

右佐匹克隆口腔崩解片的制备及处方优化^Δ

李 辉^{1*}, 罗红梅¹, 田清青¹, 陈双华¹, 唐闻汉², 宛玉祥²(1.湖南中医药高等专科学校药学院, 湖南 株洲 412012; 2.湖南中医药大学药学院, 长沙 410208)

中图分类号 R943;R971⁺.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0046-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.12

摘要 目的:制备右佐匹克隆口腔崩解片,并优化其处方。方法:采用粉末直接压片法制备右佐匹克隆口腔崩解片,以物料休止角、崩解时限、口感评价为指标,单因素试验筛选处方中填充剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂种类或用量;以崩解时限为指标,正交试验优化处方中填充剂比例、崩解剂用量、润滑剂用量、矫味剂用量,并考察最优处方所制右佐匹克隆口腔崩解片的硬度和主成分含量。结果:最优处方中填充剂甘露醇-微晶纤维素质量比为1:4、崩解剂交联聚维酮用量为15%、润滑剂硬脂酸镁用量为1.0%、矫味剂甜菊苷用量为3.0%。所制3批右佐匹克隆口腔崩解片的表面光滑、口感微甜,崩解时限分别为(26.7±1.2)、(26.7±0.6)、(27.6±0.9)s,硬度分别为(3.59±0.19)、(3.49±0.18)、(3.27±0.16)kg,右佐匹克隆含量分别为(99.47±0.15)%、(99.53±0.05)%、(99.46±0.20)%,RSD均≤0.87%(n=3)。结论:所制右佐匹克隆口腔崩解片各项质量指标均符合口腔崩解片的要求。

关键词 右佐匹克隆;口腔崩解片;处方优化;正交试验;崩解时限

Preparation of Dexzopiclone Orally Disintegrating Tablets and Formulation Optimization

LI Hui¹, LUO Hongmei¹, TIAN Qingqing¹, CHEN Shuanghua¹, TANG Wenhan², WAN Yuxiang² (1.Dept. of Pharmacy, Hunan Traditional Chinese Medical College, Hunan Zhuzhou 412012, China; 2.School of Pharmacy, Hunan University of TCM, Changsha 410208, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Dexzopiclone orally disintegrating tablets (DODT), and to optimize its formulation. METHODS: Direct powder compression method was used to prepare DODT. Using repose angle of material, disintegration time and taste evaluation as indexes, single factor test was used to screen the types or amount of bulking agent, disintegrating agent, glidant and flavoring agent; using disintegration time as index, orthogonal experiment was applied to optimize the proportion of bulking agent, the amount of disintegrating agent, glidant and flavoring agent. Then the hardness and main component contents of DODT prepared by optimal formulation were determined. RESULTS: The optimal formulation was as follows as the ratio of mannitol-MCC 1:4, the amount of disintegrating agent PVPP was 15%, the amount of glidant magnesium stearate was 1.0%, the amount of flavoring agent stevia was 3.0%. Three batches of prepared DODT were smooth in surface and good in taste; their disintegration time were (26.7±1.2), (26.7±0.6), (27.6±0.9)s, hardness were (3.59±0.19), (3.49±0.18), (3.27±0.16) kg, and contents were (99.47±0.15)%, (99.53±0.05)%, (99.46±0.20)%, respectively (all RSDs≤0.87%, n=3). CONCLUSIONS: Prepared DODT are all in line with the quality requirements of orally disintegrating tablets.

