

· 论著 ·

热熔分散法制备依巴斯汀分散片

徐承智, 赵志良, 杜双有, 冯乾建, 张 翀 (杭州澳医保灵药业有限公司, 浙江 杭州 310018)

[摘要] **目的** 以羟丙甲纤维素为载体, 用热熔分散法制备依巴斯汀分散片。**方法** 将依巴斯汀原料熔融分散于羟丙甲纤维素热水溶液中, 以甘露醇吸附药液, 制备分散片。用差示扫描量热分析和 X-射线粉末衍射分析热熔分散体特征, 并比较自制分散片和原研药的溶出曲线。**结果** X-射线衍射和差示扫描量热分析表明, 热熔分散体中的依巴斯汀仍具有原料晶型的主要特征, 体外溶出结果显示, 依巴斯汀热熔分散体的 15 min 溶出度可达到 95.07%, 显著高于微粉化的依巴斯汀原料药, 分散片 30 min 的累积溶出度也比原研药高出约 30%。**结论** 以羟丙甲纤维素为载体的热熔分散技术, 可显著提高依巴斯汀的溶出度。

[关键词] 依巴斯汀; 溶出度; 羟丙甲纤维素

[中图分类号] R944.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)05-0415-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.007

Preparation of ebastine dispersible tablets by hot-melt dispersion

XU Chengzhi, ZHAO Zhiliang, DU Shuangyou, FENG Qianjian, ZHANG Chong (Hangzhou Aoyipollen Pharmaceutical Co., Ltd, Hangzhou 310018, China)

[Abstract] **Objective** To prepare ebastine dispersible tablets by hot-melt dispersion method using hypromellose as a carrier. **Methods** Ebastine was heated to melt and dispersed in hot solution of hypromellose. The mixture was adsorbed by mannitol and then used to prepare dispersible tablets. The characteristics of hot-melt dispersion were analyzed by the methods of differential scanning calorimetry and X-ray powder diffraction. A comparison of dissolution curves between self-made dispersible tablets and original ebastine tablets was performed. **Results** The analysis of X-ray diffraction and differential scanning calorimetry showed that the ebastine in solid matrix remained the main crystalline characteristics. The dissolution of ebastine hot-melt dispersion was 95.07% in 15 min *in vitro*, which was significantly higher than that of micronized ebastine raw material. Moreover, the accumulative dissolution of ebastine dispersible tablets in 30 min was about 30% higher than the original drug. **Conclusion** The method of hot-melt dispersion using hypromellose as a carrier improved the ebastine dissolution significantly.

[Key words] ebastine; dissolution; hypromellose

依巴斯汀是一种用于治疗过敏性疾病的抗组胺药物, 在水中几乎不溶。国内外制药工业广泛采用气流粉碎技术来提高依巴斯汀片的溶出度, 然而制剂溶出速率仍较慢, 影响药物的起效速度。依巴斯汀普通片原研药在服药后 1~3 h 才能起作用, 因此在急性过敏性疾病上的应用受限^[1]。近年来西班牙 Almirall 公司以冻干法开发了冻干口崩片, 日本日医工株式会社用固体分散技术溶剂法开发了口腔崩解片, 这两种新制剂均显著改善了溶出度。但冻干口崩片的设备要求复杂, 生产成本低, 口腔崩解片需以有机溶媒溶解原料药, 生产要求防爆, 且存在有机溶媒残留的隐患^[2]。本实验利用依巴斯汀熔点低 (84.0~87.0 °C) 的特征, 将依巴斯汀原料熔融分散

于羟丙甲纤维素热水溶液中, 以甘露醇吸附药液, 探索简便可行的依巴斯汀分散片制备方法。

1 材料

GSL-6 高效混合制粒机 (舟山振美机械制造有限公司); C600A 压片机 (北京创博佳维科技有限公司); Agilent 1100 液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); SOTAX AT7 smart 溶出仪 (瑞士 SOTAX 公司)。依巴斯汀原料药 (杭州澳医保灵药业有限公司, 批号: 20140302, 含量: 99.83%); 羟丙甲纤维素 E5 (陶氏化学公司, 批号: ZC290124C2); 甘露醇 (广西南宁化学制药有限责任公司, 批号: F808A); 交联羧甲基纤维素钠 (FMC Biopolymer 公司, 批号: TN12824636); 交联聚维酮 XL-10 (国际特品公司, 批号: 03200293470); 微晶纤维素 ph101 (德国 JRS 公司, 批号: 2610127039); 依巴斯汀片原研药 (西班牙

