

左羟丙哌嗪 β -环糊精包合物的处方工艺优化及鉴定^Δ

赵珊^{1,2*}, 王慧娟^{1,2}, 林冰^{1,2}, 庄学亮¹, 周英^{1,2#} (1. 贵州大学药学院, 贵阳 550025; 2. 贵州省中药民族药创制工程中心, 贵阳 550025)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3496-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.13

摘要 目的: 优化左羟丙哌嗪 β -环糊精包合物的处方工艺, 并对包合物进行鉴定。方法: 采用饱和水溶液法制备包合物, 以左羟丙哌嗪与 β -环糊精摩尔比、包合温度、包合时间为考察因素, 以收率和包合率为指标, 采用正交设计优化处方。比较溶出5 min时所制包合物、左羟丙哌嗪和 β -环糊精的物理混合物、左羟丙哌嗪原料药的溶出度, 采用差示热分析法(DTA)和X-射线衍射法(XRD)对所制包合物进行鉴定, 并比较包合物和物理混合物的口感。结果: 最优处方工艺为左羟丙哌嗪与 β -环糊精摩尔比为1:1, 包合温度为65℃, 包合时间为0.5 h; 所得包合物的平均收率为95.3%, 平均包合率为82.3%; 溶出5 min时包合物、物理混合物、左羟丙哌嗪原料药的溶出度分别为98.37%、61.62%、92.59%; DTA和XRD图谱确证已形成了包合物; 包合物较物理混合物苦味明显降低。结论: 成功制得左羟丙哌嗪 β -环糊精包合物, 其可较好掩盖药物的苦味。

关键词 左羟丙哌嗪 β -环糊精包合物; 处方工艺优化; 鉴定; 饱和水溶液法

Formulation Process Optimization and Identification of Levodropropizine β -cyclodextrin Inclusion Compound

ZHAO Shan^{1,2}, WANG Hui-juan^{1,2}, LIN Bing^{1,2}, ZHUANG Xue-liang¹, ZHOU Ying^{1,2} (1. College of Pharmacy, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2. Guizhou TCM and Ethnic Medicine Engineering Center, Guiyang 550025, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation process of Levodropropizine β -cyclodextrin (β -CD) inclusion compound, and to identify it. METHODS: The inclusion compound was prepared by saturated water solution method. The formulation process of the compound was optimized by orthogonal design with yield and inclusion rate as index using mole ratio of levodropropizine to β -CD, inclusion temperature and inclusion time as factors. The dissolution rate of prepared compound, Levodropropizine and β -CD physical mixture and levodropropizine raw material were compared 5 min after dissolving. The inclusion compounds were identified with differential thermal analysis (DTA) and X-ray diffraction (XRD). The taste of the compound was compared with that of physical mixture. RESULTS: The optimal formulation was as follows: mole ratio of levodropropizine to β -CD was 1:1; inclusion temperature was 65℃ and inclusion time was 0.5 h. Average yield of inclusion compound was 95.3% and average inclusion rate was 82.3%. 5 min after dissolving, the dissolution rates of prepared compound, physical mixture and levodropropizine raw material were 98.37%, 61.62% and 92.59%, respectively. Inclusion compound was confirmed to be formed by DTA and XRD. The bitter taste of the compound decreased significantly, compared with physical mixture. CONCLUSIONS: Levodropropizine β -CD inclusion compound is prepared successfully and can cover up the bitter taste of drugs.

