

## 正交试验优化氯氮平口腔崩解片的处方

阎 卉<sup>1,2</sup>, 刘 欢<sup>1</sup>, 王成港<sup>1\*</sup>

1. 天津药物研究院 释药技术及药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

2. 天津医科大学, 天津 300070

**摘要:** 目的 制备氯氮平口腔崩解片, 优化处方工艺。方法 以崩解时限、硬度、片面情况和口感为考察指标, 采用正交设计法对处方进行筛选, 确定最优处方。结果 湿法制粒压片, 每片含交联羧甲基纤维素钠 20 mg、甘露醇 50 mg、微晶纤维素 50 mg 和预胶化淀粉 25 mg 时, 所得片剂崩解时限小于 1 min, 且片剂外观光洁, 口感良好。结论 氯氮平口腔崩解片处方符合口腔崩解片的质量要求。

**关键词:** 氯氮平口腔崩解片; 处方优化; 正交设计

**中图分类号:** R944.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)02-0111-03

## Formula optimization of clozapine orally disintegrating tablets by orthogonal test

YAN Hui<sup>1,2</sup>, LIU Huan<sup>1</sup>, WANG Cheng-gang<sup>1</sup>

1. State Key Laboratory of Drug Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

**Abstract:** **Objective** To optimize the formula technology of clozapine orally disintegrating tablets. **Methods** Prescription was optimized by orthogonal test with disintegration time limit, hardness, one-sided situation and taste as indexes. **Results** Wet granulation tableting method was carried out. As each tablet contained CMC-Na 20 mg, mannitol 50 mg, MCC 50 mg, and pregelatinized starch 25 mg, and the disintegration time limit was less than 1 min, with smooth appearance, and good taste of tablet. **Conclusion** The prescription of clozapine orally disintegrating tablets accords with the quality requirements of oral disintegrating tablet.

**Key words:** clozapine orally disintegrating; formula optimization; orthogonal test

氯氮平适用于精神分裂症和其他有严重阳性症状(妄想、幻觉、思维障碍、敌意和猜疑)或阴性症状(情感淡漠、情感和社会退缩、言语贫乏)精神病的急性和维持治疗, 亦可缓解精神分裂症及相关疾病常见的继发性症状。对于取得初步疗效、需要继续治疗的患者, 氯氮平可有效缓解其临床症状。目前, 我国广泛使用的为氯氮平普通片剂, 患者经常拒绝服药或将药物藏匿, 使病情经常反复或不能很好地控制病情, 不利于精神病人在治疗过程中与医生的配合。如将药物制成口腔崩解片, 服药后即可快速崩解、分散或溶解于唾液中, 随着患者自主及不自主的吞咽动作进入消化系统后吸收起效, 可以提高患者用药顺应性, 同时减少其拒绝服药或藏匿药物的机会, 有望提高药物对精神病患者的疗效。

另外口腔崩解片溶出迅速, 有利于氯氮平快速起效, 特别适合精神病人症状的及时控制。本实验根据适应症的要求与处方中药物的特点, 尝试湿法制粒压片, 并采用正交设计综合评分法优化氯氮平口腔崩解片的处方。

### 1 仪器与药品

YPJ—200A 硬度仪(上海黄海药检仪器厂), DP 30 单冲压片机(北京国药龙立机械厂); 氯氮平原料(广东省惠州市东江制药厂, 批号 200906/23-25, 质量分数>98.5%); 甘露醇(青岛明月海藻集团有限公司), 微晶纤维素(湖州展望化学药业有限公司), 预胶化淀粉(营口奥达制药有限公司), 交联羧甲基纤维素钠(美国 ISP 公司), 聚乙烯吡咯烷酮(湖州展望化学药业有限公司)。

收稿日期: 2011-12-20

作者简介: 阎 卉, 女, 2001 年毕业于沈阳药科大学, 研究方向: 药物新剂型与新制剂。Tel: (022)23006874 E-mail: yanh@tjipr.com

\*通讯作者 王成港 Tel: (022)23006879

## 2 方法与结果

### 2.1 考察指标的确定

口腔崩解片的两个主要技术关键点为口感问题和崩解问题。口腔崩解片在口腔内需口感良好,无砂砾感,易于吞咽,对口腔黏膜无刺激性,并要求在口腔内能迅速崩解<sup>[1]</sup>。基于以上要求,本实验以崩解时限、硬度、片面情况和口感为指标对氯氮平口腔崩解片进行检查。各评价指标见表 1。