[作者简介] 徐承智, 硕士, 工程师。研究方向: 口服固体制剂。Tel: (0571) 89707360; Email: wannasmile@163.com

牙 Almirall 公司,批号:19H、24J、41J);依巴斯汀标准品(浙江省食品药品检验研究院,批号:131203)。

2 实验方法

2.1 溶出度检查

2.1.1 测定方法 避光操作,浆法,以1 000 ml 盐酸(0.1 mol/L)溶液为溶出介质,转速为50 r/min,经30 min时,取溶液过滤,弃去初滤液15 ml,取续滤液为供试液;另取依巴斯汀对照品适量,精密称定,用甲醇溶解并制成每1 ml中含1 mg 依巴斯汀的溶液,精密量取适量,用0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至每1 ml中含10 μg 依巴斯汀的溶液,摇匀,作为对照品溶液。取供试液和对照品溶液,用紫外分光光度法在波长258 nm处分别测定。

2.1.2 方法学研究 波长的选择:对照品溶液在波长200~400 nm范围内进行扫描,依巴斯汀在0.1 mol/L 盐酸溶液中的最大吸收波长为258.2 nm。

专属性考察:精密称取辅料0.2021 g,置50 ml容量瓶中,加0.1 mol/L 盐酸溶液适量,超声30 min,再定容至刻度,过滤,取滤液,在200~400 nm波长下进行扫描。结果表明,空白溶剂在258 nm处无吸收,对溶出度测定无干扰。

标准曲线的制备:精密称取依巴斯汀对照品25.75 mg,置25 ml容量瓶中,加甲醇溶解,超声20 min,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为对照品储备液。分别精密量取储备液0.2、0.4、0.8、1.0、1.2、1.6 ml置100 ml量瓶中,加0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,作为系列线性溶液。在258 nm波长下测定吸光度,以对照品浓度(X)对吸光度(Y)进行线性回归,得回归方程 $Y=0.037X+0.0127$ ($r=0.9993$, $n=6$)。

精密度试验:按照“2.1.1”项下方法制备样品溶液,吸取6份,于258 nm处测定吸光度,RSD为0.42%。

回收率试验:精密量取6.0、8.0、10.0 ml浓度为1.0344 mg/ml的依巴斯汀对照品溶液,分别置于100 ml量瓶中,按处方量加入空白辅料190 mg,用0.1 mol/L盐酸溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,过滤,精密量取续滤液5 ml,置50 ml容量瓶中,用0.1 mol/L盐酸溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,用紫外分光光度法在258 nm波长处测定吸光度,计算回收率,结果见表1。

溶液稳定性:取供试品溶液,置室温条件下,在配制后0、2、4、6、8 h,依法测定吸光度,平均吸光度

表1 溶出度检查回收率试验结果($n=9$)

加入量 (m/mg)	测得量 (m/mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
6.206 4	6.302 1	101.54	101.54	0.50
6.206 4	6.355 5	102.40		
6.206 4	6.302 1	101.54		
8.275 2	8.1714	98.75	98.64	0.19
8.275 2	8.171 4	98.75		
8.275 2	8.144 7	98.42		
10.344 0	10.307 7	99.65	99.22	0.54
10.344 0	10.281 0	99.39		
10.344 0	10.200 9	98.62		

为0.363,RSD为0.23%。

2.2 有关物质检查

2.2.1 测定方法 取本品细粉适量(约相当于依巴斯汀25 mg)精密称定,置25 ml棕色容量瓶中,加甲醇适量,充分振摇使溶解,用甲醇稀释至刻度,摇匀,过滤,取续滤液作为供试品溶液。精密称取杂质A、B对照品各5 mg,置100 ml棕色容量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取5 ml,置50 ml棕色容量瓶中,摇匀,作为对照品溶液。精密量取对照品溶液和供试品溶液各20 μl,注入液相色谱仪,记录色谱图至主峰保留时间的4倍。其中杂质A为 α -苯基苯甲醇,杂质B为1-[3-(4-叔丁基苯甲酰)丙基]-4-羟基哌啶。

色谱条件与系统适用性试验:色谱柱为氰基键合硅胶柱(XB-CN,250 mm×4.6 mm,5 μm);以pH5.0磷酸盐缓冲液-乙腈(65:35)为流动相A,pH5.0磷酸盐缓冲液-乙腈(30:70)为流动相B,梯度洗脱,0~15 min:100% A~0% B,16~32 min:0% A~100% B,33~55 min:100% A~0% B;流速1.0 ml/min;检测波长210 nm;进样量20 μl。理论塔板数按依巴斯汀计算,应不低于2 000。

