

· 论著 ·

盐酸苯海拉明咖啡因口崩片的研究

樊莉¹, 曾媛², 谢向阳², 刘辉², 熊菁^{2,3}, 张莹^{2,3}, 原源⁴ (1. 海军军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433; 2. 中国人民解放军中部战区总医院医疗保障中心, 湖北武汉 430070; 3. 湖北中医药大学药学院, 湖北武汉 430065; 4. 海军军医大学第九〇五医院医疗保障中心药品供应站, 上海 200052)

【摘要】 目的 以盐酸苯海拉明和咖啡因模型药物, 研制盐酸苯海拉明咖啡因口腔崩解片。**方法** 采用盐酸苯海拉明与硬脂酸熔融制粒掩味, 交联羧甲基纤维素钠 (CCMC-Na) 为崩解剂, 用干粉直接压片法制备盐酸苯海拉明咖啡因口腔崩解片。采用正交实验优化处方, 达到最短崩解时间和最佳矫味效果。**结果** 最优处方中含主药盐酸苯海拉明 25 mg、咖啡因 60 mg、硬脂酸 25 mg、阿司帕坦 40 mg、蓝莓香精 7 mg、甘露醇 45 mg、MCC 210 mg、CCMC-Na 25 mg、SDS 8 mg、硬脂酸镁 5 mg。**结论** 盐酸苯海拉明咖啡因口腔崩解片制剂可行, 质量可控。

【关键词】 口腔崩解片; 盐酸苯海拉明; 咖啡因

【文章编号】 2097-2024(2023)01-0045-05

【DOI】 10.12206/j.issn.2097-2024.202108090

Studies on orally disintegrating tablet of diphenhydramine hydrochloride and caffeine

FAN Li¹, ZENG Yuan², XIE Xiangyang², LIU Hui², XIONG Jing^{2,3}, ZHANG Ying^{2,3}, YUAN Yuan⁴ (1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Medical Security Center, the General Hospital of Central Theater Command of the PLA, Wuhan 430070, China; 3. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 4. Drug Supply Station of Medical Support Center, No. 905 Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200052, China)

【Abstract】 Objective To optimize the formulation and preparation of diphenhydramine hydrochloride and caffeine orally disintegrating tablet. **Methods** Melt granulation technology of steric acid and API was used to mask the unpleasant tasting of diphenhydramine hydrochloride. The tablets were prepared by direct pressing the dry powder with CCMC-Na as disintegrating agent. The formulation was optimized by orthogonal experiments to achieve the shortest disintegration time and the best taste correction. **Results** The optimized formula of orally disintegrating tablet was as follows: diphenhydramine hydrochloride 25 mg, caffeine 60 mg, stearic acid 25 mg, aspartan 40 mg, blueberry essence 7 mg, mannitol 45 mg, MCC 210 mg, CCMC-NA 25 mg, SDS 8 mg and magnesium stearate 5 mg. **Conclusion** This preparation method for orally disintegrating tablet of diphenhydramine hydrochloride and caffeine is practical and easy for quality control.

【Key words】 orally disintegrating tablet; diphenhydramine hydrochloride; caffeine

现代战争需要海陆空的协调配合, 晕动病发生率的上升会严重降低军事人员作战效能, 直接导致非战斗减员。为减少海员出海晕动症状、配合部队海训、进一步提高战斗力, 积极防治晕动病意义重大^[1]。研究和开发抗晕动和促醒药物, 减少晕动症状和维持大脑觉醒, 维持战士作战能力已成为重要的军事保障任务。盐酸苯海拉明为组胺 H₁ 受体阻滞药, 竞争性地抑制 H₁ 受体介导反应, 具有显著镇

静及止吐、抗胆碱和局麻等作用。咖啡因中枢兴奋药, 能提高细胞内环磷腺苷含量, 其作用包括: 兴奋大脑皮质, 提高其注意力及工作效率, 增强警觉性和减少疲乏感, 提高警惕性和维持持久的工作能力等^[2]。盐酸苯海拉明和咖啡因的复方制剂可同时实现抗晕动和促醒效果。

