

正交设计优化甲磺酸地拉韦啉分散片处方

管清香^{1,2},林天慕²,王恩思^{1,2}(1. 吉林大学药学院,吉林 长春 130021;2. 吉林大学生命科学学院,吉林 长春 130013)

摘要 目的:筛选甲磺酸地拉韦啉薄膜衣分散片的处方并进行制备。方法:以崩解时限为指标,采用正交设计实验,对分散片处方进行筛选,并进行体外溶出度考察。结果:按优选处方制备的3批分散片外观光洁,均在3 min内完全崩解并通过710 μm筛。结论:研制的甲磺酸地拉韦啉分散片处方合理、工艺可行,符合分散片的质量要求。

关键词 甲磺酸地拉韦啉;分散片;体外溶出度

中图分类号:R944 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2008)04-0261-04

The formula optimization of delavirdine mesylate dispersible tablets by orthogonal design test

GUAN Qing-xiang^{1,2}, LIN Tian-mu², WANG En-si^{1,2} (1. School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. School of Life Science, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Objective: To optimize the formula and prepare delavirdine mesylate dispersible tablets. **Methods:** The formula of delavirdine mesylate dispersible tablet was optimized in term of disintegrating time by orthogonal design test. The dissolution rates of the principal agent in dispersible tablets were determined. **Results:** The optimized dispersible tablets had fine appearance and disintegrated in 3 min, and the suspension screened through the 710 μm mesh. The dissolution rates of the dispersible tablets were similar in 3 batches formulation. **Conclusion:** The prepared delavirdine mesylate dispersible tablet was reasonable in formula, feasible in technology and was accorded with the quality standards.

KEY WORDS delavirdine mesylate; dispersible tablet; dissolution rate *in vitro*

分散片具有在水中能迅速崩解,服用方便,吸收快等独特优点,尤其适合吞咽困难的患者服用,日益受到人们的关注。甲磺酸地拉韦啉是第2个被批准用于治疗HIV感染的非核苷类逆转录酶抑制剂,通过直接与逆转录酶(RT)结合,抑制RNA和DNA依赖的DNA聚合酶的活性,从而直接抑制HIV病毒的复制^[1]。但本品难溶于水,且易于潮解。为提高本品的体外溶出度和稳定性,采用交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素等直接粉末压片,再以白色欧巴代为膜材进行包衣,通过正交设计试验,对其处方和制剂工艺进行筛选,并对其溶出度与分散均匀度等进行了考察。现报道如下。

1 仪器与试剂

TDP单冲型压片机(上海第一制药机械厂);ZRS-4智能溶出测定仪(天津大学精密仪器厂);BYW25无级

调速不锈钢包衣机(陕西宝鸡建华制药机械有限公司);LC-10A高效液相色谱仪(日本岛津)。

甲磺酸地拉韦啉原料药(自制,纯度为98.5%);甲磺酸地拉韦啉薄膜衣分散片(自制);Rescriptor对照片(Fairview MEDICAL ARTS PHARMACY);交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP,深圳市优普慧实业发展有限公司);乳糖(宜昌制药厂);微晶纤维素(MCC,上海药用辅料厂);微粉硅胶(味之素株式会社);白色欧巴代YS-1-7000-E和YS-1-18202-A(上海卡乐康公司)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺 药物、辅料粉碎,分别过100目筛。按处方量称取药物、乳糖、MCC、PVPP,微粉硅胶和硬脂酸镁,按等量混匀后直接粉末压片,包衣,打光后即得。

2.2 包衣液的配制 将90%乙醇加到1000 mL烧杯中,至烧杯高度的2/3处。启动恒温磁力搅拌器,使醇液保持一定温度及转速,将欧巴代YS-1-7000-E:YS-1-18202-A=1:1混匀,以均衡的速度加入乙醇液中,配成6%的溶液,加料过程应在5 min内

基金项目:吉林省卫生厅重点实验室项目(2005055)。

作者简介:管清香(1973-),女,硕士,讲师。Tel:(0431)85619662, E-mail:gqx0228@163.com。

通讯作者:王恩思, E-mail:wangss@jlu.edu.cn。

完成,继续搅拌 45 min,使整个溶液维持转动至全部溶解并无气泡,静置,密封,备用。

2.3 薄膜衣的包制 将甲磺酸地拉韦啉素片筛去细粉后置包衣锅内,调节转速为 3~5 r/min,调整喷枪位置、雾化压力、流量及进出风温度。当片芯预热至 40℃,开始喷雾,控制热风温度及适当的喷速,使片床温度保持在 38~42℃,喷量应保持片面有足够液量并及时干燥为宜,喷雾过程适当提高转速至 10~15 r/min 控制喷雾压力使其成膜均匀,同时用和缓的热风进行干燥,热风干燥与喷涂交替进行,待片面形成稍明显的衣膜层、片面坚固时,可进行连续热风干燥-喷涂操作,直至片表面形成足够厚度的衣膜层。喷雾完毕后用冷风将片剂吹凉,然后将薄膜衣片充分干燥,使内部溶剂挥发。

