):811-817.
[7] Mehta F,Keservani R K,Karthikeyan C,et al. Chewing gum as a drug delivery system[J]. Archives of Applied Science Research, 2010,2(2):79-99.
[8] 丁玉玲,霍玉书,顾清水,等. 人参皂甙香口胶的制备及提高智力和运动功能的观察[J]. 中国临床康复,2004,8(16):3206-3208.
Ding Y L,Huo Y S,Gu Q S,et al. Preparation of ginseng saponin chewing gum and observation of improving intelligence and movement function[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation,2004,8(16):3206-3208.
[9] Simons D,Brailsford S R,Kidd E A,et al. The effect of medicated chewing gums on oral health in frail older people:A 1-year clinical trial[J]. Journal of the American Geriatrics Society,2002,50(8):1348-1353.
[10] 李绪翠,周健池,梁计可,等. 保和咀嚼片成型处方的研究[J]. 中国药师,2004,7(11):874-875.
Li X C,Zhou J C,Liang J K,et al. Study on forming ingredients of baoheju-jue tablets[J]. China Pharmacist,2004,7(11):874-875.

(责任编辑:关蕴良)