2.2.2 方法学研究结果 专属性:杂质A、B是本品降解杂质,杂质A相对保留时间0.36,杂质B相对保留时间0.51。空白辅料不干扰有关物质的测定,经酸、碱、氧化、光照等条件对依巴斯汀原料破坏后,本方法可检出并分离依巴斯汀的降解杂质。

标准曲线的制备:精密称取杂质A、B对照品适量(约5 mg),用甲醇溶解并稀释成不同浓度的溶液,分别精密量取20 μl进样。以杂质浓度 X (μg/ml)对峰面积 Y 进行线性回归,在0.471~7.537 μg/ml浓度范围内,杂质A回归方程为 $Y=108.57X+4.6398$ ($r=0.9999$, $n=6$);在0.490~7.920 μg/ml浓度范围内,杂质B回归方程为 $Y=$

53.64 $X+2.0515$ ($r=0.9999, n=6$)。

检测限与定量限:杂质 A 的检测限为 0.47 ng, 定量限为 1.58 ng。杂质 B 的检测限为 0.26 ng, 定量限为 0.87 ng。

2.3 羟丙甲纤维素用量的筛选 称取 5 份依巴斯汀, 每份 1.0 g, 另按 2:0、2:1、2:2、2:3、2:4 的比例分别称取 5 份羟丙甲纤维素。将羟丙甲纤维素用 10 ml 水溶解, 水浴加热至 90~95 °C, 再加入依巴斯汀, 搅拌保温 10 min 使原料熔融, 加入 40 g 甘露醇, 搅拌均匀, 干燥后得热熔分散体, 测定其 15 min 的溶出度。

2.4 分散片的制备 称取甘露醇 540 g、微晶纤维素 150 g、交联聚维酮 53 g、交联羧甲基纤维素钠 53 g, 置于湿法制粒机腔内, 混合 3 min。另取羟丙甲纤维素 25 g 置 500 ml 纯化水中, 搅拌溶解后加入 50 g 依巴斯汀, 水浴加热, 90~95 °C 保温 10 min, 作为黏合剂, 加入湿法制粒机腔内, 制粒, 湿颗粒在 50 °C 干燥至水分 5% 以下。颗粒过 40 目筛整粒, 外加交联聚维酮 27 g、交联羧甲基纤维素钠 27 g 和适量二氧化硅、硬脂酸镁, 混合, 用 8 mm 浅圆弧冲压制成规格为 10 mg 的依巴斯汀分散片。

3 结果和分析

3.1 羟丙甲纤维素的增溶效果 羟丙甲纤维素是亲水性高分子材料, 低黏度型号的羟丙甲纤维素及其衍生物(如 HPMC E5、HPMC E6、HPMCAS 等) 由于在水中极易溶解, 近年来被广泛用于固体分散体的制备^[3-5]。用于制备固体分散体时, 羟丙甲纤维素除了作为分散载体的用途外, 还具有分散体老化抑制剂的功能, 可抑制原料药的聚集和结晶。

利用依巴斯汀熔点较低(84.0~87.0 °C)的性质, 以 HPMC E5 为分散介质, 使依巴斯汀在熔融状态下与羟丙甲纤维素水溶液形成黏性液-液分散体系, 再以甘露醇为药液吸附介质, 干燥成热熔分散体。对此热熔分散体的溶出度测定显示, 当主药与羟丙甲纤维素的比例分别为 2:0、2:1、2:2、2:3、2:4 时, 15 min 时的溶出度依次为 85.56%、95.07%、91.50%、89.75%、87.37%, 相比微粉化的原料药粉末 [$d(0.9)=1.6 \mu\text{m}$] 15 min 溶出度 29.46%, 溶出度分别提高了 1.90、2.23、2.11、2.05 和 1.97 倍。由此可见, 采用依巴斯汀原料熔融分散于羟丙甲纤维素热水溶液的方法可显著提高依巴斯汀的溶出速率, 羟丙甲纤维素的用量对热熔分散体的溶出度有影响, 其与主药的合适比例为 1:2。未使用羟丙甲纤维素的处理方法也有较好的增溶效

果, 为避免制剂中可能发生的原料药重新聚集导致的稳定性问题, 制剂研究选择添加羟丙甲纤维素。

3.2 热熔过程对有关物质的影响 依巴斯汀在溶液温度 90 °C 时加入并保温 10 min 即可达到完全熔化状态, 由于实际生产时物料可能会在较高的温度下保持较长时间, 主药的高温降解需予以控制, 故对熔化状态混合液的高温稳定性进行考察。考察结果表明, 于 90~95 °C 的放置温度下, 90 min 内主药的降解程度在可控范围内(表 2)。

