

# 复方倍他米松混悬注射液的处方工艺研究

徐飞\*, 兰昌云(重庆华邦制药有限公司, 重庆 401121)

中图分类号 R943;R944.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2346-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.15

**摘要** 目的:制备复方倍他米松混悬注射液,确定其处方工艺。方法:将微晶化法制得的二丙酸倍他米松微粒加于灭菌基质液中均质混悬,然后加入过0.2 μm滤膜的倍他米松磷酸钠盐溶液搅拌均匀,制得复方倍他米松混悬注射液;以渗透压、沉降体积比、重分散次数、含量及有关物质为考察指标,采用单因素试验筛选微晶化工艺中溶剂无水乙醇与反溶剂注射用水的比例,用正交设计筛选优化样品处方中羟苯甲酯、聚山梨酯80、氯化钠及羧甲基纤维素钠的用量;并对样品进行稳定性研究。结果:无水乙醇-注射用水比例为1:10,以0.1%羟苯甲酯为絮凝剂,0.05%聚山梨酯80为润湿剂,0.15%氯化钠为渗透压调节剂,1.0%羧甲基纤维素钠为助悬剂,采用无菌生产工艺制得样品;其渗透压为297 mOsm/kg,沉降体积比为0.13,重分散次数为15次,二丙酸倍他米松含量为99.3%,倍他米松磷酸钠含量为100.0%,有关物质为0.38%;样品为絮状振摇易分散的混悬型无菌注射剂,加速6个月和长期24个月试验的各指标与0 d时比较均未见明显变化。结论:该制剂制备处方合理、方法可行、稳定性良好,避免了终端高温灭菌可能造成的主药降解、微晶聚结成块。

**关键词** 复方倍他米松混悬注射液;处方;无菌工艺;制备

## Formulation and Preparation Technology of Compound Betamethasone Suspension Injection

XU Fei, LAN Chang-yun (Chongqing Huapont Pharm. Co., Ltd., Chongqing 401121, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Compound betamethasone suspension injection, and to determine its formulation and technology. METHODS: The betamethasone dipropionate particles prepared by crystallization method was added into a homogeneous suspension, and mixed with betamethasone sodium phosphate solution filtered by 0.2 μm membrane. Compound betamethasone suspension injection was prepared. Using osmotic pressure, sedimentation volume ratio, the times of redispersion, the drug content and the related substances as index, the amount of absolute ethyl alcohol and antisolvent water for injection in crystallization technology were screened by single factor test. The amounts of methylparaben, polysorbate 80, sodium chloride and carboxymethyl cellulose in formulation were screened by orthogonal test, and the stability of samples was studied. RESULTS: The ratio of absolute ethyl alcohol and water for injection was 1:10; the samples were prepared by aseptic production process, using 0.1% methylparaben as flocculant, 0.05% polysorbate 80 as wetting agent, 0.15% sodium chloride as osmotic pressure regulator and 1.0% carboxymethylcellulose sodium as suspending agent; osmotic pressure was 297 mOsm/kg, sedimentation volume ratio was 0.13, the times of redispersion was 15 times, the content of betamethasone dipropionate was 99.3%, that of betamethasone sodium phosphate was 100.0% and that of related substances was 0.38%. The sample was flocculent sterile injection which can be dispersed easily by shaking. The sample was stable in 6 month acceleration test and 24 month long-term test, compared with 0 d tests. CONCLUSIONS: The preparation is reasonable in formulation, feasible in preparation technology and stable so as to avoid main component degradation and microcrystal coalescence due to terminal heat sterilization.