KEYWORDS Levodropropizine β -cyclodextrin inclusion; Formulation process optimization; Identification; Saturated water solution method

=====
[2] [2013-12-15]. <http://www.chinabaik.com/z/yiqi/2011/0327/634443.html>.
[5] 吴伟, 崔光华, 陆彬. 实验设计中多指标的优化: 星点设计和总评“归一值”的应用[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(8): 530.
[6] NCCN Adult Cancer Panel Member. NCCN clinical practice guidelines in oncology[EB/OL]. (2009) [2013-12-25]. http://wenku.baidu.com/link?url=pLUIY8BuLxj2JAcWer9cLf47zm8AhcZjhOrdVxunU39tXBNtyUJOUk2Jlv-VXTh6Md_9SPzDIB95Ffxk-t3kepJV0dd64qJHA88l6ai-luYK.
[7] 卫生部. 癌症三级止痛阶梯疗法指导原则[EB/OL]. (1993-05) [2013-12-25]. <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFD-Total-ZGYS199304000.htm>.
[8] Sugimoto M, Narisawa S, Matsubara K, et al. Development of manufacturing method for rapidly disintegrating oral tablets using the crystalline transition of amorphous sucrose[J]. *Int J Pharm*, 2006, 320(1/2): 71.
[9] 黄朝霞. 粉末直接压片工艺的进展[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(5): 31.
[10] 何朝星, 何函星, 王静, 等. 掩味技术在口腔崩解片中的应用概况[J]. 中国药房, 2011, 22(45): 4 297.
(收稿日期: 2013-11-25 修回日期: 2014-01-27)

Δ 基金项目: 贵阳市科技计划项目[No. 筑科合同(2012204)47号]; 贵州大学大学生创新性实验计划项目[No. 贵大创字(2011)063号]
* 硕士研究生。研究方向: 药剂学。E-mail: 841656846@qq.com
通信作者: 教授, 博士研究生导师。研究方向: 新药研究开发。
电话: 0851-8297907。E-mail: yingzhou71@126.com

左羟丙哌嗪是一种外周性镇咳药,适用于急性上呼吸道感染和急性支气管炎引起的干咳和持续性咳嗽^[1-2],以其高效、选择性好、毒副作用低等优点^[3]被人们接受。但该药味苦、难溶于水,加入矫味剂和甜味剂的掩味效果不理想^[4],患者依从性差。为了掩盖其苦味,笔者采用包合技术,制备了左羟丙哌嗪 β -环糊精包合物,并对其处方进行优化、对包合物进行鉴定,以探索一种能掩盖其不良气味的制剂。

1 材料

1.1 仪器

DF-2集热式磁力搅拌器(常州澳华仪器有限公司);1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);STA449C差示扫描量热仪(德国Linseis公司);RCZ-6B3型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

左羟丙哌嗪对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100678-200401,纯度: $>99\%$);左羟丙哌嗪原料药(湖南九典制药有限公司,批号:H20050640,纯度: $\geq 98.5\%$); β -环糊精(礼泉县化工有限实业公司);左羟丙哌嗪 β -环糊精包合物(贵州省中药民族药创制工程中心,批号:140301、140303、140308,包合率:82.3%);甲醇为色谱纯,磷酸、二乙胺为分析纯;除色谱分析使用娃哈哈纯净水外,其他试验用水均为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 包合物中左羟丙哌嗪的含量测定

2.1.1 色谱条件。色谱柱:Agilent Zorbax SB-C₁₈(250 mm \times 4.6 mm,5 μ m);流动相:甲醇-0.4%磷酸水溶液(二乙胺调节pH至3.0)(25:75),流速:1 ml/min;检测波长:238 nm;柱温:25 $^{\circ}$ C;进样量:10 μ l。该色谱条件下,理论板数按左羟丙哌嗪峰计不低于3 000。

2.1.2 标准曲线的绘制。称取左羟丙哌嗪对照品5 mg,置于100 ml量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,超声30 min使之溶解,配制成50 μ g/ml的对照品贮备液。精密量取对照品贮备液1、2、4、5、6、7 ml,分别置于50 ml量瓶中,用甲醇稀释至刻度,得到不同质量浓度的对照品溶液,进样测定,记录色谱。以质量浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标,进行线性回归分析。得回归方程为: $y=4\ 288.4x+2.365\ 1$ ($r=0.999\ 9$),结果表明,左羟丙哌嗪检测质量浓度的线性范围为1~7 μ g/ml。