口腔崩解片是一种速释新剂型, 可在无水条件下 (或仅有少量水) 在口腔中快速崩解, 不需要咀嚼, 将片剂置于舌面, 药物可随吞咽动作进入消化道, 特别适用于空运、海训和乘驾人员使用^[3]。本课题利用其上述特点研制了盐酸苯海拉明咖啡因

【作者简介】 樊莉, 讲师, Email: smmuyjfl@163.com

【通信作者】 原源, 主管药师, 研究方向: 医院药学、药材供应研究, Email: yuanyuanss@163.com

口腔崩解片。

1 仪器和试药

盐酸苯海拉明(启东东岳药业有限公司,批号 DH-201812104);咖啡因(山东新华制药股份有限公司,批号 16112122);硬脂酸(湖州展望药业有限公司,批号 20190909);微晶纤维素(Asahi KASET Inc. Lot.No. 7981);甘露醇(ROQUETTE Inc. Lot. No. E699G);阿司帕坦(湖南九典宏阳制药有限公司,批号 TF23190601);蓝莓香精(汕头市龙湖区金富高生物技术有限公司,批号 20191226);十二烷基硫酸钠(湖南尔康制药股份有限公司,批号 101420190801);硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司,批号 1803046);交联羧甲基纤维素钠(Asahi KASET Inc. Lot.No. X81373)。

20B 粉碎机(衡阳城北药械设备厂);DHG-9626A 电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);HX202Z 电子天平(慈溪市天东衡器厂);PTQ-A30000 电子天平(华志科学仪器有限公司);ZPW17 旋转式压片机(上海天驹制药机械有限公司);YPI-200B 片剂硬度计(上海黄海药检仪器有限公司);DPB-140E 平板式自动泡罩包装机(浙江华联制药机械股份有限公司);RCZ-6C3 药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司);SY-2D 片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);色谱柱 Agilent ZORBAX SB-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

处方中含主药盐酸苯海拉明 25 mg、咖啡因 60 mg,平均片重 450 mg。盐酸苯海拉明有明显的麻味和苦味,咖啡因略有苦味,将盐酸苯海拉明与硬脂酸熔融制粒,并在处方中加入甘露醇、阿司帕坦、蓝莓香精以达到矫味要求。主药及处方中辅料分别过 80 目筛,60℃ 烘干,称取处方量盐酸苯海拉明颗粒和咖啡因、甘露醇、阿司帕坦、蓝莓香精等,采用等量递加法充分混合均匀,过 60 目筛,直接压片,制备口腔崩解片。

2.2 矫味剂考察

2.2.1 盐酸苯海拉明颗粒中硬脂酸用量

盐酸苯海拉明的麻味和苦味明显,单用甜味剂和芳香剂不足以掩盖其不良口感^[4]。通过硬脂酸与药物熔融制粒可达到掩味的效果,且工艺简单^[5]。按表 1 比例称取硬脂酸和盐酸苯海拉明,研磨混合

表 1 不同盐酸苯海拉明与硬脂酸比例对口崩片口感的影响

比例	口感
2 : 1	较苦、较麻
3 : 2	较苦、较麻
1 : 1	微苦、微麻
2 : 3	不苦、微麻

均匀,65~70℃ 水浴加热,搅拌至硬脂酸全部熔融后,持续搅拌 10 min,将熔融混合物迅速冷却固化,粉碎,过 60 目筛,40℃ 干燥 4 h。

硬脂酸比例过高会引起片剂崩解迟缓、硬度过大甚至黏冲等工艺问题,比例为 1 : 1 时,其口感相对较好,对片剂崩解和压片工艺影响不明显。盐酸苯海拉明与硬脂酸比例用量最终定为 1 : 1。

2.2.2 甜味剂和芳香剂

加入甜味剂和芳香剂进一步改善口崩片口感。将阿司帕坦、甜菊素、甜菊总苷和甜菊糖苷四种矫味剂分别按 4%(w/w)加入。阿司帕坦组口感较甜、略苦。其余矫味剂均不能很好改善口感。将蓝莓香精、草莓香精、水蜜桃香精、苹果香精、菠萝、柠檬、香橙香精分别按 1%(w/w)加入。蓝莓香精组效果最佳。

