

# 盐酸左旋多巴甲酯处方前研究<sup>Δ</sup>

羊 鸣\*, 蒋伟哲#, 黄兴振, 许崇摇(广西医科大学药学院, 南宁 530021)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0805-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.13

**摘要** 目的:对盐酸左旋多巴甲酯进行处方前研究,为设计优良的处方提供参考。方法:考察3批盐酸左旋多巴甲酯外观、溶解度、熔点、晶型、粒度分布、休止角、堆密度、紧密度、压缩度、引湿性、吸湿平衡时间与临界相对湿度等相关理化性质,为处方研究提供参考。结果:3批盐酸左旋多巴甲酯样品均为白色结晶性粉末,无臭,无味,易溶于水、甲醇、乙醇,熔点分别为170.3~171.1℃、170.5~171.4℃、170.2~171.2℃;样品晶态下不存在分子内氢键,晶态下分子以盐键、氢键、和范德华力维系在空间的稳定排列;粒径<420 μm者占66.15%,<74 μm者占0.97%;休止角>38.00°;流动性较差,可压性随着粒度的减小而降低;引湿性增质量百分率为7.7%;第7天吸湿基本达到平衡;25℃时的临界相对湿度约为74%。结论:处方前研究表明盐酸左旋多巴甲酯水溶性好,流动性较差,且具有较强的引湿性,考虑宜制成片剂。

**关键词** 盐酸左旋多巴甲酯;处方前研究;理化性质

## Preformulation Study on L-Dopa Methyl Ester Hydrochloride

YANG Ming, JIANG Wei-zhe, HUANG Xing-zhen, XU Chong-yao (School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for optimal formulation design by conducting preformulation study on L-dopa methyl ester hydrochloride. METHODS: Related physicochemical properties of 3 batches of L-dopa methyl ester hydrochloride were investigated to provide reference for formulation research, such as appearance, melting point, solubility, crystal type, particle size distribution, angle of repose, bulk density, compacted density, degree of compression, hygroscopicity, moisture absorption equilibrium time and critical relative humidity. RESULTS: 3 batches of L-dopa methyl ester hydrochloride were white crystalline powder which was odorless, tasteless and easily soluble in water, methanol and ethanol. The melting points of them were 170.3-171.1℃, 170.5-171.4℃ and 170.2-171.2℃, respectively; there was no intramolecular hydrogen bond under crystalline state, and the molecules were held together by salt bond, hydrogen bond and van der Waals' forces; particle sizes of 66.15% samples were less than 420 μm and those of 0.97% were less than 74 μm; the angle of repose was higher than >38.00°; flowability of the powder was poor; compressibility of it reduced with decrease of particle size; the percentage of hygroscopic weighting was 7.7%; equilibrium of moisture absorption was achieved at 7th day; the critical relative humidity was about 74% at 25℃. CONCLUSIONS: Preformulation study shows that L-dopa methyl ester hydrochloride has good water solubility, poor mobility and high hygroscopicity, should be made into tablets.

**KEY WORDS** L-Dopa methyl ester hydrochloride; Preformulation study; Physicochemical property

盐酸左旋多巴甲酯(L-Dopa methyl ester hydrochloride)是高水溶性的左旋多巴的前体药物,由左旋多巴甲酯化制成。它克服了左旋多巴的缺点,易溶于水,易进入血脑屏障,易制成各种口服剂型和注射剂,且吸收快,7~8 min血药浓度达到峰值,疗效明显优于左旋多巴。盐酸左旋多巴甲酯可缓解帕金森病的运动震颤,并且能显著减少血液中左旋多巴的波动,有效地反转“开关”现象,从而减少药物的副作用。基于上述原因,将盐酸左旋多巴甲酯制成相应的剂型将会对治疗帕金森病有着重要的意义。本文对盐酸左旋多巴甲酯进行处方前研究,为设计优良的处方奠定基础。

### 1 材料

EL204型电子天平(瑞士Mettler-Toledo仪器有限公司);

Δ基金项目:科技人员服务企业行动资助项目(No.2009GJE10038)

\*硕士研究生。研究方向:新药研究与开发。E-mail: a2g6ming@163.com

#通信作者:教授,博士研究生导师,博士。研究方向:新药研究与开发。E-mail: jiangweizhe6812@yahoo.com.cn

KF10002型电子天平(浙江凯丰集团有限公司);单晶X射线面探测仪(日本MAC DIP-2030K公司);X-5精密显微熔点测定仪(北京和众视野科技有限公司)。