**KEYWORDS** Compound betamethasone suspension injection; Formulation; Aseptic technology; Preparation

复方倍他米松混悬型注射液是由可溶性倍他米松磷酸钠与难溶性二丙酸倍他米松组成的复方制剂<sup>[1]</sup>,属糖皮质激素类药物,具有抗炎、抗过敏、抗风湿、免疫抑制等功效。该复方制剂经多年临床应用证明其为一种疗效高、作用持久、副反应少的药物。自1996年国家食品药品监督管理局批准比利时先灵葆雅制药厂的复方倍他米松注射液进口以来,国内共有5家制药企业对其进行注册申报,但除重庆华邦制药有限公司外,其他国内企业均未获得生产批件。主要原因为本品为混悬注射剂,对固体微粒粒径大小及均匀性要求高,无菌生产技术难度大,从而不易突破技术壁垒。

本研究以渗透压、沉降体积比、重分散次数等为考察指标<sup>[2-3]</sup>,对复方倍他米松混悬型注射液进行了细致的处方筛选

及工艺研究。通过对二丙酸倍他米松微粒粒径进行严格控制,以适量羟苯甲酯为絮凝剂,采用无菌生产工艺,最终克服了因终端高温灭菌引起的倍他米松磷酸钠化学降解<sup>[4]</sup>、二丙酸倍他米松微晶结块的问题,制得了质量及稳定性良好的产品,为国内变态反应性疾病患者提供了价廉质优的新选择。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

T25数显分散机(常州诺基仪器有限公司);LS-POP(Ⅲ)激光粒度分析仪(珠海欧美克仪器有限公司);FM-8P全自动冰点渗透压计(上海医大仪器厂);2487高效液相色谱(HPLC)仪(美国Waters公司)。

#### 1.2 药品与试剂

二丙酸倍他米松对照品(重庆华邦胜凯制药有限公司,批号:1209002,纯度:99.4%);倍他米松磷酸钠对照品(浙江仙琚

\* 工程师, 硕士。研究方法: 药物新制剂与新剂型。电话: 023-67886943。E-mail: xiumukediaoxf@163.com

制药股份有限公司,批号:121003,纯度:99.1%);复方倍他米松混悬注射液(重庆华邦制药有限公司,批号:201200-03,规格:每支含二丙酸倍他米松5 mg、倍他米松磷酸钠2 mg);羟苯甲酯(成都科龙化工试剂厂,批号:20130102);苯甲醇(江苏平光制药有限责任公司,批号:20120501);聚山梨酯80(大连广汇科技有限公司,批号:20120913);羧甲基纤维素钠(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:20120501);聚乙二醇4000(天津天成制药有限公司,批号:20121121);其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 质量评价方法

2.1.1 微晶大小测定。分别取二丙酸倍他米松微晶适量置于5 ml纯化水中,加入适量聚山梨酯80超声1 min分散均匀,缓慢滴加于LS-POP(Ⅲ)激光粒度分析仪的进样池,水为流动载体,采用动态法测定微晶的粒径大小。

2.1.2 渗透压测定。取复方倍他米松混悬注射液5 ml,摇匀,再取约0.5 ml于洁净试管内,套在测量探头上,用FM-8P全自动冰点渗透压计测定渗透压。

2.1.3 沉降体积比测定<sup>[9]</sup>。取复方倍他米松混悬注射液5 ml,置于5 ml量筒中,摇匀,测定混悬液的总容积( $V_0$ ),静置30 min后,观察沉降面不再改变时沉降物的容积( $V_1$ ),其沉降容积比( $F$ )为: $F=V_1/V_0$ 。

2.1.4 重分散次数测定。取复方倍他米松混悬注射液10 ml,摇匀,置于25 ml试管中,于离心半径25 cm下、40 000 r/min离心5 min,取出固定试管口,然后将试管底部倒置,再顺置,直至微滤饼再次完全分散絮凝,记录所用分散次数,并用其评价产品的再分散性。

