

卡前列甲酯-羟丙基- β -环糊精包合物舌下片的制备及质量评价[△]

何 瑶^{1*}, 阮 一¹, 李卓恒², 王丽娟³, 李 峥^{4#}(1.重庆市急救医疗中心药剂科, 重庆 400014; 2.陆军军医大学第三附属医院药剂科, 重庆 400020; 3.重庆医药高等专科学校药学院, 重庆 401331; 4.重庆市第五人民医院药剂科, 重庆 400062)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)34-4860-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.34.28

摘要 目的:制备卡前列甲酯-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)包合物舌下片,并进行质量评价。方法:采用湿法制粒法制备卡前列甲酯-HP- β -CD包合物舌下片,以片剂的外观、崩解时间、润湿时间、主药含量为考察指标,以处方中甘露醇-乳糖的质量比、聚维酮的体积分数、低取代羟丙纤维素(L-HPC)的用量为因素,采用正交试验筛选处方。评价最优处方所制舌下片的崩解时间、润湿时间、主药含量、含量均匀度及溶出度。结果:最优处方为卡前列甲酯-HP- β -CD包合物78.82 mg(含卡前列甲酯1 mg),甘露醇-乳糖(质量比9:1)的混合粉末100 mg,2%的PVP溶液适量,L-HPC 30 mg,硬脂酸镁1 mg。所制3批舌下片的崩解时间为(25.30±3.21)~(26.53±2.69) s,润湿时间为(64.65±8.07)~(65.54±7.21) s,主药含量为(96.13±0.43)%~(97.06±0.82)%,含量均匀度为5.95~7.68,10 min内累积溶出度均超过50%,30 min内可完全溶出。结论:成功制得质量符合要求的卡前列甲酯-HP- β -CD包合物舌下片。

关键词 卡前列甲酯;羟丙基- β -环糊精;包合物;舌下片;正交试验;质量评价

Preparation and Quality Evaluation of Carboprost Methyl-hydroxypropyl- β -cyclodextrin Clathrate Sublingual Tablets

HE Yao¹, RUAN Yi¹, LI Zhuoheng², WANG Lijuan³, LI Zheng⁴(1.Dept.of Pharmacy, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400020, China; 3.School of Pharmacy, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China; 4.Dept. of Pharmacy, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare the Carboprost methyl-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) clathrate sublingual tablets, and conduct quality evaluation. METHODS: Wet granulation method was used to prepare Carboprost methyl-HP- β -CD clathrate sublingual tablets. Using the appearance, calving time, wetting time and main drug content as investigation indexes, mass ratio of mannitol-lactose, povidone volume fraction and amount of low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) as factors, orthogonal test was used to screen the formulation. The calving time, wetting time, main drug content, content uniformity, dissolution degree of sublingual tablets with optimal formulation were evaluated. RESULTS: The optimal formulation was as follow as 78.82 mg of carboprost methyl-HP- β -CD clathrate (containing carboprost methyl 1 mg), 100 mg of mannitol-lactose (mass ratio of 9:1) mixed powder, appropriate amount of 2% povidone solution, 30 mg of L-HPC, and 1 mg of magnesium stearate. The calving time of prepared 3 batches of sublingual tablets was (25.30±3.21)-(26.53±2.69) s; wetting time was (64.65±8.07)-(65.54±7.21) s; main drug content was (96.13±0.43)%-(97.06±0.82)%; content uniformity was 5.95-7.68; the cumulative dissolution degree within 10 min was more than 50%, and it can completely dissolve within 30 min. CONCLUSIONS: Carboprost methyl- HP- β -CD clathrate sublingual tablets, which are up to requirements, are prepared successfully.

KEYWORDS Carboprost methyl; Hydroxypropyl- β -cyclodextrin; Clathrate; Sublingual tablets; Orthogonal test; Quality evaluation

卡前列甲酯为前列腺素F_{2 α} 衍生物,具有多种生理生化功能,对血管、支气管、子宫和胃肠道平滑肌舒缩及胃

[△] 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研计划项目(No.20142078)

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学、药剂学。电话:023-63692203。E-mail:27382552@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药事管理、临床药学、药剂学。电话:023-62875628。E-mail:597220337@qq.com

酸分泌均有影响,还可以影响血小板和血管内皮细胞功能,被广泛用于防治产后出血^[1]。卡前列甲酯水溶性小,对光、热、湿等外界因素敏感,性质不稳定。目前仅有卡前列甲酯的栓剂(商品名:卡孕)上市,其药品说明书给药途径为阴道给药,且需在-5℃条件下储存。较多临床研究和专家共识表明,将卡孕栓通过口腔黏膜给药用于产后出血,能迅速吸收并达到有效血药浓度而发挥效