表 2 热熔过程对有关物质的影响(%)

样品	杂质 A	杂质 B	总杂质
原料药	0.02	0.00	0.09
保温 30 min 的混合液	0.05	0.03	0.10
保温 90 min 的混合液	0.05	0.05	0.12

3.3 热熔分散体中的物相表征

3.3.1 X-射线衍射法分析(X-RD) 测试条件为 Cu 靶(管压 40 kV、管流 40 mA); 步进扫描: 0.02°/步; 扫描范围: 3°~40°; 扫描速度: 2.4°/min; 分别对热熔分散体、依巴斯汀与辅料的混合物、依巴斯汀、辅料混合物进行 X-射线衍射分析, 结果见图 1。热熔分散体在 5.8°、9.9°、14.1°、14.8°、16.1°、17.1°、19.5° 和 30.5° 等 20 位置的衍射峰和原料药部分特征衍射峰位置一致, 其余衍射峰与辅料的部分衍射峰位置一致。

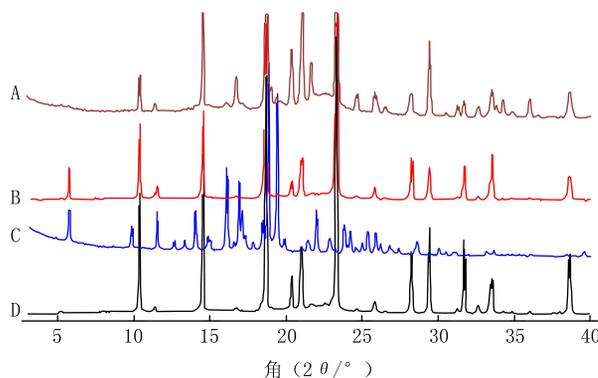


图 1 不同样品的 X-射线粉末衍射图谱

A. 热熔分散体; B. 依巴斯汀与辅料的混合物;
C. 依巴斯汀; D. 辅料混合物

3.3.2 差示扫描量热分析(DSC) 以空铝盘为参照物, 另一铝盘中放入适量样品, 扫描范围 0~250 °C, 升温速率 10.0 °C/min, 进行差示扫描量热分析。由图 2 可见, 依巴斯汀热熔分散体在 80~87 °C 之间有一小吸热峰与原料特征峰一致, 在 161~176.5 °C 之间有一尖锐的吸热峰与辅料混合物特征吸收峰一致。

X-RD 和 DSC 的分析结果提示,热熔分散体中原料药分布状态并非以分子形式均匀分散,而是可能以微小晶粒方式分散于羟丙甲纤维素形成的骨架中,且结晶部分具有与依巴斯汀原料一致的晶型。

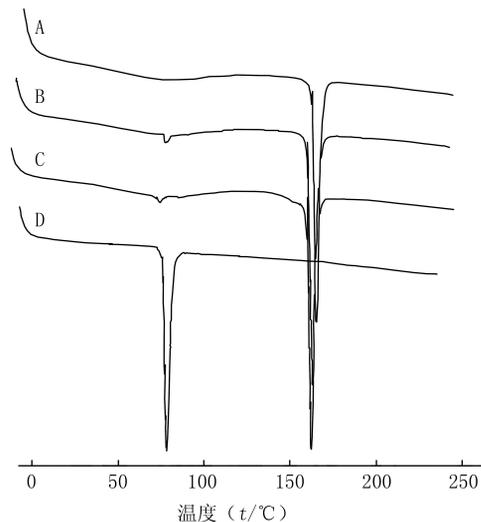


图2 不同样品的差示扫描量热分析图谱

A. 辅料混合物; B. 依巴斯汀与辅料混合物;
C. 热熔分散体; D. 依巴斯汀

3.4 崩解剂用量对溶出度的影响 分散片剂型要求快速崩解,崩解剂的种类和用量与分散片的崩解能力高度相关,且崩解能力直接影响药物溶出的快慢。本研究采用交联聚维酮和交联羧甲基纤维素钠(1:1)为联合崩解剂,选择联合崩解剂处方用量为8%、12%和16%共3个比例,以溶出度为主要指标

进行考察。检测结果显示,依巴斯汀的溶出度和分散均匀度随着联合崩解剂用量的增加呈现提高的趋势,崩解剂用量比例为16%时效果最佳(表3)。

表3 依巴斯汀分散片溶出度测定结果

崩解剂用量 (%)	溶出度(%)		分散均匀度
	15 min	30 min	
8	82.7	89.6	不合格
12	85.3	92.8	合格
16	95.4	97.1	合格

