

• 技术与方法 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.027

正交试验优化盐酸帕洛诺司琼口腔崩解片的制备工艺

林风云¹, 罗 易², 杨洁芳^{2△}

(1. 重庆医药高等专科学校药学院, 重庆 401331; 2. 重庆市第九人民医院药剂科 400700)

[摘要] 目的 研究并优化盐酸帕洛诺司琼口腔崩解片的制备工艺。方法 采用粉末直接压片法制备盐酸帕洛诺司琼口腔崩解片, 采用 HPLC 法测定其含量, 以崩解时限为指标优化处方。结果 以 12% 低取代羟丙甲基纤维素, 甘露醇: 优化微晶纤维素为 2:1, 2% 硬脂酸镁, 3% 甜菊苷制备的盐酸帕洛诺司琼口腔崩解片(60 mg/片) 外观圆整光洁, 口感良好, 崩解时限为 12 s, 硬度为 3 kg, 4 min 溶出度为 99%。结论 该制剂制备简单, 处方合理, 崩解较快。

[关键词] 处方, 药物; 药用制剂; 盐酸帕洛诺司琼; 口腔崩解片; 直接压片法; 崩解时间; 溶出度

[中图分类号] R944.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3393-03

Preparation optimization of palonosetron hydrochloride oral disintegrating tablets by orthogonal test

Lin Fengyun¹, Luo Yi², Yang Jiefang^{2△}

(1. Department of Pharmaceutics, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China;

2. Department of Pharmacy, NO. 9 People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China)

[Abstract] **Objective** To prepare optimization of palonosetron hydrochloride oral disintegrating tablets by orthogonal test. **Methods** Palonosetron hydrochloride oral disintegrating tablets were prepared with direct compression process. The content of palonosetron hydrochloride was determined by HPLC. The formulation was optimized with disintegration time as evaluation indices. **Results** The optimal formulation(60 mg/tablet) was as follows: L-HPC 12%, mannitol: SMCC= 2:1, magnesium stearate 2%, stevia glycosides 3%. The oral disintegrating tablets showed fine appearance and tested better; the disintegration time was 12 seconds; the tablets featured a hardness of 3 kg; 4 min dissolution rate was 99%. **Conclusion** The preparation method is simple and reasonable, and the tablets can disintegrate rapidly.

[Key words] prescriptions, drug; pharmaceutical preparations; palonosetron hydrochloride; orally disintegrating tablets; direct compression process; disintegration time; dissolution

盐酸帕洛诺司琼(palonosetron hydrochloride)是一种高效、高选择性的新型 5-HT₃ 受体拮抗剂^[1], 临床常用于预防和缓解化疗引起的恶心和呕吐^[2-4]。与其他 5-HT₃ 受体拮抗剂相比较, 其治疗剂量更小, 作用时间更长。口腔崩解片(简称口崩片), 是指患者服用时不必饮水, 在口腔内少量唾液的作用下, 即可在 60 s 内迅速崩解成细颗粒的新型固体速释剂型。该剂型具有服用方便、起效快、生物利用度高的特点^[5-6]。将盐酸帕洛诺司琼制备成口腔崩解片, 可解决老人、儿童及吞咽困难患者的服药问题, 避免了注射的痛苦, 提高患者的用药顺应性。

1 材料与方

1.1 材料

1.1.1 实验材料 目前口腔崩解片最常用的制备方法是粉末直接压片法, 采用具有较强可压性及崩解性的优化微晶纤维素(SMCC)为填充剂, 和崩解性能较强的崩解剂, 如交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)、低取代羟丙甲基纤维素(L-HPC)和交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)等, 使片剂可在短时间内崩解。

1.1.2 试剂与仪器 盐酸帕洛诺司琼对照品(重庆市药品检验所, 含量 99.9%), 盐酸帕洛诺司琼原料药(江苏正大天晴药业, 含量 99.5%, 批号 130901), L-HPC(美国 ISP 公司), PVPP(XL-10, 美国 ISP 公司), CCMC-Na(美国 FMC 公司), SMCC(德国 JRS 公司), 甘露醇(法国 Roquette 公司), 硬脂酸镁(德国皮特脂化有限公司), 微粉硅胶(德国 Wacker 公司), 阿斯巴甜(美国 Nutlasweet 公司), 甜菊苷(南京泽朗医药科技有限公司), 甲醇(色谱纯, Merck)。

