

地拉罗司分散片的处方筛选研究

刘东^{1,2*}, 陈乃富¹, 陈乃东¹, 韩邦兴^{1,2#} (1. 皖西学院生物与制药工程学院, 安徽六安 237012; 2. 皖西学院中药研究与开发工程技术研究中心, 安徽六安 237012)

中图分类号 R944.4; R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4284-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.21

摘要 目的: 筛选和优化地拉罗司分散片的处方。方法: 以崩解时限和 30 min 累积溶出度为考察指标, 以稀释剂微晶纤维素(MCC)和乳糖用量、崩解剂交联聚维酮(PVPP)内加质量比、助溶剂十二烷基硫酸钠(SDS)用量为因素, 以 $L_9(3^4)$ 正交试验表对试验方案进行设计, 对地拉罗司分散片处方进行筛选, 并进行处方验证。结果: 优化处方为 MCC 用量为 12.5%、乳糖用量为 27.5%、PVPP 添加比例为 18% (内加)、SDS 用量为 1.0%; 验证试验中地拉罗司分散片在 120 s 内完全崩解, 平均 30 min 累积溶出度为 86.0%, 与普通片相比具有较大优势。结论: 按该处方制备的地拉罗司分散片溶出度、崩解时限等各项指标均符合要求。

关键词 地拉罗司; 分散片; 处方筛选; 正交试验

Formulation Optimization of Deferasirox Dispersible Tablets

LIU Dong^{1,2}, CHEN Nai-fu¹, CHEN Nai-dong¹, HAN Bang-xing^{1,2} (1. School of Biology and Pharmaceutical Engineering, West Anhui University, Anhui Liu'an 237012, China; 2. Center of TCM R&D Engineer Research, West Anhui University, Anhui Liu'an 237012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To screen and optimize the formulation of Deferasirox dispersible tablets. METHODS: $L_9(3^4)$ orthogonal design was performed to optimize the formulation of Deferasirox dispersible tablets with disintegrating time and dissolution rate within 30 min as index using the dosage of diluents MCC and lactose, the proportion of PVPP and the dosage of cosolvent sodium dodecyl sulfate (SDS) as factors. Validation test of formulation was conducted. RESULTS: The optimized formulation was as follows: MCC 12.5%, lactose 27.5%, PVPP 18% (added internally), SDS 1.0%. The optimized Deferasirox dispersed tablets disintegrated completely within 120 seconds, and its dissolution rate was 86.0% within 30 min. CONCLUSIONS: The dissolution and disintegrating time of the optimized dispersed tablets meet the requirements.

KEY WORDS Deferasirox; Dispersible tablets; Formulation optimization; Orthogonal design

地拉罗司是一种新型的口服铁螯合剂, 它于 2005 年被美国 FDA 批准为治疗成人及儿童 β 地中海贫血患者因频繁输血所致慢性铁过载的一线药物。地拉罗司几乎不溶于水, 生物利用度较低, 为了改善其生物利用度及临床疗效, 笔者研制了地拉罗司分散片。分散片系指遇水迅速崩解形成均匀混悬液的一种片剂, 除具备普通片剂稳定性好、易于制备等优点外, 还具有崩解迅速、吸收快、生物利用度高、服用方便等特性, 特别适合老人、小孩及吞咽困难者服用, 可很好地改善患者的用药依从性^[1]。笔者对地拉罗司分散片进行了处方研究, 通过正交试验对处方进行了优化, 并对其崩解时限、分散均匀性及溶出度分别进行了考察。

1 材料

1.1 仪器

TDP 单冲压片机 (山东青州精诚机械公司); RC-8D 溶出度测试仪 (天津市国铭医药设备公司); Alqha-1500p 紫外-可见分光光度计 (上海谱元仪器公司); 78x-2 片剂四用测定仪 (上海黄浦药检仪器公司); JA2003B 电子分析天平 (上海越平科学仪器公司); DHS16-A 烘干称量法水分测定仪 (上海精密科学仪器公司); DHG-9101 恒温鼓风干燥箱 (上海三发科学仪器公司)。

1.2 药品与试剂

地拉罗司原料药 (江苏倍达医药科技有限公司, 批号: 120713, 纯度: >99%); 地拉罗司对照品 (加拿大 TRC 公司, 批

号: 100913-201209, 纯度: >99%); 地拉罗司分散片 (批号: 130406、130410、130411、130412, 规格: 125 mg/片, 分散片质量: 400 mg)、地拉罗司普通片 (批号: 130315, 规格: 250 mg/片) 均由皖西学院生物与制药工程学院自制; 乳糖 (上海运宏化工有限公司, 批号: K121001); 微晶纤维素 (MCC, 批号: 120501)、XL-10 交联聚维酮 (PVPP, 批号: K130101) 均来自美国 ISP 公司; 聚维酮 K30 (PVP-K30)、十二烷基硫酸钠 (SDS)、硬脂酸镁 (MS) 均来自安徽山河药用辅料有限公司; 其余辅料均为药用规格, 试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 地拉罗司分散片的制备