果^[1-3]。在此基础上,本课题组希望将卡前列甲酯制成口服制剂,以增加临床应用时的选择剂型。

舌下黏膜给药系统将药物制备成适宜剂型通过黏膜吸收,避免了首关效应,能有效提高药物生物利用度。本课题组前期试验已经制备了卡前列甲酯-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)包合物,已证实可显著改善卡前列甲酯的溶解性能、提高药物稳定性、促进药物吸收。因此,本课题组拟通过处方筛选和制备工艺研究,将卡前列甲酯-HP- β -CD包合物制成舌下片,旨在为临床提供一种稳定性好,贮藏、使用方便,生物利用度高的卡前列甲酯新型给药制剂。

1 材料

1.1 仪器

LC-2010型高效液相色谱仪,包括2010型四元梯度泵和2010型紫外检测器(日本Shimadzu公司);PM300型分析电子天秤(瑞士Mettler-Toledo公司);TDP型单冲压片机(上海第一制药机械厂);ZB-IB型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂);ZRS-8G智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

1.2 药品与试剂

卡前列甲酯对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100320-201302,纯度:99.2%,);HP- β -CD(山东新大精细化工有限公司,批号:20130622);卡前列甲酯-HP- β -CD包合物(重庆市急救医疗中心自制,批号:20151003,规格:79 mg含有卡前列甲酯1 mg);甘露醇(法国Roquette公司,批号:120594);乳糖(海拉尔乳糖厂,批号:15-8665);低取代羟丙纤维素(L-HPC,上海运宏化工有限公司,批号:20130911);聚维酮(PVP,上海维酮材料科技有限公司,批号:20141093);硬脂酸镁(淄博市鲁川化工有限公司,批号:20140725);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 卡前列甲酯-HP- β -CD包合物舌下片的制备

2.1.1 处方 卡前列甲酯-HP- β -CD包合物78.82 mg(含卡前列甲酯1 mg),甘露醇与乳糖的混合粉末100 mg,1%~3%(V/V)浓度的PVP溶液适量,L-HPC适量,硬脂酸镁1 mg。

2.1.2 制备工艺 按“2.1.1”项下处方量称取卡前列甲酯-HP- β -CD包合物、甘露醇与乳糖的混合粉末,混匀,再加入L-HPC,过40目筛混匀后,再加入PVP溶液作为黏合剂制成软材;过20目筛制粒,50℃干燥2 h;过40目筛整粒,最后加入硬脂酸镁,混匀后压片机压制成片。

2.2 卡前列甲酯的含量测定方法

2.2.1 对照品溶液的制备 取卡前列甲酯对照品100 mg,精密称定,置于10 mL棕色量瓶中,用流动相稀释并定容至刻度,制得质量浓度为10.0 mg/mL的对照品溶液,于4℃下保存,备用。

2.2.2 供试品溶液的制备 取20片卡前列甲酯-HP- β -

CD包合物舌下片,研细,取2.00 g粉末(相当于卡前列甲酯10 mg),置于50 mL棕色量瓶中,用流动相超声(功率200 W,间隔5 s)20 min溶解,静置至室温,用流动相定容。取约40 mL上述溶液,2 000 r/min(离心半径:3 cm)离心5 min,取上清液,经0.45 μ m微孔滤膜过滤,制得供试品溶液,于4℃下保存,备用。

2.2.3 空白溶液的制备 按照“2.1.1”项下处方中辅料配比制备不含卡前列甲酯-HP- β -CD包合物的空白片剂,再按“2.2.2”项下方法制成空白溶液,于4℃下保存,备用。

2.2.4 色谱条件 参考文献[4]色谱条件。色谱柱为Hypersil C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μ m);流动相为甲醇-水(70:30,V/V);流速为1 mL/min;柱温为室温(25~30℃);检测波长为202 nm;进样量为20 μ L。取对照品溶液、空白溶液和供试品溶液,进样测定。结果,在该色谱条件下,卡前列甲酯的保留时间约为12.2 min,理论板数以卡前列甲酯计大于8 000,空白溶液在对照品溶液色谱图中的相同保留时间处无吸收峰,表明辅料不干扰卡前列甲酯的测定。色谱图见图1。