DV215CD 型电子天平(美国奥豪斯公司), 2DP30 型单冲压片机(上海天凡药机制造厂), RCZ-8 型药物智能溶出试验仪(上海黄海药检仪器有限公司), 78-XZ 型片剂四用测定仪(上

海黄海药检仪器厂), 兰博 Series PC4060 高效液相色谱仪(美国兰博公司)。

1.2 方法

1.2.1 制备 按处方量称取已过 80 目筛的主药与辅料, 等量递加法混合均匀后直接压片。每片重约 60.0 mg(每片含盐酸帕洛诺司琼 0.5 mg)。由于暂没有盐酸帕洛诺司琼固体制剂上市, 参照注射剂规格和参考文献[7]的规格。

1.2.2 崩解时限的测定 根据国家食品药品监督管理局(CFDA)药品审评中心发布的“口崩片的剂型特点和质量控制会议纪要”要求^[8-9], 在 5 mL 玻璃小管中预先盛有 37 ℃ 的蒸馏水 2 mL, 任取片剂 1 片置于小玻璃管中, 即刻计时, 静态条件下观察片剂崩解情况, 以完全崩解且混悬介质全部通过 710 μm(25 目)筛网为准, 记录崩解时限。连续测定 6 片。

1.2.3 单因素考察

1.2.3.1 崩解剂的考察及其用量 以 SMCC 和甘露醇为填充剂, 按片剂处方每片加入 10% 崩解剂, 以崩解时限为评价指标, 考察 PVPP、CCMC-Na、L-HPC 3 种崩解剂的优劣。

1.2.3.2 矫味剂的考察 盐酸帕洛诺司琼味苦, 为提高患者用药顺应性, 必须对其进行矫味。初步选择甜菊苷和阿斯巴甜作为矫味剂, 按片重 3% 的比例将上述两种矫味剂分别加入处方, 其他组分不变, 制备成口崩片备用。选择 6 例 22~32 岁健康志愿者(男女各半), 用水清洁口腔, 口腔崩解片置于舌面, 不饮水, 不咀嚼, 允许舌适当上下运动, 考察口崩片的口感, 试验重复 6 次。

1.2.3.3 润滑剂的考察 选择微粉硅胶和硬脂酸镁为润滑剂, 按处方量 1% 加入处方中, 制备口崩片, 考察崩解剂优劣。

1.2.3.4 压片硬度的考察 以 L-HPC 为崩解剂, 甘露醇和 SMCC 为填充剂, 硬脂酸镁为润滑剂, 甜菊苷为矫味剂, 改变压

片压力制备口崩片,使片剂硬度分别为 2.0、2.5、3.0、3.5、4.0 kg,测其崩解时限。

1.2.3.5 正交试验优化处方 在单因素考察的基础上,确定处方(60 mg/片)由主药盐酸帕洛诺司琼、崩解剂 L-HPC、填充剂甘露醇和 SMCC、润滑剂硬脂酸镁、矫味剂甜菊苷等组成。按 L9(3³)正交设计表设计正交试验方案,考察 L-HPC(A)、甘露醇和 SMCC 比值(B)、硬脂酸镁质量百分比(C)对口腔崩解片质量的影响,以崩解时间(T)为考察指标。正交试验因素水平见表 1。

表 1 正交试验因素水平

水平	因素		
	A(%)	B	C(%)
1	8	1:2	1
2	10	1:1	2
3	12	2:1	3

1.2.3.6 最优处方的验证 按照优化后的处方制备盐酸帕洛诺司琼口崩片样品 3 批,考察 3 批样品的口感和崩解时间,每批重复 6 次。

1.2.4 含量测定 采用高效液相色谱法(HPLC)测定药物含量。

1.2.4.1 色谱条件及系统适应性^[10-12] 色谱柱为 Diamonsil ODS-C18 柱(200 mm×4.6 mm,5 μm),流动相为磷酸盐缓冲液(pH3.1)-甲醇(60:40),流速 1.0 mL/min,检测波长 241 nm,进样量为 10 μL,柱温 25 ℃,理论塔板数不低于 3 000。

