

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)

黄碱为缓释成分。氯雷他定为强力长效抗组胺药,对外周性H₁受体有较强的选择性拮抗作用,但对中枢性H₁受体的亲和性很低,故甚少引起中枢神经抑制反应和抗胆碱作用^[1];硫酸伪麻黄碱可收缩毛细血管,减轻鼻黏膜充血。两药合用,适用于缓解过敏性鼻炎和感冒的症状,亦适用于同时需要氯雷他定抗组胺和硫酸伪麻黄碱减轻鼻充血两种作用特性的情况^[2]。本文采用国产原辅料制备复方氯雷伪麻缓释片,意在降低生产成本,减少用药费用。

缓释片影响因素和考察指标均较多,难以用线性方程拟合影响因素与结果之间的关系。星点设计(Central composite design)是在析因设计的基础上发展起来的,该法试验次数较少,并可进行线性或非线性拟合,已经在制剂处方和工艺的优化中得到了一定范围的应用^[3-4]。笔者采用星点设计-效应面法优化复方氯雷伪麻缓释片的缓释片芯处方,报道如下。

1 材料

1.1 仪器

2RS-8G型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);TDP-6型单冲压机、BYC-200包衣机(泰州市天泰制药机械厂)。

1.2 药品与试剂

氯雷他定原料药(三门峡赛诺维制药有限公司,批号:20100901,纯度:>98%);硫酸伪麻黄碱原料药(深圳沃兰德药业有限公司,批号:20100501,纯度:>98%);羟丙甲纤维素(HPMC)K15M、羧甲基纤维素钠和微晶纤维素(安徽山河药用辅料有限公司);硬脂酸甘油酯(GM,中国医药集团上海化学试剂公司);欧巴代胃溶型薄膜包衣预混剂(上海卡乐康包衣技术有限公司);复方氯雷伪麻缓释片(海南斯达制药有限公司,批号:20121001,规格:每片含氯雷他定5 mg、硫酸伪麻黄碱120 mg);水为重蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 复方氯雷伪麻缓释片的制备方法

将GM于70~80℃熔融,加入硫酸伪麻黄碱混合搅拌均匀,放冷,低温粉碎过60目筛,与HPMC K15M、微晶纤维素混匀,用60%乙醇制粒,60℃干燥2 h,20目筛整粒,加入硬脂酸镁,混合,压片,硬度控制在60~80 N,得片芯,备用。另将氯雷他定原料药过200目筛,混入包衣液中,搅拌均匀,将片芯包衣,即得。

2.2 溶出度考察^[5]

2.2.1 氯雷他定的含量测定。采用高效液相色谱法测定氯雷他定的含量,以十八烷基键合硅烷为填充剂,流动相为0.01 mol/L磷酸氢二钾溶液(用磷酸调节pH至6.0±0.2)-甲醇(20:80),检测波长为247 nm,理论板数按氯雷他定峰计不低于2 000。方法学考察结果表明,所用辅料均对氯雷他定测定无干扰;氯雷他定检测质量浓度的线性范围为5~25 μg/ml,以峰面积(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得回归方程为 $A=0.03655c+0.0085$ ($r=0.9998$);高、中、低水平氯雷他定溶液的回收率分别为99.3%、99.7%、100.5%,RSD分别为1.2%、1.6%和1.9%($n=3$)。

2.2.2 硫酸伪麻黄碱的含量测定。采用高效液相色谱法,以十八烷基键合硅烷为填充剂,流动相为0.05 mol/L磷酸氢二钾溶液-甲醇-异丙醇-三乙胺(70:30:1:0.02,用磷酸调节pH至6.0±0.2),检测波长为215 nm,理论板数按硫酸伪麻黄碱峰计

不低于1 500。方法学考察结果表明,所用辅料均对硫酸伪麻黄碱的测定无干扰;硫酸伪麻黄碱检测质量浓度的线性范围为100~800 μg/ml,以峰面积(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得回归方程为 $A=0.00092c+0.0046$ ($r=0.9999$);高、中、低水平硫酸伪麻黄碱溶液的回收率分别为98.6%、99.2%、99.5%,RSD分别为1.1%、1.2%、0.9%($n=3$)。

2.2.3 溶出度的测定。取样品,照溶出度测定法(2010年版《中国药典》二部附录X D第一法),以0.1 mol/L盐酸溶液200 ml为溶剂,转速为50 r/min,依法操作。在规定时间内吸取溶液2 ml,并同时补充同温、同体积的空白溶剂,滤过,取续滤液作为供试液。另取氯雷他定和硫酸伪麻黄碱原料药适量,精密称定,用0.1 mol/L盐酸溶液制成氯雷他定对照品溶液(50 μg/ml)和硫酸伪麻黄碱对照品溶液(1.2 mg/ml),采用高效液相色谱法测定药物含量,计算氯雷他定和硫酸伪麻黄碱原料药的溶出度。