取地拉罗司原料药适量进行粉碎、过 100 目筛, 备用; 取 SDS 适量进行粉碎、过 80 目筛, 备用。采用湿法制粒工艺制备地拉罗司分散片。称取处方量的地拉罗司原料药、乳糖、MCC、PVPP (内加部分)、SDS, 过 60 目筛混合均匀, 以 PVP-K30 纯化水为黏合剂制软材, 过 30 目筛制粒, 烘干, 过 30 目筛整粒, 加入 MS、PVPP (外加部分), 混合均匀, 压片, 即得。

2.2 处方筛选

通过初步筛选处方, 确定影响分散片成品质量的因素主要包括稀释剂用量、崩解剂加入方法、助溶剂用量。每个因素分别选定 3 个水平, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验表对试验方案进行设计, 进一步考察 MCC 用量 (A)、乳糖用量 (B)、PVPP 内加质量比 (C)、SDS 用量 (D) 的影响, 以 30 min 累积溶出度为考察指标, 进行正交试验。每批 100 片, 分散片质量为 400 mg, 确定最优处方, 处方中其他组分用量外加 PVPP 为 7%, MS 为 1%。影响因素及因素水平取值见表 1, 正交试验设计及试验结果见

* 助教, 硕士。研究方向: 药物剂型研究与开发。电话: 0564-3305073。E-mail: liudong3000@126.com

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 药物研究与开发。电话: 0564-3305073。E-mail: hanbx1978@sina.com

表2,极差分析和方差分析分别见表3、表4。

表1 影响因素及因素水平

水平	因素			
	MCC用量(A),%	乳糖用量(B),%	PVPP内加质量比(C),%	SDS用量(D),%
1	10.0	25.0	12	0.5
2	12.5	27.5	15	1.0
3	15.0	30.0	18	1.5

表2 正交试验设计及试验结果

编号	因素				累积溶出度,%
	MCC用量(A),%	乳糖用量(B),%	PVPP内加质量比(C),%	SDS用量(D),%	
1	A ₁	B ₁	C ₁	D ₁	81.3
2	A ₁	B ₂	C ₂	D ₂	61.2
3	A ₁	B ₃	C ₃	D ₃	75.7
4	A ₂	B ₁	C ₂	D ₃	80.4
5	A ₂	B ₂	C ₃	D ₁	85.7
6	A ₂	B ₃	C ₁	D ₂	90.1
7	A ₃	B ₁	C ₃	D ₂	72.3
8	A ₃	B ₂	C ₁	D ₃	92.4
9	A ₃	B ₃	C ₂	D ₁	73.6

表3 正交试验结果极差分析

Tab 3 Results of orthogonal experiment and analysis of range

项目	因素			
	MCC用量(A),%	乳糖用量(B),%	PVPP内加质量比(C),%	SDS用量(D),%
I _j	218.2	234.0	263.8	240.6
II _j	256.2	239.3	215.2	223.6
III _j	238.3	239.4	233.7	248.5
R	38.0	5.4	48.6	24.9

表4 正交试验结果方差分析

Tab 4 Results of orthogonal experiment and analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方差	F	P
MCC用量(A),%	240.936	2	120.468	1.274	<0.05
乳糖用量(B),%	6.362	2	3.181	0.034	>0.05
PVPP内加质量比(C),%	401.136	2	200.568	2.121	<0.05
SDS用量(D),%	107.936	2	53.968	0.571	<0.05
总和	756.370	8			

$$F_{1-0.05}(2,8)=4.46$$

试验结果以30 min累积溶出度为考察指标,由表3、表4可知,影响地拉罗司分散片质量最主要的因素是C,其次为A和D,B因素影响相对较小,即崩解剂PVPP内加质量比>MCC用量>SDS用量>乳糖用量。根据溶出度综合平均值结果,最终确定处方为A₂B₃C₃D₂,即MCC用量为12.5%,乳糖用量为27.5%,PVPP内加质量比为18%,SDS用量为1.0%。