KEYWORDS Dexzopiclone; Orally disintegrating tablets; Formulation optimization; Orthogonal experiment; Disintegration time

右佐匹克隆(Dexzopiclone)是由美国Sepracor公司开发的一种快速短效非苯二氮草类镇静安眠药,为佐匹克隆的右旋单一异构体^[1]。其长期临床试验及应用结果显示,右佐匹克隆疗效确切,其通过特异性结合和激动γ-氨基丁酸(GABA)受体,从而发挥镇静催眠作用,且对GABA受体的亲和力比佐匹克隆强50倍^[2],相比于佐匹克隆,具有疗效强、毒性低等优势。目前市场上右佐匹克隆为普通片剂,规格为3mg/片,但由于其服用时需要吞咽,故不适合特殊人群吞服。口腔崩解片服用时无需吞咽,无需用水送服,并且在口腔中可迅速崩解,在食道中无滞留现象^[3-5],如果将右佐匹克隆制成口腔崩解片,

可提高特殊人群,如老、幼和吞咽困难患者的依从性。由于口腔崩解片要求在口腔内迅速崩解分散,故其制备时需要添加的基质、辅料用量较大,因此活性药物的剂量不能过大,因为片型过大也不利于患者服用。在制备口腔崩解片时,一般应选择单剂量较小的药物^[6],而右佐匹克隆的日服用剂量为3mg,正好可满足上述要求。因此,本研究设计制备了右佐匹克隆口腔崩解片,并以物料休止角、崩解时限、口感评价等为指标对处方进行筛选,以期对右佐匹克隆新剂型的开发提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪及其配套Chemstation B02版本工作站(美国Agilent公司);JB20020-2004型花篮式压片机(上海天和机械制药有限公司);KB-1口崩片崩

Δ 基金项目:湖南省教育厅科研一般项目(No.15C1077)

* 副教授。研究方向:药物新制剂与新剂型。电话:0731-28519113。E-mail:lihui_5260@163.com

解仪器(河南兄弟仪器设备有限公司);YPJ-200A型片剂硬度计(上海黄海药检仪器有限公司);BP211D型电子天平(德国Sartorius公司);KQ-250型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

右佐匹克隆原料药(批号:SBJ2016032518,纯度:≥95%) and 右佐匹克隆对照品(批号:SBJ2016011620,纯度:≥98%)均由京森贝伽生物科技有限公司提供;交联聚维酮(PVPP)(博爱新开源制药股份有限公司,药用级);微晶纤维素(MCC,深圳优普惠药品有限公司,药用级);乳糖、交联羧甲基纤维素钠(CCMS-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)(安徽山河药用辅料股份有限公司);硬脂酸镁(湖州市菱湖新望化学有限公司,药用级);阿司帕坦(天津市光复精细化工研究所);甘露醇(广州市道明化学有限公司,型号:200SD);甜菊苷(南京泽朗医药科技有限公司);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 右佐匹克隆口腔崩解片的制备

根据预试验确定基本处方,按照制备1000片的量进行配料,分别称取适量的右佐匹克隆原料药、MCC、甘露醇、PVPP、甜菊苷,按照等量递加法进行均匀混合,过30目筛网,加入硬脂酸镁,混合均匀,采用粉末直接压片法,以直径为8mm的浅弧形冲压片,规格为每片100.0mg(含右佐匹克隆3.0mg)。

2.2 崩解时限的测定

按照2015年版《中国药典》(四部)口崩片的崩解时限检查法^[7]要求进行测定。

2.3 休止角的测定

参考文献^[8]相关方法,采用固定漏斗法测定口腔崩解片的物料休止角。将漏斗垂直立于表面皿(半径为 r)中心,底端距离表面皿2~3cm,封住漏斗口,然后向漏斗中加满物料,打开漏斗口,待物料溢出表面皿后,测定表面皿檐口边距离堆尖高度(h),计算休止角 $\alpha = \arctan(h/r)$ 。

2.4 单因素试验筛选处方

初步设计右佐匹克隆口腔崩解片中填充剂约为75%,崩解剂约为10%,采用单因素试验筛选处方。

2.4.1 填充剂 在参考文献^[9]的基础上,保持其他辅料用量不变的情况下,按“2.1”项下方法制备右佐匹克隆口腔崩解片,考察不同填充剂[MCC、甘露醇、乳糖、甘露醇-MCC(1:3)]对物料休止角和崩解时限的影响。结果显示,以甘露醇-MCC(1:3)为填充剂时物料休止角最小、粉末的流动相最好,所制右佐匹克隆口腔崩解片的崩解时限最短。单因素试验结果见图1。