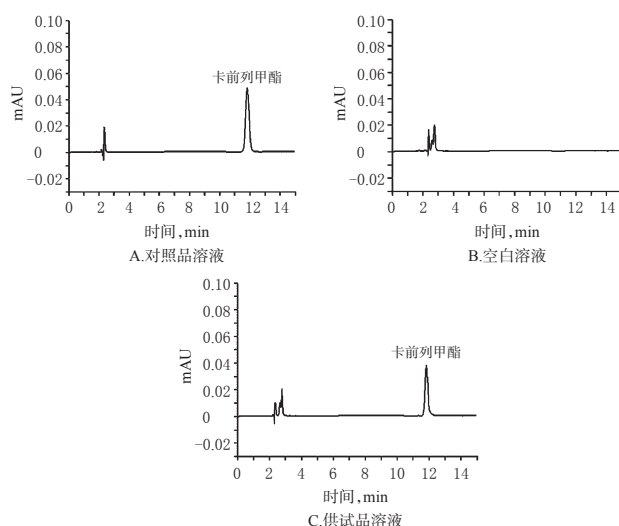


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2.5 线性关系考察 分别移取对照品溶液0.05、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL,置于10 mL量瓶中,流动相定容至刻度,制得质量浓度分别为0.05、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mg/mL的系列对照品溶液。按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以卡前列甲酯质量浓度为横坐标(x)、峰面积为纵坐标(y)进行线性回归,得回归方程为 $y=0.2578x+0.0156$ ($r=0.9996$, $n=7$)。结果表明,卡前列甲酯在0.05~1.0 mg/mL的质量浓度范围内与峰面积的线性关系良好。以3倍信噪比计算得检测限为0.4 μ g/mL;以10倍信噪比计算得定量限为1.0 μ g/mL。

2.2.6 精密度的试验 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.2.4”项下色谱条件进样测定。同日内测定5次考察日内精密度的;每日测定1次,连续测定5 d,考察日间精密度的。结果,峰面积日内RSD为0.54%($n=5$),日间

RSD为0.88% ($n=5$),符合含量测定相关规定。

2.2.7 准确度考察 按“2.1.1”项下处方量取各辅料,加入10 mL的流动相溶解,再分别加入1 mL的对照品溶液制备成低、中、高质量浓度(0.2、0.4、0.8 mg/mL)的样品溶液。按“2.2.2”项下方法处理后测定并计算回收率。结果,低、中、高质量浓度样品溶液的回收率分别为(99.96 ± 0.98)%、(100.07 ± 0.67)%、(100.12 ± 0.55)% ($n=3$),符合含量测定相关规定。

2.2.8 稳定性试验 取卡前列甲酯-HP- β -CD包合物舌下片适量,按“2.2.2”项下方法制成供试品溶液,分别放置于0、12、24、36、48、60、72 h时进样测定,记录峰面积。结果,峰面积的RSD为1.23% ($n=7$),表明供试品溶液在72 h内稳定。

2.2.9 重复性试验 取卡前列甲酯-HP- β -CD包合物舌下片适量,按“2.2.2”项下方法制成供试品溶液,分别量取供试品溶液6份,进样测定,记录峰面积。结果,峰面积的RSD为0.55% ($n=6$),符合含量测定相关规定。

2.3 正交试验设计优选处方

2.3.1 因素与水平 通过查阅文献[4-9],结合前期预试验,选择处方中填充剂甘露醇-矫味剂乳糖的质量比(A)、黏合剂PVP的体积分数(B,%)、崩解剂L-HPC的用量(C,mg)为因素,每个因素选择3个水平,因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A(甘露醇-乳糖),m/m	B(PVP),%	C(L-HPC),mg
1	3:1	1	20
2	6:1	2	25
3	9:1	3	30

2.3.2 评价指标 参考文献[5-8],以片剂的外观、崩解时间、润湿时间、主药含量为指标进行综合评分,设计正交试验优化卡前列甲酯-HP- β -CD包合物舌下片处方。综合评分总分为10分,其中外观1分(表面光滑,有亮泽,计1分;表面粗糙,有麻点、粉尘,计0分);崩解时间3分(30 s以内,计3分;30~60 s,计2分;大于60 s,计1分);润湿时间3分(50 s以内,计3分;50~90 s,计2分;大于90 s,计1分);主药含量3分(大于95%,计3分;90%~95%,计2分;小于90%,计1分)。正交试验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。

由表2和表3结果可知,各因素对综合评分的影响大小顺序为C>A>B,其中A和C对综合评分有显著影响($P<0.05$),B对综合评分无显著影响($P>0.05$)。根据数据分析,确定最优处方为A₃B₂C₃,即甘露醇-乳糖质量比为9:1、PVP体积分数为2%、L-HPC用量为30 mg。