盐酸左旋多巴甲酯(自制,批号:20120302、20120303、20120304);双蒸水(广西医科大学药学院实验中心制备),其他试剂均为分析纯。

### 2 方法

#### 2.1 外观

取适量的3批盐酸左旋多巴甲酯样品,观察其外观、臭味。

#### 2.2 溶解度

取盐酸左旋多巴甲酯样品,研成细粉,精密称定,置于25℃的水、甲醇、乙醇、丙酮、石油醚中,每隔5 min强力振摇30 s,观察30 min内的溶解情况。

#### 2.3 熔点

取适量的3批盐酸左旋多巴甲酯样品,按2010年版《中国药典》(二部)附录VIC测定3批样品的熔点。

## 2.4 晶型

单晶X射线衍射分析:在微机上用直接法(SHELXS-97)解析晶体结构,从图上直接获得15个非氢原子位置,交迭使用最小二乘法 and 差值 Fourier法获得其他非氢原子位置;使用最小二乘法修正结构参数和判别原子种类,使用几何计算法和差值 Fourier法获得全部氢原子位置。

## 2.5 粒度分布

分别准确称量40目(420 μm)、60目(250 μm)、80目(178 μm)、100目(150 μm)和200目(74 μm)药筛以及托盘的质量后,称取过20目筛的盐酸左旋多巴甲酯100 g,置于从上到下按40~200目顺序排列的药筛中,最底下接托盘。盖好筛盖后按水平方向旋转振摇5 min,不时在垂直方法轻叩筛;取下筛盘,称定各筛盘质量,计算过不同目数筛的粉末所占比例。

## 2.6 休止角

将表面皿倒置于坐标纸上,测量其直径( $R$ , cm);再将两只玻璃漏斗交错重叠,固定在铁架台上,下漏斗口与底盘表面皿的距离在3.5~6.0 cm之间,视情况而调节。分别取过40、60、80、100目筛的盐酸左旋多巴甲酯样品粉末,从上部漏斗慢慢加入,使样品粉末经过两只漏斗的缓冲逐渐堆积,在表面皿上形成锥体,直至得到最高的锥体,记录锥体高度( $H$ , cm),根据公式计算休止角,休止角 $=\arctan(H/R)$ 。

## 2.7 堆密度、紧密度(振实密度)与压缩度

2.7.1 堆密度。取洁净、干燥的100 ml量筒,称定其质量( $m_0$ , g),将盐酸左旋多巴甲酯样品缓慢地转入量筒中至刻度约95 cm处,称定量筒与盐酸左旋多巴甲酯样品总质量( $m_1$ , g),得盐酸左旋多巴甲酯的质量( $m$ , g) $=m_1 - m_0$ ;稍弄平粉末表面,读取固体粉末的体积( $V_1$ , ml),平行操作3次。将盐酸左旋多巴甲酯分别过20、40、60、80、100目筛,按上述方法测其堆密度。堆密度 $=m/V_1$ 。

2.7.2 紧密度(振实密度)。将上述过不同目筛盛有盐酸左旋多巴甲酯样品的量筒放在铺有约1 cm厚的泡沫垫的台面上,由2 cm左右高度自坠到泡沫垫上,反复操作至量筒内粉体体积不再变动,读取固体粉末体积( $V_2$ , ml),计算紧密度。紧密度 $=m/V_2$ 。

2.7.3 压缩度。根据堆密度与紧密度结果计算过不同目数筛的盐酸左旋多巴甲酯的压缩度。压缩度( $C$ ) $= (1 - \text{堆密度}/\text{紧密度}) \times 100\%$ 。

## 2.8 引湿性

取洁净干燥的具塞称量瓶(50 cm×30 cm)3套,分别标号,置于下部放有饱和硫酸铵溶液(相对湿度80%)的恒温干燥器内。隔天精密称量该恒温干燥器内的具塞称量瓶,质量记为 $m_1$ 。取盐酸左旋多巴甲酯适量,平铺于具塞称量瓶中,厚度约为1 mm,精密称定其重量,记为 $m_2$ 。将称量瓶敞口,与瓶盖同置于恒温恒湿条件下24 h。24 h后盖好称量瓶盖,精密称定质量,记为 $m_3$ ,计算增质量百分率。增质量百分率 $= (m_3 - m_2) / (m_2 - m_1) \times 100\%$ 。

## 2.9 吸湿平衡时间与临界相对湿度

2.9.1 吸湿平衡时间。取洁净干燥的具塞称量瓶(50 cm×30 cm)3套,分别标号,置于下部放有饱和氯化钠溶液(相对湿度75%)溶液的恒温干燥器内。隔天精密称量该恒温干燥器内的具塞称量瓶,质量记为 $m_1$ 。取左旋多巴甲酯(过40目筛)约2 g,平铺于具塞称量瓶中,厚度约为1 mm,精密称定其质量,记为 $m_2$ ,将称量瓶敞口,与瓶盖同置于25℃恒温恒湿(相对湿