2.1.3 精密度的试验。取左羟丙哌嗪对照品适量,按“2.1.2”项下方法制备成对照品溶液,连续进样5次测定峰面积。结果峰面积的RSD为0.284%($n=5$),表明精密度良好。

2.1.4 回收率试验。取左羟丙哌嗪原料药6份,精密称定,置于100 ml量瓶中,精密加入左羟丙哌嗪对照品适量,按比例加入 β -环糊精,再加入甲醇90 ml,超声使溶解,用甲醇定容至刻度,摇匀,经0.45 μ m微孔滤膜滤过,取续滤液进行测定,计算回收率。结果平均回收率为99.1%,RSD为0.70%($n=6$)。

2.1.5 含量测定。称取左羟丙哌嗪 β -环糊精包合物(相当于左羟丙哌嗪50 mg)置于100 ml量瓶中,用甲醇定容至刻度,超声1 h,由于超声时间较长且甲醇易挥发,放冷后再用甲醇定容至刻度,经0.45 μ m微孔滤膜滤过后作为供试品溶液,进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算包合物中左羟丙哌嗪的含量。

2.2 包合物的制备^[5]

采用饱和水溶液法制备包合物。称取 β -环糊精适量于烧杯

中,加蒸馏水,调节集热式磁力搅拌器至适宜温度,搅拌使其全部溶解,制成饱和水溶液。另称取左羟丙哌嗪原料药适量,在不断搅拌下加至上述水溶液中,恒温搅拌,转速为500 r/min保持恒定。反应结束后将其冷却至室温,冷藏24 h后抽滤,并用适量无水乙醇快速洗涤,最后置于烘箱干燥,即得包合物。

2.3 正交设计试验

在前期单因素试验基础上,以包合温度(A)、包合时间(B)、左羟丙哌嗪与 β -环糊精的摩尔比(C)3个因素作为主要考察因素,每个因素各取3个水平设计L₉(3⁴)正交试验。以包合率和收率为指标[包合率=被包合的左羟丙哌嗪质量/包合前左羟丙哌嗪质量 $\times 100\%$,收率=包合物质量/(β -环糊精质量+左羟丙哌嗪质量) $\times 100\%$ ^[6]],计算综合评分=包合率 $\times 50\%$ +收率 $\times 50\%$ ^[7],对处方进行优化。正交设计试验因素与水平取值见表1,结果和极差分析见表2,方差分析见表3。

表1 正交设计试验因素与水平取值

水平	因素		
	A, $^{\circ}$ C	B, h	C
1	55	0.5	1:0.5
2	65	1	1:1
3	75	2	1:2

表2 正交设计试验结果和极差分析

实验号	因素			包合率, %	收率, %	综合评分
	A	B	C			
1	1	1	1	96.0	73.2	84.6
2	1	2	2	92.4	84.2	88.3
3	1	3	3	73.6	64.8	69.2
4	2	1	2	92.4	88.3	90.4
5	2	2	3	60.6	85.7	73.2
6	2	3	1	91.2	77.9	84.6
7	3	1	3	61.2	85.2	73.2
8	3	2	1	93.8	73.1	83.5
9	3	3	2	87.5	93.8	90.7
K ₁	80.7	82.7	84.2			
K ₂	82.7	81.7	89.8			
K ₃	82.5	81.5	71.9			
R _j	2.0	1.2	17.9			

表3 正交设计试验方差分析结果

方差来源	偏差平方和	自由度	F比	P
A	7.327	2	1.501	>0.05
B	2.687	2	0.551	>0.05
C	505.527	2	103.592	<0.05