2.4.2 崩解剂 在参考文献^[10]的基础上,保持其他辅料用量不变的情况下,按“2.1”项下方法制备右佐匹克隆口腔崩解片,考察不同崩解剂(CCMS-Na、PVPP、L-HPC)对物料休止角和崩解时限的影响。结果显示,以PVPP为崩解剂时物料休止角最小、粉末的流动相最好,所制

的右佐匹克隆口腔崩解片的崩解时限最短。单因素试验结果见图1。

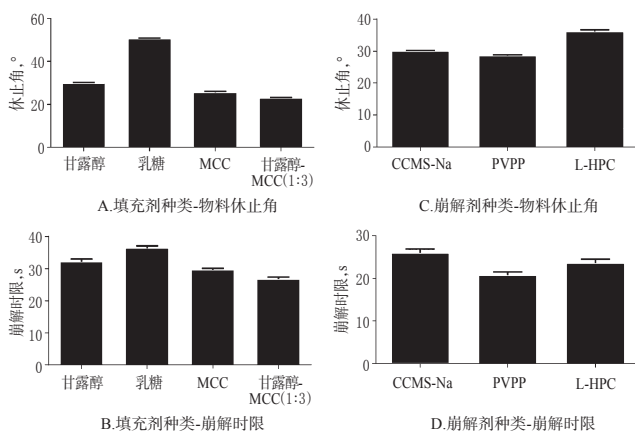


图1 单因素试验结果

Fig 1 Results of single factor tests

2.4.3 矫味剂 右佐匹克隆味苦,为提高患者的依从性,以微甜为目标口感筛选矫味剂。保持其他辅料用量不变的情况下,每片加入2%矫味剂(甜菊苷、阿司帕坦),按“2.1”项下方法制备右佐匹克隆口腔崩解片。选择6例健康志愿者(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,评价所制口腔崩解片的口感,试验重复6次。口感评价结果显示,以阿司帕坦为矫味剂所制口腔崩解片口感微苦,以甜菊苷为矫味剂所制口腔崩解片口感微甜。因此,选择甜菊苷为矫味剂。再考察不同用量(片质量的1%、2%、3%、4%、5%)甜菊苷所制口腔崩解片的口感,结果显示,口感依次为苦、微苦、微甜、甜、过甜,故选择甜菊苷用量为片质量的3%~4%。

2.4.4 润滑剂 保持其他辅料用量不变的情况下,按“2.1”项下方法制备右佐匹克隆口腔崩解片,考察不同用量(片质量的0.5%、1.0%、1.5%、2.0%)润滑剂硬脂酸镁所制口腔崩解片的崩解时限。结果显示,崩解时限依次为15、23、27、30、41s,表明硬脂酸镁用量增加,口腔崩解片的崩解时限延长,而用量为0.5%时压片出现黏冲,故硬脂酸镁用量为1.0%~2.0%。

2.5 正交试验优化处方

根据单因素考察结果,固定处方中主药量为右佐匹克隆3g,填充剂为甘露醇和MCC,崩解剂为PVPP,润滑剂为硬脂酸镁,矫味剂为甜菊苷。采用4因素3水平设计 $L_9(3^4)$ 正交试验,以崩解时限(重复2次取平均值)为指标,以甘露醇-MCC质量比(A)、PVPP用量(B,%)、甜菊苷用量(C,%)、硬脂酸镁用量(D,%)为因素,优化处方。因素与水平见表1,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结果显示,影响崩解时限的因素关系是 $B > A > D > C$,其中,矫味剂甜菊苷对崩解时限影响不显著($P > 0.05$),甘露醇-MCC质量比和PVPP、硬脂酸镁用量对崩解时限有显著影响($P < 0.05$)。综合考虑,最优处方为 $A_3B_3C_1D_1$,即甘露醇-MCC质量比为1:4,