2.3 填充剂考察

甘露醇是常用的口崩片矫味型填充剂,流动性好,可用于粉末直接压片,口感清凉。微晶纤维素(MCC)是目前应用最广的一种填充剂,可压性好,有一定崩解性。采用甘露醇和 MCC 作为填充剂,以保证其良好的口感和可压性。

2.3.1 甘露醇用量的考察

甘露醇低于 30 mg 时,口感改善不明显;用量在 45~65 mg 时,有一定的清凉感;用量过多影响片剂成形性。选择其用量为 45 mg。

2.3.2 MCC 用量考察

处方中 MCC 用量低于 170 mg 时,片剂崩解性和流动性较差,大于 210 mg 时,片重较大。最佳区间为 170~210 mg。

2.4 崩解时间测定方法

将口崩片崩解篮固定于支架上,浸入 1000 ml 杯中,杯内盛有温度为(37±1)℃ 的水约 900 ml,调节水位高度使不锈钢管最低位时,筛网在水面下(15±1) mm。启动振荡器。取本品 1 片,置上述不锈钢管中进行检查,应在 60 秒内全部崩解并通过筛网,如有少量轻质上漂或黏附于不锈钢管内壁或筛网,但无硬心者,可作完全崩解^[6]。

2.5 崩解剂考察

考察交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠 (CCMC-Na) 以及羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素 4 种崩解剂的崩解效果。相同剂量下, CCMC-Na 崩解性最好, 片剂崩解最快。筛选处方中 CCMC-Na 用量, 结果见 表 2。CCMC-Na 为 5.5% 时崩解速度最快。

表 2 CCMC-Na 用量对口崩片崩解时限的影响

用量(%)	崩解时间(t/s)
1.5	76
2.5	60
3.5	63
4.5	64
5.5	57
6.5	61
7.5	74

2.6 润滑剂选择

十二烷基硫酸钠(SDS)可降低表面张力, 加速口崩片的崩解和溶出。通常其作为片剂辅料时, 用量控制在 2% 之内。将 SDS 用量在 3 ~ 8 mg 之间进行处方优化。以硬脂酸镁为润滑剂流动性较好,

片面较光滑。将硬脂酸镁用量在 0.5% ~ 1.5% 之间进行处方优化。

2.7 盐酸苯海拉明咖啡因口崩片正交设计处方优化

控制片剂中矫味剂和甘露醇的用量不变, 设计正交实验优化处方中 MCC、CCMC-Na、SDS 和硬脂酸镁的用量, 以硬度、体外崩解时间、外观形态为评价指标, 设计 4 因素 3 水平的正交试验, 根据因素水平表进行 L9(3⁴) 的正交试验, 见表 3-5。

表 3 正交因素水平表

水平	A(MCC/mg)	B(CCMC-Na/mg)	C(SDS/mg)	D(硬脂酸镁/mg)
1	170	20	2	2
2	190	25	5	5
3	210	30	8	8

综上, 最终确定盐酸苯海拉明口崩片最佳处方为盐酸苯海拉明 25 mg、咖啡因 60 mg、硬脂酸 25 mg、阿司帕坦 40 mg、蓝莓香精 7 mg、甘露醇 45 mg、MCC 210 mg、CCMC-Na 25 mg、SDS 8 mg、硬脂酸镁 5 mg, 总片重 450 mg。

2.8 溶出度检查

2.8.1 含量测定研究

(1) 标准曲线的建立

精密称取盐酸苯海拉明对照品和咖啡因

表 4 正交试验表及结果

编号	A	B	C	D	硬度	崩解时间(t/s)	外观评分
1	170	20	2	2	25、27、26	58、55、57	1
2	170	25	5	5	27、28、29	58、57、57	4
3	170	30	8	8	29、28、30	63、58、55	3
4	190	20	5	8	31、33、32	64、58、57	3
5	190	25	8	2	31、30、28	52、54、56	2
6	190	30	2	5	28、31、29	63、60、58	4
7	210	20	8	5	34、35、33	46、45、47	4
8	210	25	2	8	34、31、33	48、47、46	4
9	210	30	5	2	32、33、35	54、50、55	3
硬度k1	27.0	30.7	29	28.3			
硬度k2	29.7	29.7	30	29.7			
硬度k3	33.3	29.7	31.3	32.0			
R	6.3	1	2.3	3.7			
优水平	210	20	8	8			
崩解k1	59.7	56	56.3	54.7			
崩解k2	59.7	52.7	58.7	55.7			
崩解k3	49.3	60	53.7	58.3			
R	10.3	7.3	5	3.7			
优水平	210	25	8	2			