2.4 质量评价

以最优处方制备3批卡前列甲酯-HP- β -CD包合物舌下片,对其进行质量评价。

2.4.1 含量测定 将3批样品按“2.2.2”项下方法制备供

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D(误差)	外观得分	崩解时间, s(得分)	润湿时间, s(得分)	主药含量, %(得分)	综合评分
1	1	1	1	1	0	72.34(1)	98.33(1)	81.52(1)	3
2	1	2	2	2	1	60.62(1)	72.05(2)	92.66(2)	6
3	1	3	3	3	2	29.66(3)	55.36(2)	90.74(2)	7
4	2	1	2	3	1	42.24(2)	90.35(1)	85.43(1)	5
5	2	2	3	1	1	34.62(2)	49.36(3)	95.23(3)	9
6	2	3	1	2	0	89.97(1)	97.10(1)	93.25(2)	4
7	3	1	3	2	1	20.25(3)	30.67(3)	94.54(2)	9
8	3	2	1	3	1	53.69(2)	70.98(2)	85.73(1)	6
9	3	3	2	1	0	45.37(2)	57.50(2)	96.98(3)	7
\bar{K}_1	5.33	5.67	4.33	6.33					
\bar{K}_2	6.00	7.00	6.00	6.33					
\bar{K}_3	7.33	6.00	8.33	6.00					
R	2.00	1.33	4.00	0.33					

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	F	P
A	6.22	2	28.03	<0.05
B	2.89	2	13.01	>0.05
C	24.22	2	109.11	<0.05
D(误差)	0.22	2		

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

Note: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

试品溶液,按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算卡前列甲酯的含量。结果,卡前列甲酯-HP- β -CD包合物舌下片中卡前列甲酯含量均在标示量的90.0%~110.0%范围内,结果见表4。

表4 3批卡前列甲酯-HP- β -CD包合物舌下片的质量评价结果($\bar{x} \pm s, n=9$)

Tab 4 Results of quality evaluation of 3 batches of Carboprost methyl-HP- β -CD clathrate sublingual tablets($\bar{x} \pm s, n=9$)

批号	含量, %	崩解时间, s	润湿时间, s	含量均匀度	30 min 累积溶出度, %
20160317	96.13 ± 0.43	25.30 ± 3.21	65.54 ± 7.21	7.68	101.76 ± 1.35
20160318	97.06 ± 0.82	26.53 ± 2.69	64.65 ± 8.07	7.22	99.97 ± 1.65
20160319	96.77 ± 0.96	25.79 ± 4.75	65.54 ± 5.76	5.95	101.70 ± 1.79

2.4.2 崩解时限测定 参照2015年版《中国药典》(四部)“崩解时限的测定方法”^[10],分别取3批样品各6片,置于升降式崩解仪转篮中,测定其崩解时限。结果显示,3批样品的崩解时间均不超过35 s,见表4。

2.4.3 润湿时限测定 参照文献[11]方法,取一张吸水纸(8 cm×4 cm),对折后放入pH 6.8的10 mL磷酸盐缓冲液(PBS)的培养皿(直径9.5 cm)中,待其完全吸收饱和时,倾出多余溶液。取3批样品,各6片,分别置于吸水纸中心,直到水分分散至整个片剂为止,记录时间。结果显示,3批样品的润湿时间均不超过80 s,具体见表4。

2.4.4 含量均匀度 参照2015年版《中国药典》(四部)“含量均匀度检查方法”^[10],分别取3批样品各6片,以含量测定项下测定的结果计算含量均匀度($A+1.8S$)。结

果显示,3批样品的含量均匀度均小于8,具体见表4。

2.4.5 溶出度测定 参照2015年版《中国药典》(四部)“溶出度的测定方法”^[10],采用桨法测定3批样品的体外溶出度。设定转速为50 r/min,水温为(37±0.5)℃,溶出介质为pH 6.8的PBS 1 000 mL,取样时间为5、10、15、20、30、45、60 min,取样量为10 mL,取样同时补加等量同温介质。溶出液经0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品溶液。以PBS为空白,进样测定续滤液中卡前列甲酯的含量,计算累积溶出度。结果显示,3批样品在10 min时的累积溶出度均已超过50%,30 min内可完全溶出,见表4。3批样品的体外溶出曲线见图2。

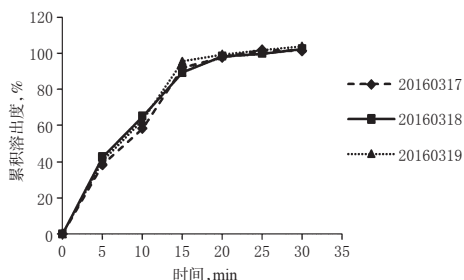


图2 3批卡前列甲酯-HP-β-CD包合物舌下片的体外溶出曲线

Fig 2 The *in vitro* dissolution curves of 3 batches of Carboprost methyl-HP-β-CD clathrate sublingual tablets