2.1.5 含量测定。以本课题组自建HPLC法同时测定二丙酸倍他米松和倍他米松磷酸钠含量。以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以甲醇-乙腈-0.01 mol/L磷酸二氢铵-20%四丁基氢氧化(34:30:28:8,用磷酸调节pH至7.0)为流动相;检测波长为240 nm;理论板数按倍他米松磷酸钠峰计应不低于2 000。该色谱条件下,二丙酸倍他米松和倍他米松磷酸钠的平均回收率分别为99.69%、99.7%,RSD分别为0.57%、0.62%( $n=9$ )。取复方倍他米松混悬注射液,超声混匀,立即以内容量移液管精密移取2 ml,置于50 ml棕色量瓶中,加流动相适量,超声溶解,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。另取二丙酸倍他米松对照品适量和倍他米松磷酸钠对照品适量,用流动相制成每1 ml中含二丙酸倍他米松0.25 mg和倍他米松磷酸钠0.1 mg的溶液,作为对照品溶液。取上述两种溶液各20  $\mu$ l进样测定,记录色谱,按外标法以峰面积计算二者含量。

2.1.6 有关物质检查。以本课题组自建HPLC法,按二丙酸倍他米松自身对照法计算,所有杂质的总量均不大于2.0%。

### 2.2 无菌二丙酸倍他米松微晶制备工艺优化

影响粒径大小及分布均匀性的关键在于溶解二丙酸倍他米松的溶剂与反溶剂用量的比例<sup>[9]</sup>,故分别以不同比例的溶剂与反溶剂[无水乙醇-注射用水(1:5、1:10、1:20)]进行微晶化。微晶化方法:取适量二丙酸倍他米松对照品置于不锈钢桶中,加入适量无水乙醇,于50~55  $^{\circ}$ C水浴,搅拌溶解,冷却至室温,得溶液I。将溶液I经0.2  $\mu$ m滤过,在搅拌条件下加至

一定比例的注射用水中进行微晶化5 min,后将微晶滤过,100  $^{\circ}$ C干燥1 h,得无菌二丙酸倍他米松微晶。评价制得微晶的粒径分布、沉降体积比、重分散次数,结果表明,无水乙醇-注射用水比例为1:10时制得了粒径大小适宜、粒度呈正态分布的无菌二丙酸倍他米松微晶,具体结果见表1(表1中 $D_{50}$ 表示微晶累计分布50%所对应的直径值, $D_{90}$ 表示微晶累计分布90%所对应的直径值)。

表1 不同比例溶剂与反溶剂所制微晶的结果比较

Tab 1 Comparison of microcrystal prepared by different ratio of solvent and anti-solvent

溶剂-反溶剂比例	粒径大小	粒径分布	沉降体积比	重分散次数	综合评价
1:5	$D_{50}$ :12.12 $\mu$ m, $D_{90}$ :24.15 $\mu$ m	正态分布较差	0.06	27	较差
1:10	$D_{50}$ :5.88 $\mu$ m, $D_{90}$ :9.48 $\mu$ m	正态分布良好	0.13	10	良好
1:20	$D_{50}$ :1.25 $\mu$ m, $D_{90}$ :6.08 $\mu$ m	正态分布较差	0.09	40	较差

### 2.3 处方优化

采用正交设计试验,以渗透压及静置24 h的体积沉降比和重分散次数作为考察指标<sup>[7-8]</sup>,对絮凝剂羟苯甲酯、润湿剂聚山梨酯80、渗透压调节剂氯化钠、助悬剂羧甲基纤维素钠的处方用量进行筛选<sup>[9]</sup>。正交设计试验的因素和水平见表2。

表2 正交设计试验的因素和水平(%)

Tab 2 Factors and levels of orthogonal test(%)

水平	因素			
	A(羟苯甲酯)	B(聚山梨酯80)	C(氯化钠)	D(羧甲基纤维素钠)
1	0.05	0.01	0.15	1.0
2	0.10	0.05	0.25	1.4
3	0.20	0.10	0.35	1.8

正交设计试验评价指标评分细则为:由于等渗渗透压为285~310 mOsm/kg,超出此范围评分给0分,在范围内均给100分;重分散次数为取倒数后求分;渗透压、沉降体积比、重分散次数的加权平均比例为20:30:50。此外,A因素的离差平方和最小,确定为误差项,进行统计分析,结果见表3(表中括号内数据表示评分)、表4。