表 1 评价指标及其权重系数

Table 1 Evaluation indexes and their weight coefficient

| 指 标           | 分数 (P) |        |           |       | 权重系数 |
|---------------|--------|--------|-----------|-------|------|
|               | 0      | 10     | 20        | 30    |      |
| 崩解时限( $P_1$ ) | >60 s  | ≥50 s  | 30 ~ 50 s | ≤30 s | 1.5  |
| 硬度( $P_2$ )   | <2 kg  | 2~4 kg | 4~6 kg    | >6 kg | 0.8  |
| 片面( $P_3$ )   | 麻面     | 一般     | 光洁        |       | 0.5  |
| 口感( $P_4$ )   | 明显砂砾感  | 轻微砂砾感  | 无砂砾感      |       | 1.0  |

**2.1.1 崩解时限的测定** 口崩片放于舌上自然溶解,不需咀嚼和搅动,因而不适于采用常规的动态法进行崩解度测定,参考国家食品药品监督管理局药品审评中心的意见,自行设计装置(图 1),采用静态法测定崩解时限,规定崩解时限应小于 1 min,用水量应少于 2 mL。将片剂置于筛网上,使滴定管中的水恰能滴到片剂上,记录片剂从开始溶解到由筛网上全部漏下的水量和时间。测定时滴定管底部距片剂的垂直距离小于 2 cm(本实验装置距离为 1.8 cm),控制水滴速度为 2 mL/min(约 40 滴),带柄的 30 目筛网平放于表面皿上。

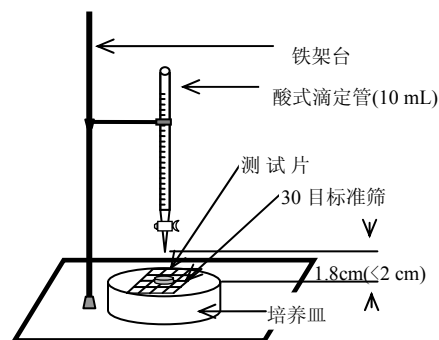


图 1 口崩片崩解时限测定装置

Fig. 1 Measuring device of orally disintegrating tablet disintegration time limit

**2.1.2 硬度的测定** 将片剂置硬度仪上进行测定,得出不同处方片的硬度。

**2.1.3 片面** 目测压制片片面及压片机黏冲情况。

**2.1.4 口感** 采用健康志愿者口腔尝试的方法,考察口崩片在正常口腔环境下的口感。

### 2.2 辅料的初选

根据湿法压片的特点和药物的性质,对甘露醇、淀粉、预胶化淀粉、乳糖、微晶纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮等辅料进行了考察,以崩解时限、砂砾感、颗粒流动性、可压性和硬度进行评价。根据预实验结果,初步确定以甘露醇、微晶纤维素和预胶化淀粉为填充剂,以交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,用 5% 聚乙烯吡咯烷酮 K30 乙醇水溶液为黏合剂,同时选用甜菊苷为矫味剂以改善口感<sup>[1]</sup>。

按照选定辅料,用  $L_9(3^4)$  正交试验设计表设计试验,确定各辅料在片剂中的最佳用量。崩解剂用量为 5%,崩解剂内、外加比例为 1:3,硬度为 3~4 kg。放大实验结果表明处方的重现性较好,颗粒的休止角为  $33.7^\circ$  ( $n=3$ ),制得片剂的脆碎度为 0.53%。

### 2.3 处方优化

以口崩片的外观、崩解时限、口感和硬度为考察指标,对处方进行优化。采用综合评分法评分,按  $\Sigma(\text{总}) = P_1 \times 1.5 + P_2 \times 0.8 + P_3 \times 0.5 + P_4 \times 1.0$  计算,总分越高则处方越优。以极差分析进行评价,得出各种因素对试验的影响次序和最优处方。正交试验因素水平见表 2,试验设计及结果见表 3。按照口崩片的性能参数和片剂外观制定评价指标,满分为 100 分(得分高者为优)<sup>[2-4]</sup>。

表 2 因素与水平

Table 2 Factors and levels

| 水平 | 因 素            |                  |              |                   |
|----|----------------|------------------|--------------|-------------------|
|    | ACMC-Na/<br>mg | B Manitol/<br>mg | C MCC/<br>mg | D p-Starch/<br>mg |
| 1  | 10             | 10               | 50           | 20                |
| 2  | 20             | 30               | 60           | 25                |
| 3  | 30             | 50               | 70           | 30                |