PVPP为15%,甜菊苷为3.0%,硬脂酸镁为1.0%。

表1 因素与水平

水平	因素			
	A	B, %	C, %	D, %
1	1:2	5	3.0	1.0
2	1:3	10	3.5	1.5
3	1:4	15	4.0	2.0

表2 正交试验设计与结果

序号	因素				崩解时限, s		
	A	B	C	D	1	2	平均值
1	1	1	1	1	34.1	33.9	34.0
2	1	2	2	2	31.2	31.8	31.5
3	1	3	3	3	29.3	28.8	29.1
4	2	1	2	3	35.4	34.6	35.0
5	2	2	3	1	26.4	27.1	26.8
6	2	3	1	2	27.3	26.5	26.9
7	3	1	3	2	32.7	33.1	32.9
8	3	2	1	3	29.2	28.3	28.7
9	3	3	2	1	24.5	24.1	24.3
K_1	31.5	34.0	29.9	28.4			
K_2	29.6	29.0	30.3	30.4			
K_3	28.6	26.8	29.6	30.9			
R	2.9	7.2	0.7	2.5			

表3 方差分析结果

因素	偏均差平方和	自由度	均方	F	$F_{0.05}(2, 9)$	P
A	26.043	2	13.022	64.393	4.26	<0.05
B	164.253	2	82.127	406.121	4.26	<0.05
C	1.403	2	0.702	3.470	4.26	>0.05
D	22.840	2	11.420	56.473	4.26	<0.05
误差项	1.820	9				

2.6 右佐匹克隆的含量测定

参考文献[11]建立右佐匹克隆口腔崩解片中右佐匹克隆的含量测定方法。色谱柱为Zorbax SB-C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-磷酸盐溶液(8.1 g/L的十二烷基硫酸钠溶液和1.6 g/L的磷酸二氢钠溶液, 加入磷酸溶液调节pH至4.0)=38:62(V/V), 检测波长为303 nm, 流速为1 mL/min, 柱温为30 °C, 进样量为10 μL。该色谱条件下, 右佐匹克隆口腔崩解片的辅料成分对右佐匹克隆峰测定无干扰; 以峰面积(A)对右佐匹克隆质量浓度(c)进行线性回归方程为 $A=12\ 438.4c+19.9$ ($r=0.999\ 6, n=5$), 线性范围为20~400 μg/mL; 精密密度试验中峰面积的RSD=0.31% ($n=6$); 8 h稳定性试验中峰面积的RSD=0.20% ($n=6$); 重复性试验中含量的RSD=1.46% ($n=6$); 加样回收率试验的平均回收率为99.6%, RSD=1.46% ($n=6$)。

2.7 验证试验

按最优处方和“2.1”项下方法制备3批右佐匹克隆口腔崩解片, 评价其外观、口感、片重差异、硬度、崩解时限和主药含量, 结果见表4。

3 讨论

3.1 制备方法

表4 验证试验结果

指标	批号			RSD, %
	1	2	3	
外观	白色	白色	白色	
口感	清凉、微甜	清凉、微甜	清凉、微甜	
片重差异, %	<±5	<±5	<±5	
硬度, kg	3.59±0.19	3.49±0.18	3.27±0.16	0.21
崩解时限, s	26.7±1.2	26.7±0.6	27.6±0.9	0.87
主药含量, %	99.47±0.15	99.53±0.05	99.46±0.20	0.14

口腔崩解片常用的制备方法有粉末直接压片法、冷冻干燥法、湿法制粒压片法、喷雾干燥法、模制法等, 从制备方法的难易程度来看, 直接压片法具有工艺简单、生产方便、成本低、易于控制产品质量的优势。考虑到生产成本和制备工艺, 本文首选粉末直接压片法制备右佐匹克隆口腔崩解片, 但该方法对方中物料的流动性、成形性、润滑性要求较高, 因此, 在处方筛选过程中, 本文将处方物料的休止角和片剂的崩解时限作为基本评价指标。