1.2.4.2 溶液的配制 对照品溶液:取盐酸帕洛诺司琼对照品适量,精密称定,用流动相溶解成每 1 mL 含 50 μg 的盐酸帕洛诺司琼对照品溶液。样品溶液:取本品 20 片(批号 20140316-3),研成细粉,精密称取适量(约相当于盐酸帕洛诺司琼 5 mg)置 100 mL 容量瓶中,用流动相超声溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含 50 μg 的溶液,微孔滤膜过滤,取续滤液作为对照品溶液,备用。空白辅料溶液:按照制剂处方不加盐酸帕洛诺司琼,按供试品溶液配制方法配成空白辅料溶液。

1.2.4.3 专属性实验 取空白液、对照品液和样品液各进样 10 μL,记录色谱图。

1.2.4.4 标准曲线的制备 取盐酸帕洛诺司琼对照品 10.17 mg,精密称定,置 100 mL 容量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,作为贮备液。分别精密量取贮备液 0.1、0.2、0.4、0.8、1.0、2.0、5.0、8.0、10.0 mL 置 10 mL 容量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀。各取 10 μL 进样,记录色谱图,以质量浓度(C,μg/mL)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标进行线性回归。

1.2.4.5 精密度试验 取已配制好的对照品溶液,按“1.2.4.1”项下条件测定,同一天连续进样 6 次、连续 6 d,每天测定含量,考察日内、日间精密度。

1.2.4.6 稳定性试验 取供试品溶液,分别在 0、2、4、6、8、12、24 h 进样测定,考察稳定性。

1.2.4.7 回收率试验 精密称取已知含量的盐酸帕洛诺司琼口腔崩解片粉末(批号 20140316-3),共 9 份,用流动相配制成相当于供试品溶液浓度 80%、100%、120% 的样品各 3 份,按“1.2.4.1”项下条件测定,记录峰面积。

1.2.4.8 含量均匀度测定 取样品 10 片(批号 20140316-3),每次将 1 片置于 20 mL 容量瓶中,加入流动相超声溶解,稀释至刻度,摇匀,0.45 μm 微孔滤膜过滤,以续滤液为供试品。另取适量对照品,精密称定,同法配制成约 50 μg/mL 的溶液作为对照品溶液。进样 10 μL,计算每片含量及平均含量。

1.2.4.9 溶出度测定 按《中国药典》2010 年版二部附录 X C 第三法,以 100 mL 水为溶出介质,转速 100 r/min,温度(37.0±0.5)℃,每一样品重复 6 次。分别在 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.

0、10.0、20.0、30.0、40.0、50.0、60.0 min 取样 1.5 mL,0.45 μm 微孔滤膜过滤,同时补充 1.5 mL 新鲜介质,取续滤液 10 μL 进样,依“1.2.4.1”项下方法测定含量。

2 结果

2.1 单因素考察

2.1.1 崩解剂的考察及其用量 按片剂处方每片加入 10% 崩解剂时,PVPP、CCMC-Na、L-HPC 3 种口腔崩解剂的崩解时间分别为 25、18、14 s,L-HPC 最优,且不易吸湿。

2.1.2 矫味剂的考察 口感考察实验结果,阿斯巴甜、甜菊苷所制口崩片的口感分别为微苦、微甜。甜菊苷优于阿斯巴甜。再将甜菊苷以片重 1%、2%、3%、4%、5% 的比例制备口崩片,考察所制口崩片的口感,分别为苦、微苦、微甜、过甜、过甜。故选择片重比例 3% 的甜菊苷为矫味剂。

2.1.3 润滑剂的考察 硬脂酸镁用量为 0.1%、0.5%、1.0%、2.0%、3.0% 时的崩解时限分别为 11、14、18、25、30 s,硬脂酸镁用量增加可延长崩解时限,但均在 30 s 内,且用量为 0.1%、0.5% 时压片出现粘冲。故硬脂酸镁用量应在 1%~3%。

2.1.4 压片硬度的考察 片剂硬度增大可延长崩解时限,硬度大于 3.5 kg 时崩解时限大于 30 s;当硬度为 1.0~2.5 kg 时,片剂出现松散或脆碎度不合格。最终选择 3.0 kg 为口崩片的硬度。