由直观分析以及方差分析可知,因素C对包合物的评价指标有显著影响。各因素对评价指标影响程度由大到小排列顺序为:C>A>B,即左羟丙哌嗪与 β -环糊精的摩尔比对指标影响最大,包合时间影响最小。最优处方工艺为A₂B₁C₂,即:包合温度为65 $^{\circ}$ C,包合时间为0.5 h,左羟丙哌嗪与 β -环糊精的摩尔比为1:1。按最优处方工艺制备3批包合物,测定其平均包合率为84.3%,RSD为0.67%($n=3$);收率为97.3%,RSD为0.31%($n=3$);综合评分为90.8。

2.4 溶出度测定

按照2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定法中第二法操作^[8],以900 ml脱气蒸馏水为溶出介质,温度为

(37 ± 0.5) °C, 转速为 75 r/min。取制得的包合物、左羟丙哌嗪和β-环糊精的物理混合物、左羟丙哌嗪原料药各适量(均相当于左羟丙哌嗪 50 mg), 分别投入溶出杯内, 分别于 5、10、15、20、30、45、60 min 时取样, 每次取 5 ml 溶出液(同时补液 5 ml), 以 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 进样测定, 计算溶出度。结果显示, 在 5 min 时包合物已基本溶出且溶出度高于物理混合物和左羟丙哌嗪原料药。3 种样品的溶出曲线见图 1。

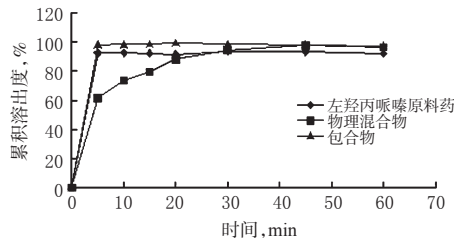


图 1 3 种样品的溶出曲线

Fig 1 Dissolution curves of 3 kinds of samples

2.5 包合物的鉴定

2.5.1 差示热分析法。分别对左羟丙哌嗪和β-环糊精及其包合物、物理混合物 4 种样品进行差示热分析, 分析条件为升温速率 10 °C/min, 升温范围 40~600 °C, 测定气为空气。结果包合物和左羟丙哌嗪图谱比较可见, 左羟丙哌嗪在 351.5 °C 的特征峰消失, 物理混合物图谱基本上是左羟丙哌嗪和β-环糊精图谱的叠加。包合物与物理混合物图谱有明显差别, 表明包合物已构成一个新的物相, 图谱见图 2。

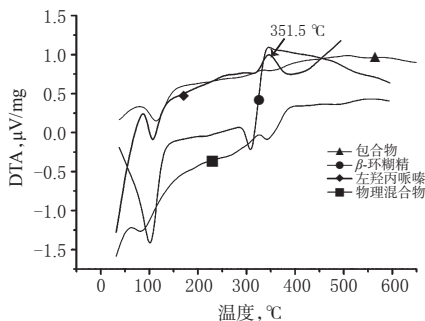


图 2 4 种样品的差示热分析图谱

Fig 2 DTA spectrum of 4 kinds of samples

2.5.2 X-射线衍射法。分别对左羟丙哌嗪与β-环糊精及其包合物、物理混合物 4 种样品进行衍射。结果左羟丙哌嗪出现许多尖锐晶体衍射峰, β-环糊精衍射峰较弱, 物理混合物图谱基本为左羟丙哌嗪及β-环糊精图谱的叠加, 而包合物则只有一个明显衍射峰出现, 表明包合物形成了一种全新的物相, 图谱见图 3。

2.6 苦味包合作用测定

取左羟丙哌嗪与β-环糊精的物理混合物和包合物这 2 种受试药物, 经 20 名健康受试者口尝苦味测试。取待测药物 0.4 g 由志愿者含口中, 计时 15 s, 此间口腔做漱口动作, 以使舌根及舌侧的苦味感受区能够感受药物苦味, 并记录其苦味层次, 吐出, 漱口 5 次, 至口腔内无苦味^[9]。结果包合物可有效地掩盖左羟丙哌嗪的苦味, 与物理混合物比较差异明显, 具体数据见表 4。