2.3 验证试验

称取地拉罗司原料药25.0 g,乳糖22.0 g,MCC 10.0 g,内加PVPP 14.4 g,SDS 0.8 g,过60目筛混和均匀后,加入纯化水21.72 g制软材,过30目筛制粒,烘干,过30目筛整粒,加入外加PVPP 5.6 g,MS 0.8 g,混匀压片。取6片地拉罗司分散片分别进行崩解时限和30 min累积溶出度测定,结果崩解时限分别为96、109、113、105、89、93 s,30 min累积溶出度分别为83.5%、81.3%、79.6%、91.5%、94.2%、85.7%(平均86.0%)。验证试验结果表明,采用优化处方所制备的分散片均能在120 s内崩解完全,且30 min累积溶出度均>75%,处方重现性良好,可作为最终处方。

2.4 分散均匀性考察

按优化处方制备3批地拉罗司分散片,每批取6片,置于250 ml烧杯中,加(20±1)℃水100 ml,振摇3 min应全部崩解并通过二号筛。结果显示,3批分散片经振摇所得混悬液均可通过二号筛,符合2010年版《中国药典》(二部)^[2]规定要求。

2.5 体外溶出度测定

2.5.1 标准曲线绘制。取地拉罗司对照品适量,用含0.5%聚山梨酯20的pH 6.8磷酸盐溶液配制成每1 ml含0.125 mg地拉罗司的溶液。分别吸取1、2、3、4、5、6、8 ml溶液,置于50 ml量瓶中,用含0.5%聚山梨酯20的pH 6.8磷酸盐溶液稀释至刻度,摇匀,采用紫外分光光度法在285 nm波长处分别测定吸光度(A)。以质量浓度(c)对A作回归分析,得回归方程 $A=4.36 \times 10^{-2}c - 2.2 \times 10^{-3}$ ($r=0.9999$),即地拉罗司检测质量浓度在2.5~20 μg/ml范围内线性关系良好。

2.5.2 溶出度测定方法^[3]。分别取自制地拉罗司分散片、普通片适量,以含0.5%聚山梨酯20的pH 6.8磷酸盐溶液900 ml为溶出介质,采用2010年版《中国药典》第二法(浆法)测定溶出度。转速为50 r/min,分别于5、15、30、45、60 min时各取样10 ml,经0.45 μm醋酸纤维素微孔滤膜过滤;取滤液1 ml置于10 ml量瓶中,定容至刻度,取5 ml该溶液与等体积乙腈混合均匀,得样品溶液。取上述两种样品溶液适量,采用紫外分光光度法在285 nm波长处分别测定吸光度,并计算30 min累积溶出度。

普通片与经处方优选的地拉罗司分散片的溶出曲线见图1。

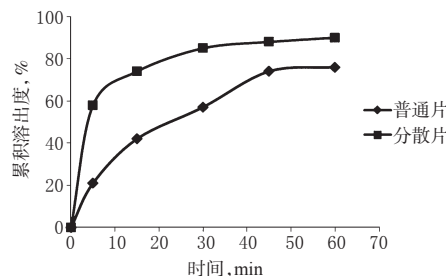


图1 两种制剂溶出曲线

Fig 1 Dissolution curves of 2 kinds of tablets

2.6 质量考察

按照优化的处方工艺,制备3批地拉罗司分散片样品,在40℃、相对湿度75%的条件下放置30 d,分别考察分散片的性状、含量^[3]、有关物质^[3]、30 min累积溶出度、崩解时限等^[4]。试验结果表明,处方设计合理、工艺较为稳定,详见表5。

表5 3批样品的质量考察结果

Tab 5 Results of quality investigation of 3 batches of samples

批号	时间,d	性状	溶出度,%	崩解时限,s	有关物质,%	含量,%
130410	0	类白色片,片面完整,色泽均一	93.2	96	0.95	96.6
	30	类白色片,片面完整,色泽均一	92.5	102	0.94	96.4
130411	0	类白色片,片面完整,色泽均一	90.6	105	1.02	95.8
	30	类白色片,片面完整,色泽均一	91.8	113	1.05	95.1
130412	0	类白色片,片面完整,色泽均一	94.7	93	0.85	98.3
	30	类白色片,片面完整,色泽均一	92.1	99	0.89	97.5

3 讨论

分散片是难溶性药物制备的、在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂,其溶出度和分散均匀性均应进行考察^[2]。因此在分散片的制备过程中,片剂溶出性能和崩解性能需要作为重点考察指标。本试验通过引入辅料SDS增加主药溶出润湿过

梯度洗脱HPLC法检查头孢他啶原料药中的有关物质

苑 华^{1*}, 张 冬², 黄亚龙², 常 旻³(1.石家庄市食品药品检验所, 石家庄 050031; 2.河北省食品药品检验院, 石家庄 050011; 3.河北医科大学第四医院, 石家庄 050011)