2.3 氯雷他定包衣层的制备^[6]

因氯雷他定存在于片剂的包衣层内,预试验结果表明,片芯处方对氯雷他定的溶出无明显影响。因此首先确定包衣处方和工艺,以减少包衣对硫酸伪麻黄碱释放的影响。笔者根据多次试验,确定将氯雷他定与欧巴代胃溶型薄膜包衣预混剂按1:3比例配比,以水为溶剂,配制成分含量为8.0%(W/W)的包衣液,用荸荠式包衣锅包衣。

2.4 优化片芯处方

2.4.1 试验设计与结果。前期单因素试验结果表明,缓释材料GM和HPMC K15M对溶出度的影响最为关键。采用星点设计-效应面法^[7],选择影响药物释放的主要因素,即GM用量(X_1)和HPMC K15M用量(X_2)进行2因素5水平优化。各处方中保持主药12 g、硬脂酸镁0.6 g用量不变,并以微晶纤维素调节缓释层片质量为每片600 mg,测定各处方中硫酸伪麻黄碱在1、6、12 h的累积溶出度(Q_{1h} 、 Q_{6h} 、 Q_{12h}),以此为评价指标优选处方。因素与水平取值见表1,结果见表2。

表1 星点设计-效应面设计因素与水平取值(g/100片)

Tab 1 Factors and levels of central composite design-response surface test (g/100 tablets)

水平	因素	
	X_1, g	X_2, g
-1.414	6.0	10.0
-1	8.6	12.9
0	15.0	20.0
1	21.4	27.1
1.414	24.0	30.0

2.4.2 结果分析。根据拟合优度的平方(R^2)和置信度(P)分别对线性($Q=b_0+b_1X_1+b_2X_2$)、交互项($Q=b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_1X_2$)和二项式($Q=b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_1^2+b_4X_2^2+b_5X_1X_2$)拟合方程进行判断,以 R^2 尽可能大和 P 尽可能小作为判定标准,得硫酸伪麻黄碱溶出度的拟合方程为 $Q_{1h}=60.01-1.421X_1-0.1876X_2$ ($R^2=0.7399, P<0.0001$); $Q_{6h}=109.7+0.03343X_1-2.264X_2+0.1017X_1X_2-0.09830X_1^2+9.375X_2^2$ ($R^2=0.6668, P=0.0949$); $Q_{12h}=87.36+1.158X_1+1.102X_2+0.01278X_1X_2-0.08201X_1^2-0.04043X_2^2$ ($R^2=0.9687, P=0.0002$)。根据上述拟合的方程,采用Design-Expert 8.0软件绘制硫酸伪麻黄碱不同时间的 Q 对 X_1 和 X_2 的三维效应面图,见图1。

表2 星点设计-效应面试验结果

Tab 2 Results of central composite design-response surface test

试验号	X_1, g	X_2, g	$Q_{1h}, \%$	$Q_{6h}, \%$	$Q_{12h}, \%$
1	21.4	12.9	30.1	70.1	86.6
2	24.0	20.0	15.1	55.1	78.6
3	6.0	20.0	48.1	77.6	100.1
4	15.0	20.0	36.0	75.2	96.3
5	21.4	27.1	28.6	76.1	83.2
6	15.0	20.0	35.7	77.6	95.5
7	8.6	27.1	39.2	73.5	93.5
8	15.0	20.0	35.7	77.6	95.3
9	8.6	12.9	45.2	85.8	99.2
10	15.0	10.0	35.8	80.3	95.2
11	15.0	20.0	35.0	78.9	95.7
12	15.0	20.0	36.1	76.2	97.1
13	15.0	30.0	33.6	70.2	88.7