表5 崩解时间方差分析结果

因素	偏差平方和	自由度	均方	F	P
A	498.963	2	249.481	42.633	0.000
B	98.741	2	49.370	8.437	0.003
C	64.296	2	32.148	5.494	0.014
D	1.852	2	0.926	0.158	0.855
误差	105.333	18	5.852		
总计	81676.000	27			
修正后总计	769.185	26			

对照品,分别配制成 19.72、29.59、49.31、98.62、197.24 $\mu\text{g/ml}$ 的盐酸苯海拉明及 55.80、83.70、139.50、279.00、558.00 $\mu\text{g/ml}$ 的咖啡因标准液。液相进样 20 μl ,以对照品浓度为横坐标,以峰面积为纵坐标,进行线性回归处理,计算回归方程及相关系数。得盐酸苯海拉明回归方程 $A=1.6573C+4.1464(r=0.9999)n=5$,咖啡因回归方程 $A=31.688C+68.972(r=0.9999)n=5$ 。盐酸苯海拉明在 55.80~558 $\mu\text{g/ml}$,咖啡因在 19.72~197.24 $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系良好。

(2)回收率试验

配制每 1 ml 中约含 1.0 mg 盐酸苯海拉明、2.4 mg 咖啡因的对照品储备液。取空白片 20 片,研细,精密称取 100 mg,分别配制成供试品溶液浓度为 80%、100%、120% 的溶液,平行操作 3 份。摇匀,过滤,每份连续进样 3 针,计算回收率,盐酸苯海拉明的回收率为 92%~105%,咖啡因的回收率为 95%~102%,即为符合要求。

结果显示,盐酸苯海拉明回收率为 92.01%~96.25%,咖啡因的回收率为 96.93%~99.53%,符合要求,见表 6。

2.8.2 盐酸苯海拉明溶出度

按照《中国药典》2020 年版片剂溶出度测定方法^[6],取本品,按照溶出度与释放度测定法(篮法),以 1% SDS 500 ml 为溶出介质,转速 100 r/min,依法操作。45 min 时,取溶出介质 5 ml,滤过,取续滤液作为供试品溶液;另取盐酸苯海拉明对照品,精密称定,加流动相溶解并定量稀释制成每 1 ml 中约含 50 μg 的溶液,作为对照品溶液。按照盐酸苯海拉明含量测定项下的色谱条件,进样体积 20 μl ,记录色谱图。按外标法以峰面积计算每片的溶出量。结果符合规定,详见表 7。

2.8.3 咖啡因溶出度

参照相关文献,取本品,照溶出度与释放度测定法(浆法),以 900 ml 水为溶出介质,转速 100 r/min,

表6 盐酸苯海拉明含量测定回收率测定结果

成分	加入量(m/mg)	测得量(m/mg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
盐酸苯海拉明	3.94	3.63	92.01	94.02	1.46
	3.94	3.77	95.46		
	3.94	3.67	92.96		
	4.93	4.62	93.73		
	4.93	4.63	93.98		
	4.93	4.60	93.30		
	5.92	5.70	96.25		
	5.92	5.64	95.29		
	5.92	5.51	93.20		
	11.16	10.92	97.81		
咖啡因	11.16	10.84	97.11	97.93	0.94
	11.16	10.83	97.09		
	13.95	13.73	98.41		
	13.95	13.56	97.23		
	13.95	13.73	98.44		
	16.74	16.55	98.85		
	16.74	16.23	96.93		
	16.74	16.66	99.53		

表7 盐酸苯海拉明咖啡因口崩片溶出度测定结果

样品编号	盐酸苯海拉明(%)	咖啡因(%)
1	89.83	104.31
2	87.39	100.20
3	91.70	104.59
4	87.07	98.34
5	95.01	101.62
6	95.81	102.62
平均值	91.13	101.95