度75%)条件下放置10 d,每天取出具塞称量瓶,精密称定,质量记为 $m_3$ 。平行测定3份样品,取平均值计算增质量百分率,以增质量百分率对时间作图即得到吸湿平衡时间曲线,得到吸湿平衡时对应的时间。

2.9.2 临界相对湿度。取洁净干燥的具塞称量瓶(50 cm×30 cm),分别标号,置于盛有不同相对湿度的饱和溶液的干燥器中。隔天精密称量该恒温干燥器内的具塞称量瓶质量。取左旋多巴甲酯(过40目筛)约2 g,平铺于具塞称量瓶中,厚度约为1 mm,精密称定其质量。将称量瓶敞口,与瓶盖同置于相应饱和盐溶液的干燥器内。每种相对湿度的饱和溶液平行测3次,25℃恒温放置7 d,取出称量瓶,精密称定。计算增质量百分率,以增质量百分率对相对湿度作图得吸湿平衡曲线,在拐点作两切线,切线交点对应的即为相对湿度。

## 3 结果

### 3.1 外观

3批盐酸左旋多巴甲酯样品均为类白色结晶性粉末,无臭,无味。

### 3.2 溶解度

盐酸左旋多巴甲酯在水、甲醇、乙醇中易溶,在丙酮中极微溶解,在石油醚中几乎不溶。

### 3.3 熔点

测得3批盐酸左旋多巴甲酯样品熔点分别为170.3~171.1℃、170.5~171.4℃、170.2~171.2℃。

### 3.4 晶型

使用单晶X-射线衍射分析,最终可靠因子 $R_1=0.035$ , $R_2=0.0980$ ,确定不对称单位化学计量式为 $C_{10}H_{11}O_4N_2Cl$ ,计算分子质量为246.67,计算晶体密度为1.376 g/cm<sup>3</sup>。化合物分子相对构型见图1;分子立体椭圆图见图2;沿晶胞a轴方向的堆胞图见图3。结果表明,样品晶态下不存在分子内氢键,晶态下分子以盐键、氢键和范德华力维系在空间的稳定排列。

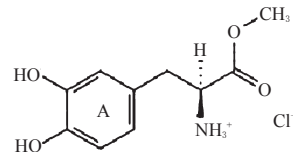


图1 盐酸左旋多巴甲酯分子相对构型图

Fig 1 Molecular relative configuration diagram for L-dopa methyl ester hydrochloride

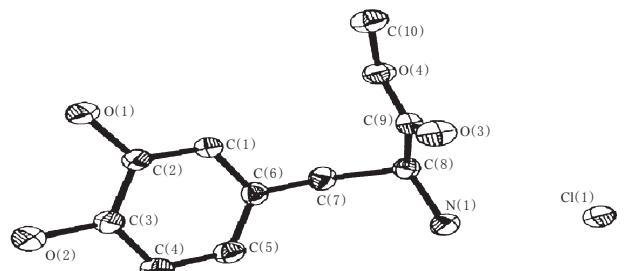


图2 盐酸左旋多巴甲酯分子立体结构椭圆图

Fig 2 Molecular three-dimensional structure elliptic figure for L-dopa methyl ester hydrochloride

### 3.5 粒度分布

盐酸左旋多巴甲酯粉末粒径小于420、250、178、150、74 μm者所占比例分别为66.15%、35.39%、16.62%、8.03%、0.97%。

### 3.6 休止角

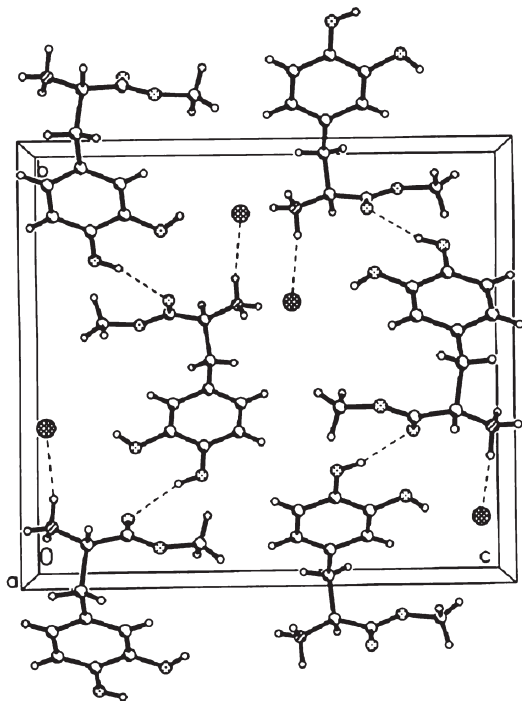


图3 盐酸左旋多巴甲酯分子晶胞堆胞图

Fig 3 Molecular crystal cell pile figure for L-dopa methyl ester hydrochloride

盐酸左旋多巴甲酯过40、60、80、100目筛的粉末休止角分别为38.00、39.21、40.43、43.90°。试验结果表明,盐酸左旋多巴甲酯的流动性较差,并且随着粒径的减小,流动性也随着减小。