2.4 处方筛选 根据预试验结果,以对药物分散片质量的影响较大的因素为崩解剂 PVPP(A)、MCC(B)、包衣膜的增重(C),采用正交试验法设计成 3 因素 3 水平试验,见表 1。以崩解时限为评价指标,以乳糖补足片重,片剂压力控制在 4~5 kg,筛选最佳处方,实验结果见表 2 和表 3。

表 1 正交试验的因素与水平表

水平	因素		
	A(PVPP,%)	B(MCC,%)	C(包衣膜增重,%)
1	3	30	1
2	6	40	2
3	9	50	3

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验结果分析

试验号	因素				崩解时限(s)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	113
2	1	2	2	2	121
3	1	3	3	3	136
4	2	1	2	3	113
5	2	2	3	1	128
6	2	3	1	2	109
7	3	1	3	2	125
8	3	2	1	3	96
9	3	3	2	1	111
I	370	351	318	352	
II	350	345	345	355	
III	332	356	389	345	
I/3	123.333 33	117	106	117.333 3	
II/3	116.666 67	115	115	118.333 3	
III/3	110.666 67	118.666 67	129.666 667	115	
R	12.666 667	3.666 666 7	23.666 666 7	3.333 333	

表 3 崩解时限(s)方差分析结果

因素	离差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A(PVPP,%)	240.888 888 9	2	120.444 444 4	13.721 518 99	$P < 0.10$
B(MCC,%)	20.222 222 22	2	10.111 111 11	1.151 898 734	
C(包衣膜增重,%)	856.222 222 2	2	428.111 111 1	48.772 151 90	$P < 0.05$
误差	17.555 556 00	2	8.777 777 800	1	
总和	1 134.888 889 34	26			

$F_{0.10}(2,2) = 9.00; F_{0.05}(2,2) = 19.00。$

以上结果表明,对崩解时限影响的因素顺序为:包衣膜增重 > PVPP 的用量 > 微晶纤维素的用量。方差分析结果表明,C 因素对崩解时限具有显著性影响($P < 0.05$),A 因素对结果有一定影响($P < 0.10$),B 因素对实验结果的差异无显著性差异,故优先考虑 A(PVPP)和 C(包衣膜增重)两因素。根据结果分散片的最佳处方应为 $A_3B_2C_1$,但考虑到该药物易吸湿,为保证其稳定性及药效,故最终确定的

分散片的处方为: $A_3B_2C_2$,即 9% PVPP(A)、40% MCC(B)、包衣膜的增重(C)为 2%。

2.5 崩解时间及分散均匀度的测定 参照《中国药典》(2005 年版二部附录 IA),取分散片 6 片,分别置于崩解仪吊篮的玻璃管中,使吊篮浸入 1 000 mL 烧杯中,烧杯中盛有 $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的水,观察崩解情况,并记录时间。按确定的处方制备 3 批分散片均在 3 min 内崩解。另取分散片 2 片,置 100 mL $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ 蒸

馏水中,振摇,3 min 内全部崩解,其混悬液能完全通过 2 号筛。

2.6 体外溶出度试验

2.6.1 色谱条件与系统试验性 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,采用 Diamonsil (TM) C₁₈ (200 × 4.6 mm, 5 μm), 50 mmol/L 乙腈-pH4.6 磷

酸二氢钠 (40 : 60, V/V) 为流动相,流速为 1 mL/min。检测波长为 300nm,进样量为 10 μL,柱温为 30 ℃。理论板数按甲磺酸地拉韦峰计算应不低于 4 000,见图 1。由图 1 可知,磺酸地拉韦与其他组分分离良好,阴性样品对甲磺酸地拉韦含量的测定无干扰。