依法操作。30 min 时,取溶出介质 5 ml,滤过,取续滤液作为供试品溶液;另取咖啡因对照品,精密称定,加水溶解并定量稀释制成每 1 ml 中约含 60 μg 的溶液,作为对照品溶液。进样体积 20 μl ,记录色谱图。按外标法以峰面积计算每片的溶出量。结果符合规定,详见表 7。

3 讨论

由于口崩片的特殊性,在研发过程中应特别关注其口感及崩解特性^[7]。本研究的重点是盐酸苯海拉明苦麻口感的掩味和片剂口腔崩解性能。本文采用盐酸苯海拉明与硬脂酸熔融制粒法,通过调整硬脂酸比例,掩盖苦麻味。并通过甜味剂和芳香剂

的加入,进一步优化口感。本实验考察了多种崩解剂,确定交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)崩解效果最好。通过正交设计法,以硬度、体外崩解时间、外观形态为评价指标,考察了填充剂、崩解剂、润滑剂的用量,筛选出最佳处方。并建立了盐酸苯海拉明和咖啡因 HPLC 含量分析方法,能准确地测定盐酸苯海拉明和咖啡因的含量。

【参考文献】

- [1] 钟桂香, 严佳, 贺全山. 抗晕动病药物的研究进展[J]. *医药导报*, 2010, 29(6): 747-749.
- [2] 高宇, 凌琳, 邢信昊. 盐酸苯海拉明咖啡因复方在大鼠体内的

药动学研究[J]. *药学实践杂志*, 2021, 39(5): 415-421.

- [3] 刘职瑞, 叶显撑, 王芳, 等. 咖啡因口崩片的研究[J]. *药学实践杂志*, 2009, 27(3): 179-182, 217.
- [4] 王红霞, 李雪, 丁平田, 等. 苯海拉明口腔溶解膜的制备及溶出测定[J]. *中国药剂学杂志*, 2020, 18(3): 135-146.
- [5] 颜洁, 谌志远, 关志宇, 等. 制粒技术在药物掩味方面的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(18): 221-226.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2020年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 129, 132.
- [7] 孙冠男, 任麒, 李杰, 等. 提高口崩片崩解性能的措施[J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(11): 866-869.

[收稿日期] 2021-08-18 [修回日期] 2021-11-30

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 44 页)

- [18] SHAFIQ M, LEE S H, JUNG Y, et al. Strategies for recruitment of stem cells to treat myocardial infarction[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(12): 1584-1597.
- [19] 杨莹莹, 陈秋娟, 袁文, 等. 不同浓度雌激素对急性期高血压脑出血患者的内皮祖细胞功能及衰老的影响[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(3): 250-253.
- [20] ZHUGE Y, REGUEIRO M M, TIAN R X, et al. The effect of estrogen on diabetic wound healing is mediated through increasing the function of various bone marrow-derived progenitor cells[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(6S): 127S-135S.
- [21] MO J W, ZHANG D F, YANG R Z. microRNA-195 regulates proliferation, migration, angiogenesis and autophagy of endothelial progenitor cells by targeting GABARAPL1[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(5): e00396.
- [22] SUN L L, XIAO L, DU X L, et al. miR-205 promotes endothelial progenitor cell angiogenesis and deep vein thrombosis recan-

alization and resolution by targeting PTEN to regulate Akt/autophagy pathway and MMP2 expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12): 8493-8504.

- [23] LU Z, WANG S H, ZHU X Y, et al. Resveratrol induces endothelial progenitor cells angiogenesis via miR-542-3p by targeting angiopoietin-2 and involves in recanalization of venous thrombosis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7675-7683.
- [24] OSTO E, CASTELLANI C, FADINI G P, et al. Impaired endothelial progenitor cell recruitment may contribute to heart transplant microvasculopathy[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(1): 70-76.
- [25] CHEN L, ZHENG Q, LIU Y P, et al. Adipose-derived stem cells promote diabetic wound healing via the recruitment and differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells mediated by the VEGF-PLCγ-ERK pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 692: 108531.

[收稿日期] 2021-11-30 [修回日期] 2022-04-19

[本文编辑] 李睿旻