极差分析结果表明:因素 C 对片剂质量影响最大,其次为因素 A,因素 D、B 的影响较小。各因素水平的最优搭配是  $A_2B_3C_1D_2$ ,即每片 CMC-Na 用量为 20 mg、甘露醇为 50 mg、微晶纤维素为 50 mg、预胶化淀粉为 25 mg。

表 3 正交试验设计结果

Table 3 Results of orthogonal test

| 试验号   | A   | B   | C   | D   | 评分 |
|-------|-----|-----|-----|-----|----|
| 1     | 1   | 1   | 1   | 1   | 65 |
| 2     | 1   | 2   | 2   | 2   | 60 |
| 3     | 1   | 3   | 3   | 3   | 55 |
| 4     | 2   | 1   | 2   | 3   | 50 |
| 5     | 2   | 2   | 3   | 1   | 55 |
| 6     | 2   | 3   | 1   | 2   | 80 |
| 7     | 3   | 1   | 3   | 2   | 45 |
| 8     | 3   | 2   | 1   | 3   | 53 |
| 9     | 3   | 3   | 2   | 1   | 48 |
| $K_1$ | 180 | 160 | 198 | 168 |    |
| $K_2$ | 185 | 168 | 158 | 185 |    |
| $K_3$ | 146 | 183 | 155 | 158 |    |
| $R$   | 39  | 23  | 43  | 27  |    |

## 2.4 验证试验

将得到的最优处方进行放大,以考察处方和工艺的重现性。实验结果表明,3批放大样品体外崩解时限较处方优化前明显缩短,用水量少于 1.5 mL;片面光洁且志愿者口感良好,各指标符合自定标准。见表 4。

## 3 讨论

口腔崩解片的制备工艺主要有冷冻干燥法、动态溶液技术、闪流技术、喷雾干燥技术和直接压片工艺。在 FDA 批准上市的口腔速崩制剂中,采用的方法主要是冷冻干燥法和直接压片法。直接压片法虽操作简单,但对生产设备和辅料要求较高,并产生粉尘污染问题,其他制备方法都涉及专利。本研究采用湿法制粒压片工艺制备崩解片,更适合我国的生产实际。

表 4 放大生产样品测定结果

Table 4 Sample determination of enlarge production

| 批号     | 外观    | 体外崩解      | 口感             | 硬度/kg |
|--------|-------|-----------|----------------|-------|
| 101201 | 光滑有光泽 | 43 s 完全崩解 | 无砂砾感,对口腔黏膜无刺激性 | 3.7   |
| 101202 | 光滑有光泽 | 41 s 完全崩解 | 无砂砾感,对口腔黏膜无刺激性 | 3.6   |
| 101203 | 光滑有光泽 | 47 s 完全崩解 | 无砂砾感,对口腔黏膜无刺激性 | 3.6   |

本处方中采用甘露醇、预胶化淀粉和微晶纤维素作为赋形剂,赋形剂溶解时吸热,使口腔有清凉感,用交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂可使片剂硬度增大,弥补了由于使用微晶纤维素和甘露醇而造成的片剂硬度下降。同时,微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠都具有强烈的吸水膨胀作用,能使水分快速进入片剂内部,使片剂快速崩解。

片硬度对口腔崩解片的崩解时限影响很大,随着硬度的增加,崩解时限减慢,当片硬度在 3~4 kg 时,口腔崩解片的崩解时限在 60 s 以内,同时口腔崩解片的外观光滑有光泽。

因为口腔崩解片不需要咀嚼和搅动,只需放于舌上自行溶解,国家食品药品监督管理局药品审评

中心不赞成采用动态法测定其崩解时限,故笔者自行设计装置,在相对静止的条件下进行片剂崩解的研究。

## 参考文献

- [1] 侯惠民. 药用辅料应用技术 [M]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73-75.
- [2] 郭东艳, 王梅, 唐志书, 等. 多指标综合加权评分法优选生地黄汤口崩片的制备工艺 [J]. 中药材, 2010, 33(4): 627-629.
- [3] 郭毅, 张为军, 张秋菊. 单硝酸异山梨酯口崩片的制备及质量评价 [J]. 齐鲁药事, 2011, 30(5): 260-265.
- [4] 吕洁, 孟祥军, 邹春阳, 等. 阿魏酸川芎嗪口崩片制备工艺研究 [J]. 中国药事, 2011, 25(4): 339-341.