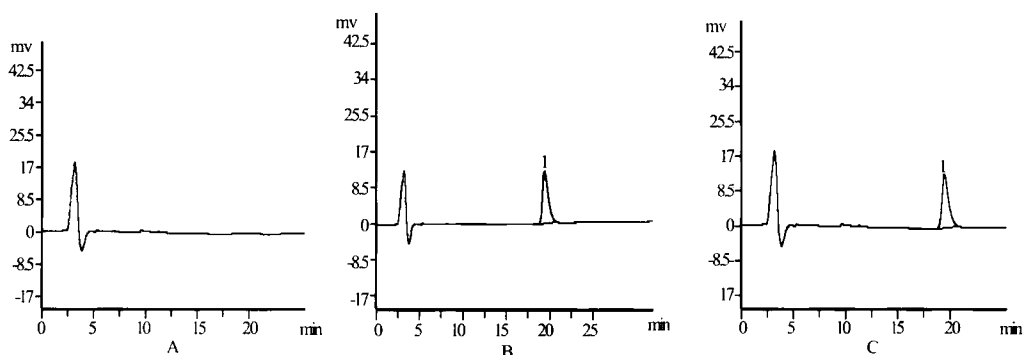


图 1 甲磺酸地拉韦 HPLC 色谱图

A-阴性对照液;B-对照品溶液;C-样品溶液;1-甲磺酸地拉韦

2.6.2 线性关系的确定 精密称取甲磺酸地拉韦对照品 10.45 mg,置 25 mL 量瓶中,加流动相甲醇超声使溶解并稀释至刻度,摇匀。精密配制稀释成每 1 mL 含甲磺酸地拉韦 12.54、25.08、37.62、50.16、62.70 μg,进样 10 μL,记录色谱图。以峰面积 Y 对浓度 C 进行回归,得回归方程: $Y = -2\ 689.55 + 39\ 415.24 C (r = 0.999\ 9)$ 。结果表明,本品浓度在 12.54 ~ 62.70 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.6.3 精密度试验 取对照品溶液 10 μL,在上述色谱条件下,重复进样 5 次,峰面积的 RSD 为 0.83%。结果证明方法精密度良好。

2.6.4 回收率试验 按处方比例精密称取适量甲磺酸地拉韦及辅料,置 25 mL 量瓶中,加甲醇超声使其溶解,并稀释至刻度,摇匀,滤过,取适量续滤液,加甲醇稀释至刻度,得到低、中、高 3 个浓度的溶

液,按上述色谱条件,分别精密进样 10 μL,记录色谱图,按外标法以峰面积计算供试品中甲磺酸地拉韦的含量。根据加入量和测得量,计算回收率。平均回收率分别为 99.50%、99.87% 和 101.47% (n = 3),说明辅料对含量测定无干扰,方法可行。

2.6.5 溶出度测定 采用浆法,取本品自制分散片或市售片 6 片,以 pH4.6 磷酸盐缓冲液 (含 0.5% 十二烷基硫酸钠) 900 mL 为溶出介质,转速为 100 r/min,温度为 37 ℃,分别于 3、5、15、30、45、60 min 取溶液 5 mL (立即补加同温等体积溶出介质),滤过,直接或经稀释后作为供试品溶液,进样 10 μL,记录色谱图;另分别精密称取经 105 ℃ 干燥至恒重的甲磺酸地拉韦对照品适量,加甲醇超声使溶解并稀释制成每 mL 中含甲磺酸地拉韦为 20 μg/mL 的溶液,同法测定,分别计算累积溶出百分率。结果见表 4。

表 4 地拉韦分散片的体外溶出释药结果 (n = 5)

时间 (min)	批号			Rescriptor 对照片
	061001	061002	061003	
3	35.08 ± 0.89	37.07 ± 1.08	34.76 ± 1.05	37.13 ± 1.22
5	46.40 ± 0.89	49.95 ± 1.13	45.25 ± 1.54	50.54 ± 0.97
15	78.75 ± 1.14	80.22 ± 2.31	78.23 ± 1.06	80.99 ± 1.01
30	92.06 ± 1.67	95.91 ± 0.82	92.69 ± 1.12	96.77 ± 1.34
45	98.11 ± 1.54	99.32 ± 1.85	97.39 ± 0.79	100.88 ± 0.69
60	100.11 ± 0.99	101.05 ± 1.34	102.08 ± 1.88	102.03 ± 0.95

结果表明,3 批制剂中药物 30 min 的累积溶出百分率均大于 80%,且体外溶出度结果相近。表明

本品制备工艺的重现性良好。同时自制分散片及市售片的体外溶出度结果相近。 (下转第 277 页)

抽滤,滤液旋干,得纯度达 99% 的水飞蓟宾葡甲胺。

3 结果

实验合成的产物经紫外分光光度计检测水飞蓟宾葡甲胺含量高于 96%,经 HPLC 检测水飞蓟宾葡甲胺含量 80%,总质量得率约为 72.1%。

4 讨论

4.1 水飞蓟宾葡甲胺的制备 在制备过程中对溶剂的选择,由于甲醇毒性较大,不适于药物生产;无水乙醇毒性较小,但反应要求较高。通过分析文献,选用丙酮作为溶剂,水飞蓟宾易于溶解,而葡甲胺难溶于丙酮,产物较少。通过实验,将葡甲胺溶于少量水中,在与水飞蓟宾的无水乙醇溶液反应,得到稳定产物。