表3 正交设计试验结果与极差分析

Tab 3 Results of orthogonal design and range analysis

序号	因素				渗透压, mOsm/kg	沉降体积比	重分散次数	综合评分
	A	B	C	D				
1	1	1	1	1	293(20)	0.100(20)	51(14.7)	54.7
2	1	2	2	2	289(20)	0.040(8)	22(34.1)	62.1
3	1	3	3	3	426(0)	0.100(20)	32(23.4)	43.4
4	2	1	2	3	380(0)	0.114(22.8)	34(22.1)	44.9
5	2	2	3	1	320(15)	0.060(12)	15(50.0)	77.0
6	2	3	1	2	321(15)	0.096(19)	60(12.5)	46.7
7	3	1	3	2	326(15)	0.10(20.4)	34(22.1)	57.5
8	3	2	1	3	336(10)	0.150(30)	30(25.0)	65.0
9	3	3	2	1	290(20)	0.020(4)	60(12.5)	36.5
I	160.2	157.1	166.4	168.2				
II	168.6	204.1	143.5	166.3				
III	159.0	126.6	177.9	153.3				
R	9.6	77.5	34.4	14.9				
SS	18.2	1 016.2	204.5	43.9				

方差分析结果为影响因素显著性 $B>C>D>A$ ,其中B因素有显著性差异,C、D、A因素均没有显著性影响,优化组合为

表4 正交设计试验结果方差分析

Tab 4 Results of orthogonal design and variance analysis

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
B	1 016.2	2	508.08	55.71	0.018
C	204.5	2	102.22	11.21	0.082
D	43.9	2	21.92	2.40	0.294
误差A	18.2	2	9.12		

A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub>D<sub>1</sub>,即优选组合为0.1%羟苯甲酯、0.05%聚山梨酯80、0.15%氯化钠、1.0%羧甲基纤维素钠。按此处方配比制得复方倍他米松混悬注射液,测得其渗透压为297 mOsm/kg,沉降体积比为0.13,重分散次数为15次( $n=3$ )。

#### 2.4 无菌制备工艺研究

以性状、含量、有关物质为指标对样品处方进行无菌制备工艺的研究。无菌工艺制备法具体如下:(1)将适量苯甲醇、羟苯甲酯及聚山梨酯80水溶解后,加于1.0%浓度的羧甲基纤维素钠水溶液中,15 Hz调节下均质0.5 min后,121 °C灭菌15 min,再于15 Hz条件下均质1 min混匀,得溶液Ⅱ。(2)取适量倍他米松磷酸钠、氯化钠、0.5 kg聚乙二醇4000及0.04 kg依地酸钙钠加于磷酸盐缓冲液中,搅拌溶解完全,过0.2 μm滤膜进行灭菌,得溶液Ⅲ。(3)将溶液Ⅱ与溶液Ⅲ搅拌混合均匀,后加入无菌二丙酸倍他米松微晶,15 Hz下均质1 min,得混悬液Ⅳ。(4)将混悬液Ⅳ灌装于安剖瓶中,即得无菌混悬液样品。结果采用无菌工艺生产的样品因避免了终端高温灭菌可能造成的主药降解,故二丙酸倍他米松药物微晶无结块现象,样品呈白色絮状混悬液,二丙酸倍他米松含量为99.3%,倍他米松磷酸钠含量为100.0%,有关物质为0.38%,均符合标准要求。

#### 2.5 稳定性研究

2.5.1 加速稳定性。以性状、含量、有关物质、渗透压为指标,对按上述优选处方及工艺制得的样品进行(30±2) °C、相对湿度(RH)(65±5)%的加速试验考察。结果与0 d时比较,本品加速试验6个月的上述指标结果均无明显变化,表明样品加速稳定性良好。