2.2 正交试验优化处方 由表 2 结果可见,因素 A 即 L-HPC 对结果的影响有显著差异,3 种因素的主次从大到小顺序为 L-HPC、甘露醇与 SMCC 比例、硬脂酸镁,最后确定的最佳工艺参数为:A3B3C2。即每片(60 mg/片)中 L-HPC 用量为 12%,甘露醇:SMCC 为 2:1,硬脂酸镁为 2%,3% 的甜菊苷为矫味剂,硬度为 3 kg,每片含盐酸帕洛诺司琼 0.5 mg。

表 2 L9(3³)正交试验结果

水平	因素			结果 T(s)
	A(%)	B	C(%)	
1	8	1:2	1	47
2	8	1:1	2	52
3	8	2:1	3	68
4	10	1:2	2	28
5	10	1:1	3	35
6	10	2:1	1	42
7	12	1:2	3	21
8	12	1:1	1	14
9	12	2:1	2	12
K1	167	96	103	
K2	105	101	92	
K3	47	122	124	
R	409	9	11	

2.3 最优处方的验证 按照优化后的处方制备 3 批样品(批号分别为 20140316-1、20140316-2、20140316-3)外观均完整光洁、色泽均一,硬度为 3 kg,口感微甜,无沙砾感,能在 12 s 内完全崩解,表明所制口崩片的口感和崩解时限均符合相关质量要求。按《中国药典》2010 年版二部附录检查脆碎度减重、主药含量均匀度均符合要求。

2.4 含量测定

2.4.1 专属性试验 色谱图显示供试品溶液的主峰与对照溶液主峰的保留时间一致,在主成分出峰的位置没有出现其他杂质峰,说明本测定方法符合要求,见图 1。

2.4.2 标准曲线 线性回归方程为:A=23.37C+2.85,r²=0.999 9,盐酸帕洛诺司琼浓度与峰面积在 1.017~101.7 μg·mL⁻¹ 范围内线性良好。

2.4.3 精密度试验 结果显示日内、日间 RSD 分别为 0.67% 和 0.88%，故本方法精密度良好。

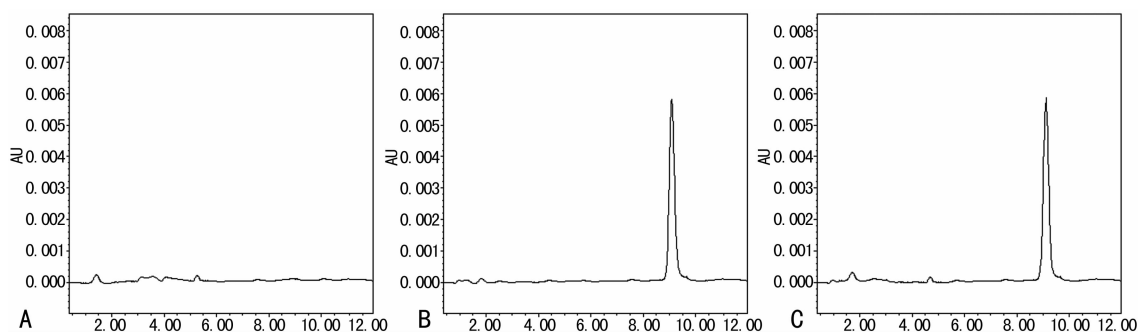


图 1 盐酸帕洛诺司琼口腔崩解片中盐酸帕洛诺司琼色谱图

2.4.4 稳定性试验 峰面积的 RSD 为 0.88%，说明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.5 回收率试验 结果测得低、中、高 3 浓度的平均回收率分别为 99.2%，99.9%，100.3%；RSD 分别为 0.77%，0.59% 和 0.68%。

2.4.6 含量均匀度测定 按《中国药典》2010 年版附录 X E 含量均匀度检查法计算， $A+1.80S \leq 15.00$ 。3 批样品含量均匀度的测定结果分别为 6.65, 7.21, 5.32, 均小于 15.00, 结果表明, 此口腔崩解片含量均匀度符合要求。

2.4.7 溶出度测定 结果显示口腔崩解片在 30 s 时溶出盐酸帕洛诺司琼超过 55%，在 1 min 时溶出超过 75%，在 2 min 时就达到 88%，4 min 已经达到 99%，释放完全。表明盐酸帕洛诺司琼口腔崩解片溶出性能良好, 结果见图 2。