4.2 水飞蓟宾葡甲胺的精制 由于文献关于水飞蓟宾葡甲胺的精制报道较少,所以我们只能通过实验进行摸索,来寻找精制的方法。实验中用了不同浓度的醋酸乙酯、丙酮、无水乙醇、饱和的氯化钠、水等为溶剂对水飞蓟宾葡甲胺进行精制。

醋酸乙酯作为精制溶剂,由于其极性太低,用大量的醋酸乙酯也不能使水飞蓟宾葡甲胺溶解,达不到重结晶精制的目的。

丙酮在加热回流下能完全溶解水飞蓟宾葡甲胺,但溶解后的水飞蓟宾葡甲胺无法从丙酮溶剂中析出。因此丙酮不能作为其重结晶溶剂。后来降低加热温度,使水飞蓟宾葡甲胺在丙酮中,在 30℃ 的

温度下搅拌 30~60 min,所得水飞蓟宾葡甲胺固体水溶性有所改善。但达不到较好的效果。

用无水乙醇作为溶剂,将所得粗品加入圆底烧瓶中,加入精制过的无水乙醇,80℃ 加热回流 30 min,抽滤,滤液室温下放置到完全析出沉淀,真空干燥。再重复操作两次,得到 99% 纯度的产品。此方法可以得到纯度较高的水飞蓟宾葡甲胺,但需要重复操作多次,有些烦琐。最后,先将水飞蓟宾葡甲胺用少量的水溶解,在搅拌下慢慢滴加饱和的氯化钠溶液,会析出很细的水飞蓟宾葡甲胺固体,然后抽滤,得黄色粉末。该粉末用一定量的无水乙醇溶解,氯化钠固体析出,抽滤,滤液旋干,得纯度达 99% 的水飞蓟宾葡甲胺。

参考文献:

- [1] 孔慧珍. 病毒性肝炎的治疗[J]. 浙江预防医学,1995,7(1):6.
- [2] Madaus Rolf Hermann Heinrich, Halbach Gunter, Trost Wilfried. Polyhydroxyphenylchromanone salts and therapeutic composition[P]. US4061765,1976.
- [3] 张时行,吴知行. 水溶性水飞蓟宾及其制剂的制备和质量标准[J]. 药学通报,1984,19(1):7.
- [4] 刑为藩,龚明涛. 一种水飞蓟提取物葡甲胺盐的新制备方法[P]. 中华人民共和国国家知识产权局发明专利申请公开说明书;200410041363.6
- [5] 化学药品地方标准上升国家标准(第十册)10~52.
- [6] 姚水宝. 梯度高效液相色谱法分离测定了利加隆片(德国)中水飞蓟宾的含量[J]. 中国药业,2001,10(8):13.

收稿日期:2008-04-28

(上接第 263 页)

3 讨论

硬脂酸镁能够增加颗粒的流动性,但因其疏水物用量过多会影响分散片的崩解和溶出。而微粉硅胶则不仅能增加颗粒的流动性,而且其表面的硅醇基吸附药物后,能显著提高难溶性药物的崩解和溶出速率^[2]。故本实验选用了微粉硅胶作为分散片的助流剂。

由于本品易引湿而潮解,因此考虑亲水性包衣液,进行薄膜包衣。采用白色欧巴代 YS-1-7000-E 和 YS-1-18202-A 两种型号,以一定比例进行薄膜包衣,试验表明,包衣后的崩解效果以包衣材料混合比例 1:1 为好,衣膜细腻,表面平滑,能在规定的时间内全部崩解。此外,为了进一步防潮降解,增加制剂的稳定性,最后的成型因素增加了适当的川蜡进行抛光,用量为 1% 重量比,抛光 30

min,即可。

经实验测得本品的解离常数 pKa 为 4.60,且本品难溶于水,为保证漏槽条件,故选用 pH4.6 磷酸盐缓冲液(含 0.5% 十二烷基硫酸钠)为溶出介质。

本品 3 批样品溶出度试验结果 3min 平均溶出量为标示量的 80% 以上,符合溶出限量的常规要求,说明本方法用于测定甲磺酸地拉韦啉分散片的溶出度切实可行。试验结果表明,甲磺酸地拉韦啉分散片崩解迅速,溶出度高,且制备工艺简单稳定,适合工业化大生产,具有良好的开发应用前景。

参考文献:

- [1] Clercq ED. Antiviral drugs; current state of the art[J]. Journal of Clinical Virology,2001,22:73.
- [2] 陈燕军,臧琛,赵小妹,等. 几种常用填充剂与崩解剂在中药分散片应用中的性能比较[J]. 中国中药杂志,2002,27(8):580.

收稿日期:2007-04-09