

氯氮平口腔崩解片的研制

符文亨(海口龙南医药科技开发有限公司,海口 570208)

摘要:目的 以氯氮平为模型药物制备口腔崩解片。方法 以沉降容积比及崩解时间为指标,单因素法筛选片剂的处方组成及工艺,并优化制备工艺。结果 氯氮平口腔崩解片以甘露醇、明胶、阿司帕坦与薄荷香精为辅料,经冷冻干燥法制备,口感良好,崩解时间为5s,体外溶出度3 min 达94%。结论 氯氮平口腔崩解片可迅速崩解于口腔内,制备工艺可行。

关键词:氯氮平;口腔崩解片;冷冻干燥法;沉降容积;崩解时间

中图分类号:R916.62;R943.44

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2007)04-0299-03

Preparation of Clozapine Oral Disintegrating Tablets

FU Wen-heng(*Haikou Longnan Pharmaceutic Science and Technology Co., Ltd., Haikou 570208, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE Clozapine was used as the model drug to develop oral disintegrating tablets. **METHODS** The formulation and preparation process of clozapine orally disintegrating tablets optimized by single factor experiment using sedimentation volume and disintegration time as the main evaluation parameter. **RESULTS** Clozapine orally disintegrating tablets were prepared by lyophilization, containing the inactive ingredient: mannitol, gelatin, xanthan gum, aspartame and field-mint. The prepared tablets tasted

作者简介:符文亨,男,本科,工程师

Tel: (0898)66805170-818, (0898)66280375-813

E-mail: wh. f@163. com

fine and could disintegrate in 5s. The *in vitro* dissolution test indicated that 94% of clozapine dissolved in 3 minutes from the oral disintegrating tablets. **CONCLUSION** The prepared clozapine oral disintegrating tablets disintegrated rapidly in oral cavity. The process of preparation is feasible.

KEY WORDS: clozapine; orally disintegrating tablets; lyophilization; sedimentation volume; disintegration time

口腔崩解片能借助患者的唾液或者少量水迅速崩解分散释放药物,借吞咽动力即可吞服,为患者服药提供了方便^[1-2]。氯氮平为非典型抗精神失常药,目前,国内上市并使用的氯氮平为普通片剂,作为治疗精神分裂症患者的代表药物,将氯氮平开发为口腔崩解片,可以提高精神病患者的服药依从性,减少医务人员护理工作的负担。

直接压片法或湿颗粒压片法制备口腔崩解片工艺相对简单,成本低,其主要辅料微晶纤维素及羟丙纤维素不溶于水且微晶纤维素略有涩味,导致口感不好。本研究选择水溶性辅料以冷冻干燥法制备氯氮平口腔崩解片,制成的片剂无沙砾感,口感良好且崩解分散性较好。

1 材料与仪器

氯氮平(广东省惠州市东江制药厂),黄原胶(山东金粟生物制品有限公司),甘露醇(广东省台山市新宁制药厂),明胶(沧州市学洋明胶有限公司),阿司帕坦(江苏汉光甜味剂有限公司),JM-LB60 胶体磨(温州市七星乳制品胶体磨厂),UV-2450 紫外分光光度计(岛津公司),GLZY-0.5B 真空冷冻干燥机(上海浦东冷冻干燥设备有限公司),ZRS-8G 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 处方设计

2.1.1 骨架形成剂的选择 本品为冻干片,需添加适量骨架形成剂。甘露醇与明胶为冻干制剂常用辅料,水溶性好,易成形,且甘露醇溶解时口腔有清凉的舒适感,明胶为高分子聚合物,冻干后形成玻璃状无定形结构,使甘露醇骨架硬度增加并且降低了冻干片的脆碎度,两者为冻干片首选辅料^[3]。按试验处方配制药液适量,分装于 PVC 泡眼上(装量 0.6 mL),冻干后考察片剂外观与崩解分散时间(方法:取直径 8cm 圆形滤纸一张,平铺于培养皿内,滴加适量纯化水至完全润湿,将药片置滤纸上,观察崩解时间),结果见表 1。

表 1 成型工艺处方表

Tab 1 The prescriptions of the moulding technics table

项目	试验处方号				
	1	2	3	4	5
甘露醇/g	8.0	7.0	6.0	5.0	4.0
明胶/g	0	1.0	2.0	3.0	4.0
氯氮平/g	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
纯化水/mL	100	100	100	100	100
冻干片	疏松块状	疏松块状	疏松块状,	表面	塌陷块状
外观性状	裂片	硬度差	不易裂碎	略收缩	
分散均匀性	好	好	好	好	差,有结块
崩解时间/s	2	3	5	6	32

甘露醇为结晶形粉末,单独使用作骨架剂,冻干后片剂

表面易开裂、碎边;甘露醇与明胶合用作骨架剂可改善片剂的外观性状,明胶用量过大则药液黏稠度增加,不利于冻干,从而影响片剂的外观。试验结果表明,处方 3 效果较好。

2.1.2 助悬剂及其用量选择 氯氮平几乎不溶于水,应将氯氮平微粉化(粒径 2~50 μm)并添加适量助悬剂制备成质量稳定的混悬液,以保证药液的均一性。口腔崩解片宜选择水溶性辅料,黄原胶为本品助悬剂兼一定的骨架形成作用,其用量考察结果见表 2。