3 讨论

由于卡前列甲酯对光、热、湿等外界因素敏感,性质不稳定,因此其舌下片处方所用辅料应符合吸湿性小的条件。有研究针对常用辅料的吸湿性进行了对比^[6,11-12],甘露醇、乳糖溶解性好又有甜味,几乎无吸湿性,且在已上市的舌下片制剂中广泛使用,因此为卡前列甲酯-HP-β-CD包合物舌下片的理想填充剂和矫味剂。本课题组前期试验比较了分别单用甘露醇和乳糖作为填充剂的情况,试验发现单用甘露醇时,流动性较乳糖差;单用乳糖时,制得的片剂易出现表面粗糙、有麻点等现象,因此本试验最终选择甘露醇和乳糖的混合粉末作为填充剂。

由于舌下片舌下含服仅依靠唾液润湿药片,使药片崩解,在服药时不得饮水,因此舌下片要求在少量水环境下即可达到快速崩解溶出。结合2015年版《中国药典》(四部)片剂质量要求,并参考文献^[4-8,13-15],本研究选择了崩解时间、润湿时间、体外溶出度和含量均匀度为指标进行质量评价。其中,在2015年版《中国药典》(四部)中并没有明确规定润湿时间的测定方法和标准。因此,本试验参照文献方法进行润湿时限测定,试验结果表明,该方法适用于本研究中的舌下片,测定润湿时间较准确。通过对卡前列甲酯-HP-β-CD包合物舌下片质量评价,结果显示,该舌下片质量指标符合相关规定,制备工艺也较简单,适合于工业化生产。本文为卡前列甲酯新剂型的研究提供了试验依据,但有关其药动学试验还需进一步研究。

本研究首次将卡前列甲酯-HP-β-CD包合物制备成舌下片,具有较好的开发前景,对于临床产后出血防治的新剂型的研发具有很好的参考价值。

参考文献

- [1] 林其德,杨孜,古航,等.卡前列甲酯临床应用专家共识:2013年版[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(6):431-433.
- [2] 樊新星,李伦瑾,孙山.舌下含服卡前列甲酯栓预防产后出血疗效与安全性系统评价[J].中国药业,2016,25(15):19-23.
- [3] 嵇校琴,黄筱斌.舌下含服卡前列甲酯栓预防剖宫产妇产后出血疗效观察[J].药物流行病学杂志,2014,23(12):713-715.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:98-99.
- [5] 吴志恒,谢佳,卜婧,等.苯磺酸氨氯地平舌下片的制备及质量控制[J].武警后勤学院学报(医学版),2014,23(2):127-130.
- [6] 苏卫,董少华,胡晓,等.尼莫地平固体自微乳化舌下速溶片的制备及质量评价[J].中国医院药学杂志,2014,34(13):1079-1082.
- [7] Aburahma MH, El-Laithy HM, Hamza ES. Preparation and *in vitro/in vivo* characterization of porous sublingual tablets containing ternary kneaded solid system of vinpocetine with β-cyclodextrin and hydroxy acid[J]. *Sci Pharm*, 2010, 78(2):363-379.
- [8] Hosny KM, Mosli HA, Hassan AH. Soy polysaccharide as a novel superdisintegrant in sildenafil citrate sublingual tablets: preparation, characterization, and *in vivo* evaluation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:465-472.
- [9] 谷福根,高永良,崔福德.前列腺素E1-羟丙基-β-环糊精包合物舌下片的制备及其体外质量评价[J].中国新药杂志,2011,20(15):1463-1468.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:118-125.
- [11] Rawas-Qalaji MM, Simons FE, Simons KJ. Fast-disintegrating sublingual tablets: effect of epinephrine load on tablet characteristics[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2006, 7(2):72-78.
- [12] 范凌云,余琰,高建德,金辉.不同辅料对三黄粉吸湿性的影响[J].中成药,2015,37(12):2764-2766.
- [13] 刘志刚,李雪玲,李沙沙,等.常见药用辅料对毛冬青总黄酮吸湿性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(1):24-27.
- [14] Wang XQ, Xue KE, Ping QN, et al. Formulation study for rotundine rapidly disintegrating tablet[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2005, 14(2):100-104.
- [15] 吴亚利,毛士龙.酒石酸唑吡坦舌下片的研制及质量评价[J].中国药业,2013,22(14):81-82.

(收稿日期:2017-06-03 修回日期:2017-08-30)

(编辑:邹丽娟)