3.2 辅料的筛选

甘露醇与MCC按一定比例合用作为填充剂, 一方面两者在适宜的配比下, 既可以使物料具有较好的流动性、可压性, 另一方面两者各有优良性能, 甘露醇因溶解时吸热, 有甜味, 对口腔有清凉舒服感, 可提高患者依从性; MCC为短棒状或粉末状多孔颗粒, 具有良好的黏合性、成形性, 但注意不要加大MCC用量, 其因可致成品有砂砾感^[12]。口腔崩解片为固体速释制剂, 美国FDA规定其崩解时限为30 s内^[13], 国家食品药品监督管理局要求其崩解时限为60 s内^[7], 因此筛选合适的崩解剂是制备口腔崩解片的关键。笔者比较了CCMS-Na、PVPP、L-HPC 3种崩解剂, 观察到CCMS-Na吸水膨胀后会形成胶团, 导致崩解缓慢, 相对于L-HPC, PVPP吸水后迅速溶胀, 崩解快, 因此本试验选择PVPP作为崩解剂。在保证良好口感前提下, 矫味剂甜菊苷在试验范围内的用量对口腔崩解片的崩解时限无显著影响, 从节约成本的角度出发, 用量选择片质量的3%。而润滑剂硬脂酸镁的用量可直接影响口腔崩解片的崩解时限, 随着硬脂酸镁用量增加, 口腔崩解片的崩解时限延长。

本研究初步确定了右佐匹克隆口腔崩解片的最优处方, 即甘露醇-MCC质量比为1:4(占片质量78%), PVPP占片质量15%、甜菊苷占片质量3.0%、硬脂酸镁占片质量1.0%, 主药右佐匹克隆占片质量3.0%。经检测, 本研究通过粉末直接压片法所制右佐匹克隆口腔崩解片符合相关质量要求, 表明本处方科学合理、工艺简单、质量可控, 适合于工业生产, 具有潜在的应用前景。

参考文献

- [1] BECKER PM, SOMIAH M. Non-benzodiazepine receptor agonists for insomnia[J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10(1): 57-76.
- [2] 蒋文婧. 艾司佐匹克隆的药物化学[J]. *中国民族民间医药*, 2009, 18(8): 21-22.
- [3] HIRANI JJ, RATHOD DA, VADALIA KR. Orally disin-

Box-Behnken设计-响应面法优化番石榴叶总黄酮提取工艺及总黄酮对糖尿病小鼠糖耐量的影响研究[△]

傅予*,王宏,张岩,陶遵威#,刘洪斌(天津市医药科学研究所,天津 300020)

中图分类号 R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0049-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.13

摘要 目的:优化番石榴叶总黄酮提取工艺,考察番石榴叶总黄酮对糖尿病模型小鼠糖耐量的影响。方法:在单因素试验的基础上,以提取时间、料液比、乙醇用量为自变量,金丝桃苷、槲皮素-3-O-β-D-吡喃阿拉伯糖苷、槲皮素-3-O-α-L-呋喃阿拉伯糖苷和浸出物得率的综合评分为因变量,采用Box-Behnken设计-响应面法优化番石榴叶总黄酮回流提取工艺并进行验证试验。取60只小鼠随机分为空白组、模型组、二甲双胍组(170 mg/kg)和番石榴叶总黄酮低、中、高剂量组(23.41、46.81、93.62 mg/kg,以总黄酮含量计),每组10只。除空白组小鼠外,其余各组小鼠复制糖尿病模型,成模后灌胃给药,每天1次,连续21 d,末次给药6 h后,灌胃葡萄糖2.0 g/kg,于给予葡萄糖后0、0.5、1.0、2.0 h测定血糖值,计算血糖变化曲线下面积(AUC)。结果:番石榴叶总黄酮最优工艺为提取2次,每次1.0 h,料液比1:17,乙醇体积分数56%,验证试验中金丝桃苷、槲皮素-3-O-β-D-吡喃阿拉伯糖苷、槲皮素-3-O-α-L-呋喃阿拉伯糖苷含量分别为2.57、3.38、2.26 mg/g(RSD<2%,n=3),浸膏得率为25.71%(RSD<1.19%,n=3),综合评分平均值为96.41(RSD=1.34%,n=3),与预测值99.98的相对误差为3.57%。与空白组比较,各组小鼠AUC显著升高;与模型组比较,二甲双胍组和番石榴叶总黄酮中、高剂量组AUC显著降低,差异均有统计学意义(P<0.05或P<0.01)。结论:优化的提取工艺稳定可行、质量可控;番石榴叶总黄酮可促进糖尿病小鼠血糖恢复正常。