表 2 助悬剂用量考察结果

Tab 2 Results of effects of suspending agent

项目	试验处方号				
	1	2	3	4	5
甘露醇/g	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
明胶/g	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
氯氮平/g	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
黄原胶/g	0	0.5	1.0	1.5	2.0
纯化水/mL	100	100	100	100	100
药液沉降容积比	0.34	0.77	0.94	0.95	0.98
药液再分散性	一般	较好	较好	较好	稍差

结果表明,黄原胶的用量为 1.0%(g·mL⁻¹)即可达到良好的混悬效果,用量过大药液黏度增大,再分散性则差。

2.1.3 矫味剂的选择 氯氮平无臭无味,应添加适量矫味剂以改善患者的依从性,本品选择阿司帕坦为甜味剂,薄荷香精为芳香剂,用量分别为 1.0% 与 0.3%。本品经 6 名不同年龄的志愿者进行口腔崩解试验,口腔崩解时间平均为 5 s,口感良好。

2.2 药液共熔点测定

配制混悬药液适量,置于烧杯中,放入低温冰箱中预冻至 -35℃,再缓慢升温,以电导率测定法测定药液的共熔点为 -11℃。因此可选择 -35℃ 为药液预冻温度,预冻 2 h,升华过程应维持产品温度不高于 -11℃,避免产品收缩。

2.3 冻干片的处方优化及工艺验证

处方(1000 片):氯氮平 25.0 g(粒径 2~50 μm),甘露醇 36.0 g,黄原胶 6.0 g,明胶 12.0 g,阿司帕坦 0.80 g,薄荷香精 0.24 g,纯化水 600 mL。

制备工艺:将甘露醇、黄原胶、明胶、阿司帕坦及薄荷香精溶解于纯化水中,加入微粉化的氯氮平,搅拌均匀。混悬液经含量测定,定量灌装于 PVC 泡眼上,于 -35℃ 下保温 2 h,抽真空达 15 Pa,隔板以 2℃·h⁻¹ 升温进行升华,时间为 16 h;升华阶段结束,提高隔板温度使产品温度达 30℃,保温 4 h,压铝箔封口。每片含氯氮平 25 mg。

2.4 体外溶出度考察

分别测定自制氯氮平口腔崩解片及市售氯氮平片,参照

中国药典 2005 版溶出度测定法(附录 X C 第一法),以盐酸溶液(9→1000)1000 mL 为溶剂,转速为 100 r • min⁻¹,分别于 1,3,5,15,30 min 取溶液 10 mL,滤过,精密量取续滤液适量,用溶出介质定量稀释制成每 1 mL 中约含 5 μg 的溶液,摇匀,照分光光度法(附录 IV A),在 240 nm 的波长处测定吸收度,计算每个时间点的累积溶出百分率^[4],结果见表 3。

表 3 溶出度考察结果

Tab 3 Results of dissolution rate

取样时间/min	氯氮平口腔崩解片溶出度/%	氯氮平片溶出度/%
1	76	5
3	94	20
5	96	50
15	96	88
30	95	98

结果表明,氯氮平口腔崩解片溶出效果明显优于市售的氯氮平片,口腔崩解片 3 min 溶出度达 94%,市售氯氮平片 15 min 溶出度才达 88%。

2.5 加速试验稳定性考察

取本品模拟市售包装,置于相对湿度(75 ± 5)% 的情况下密闭的容器中,并置于(40 ± 2)℃ 恒温箱中放置 6 个月,分别在 0,1,2,3,6 月取样,对外观性状、溶出度、崩解时间和含量考察项目进行测定,结果见表 4。

结果表明,各考察项目基本不变,因此本品处方及工艺条件稳定可行。

3 讨论

本实验以冷冻干燥法制备氯氮平口腔崩解片疏松,崩解

表 4 加速试验考察结果

Tab 4 Results of accelerated test

放置时间/月	外观性状	溶出度/%	崩解时间/s	含量测定/%
0	淡黄色	91.8	4	102.3
1	淡黄色	91.2	5	101.5
2	淡黄色	92.4	4	101.8
3	淡黄色	92.6	6	99.7
6	淡黄色	91.5	7	100.4

迅速,溶出效果好,其骨架剂为水溶性辅料,入口即化,口感良好。冷冻干燥工艺比直接压片工艺或湿法制粒压片工艺复杂,冻干片硬度小,有引湿性,要求特殊包装,成本较高。本实验有待进一步对冷冻干燥工艺进行优化。

参考文献

[1] LIU M, CUI G H. Advance and prospects of Rapidly Disintegrating oral tablets[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志),2001,36(9):580.

[2] LIU S. Progress of research on oral disintegrating tablets[J]. Chin Pharm(中国药业),2005,14(11):12.

[3] ZHANG Y H, ZHANG M S. New type of oral fast dissolving preparation-freeze drying Rapidly Disintegrating tablets [J]. Foreign Med Sci(Pharmacy Section),1996,23(4).

[4] ChP(2005) Vol II (中国药典 2005 年版. 二部)[S]. 2005: 773.

收稿日期:2006-07-06