### 3.7 堆密度、紧密度以及压缩度

盐酸左旋多巴甲酯过不同目筛所测得的堆密度、紧密度以及压缩度结果见表1。由试验结果可知,盐酸左旋多巴甲酯流动性较差,可压性随着粒度的减小而降低。

表1 盐酸左旋多巴甲酯堆密度、紧密度以及压缩度的测定结果( $n=3$ )

Tab 1 Bulk density, compacted density and compression degree of L-dopa methyl ester hydrochloride ( $n=3$ )

筛号,目	堆密度, g/ml	紧密度, g/ml	压缩度, %
20	0.553	0.677	18.3
40	0.468	0.563	16.9
60	0.503	0.625	19.5
80	0.378	0.555	31.9
100	0.397	0.583	32.9

### 3.8 引湿性

盐酸左旋多巴甲酯增质量百分率为7.7%,根据2010年版《中国药典》(二部)附录XIXJ“药物引湿性试验指导原则”的规定标准<sup>[1]</sup>可知,盐酸左旋多巴甲酯具有引湿性。

### 3.9 吸湿平衡时间

以增质量百分率对时间作图,得盐酸左旋多巴甲酯吸湿平衡时间曲线见图4。由图可知,盐酸左旋多巴甲酯于第7天吸湿基本达到平衡。

### 3.10 临界相对湿度

以增质量百分率对相对湿度作图,得盐酸左旋多巴甲酯吸湿平衡曲线见图5。由图可知,在25℃时,盐酸左旋多巴甲

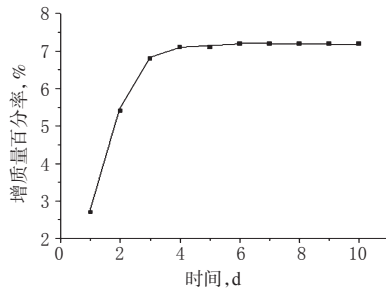


图4 盐酸左旋多巴甲酯吸湿平衡时间曲线

Fig 4 Moisture absorption equilibrium time curves of L-dopa methyl ester hydrochloride

酯的临界相对湿度约为74%。

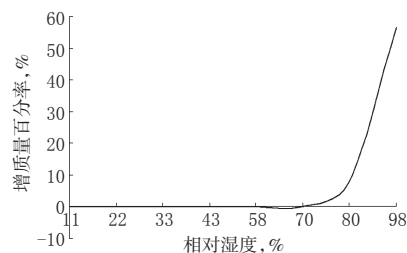


图5 盐酸左旋多巴甲酯吸湿平衡曲线

Fig 5 Moisture absorption equilibrium curves of L-dopa methyl ester hydrochloride

## 4 讨论

由溶解度试验可知,盐酸左旋多巴甲酯是高水溶性物质,但其在水溶液中不稳定,易被酸或碱催化水解,在相对稳定的pH=5.0时,有效期约为32 d<sup>[2]</sup>,故不适合制备成溶液型制剂。可将其制备成粉剂或其他固体剂型,使性质相对稳定,因此考虑将盐酸左旋多巴甲酯制成片剂。

从盐酸左旋多巴甲酯的粒度分布上看,盐酸左旋多巴甲酯66%左右的粉末粒径小于420 μm(40目)。其流动性随着粒径的减小而减小,粉末过40目筛时盐酸左旋多巴甲酯的休止角小于40°,流动性基本符合压片要求。过40目筛的粉末压缩度最小,可压成型性相对较好。故选择盐酸左旋多巴甲酯过40目筛制片。

盐酸左旋多巴甲酯引湿性较强,在选择辅料时应选择临界相对湿度较大的辅料,以改善其吸湿性能,且制片时应控制相对湿度在一定范围内。临界相对湿度的考察可为盐酸左旋多巴甲酯片的生产、储存条件提供依据。

药物的理化性质直接影响药物在体内的吸收,进而影响药物的生物利用度。它们是处方和工艺设计以及生物药剂学研究的重要基础数据<sup>[3]</sup>,对药物剂型的合理设计具有重要的指导意义。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录XIXJ.
- [2] 黄敏, 蒋伟哲, 黄兴振, 等. 盐酸左旋多巴甲酯水溶液稳定性研究[J]. 药物研究, 2008, 17(8): 29.
- [3] 贺建昌, 郎丽巍, 张青, 等. 豆腐果苷理化常数的测定[J]. 中国药房, 2010, 21(1): 23.

(收稿日期:2012-06-28 修回日期:2012-08-30)