关键词 番石榴叶;总黄酮;提取工艺;Box-Behnken设计-响应面法;糖尿病模型;糖耐量;小鼠

Optimization of Extraction Technology of Total Flavonoids *Psidium guajava* Leaves by Box-Behnken Design-Response Surface Method and the Effects of Total Flavonoids on Glucose Tolerance in Diabetic Model Mice
FU Yu, WANG Hong, ZHANG Yan, TAO Zunwei, LIU Hongbin (Tianjin Institute of Medical Science, Tianjin 300020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the extraction technology of total flavonoids from *Psidium guajava* leaves and investigate the effects of total flavonoids from *P. guajava* leaves on glucose tolerance in diabetic model mice. METHODS: Based on single factor test, using extraction time, solid-liquid ratio and the amount of ethanol as independent variables, comprehensive scores of the yield of hyperin, quercetin-3-O-β-D-arabinopyranoside, quercetin-3-O-α-L-furanarabino side ethyl acetate and extract as dependent variable, Box-Behnken design-response surface method was used to optimize the reflux extraction process of total flavonoids from *P. guajava* leaves, and validation test was also conducted. Sixty mice were randomly divided into blank group, model group, met-

- tegrating tablets: a review[J]. *Trop J Pharm Res*, 2011, 2(4):81-88.
- [4] 曾富荣,程英.右佐匹克隆治疗脑卒中后焦虑抑郁伴失眠的临床疗效[J].*中国现代医生*,2012,50(36):159-160.
- [5] 班春霞,郭本玉,陈青,等.住院精神病患者精神药物应用时点调查[J].*临床心身疾病杂志*,2014,20(6):90-91.
- [6] 林伟豪,朱新华.阿司匹林口崩片的制备[J].*华西药学杂志*,2012,27(5):547-549.
- [7] 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:通则0921.
- [8] 吴旖,谢敏.百部新碱口腔崩解片的制备[J].*中国药房*,2016,27(16):2268-2271.
- [9] 田朋鑫,罗永煌,刘艳玲,等.甲磺酸普立地诺口腔崩解片的研制及质量评价[J].*中国药房*,2012,23(1):48-51.
- [10] 张爱丽,邵杰,张庆芬.橘红痰咳口腔崩解片的制备[J].*中成药*,2015,37(7):1462-1466.
- [11] 张招磊.右旋佐匹克隆片的制备工艺及质量评价[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.
- [12] 李标,蒲道俊.口腔崩解片的研究进展[J].*中国医院用药评价与分析*,2010,10(2):159-160.
- [13] U.S. Food and Drug Administration. *Guidance for industry orally disintegrating tablets*[EB/OL].(2008-11)[2017-10-05].<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

△ 基金项目:天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合项目(No.2015042)

* 助理研究员,硕士。研究方向:中药化学。电话:022-27236182。E-mail:fyuyyy_82@126.com

通信作者:研究员。研究方向:药物化学。电话:022-27236182。E-mail:taozunweitj@163.com

(收稿日期:2017-08-11 修回日期:2017-10-30)
(编辑:邹丽娟)