2.5.2 长期稳定性。以性状、含量、有关物质、渗透压为指标,对按上述优选处方及工艺制得的样品进行(25±2) °C,RH(60±10)%的长期试验考察。结果与0 d时比较,本品长期试验24个月的上述指标结果均无明显变化,表明样品长期稳定性良好。

### 3 讨论

复方倍他米松混悬注射液中二丙酸倍他米松以微晶态悬浮于溶液中,该微晶具聚结不稳定性及动力不稳定性,此与微晶的粒径大小相关:粒径过大,易致微粒沉降加速,沉积于底部而易结块。且微晶沉降过快对制备灌装工艺不利,易造成灌装含量不均匀。其次,微晶过大会影响注射通针性,引起注射疼痛、静脉栓塞;而微晶粒径过小,微晶表面自由能较大,易

发生集聚<sup>[10]</sup>。此外,微晶粒径大小均一性极其重要,若粒径差异较大,大的微晶先沉降,小的微晶后沉降,小微晶填充于大粒子之间,易结成牢固振摇不易分散的块状物。本文从二丙酸倍他米松微晶粒径控制及处方工艺入手,解决了混悬注射液易结块的共性问题,制得了质量符合要求的产品。

样品中二丙酸倍他米松采用微晶化法制得了粒径大小符合要求(小于15 μm、介于15~20 μm之间的不超过10%),且正态分布良好的微晶。

本品研制中发现羟苯甲酯可使二丙酸倍他米松微晶产生良好絮凝效果,其可作絮凝剂。而本品中氯化钠仅作为渗透压调节剂,而非絮凝剂。本品中聚山梨酯80作为润湿剂,可被吸附于微粒表面,增加微晶亲水性能,使其产生较好的分散效果,利于混悬絮凝。本品中助悬剂为羧甲基纤维素钠,其作用主要是增加介质黏度,减小微晶与分散介质之间的密度差,促使微晶缓慢沉降,同时可使微晶吸附其分子而增强亲水性能,以增加微晶的动力学稳定性;但其浓度过大,虽可使微晶沉降更慢,但使溶液黏度增加过大不利于过滤,且制得的成品微晶易结块,故本品中其最佳用量为1.0%。

此外,本文采用了一种新颖的无菌工艺,解决了复方倍他米松混悬注射液采用终端高温灭菌法可致主药降解、微晶聚集集成块的问题,最终制得了质量良好的无菌产品。

#### 参考文献

- [1] 严洁.一种复方倍他米松混悬型注射液:中国,CN 101167730 A[P].2008-04-30.
- [2] 谢守霞,李高.复方曲安奈德混悬型注射液的处方优化及物理稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2003,23(9):534.
- [3] 胡兴平.盐酸头孢噻唑混悬注射液制备工艺和稳定性研究[D].长沙:湖南农业大学,2008,12:1-33.
- [4] 李文宁.注射用倍他米松磷酸钠粉针剂及制备方法,中国:HT25688-0666-0114[P].2007-04-25.
- [5] 宋明侠.艾拉莫德混悬剂的制备及稳定性考察[J].泰山医学院学报,2009,30(7):490.
- [6] 王懿睿,杜光.难溶性药物纳米混悬剂制备工艺及其应用[J].中国医院药学杂志,2007,27(11):1 573.
- [7] 司红彬,莫娟,潘玉善,等.头孢噻唑混悬注射液的研制及疗效试验[J].河南农业大学学报,2008,42(1):72.
- [8] 符华林,黄瑜.正交设计优选复方恩诺沙星混悬型注射剂处方的研究[J].黑龙江畜牧兽医,2007,10(10):92.
- [9] 赵成.恩诺沙星注射混悬剂的研制及药物含量测定研究[J].中国卫生产业,2012(15):29.
- [10] 陈充抒,梁艳,梁莉,等.纳米混悬剂的制备、表征及其应用研究进展[J].武警医学,2013,24(4):358.

(收稿日期:2014-02-18 修回日期:2014-04-23)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