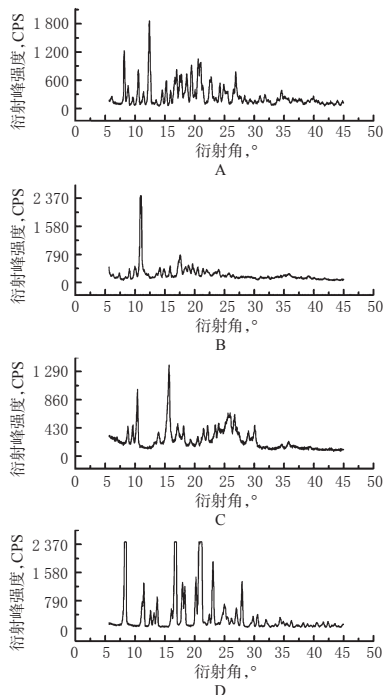


图 3 4 种样品的 X-射线衍射图谱

A. 物理混合物; B. 包合物; C. β-环糊精; D. 左羟丙哌嗪

Fig 3 XRD spectrum of 4 kinds of samples

A. physical mixture; B. inclusion; C. β-CD; D. levodropropizine

表 4 包合物和物理混合物的苦味测试结果(例)

Tab 4 Bitter test results of inclusion compound and physical mixture(case)

受试药物	不苦	苦	极苦
物理混合物	2	9	9
包合物	17	3	0

3 讨论

本试验采用饱和水溶液法制备了左羟丙哌嗪β-环糊精包合物, 以包合率和收率为考察指标, 通过正交试验, 优化的包合左羟丙哌嗪的工艺条件为: 左羟丙哌嗪与β-环糊精摩尔比 1:1, 包合时间 0.5 h, 包合温度 65 °C。在此工艺条件下制备的包合物的包合率和收率综合评分最高, 经制备工艺验证试验证实该工艺稳定可行, 经差热分析法图谱和 X-射线衍射法图谱鉴定形成了包合物。20 名健康志愿者苦味测试结果显示, 所制包合物可较好地掩盖药物的苦味, 增加患者的依从性, 为进一步的推广奠定了基础。

通过包合物、物理混合物、原料药溶出度的测定, 可知左羟丙哌嗪包合后药物的溶出度有所提高, 所以对于左羟丙哌嗪的制剂品种来说, 可以包合物为中间体, 再进一步制备成适合临床应用的、具有良好特性的制剂。

参考文献

- [1] 刘国生, 孙备, 杨士友, 等. 左羟丙哌嗪镇咳作用的实验研究[J]. 安徽医药, 2005, 9(1): 13.
- [2] Chung KF. Currently available cough suppressants for chronic cough[J]. Lung, 2008, 186(1): 82.
- [3] Luporini G, Barni S, Marchi E, et al. Efficacy and safety

星点设计-效应面法优化复方氯雷伪麻缓释片的缓释片芯处方

高 凯^{1*}, 钟昌茂¹, 邝少轶^{2#}(1.海南斯达制药有限公司,海口 571425;2.海南医学院药学院,海口 571199)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3499-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.14

摘要 目的:优化复方氯雷伪麻缓释片的缓释片芯处方。方法:以氯雷他定加入包衣层并包衣硫酸伪麻黄碱片芯制备复方氯雷伪麻缓释片。采用星点设计-效应面法优化硫酸伪麻黄碱片芯处方,以单硬脂酸甘油酯(GM)和羟丙甲纤维素(HPMC)K15M用量为考察因素,以硫酸伪麻黄碱1、6、12 h的累积释放度为指标,通过重叠等高线图确定优化处方,并进行处方验证。结果:氯雷他定与欧巴代包衣粉按1:3比例混合包衣成为速释层;硫酸伪麻黄碱片芯作为缓释层,其处方为每100片(600 mg/片)含硫酸伪麻黄碱12 g、GM 16.72 g、HPMC K15M 20.95 g、微晶纤维素9.73 g、硬脂酸镁0.6 g。优化处方所制剂中氯雷他定15 min的累积溶出度为87.2%,硫酸伪麻黄碱1、6、12 h的累积释放度分别为34.20%、74.32%、94.60%。结论:缓释片芯处方合理、可行,所制备的复方氯雷伪麻缓释片具有缓释作用。