中图分类号 R927.2; R978.1*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4286-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.22

摘要 目的:建立检查头孢他啶原料药中有关物质的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为 Apollo C₁₈,以磷酸盐缓冲溶液(pH 3.4)和乙腈分别为流动相A和流动相B,梯度洗脱,检测波长为254 nm,流速为1.1 ml/min,柱温为45 ℃;同时与《中国药典》方法比较检查结果。结果:本方法可分离出头孢他啶的11个相关杂质,分析时间约为30 min,出峰均匀且各峰间分离度良好,检测限为0.4 ng;《中国药典》方法可分离出10个杂质,主峰前各杂质分离度不好,分析时间为55 min左右。结论:与《中国药典》方法比较,本方法具有分离杂质多、分离度好、分析时间短的优点,可作为头孢他啶原料药中有关物质的分析方法。

关键词 高效液相色谱法;头孢他啶原料药;梯度洗脱;有关物质

Determination of Related Substances in Ceftazidime Raw Material Using Gradient Elution of HPLC

YUAN Hua¹, ZHANG Dong², HUANG Ya-long², CHANG Yang³(1. Shijiazhuang Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050031, China; 2. Hebei Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 3. The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of related substances in ceftazidime raw material. METHODS: HPLC method was adopted. Apollo C₁₈ column was used with phosphate buffer (pH 3.4) as mobile phase A and acetonitrile as mobile phase B (gradient elution) at the flow rate of 1.1 ml/min. The detection wavelength was set at 254 nm and the column temperature was kept at 45 ℃. It was compared with that stated in *Chinese Pharmacopiea*. RESULTS: By this method, 11 related impurities could be well separated, the analysis lasted for 30 min and the peaks appeared uniform and were well-separated. The limit of the detection was 0.4 ng. 10 impurities were isolated by the method stated in *Chinese Pharmacopiea*. The impurities were poor separated before main peaks appeared. The analysis lasted for 55 min. CONCLUSIONS: The method is superior than that stated in *Chinese Pharmacopiea* in the number of the impurities, well-separated and short analysis term, which can be used for quality control method of ceftazidime raw material.

KEY WORDS HPLC; Ceftazidime raw material; Gradient elution; Related substances

程^[5],同时采用崩解性能优良的PVPP作为崩解剂,极大地提高了分散片的崩解性能。在稀释剂的使用上,选用具有一定崩解性能的MCC和水溶性较好的乳糖相结合的方式,很好地改善了分散片的崩解溶出性能。因此,对于难溶性药物制备的分散片,辅料的选择对于分散片的质量控制起到了关键作用^[6]。

在处方初步筛选过程中,分别对PVPP内加法、外加法以及部分内加部分外加法进行了考察。结果表明,内外加结合方式所制分散片崩解效果较好。通过正交试验进一步对内加PVPP质量比进行筛选,保证了片剂崩解后颗粒的分散性。对所制分散片在40 ℃、相对湿度75%的条件下考察30 d,片剂外观基本没有变化,有关物质略微增加,含量基本保持不变。

本研究中优选的处方以100片投料量计算,地拉罗司原料药用量为12.5 g,乳糖用量为11.0 g, MCC用量为5.0 g, PVP-K30用量为0.7 g,内加PVPP质量比为7.2 g, SDS用量为0.4 g,纯化水用量为10.86 g,外加PVPP用量为2.8 g, MS用量为0.4 g。

通过以上试验结果分析可以得出,地拉罗司分散片崩解

迅速、溶出性能优良、分散均匀性良好,符合分散片制剂要求;且其处方合理、制备工艺稳定,具有较高的开发应用价值。但其体内生物利用度情况还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李玉珍,徐玉红,李成,等.伐昔洛韦分散片的处方筛选研究[J].中国药房,2006,17(23):1 772.
- [2] 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 I A.
- [3] Kaja RK, Surendranath KV, Radhakrishnanand P, et al. A stability indicating LC method for deferasirox in bulk drugs and pharmaceutical dosage forms[J]. *Chromatographia*, 2010, 72 (9):441.
- [4] 陈秀.阿奇霉素分散片的处方工艺研究及质量考察[J].中国抗生素杂志,2010,35(9):675.
- [5] 程渝.头孢泊肟酯分散片的处方筛选及稳定性研究[J].中国药房,2006,17(21):1 613.
- [6] 朱立俏,盛华刚.昆分分散片处方工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(11):34.

(收稿日期:2013-09-23 修回日期:2013-11-08)

* 副主任药师。研究方向:药品检验与质量标准研究。电话:0311-67803326。E-mail: yuanhua_sj@163.com