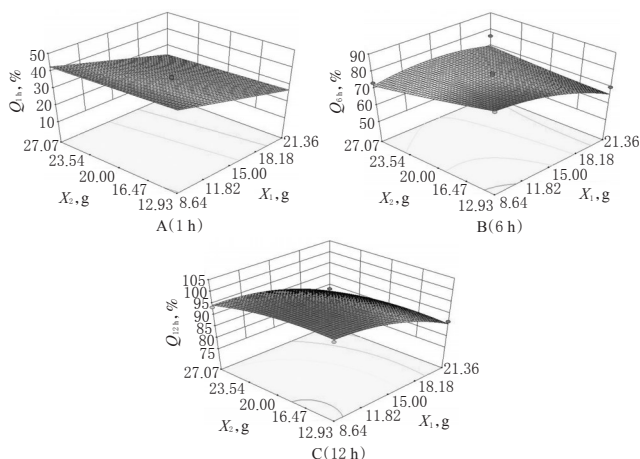


图1 三维效应面图

Fig 1 Three-dimensional response surface

根据拟合方程和图1结果,为取得相似因子 $f_2 > 50$ 的结果,预期 Q_{1h} 、 Q_{6h} 、 Q_{12h} 分别为31.2%~35.2%、71.5%~75.5%、91.5%~100%。等高线叠加图可以直观地描绘出符合要求的辅料配比最佳区域,Design-Expert 8.0软件里也有数字列表形式的辅料配比。处方优化的二维等高线图见图2。

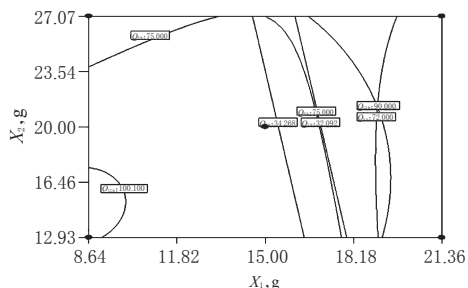


图2 处方优化的二维等高线图

Fig 2 Two-dimensional contour map of formulation optimization

2.5 验证试验

在Design-Expert 8.0软件给出的辅料配比中,GM的变化范围较小,因此选择HPMC K15M用量高、中、低的3个处方进

行验证试验,结果见表3。

表3 验证试验结果

Tab 3 Results of verification test

处方号	处方量/g		Q_{1h}			Q_{6h}			Q_{12h}			f_2
	GM	HPMC K15M	测定值	预测值	误差	测定值	预测值	误差	测定值	预测值	误差	
1	15.24	26.89	31.00	33.31	7.44	72.55	74.99	3.36	92.70	91.60	-1.19	87.6
2	16.72	20.95	34.20	32.31	-5.52	74.32	75.12	1.07	94.60	93.61	-1.05	92.7
3	17.66	14.19	32.70	32.25	-1.36	76.30	74.93	-1.80	95.30	92.94	-2.48	43.9

由表3显示, f_2 较大的处方为硫酸伪麻黄碱片芯最优处方:即每100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。根据最优处方制备的复方氯雷伪麻缓释片15 min氯雷他定的溶出度可达87.2%,超过85%,符合相关规定。

3 讨论

氯雷他定 $t_{1/2}$ 约10 h,每日用药1次即可,因此不需要缓释。为了服用后迅速起效,本复方制剂中将氯雷他定与胃溶型包衣材料混合包衣,包衣层在胃内即可快速溶解释放药物。国内文献是将该复方制剂制成双层片,但该法大规模生产需要双层片压片机,生产效率相对较低^[9],设备造价高。而本法只需按普通包衣片制备,与国外上市片工艺类似,工艺相对简单,生产效率高,无需增加特殊设备。

本文通过星点设计-效应面法设计安排试验并对结果进行拟合分析,以较少的试验次数,建立了GM和HPMC K15M用量与缓释片在1、6、12 h累积释放度之间的多元线性模型,得到符合硫酸伪麻黄碱片芯释放度设计目标的优化区域。经试验验证,优化区域内的处方释放度与实测值较接近,与原制剂释放度曲线相似。综上,本缓释片芯处方合理、可行,所制备的复方氯雷伪麻缓释片具有缓释作用。

参考文献

- [1] 李孟, 张晓华. 氯雷他定的药理作用及临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(14): 159.
- [2] 卢荐生. 复方氯雷他定缓释片中硫酸伪麻黄碱的人体相对生物利用度和药动学研究[J]. 广东药学院学报, 2005, 21(5): 545.
- [3] 王利胜, 程龙, 吴阳, 等. 星点设计-效应面法优化盐酸普罗帕酮缓释片处方[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(11): 998.
- [4] 周云飞, 王柏. 星点设计-效应面法优化盐酸氨溴索缓释片的处方[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(1): 39.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中检所进口药品复核标准: 氯雷伪麻片[S]. 2002.
- [6] 谢瑞丽, 赵晓红, 张晓明. 氨酚氯雷伪麻缓释片的制备及其体外释放度的研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(17): 43.
- [7] 李曼, 张恩娟. 星点设计-效应面法优化托吡卡胺温敏型原位凝胶处方[J]. 中国药房, 2013, 24(45): 4 273.
- [8] 赵显鑫. 复方盐酸伪麻黄碱双层缓释片的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004: 49-59.

(收稿日期: 2014-06-06 修回日期: 2014-07-07)