关键词 复方氯雷伪麻缓释片;硫酸伪麻黄碱;星点设计-效应面法;缓释片芯

Optimization of the Formulation of Loratadine Pseudoephedrine Sulfate Sustained-release Tablets by Central Composite Design-response Surface Methodology

GAO Kai¹, ZHONG Chang-mao¹, KUANG Shao-yi²(1.Hainan Sida Pharmaceutical Co., Ltd., Haikou 571425, China;2.School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou 571199, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of sustained-release tablet core of Loratadine pseudoephedrine sulfate sustained-release tablets. METHODS: Pseudoephedrine sulfate tablet core was coated with loratadine by adding loratadine into coating layer to prepare Loratadine pseudoephedrine sulfate sustained-release tablets. The formulation of pseudoephedrine sulfate core was optimized by central composite design-response surface methodology with the amount of GM and HPMC K15M as factors using 1, 6 and 12 h accumulative release rate of pseudoephedrine sulfate as index. The optimal formulation was selected by using overlay contour plots and then verified. RESULTS: Loratadine and opadry coating powder with ratio of 1:3 were mixed and coated on the tablets as quick release layer. Pseudoephedrine sulfate tablet core was used as sustained-release layer. The formulation of sustained-release tablets was as follows: pseudoephedrine sulfate 12 g, GM 16.72 g, HPMC K15M 20.95 g, microcrystalline cellulose 9.73 g, magnesium stearate 0.6 g per 100 tablets (600 mg/tablet). Accumulative dissolution rate of loratadine was 87.2% at 15 min. The accumulative release rates of pseudoephedrine sulfate were 34.20%, 74.32% and 94.60% at 1, 6 and 12 h respectively. CONCLUSIONS: The formulation of sustained-release tablet core is reasonable and feasible, and Loratadine pseudoephedrine sulfate sustained-release tablet can achieve sustained release.

KEYWORDS Loratadine pseudoephedrine sulfate sustained-release tablets;Pseudoephedrine sulfate; Central composite design-response surface methodology; Sustained release tablet core

复方氯雷伪麻缓释片首先由先灵葆雅公司开发,于1994年获得美国FDA批准上市,商品名为CLARITIN-D,规格为每

片含氯雷他定(Loratadine)5 mg、硫酸伪麻黄碱(Pseudoephedrine sulfate)120 mg。本品中氯雷他定为速释成分,硫酸伪麻

of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer[J]. *Eur Res J*, 1998, 12(1):97.

[4] 李小芳,吴珊,舒予,等.药物制剂中掩味技术的研究进展[J].*中药与临床*, 2013, 4(1):57.

[5] 徐娟,曾明,许景峰,等.非拉尼特β-环糊精包合物的研究[J].*医药导报*, 2008, 27(10):1 240.

* 工程师。研究方向: 新药制剂开发。电话: 0898-62730746。E-mail: 35253885@qq.com

通信作者: 副教授。研究方向: 药理学、新药制剂开发。电话: 0898-66893793。E-mail: 653282449@qq.com

[6] 陈晓昱,张志荣,任科,等.辣椒碱-羟丙基-β-环糊精包合物制备鉴定及热力学稳定性研究[J].*中国中药杂志*, 2009, 34(4):394.

[7] 张梨,谭群友,陈亮,等.溴吡斯的明-β-环糊精包合物的研制[J].*中国医院药学杂志*, 2010, 30(6):466.

[8] 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85-88.

[9] 施钧翰,张杏芬,仇继玺,等.β-环糊精对几种苦味中药的掩味作用考察[J].*中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(12):1.

(收稿日期:2014-05-06 修回日期:2014-07-14)