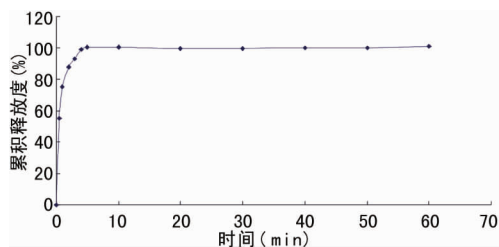


图 2 盐酸帕洛诺司琼口腔崩解片溶出曲线

3 讨论

口腔崩解片制法多样^[13], 直接压片法不经制粒、干燥等过程, 工艺简单、成本低、应用广, 但对辅料的可压性、流动性要求较高^[14]。在本实验制备过程中, 发现 SMCC 流动性好、可压性好, 但由于 SMCC 不溶于水, 在口中易造成砂砾感; 而甘露醇口感好, 但其流动性差, 药片易碎。本实验将两者合用, 均衡其口感和流动性, 大大改善了片剂的质量。

本研究通过正交试验, 以崩解时间为指标, 优化筛选出的处方 (60 mg/片): 以 12% L-HPC、甘露醇 : SMCC 为 2 : 1、2% 硬脂酸镁、3% 甜菊苷, 每片重 60 mg, 主药含量 0.5 mg/片。按最优处方制备的 3 批样品均口感良好, 崩解时限为 12 s, 4 min 溶出度为 99%, 均符合要求。但药物体内外崩解环境不同, 崩解时限有一定的差异性, 后期实验中还应对口崩片的体内外崩解一致性做出评价。

参考文献

[1] Rubenstein EB. Palonosetron: a unique 5-HT₃ receptor antagonist indicated for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2004, 2(5): 284-289.
 [2] Navari RM. Palonosetron for the treatment of chemother-

apy-induced nausea and vomiting[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(17): 2599-2608.
 [3] Affronti ML, Bubalo J. Palonosetron in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy[J]. Cancer Manag Res, 2014, 6(6): 329-337.
 [4] Navari RM. Profile of netupitant/palonosetron (NEPA) fixed dose combination and its potential in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9(9): 155-161.
 [5] Evren AY. Orally disintegrating tablets: an overview[J]. J Appl Pharm Sci, 2014, 4(2): 118-125.
 [6] Dharwal DJ, Shukla DS, Pandey DR, et al. Orally disintegrating tablets: a complete review on methodology[J]. Asian J Res Pharm Sci, 2013, 3(4): 161-169.
 [7] 史香龄, 邵方娟, 宋敏, 等. 盐酸帕洛诺司琼胶囊的人体药理学及绝对生物利用度[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(6): 681-685.
 [8] 国家食品药品监督管理局审评四部药学组. 口腔崩解片的剂型特点和质量控制会议纪要[EB/OL]. (2003-08-02) [2013-12-15]. <http://www.Chinabaike.com/z/yiqi/2011/0327/634443.html>.
 [9] 巫传玲, 于波涛, 范开华. 盐酸异丙嗪口崩片的制备[J]. 华西药学杂志, 2013, 28(2): 129-131.
 [10] Zhao HY, Li GP, Wu JF, et al. HPLC separation and determination of three optical isomers of palonosetron hydrochloride[J]. Chin J Pharm Anal, 2012, 32(6): 978-980.
 [11] Janaki PP, Raju N. The estimation of palonosetron hydrochloride in parenterals by RP-HPLC[J]. Asian J Pharm Tech, 2012, 2(2): 2231-2713.
 [12] 郑国钢. HPLC 法测定盐酸帕洛诺司琼的含量及有关物质[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(7): 1264-1267.
 [13] Patil C, Das S. Effect of various super disintegrants on the drug release profile and disintegration time of lamotrigine orally disintegrating tablets[J]. Afr J Pharm Pharmacol, 2011, 5(1): 76-82.
 [14] Olmez SS, Vural I, Sahin S, et al. Formulation and evaluation of clozapine orally disintegrating tablets prepared by direct compression[J]. Pharmazie, 2013, 68(2): 110-116.