在实验中发现,交联聚维酮 Kollidon CL 会导致片面出现麻点,分析原因为交联聚维酮的极易吸湿性导致辅料颗粒吸湿膨胀形成突起,交联聚维酮 XL-10 的粒径更小,膨胀性较交联聚维酮 Kollidon CL 弱,更换后麻点消失。

3.5 依巴斯汀分散片溶出曲线 采用浆法,选择0.1 mol/L 盐酸溶液为溶出介质,转速 50 r/min,避光操作,对3批自制依巴斯汀分散片和3批依巴斯汀原研药考察溶出曲线,结果见图3。自制依巴斯汀分散片与原研依巴斯汀片在0.1 mol/L 盐酸溶液中溶出行为存在显著差异,分散片溶出速度比原研药快,30 min 药物累积溶出度比原研药高约30%。此溶出速度的差异来源于依巴斯汀分散片的快速崩解、释药的性质,符合分散片剂型的设计目的。

3.6 稳定性试验 以性状、溶出度、有关物质及含量为指标对自制依巴斯汀分散片(批号:140220)进行

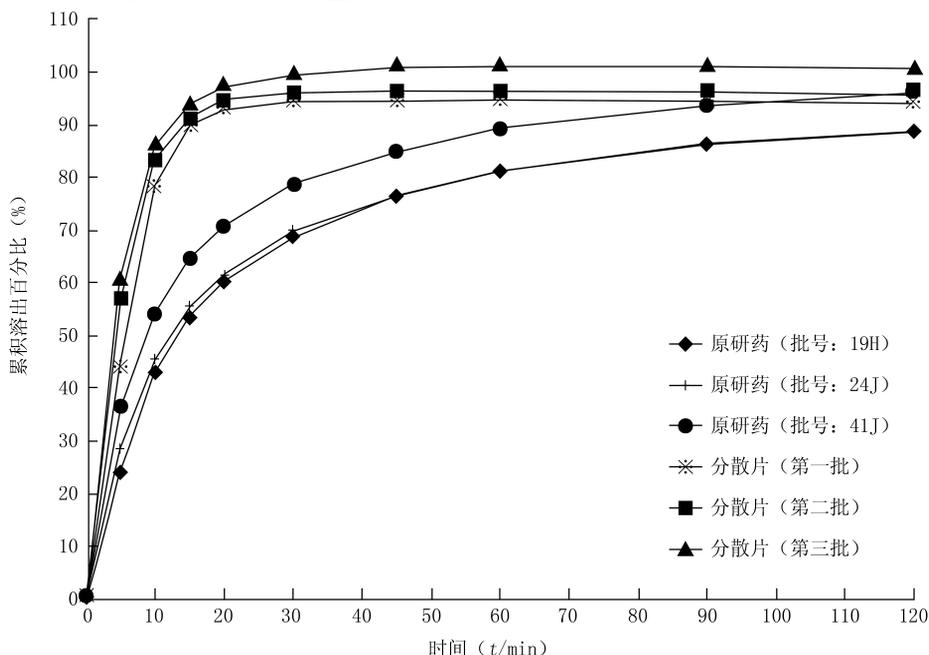


图3 自制依巴斯汀分散片和原研依巴斯汀片的溶出曲线

ty score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care [J]. *J Trauma*, 1974, 14: 187-196.

[8] Linn S. The injury severity score importance and uses [J]. *Ann Epidemiol*, 1995, 5: 440.

[9] MacKenzie EJ, Steinwachs DM, Shankar B. Classifying trauma severity based on hospital discharge diagnoses. Validation of all ICD-9 CM to AIS-85 conversion table [J]. *Med Care*, 1989, 27: 412-422.

[10] 薛富波, 王玉琨, 徐勇勇. 创伤国际疾病分类编码向 AIS 分值转换规则的研究 [J]. *中华创伤杂志*, 2003, 19: 385-388.

[11] 陈维庭. 正确掌握和使用创伤评分法 (AIS-ISS) [J]. *创伤外科杂志*, 2001, 2 (2): 81-82.

[12] 卫生部. 国卫办医发 [2015] 43 号, 关于印发抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版) 的通知 [S]. 2015-07-24.

[收稿日期] 2015-12-08 [修回日期] 2017-08-07
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 418 页)

稳定性考察。加速试验放置条件为温度 (40 ± 2) °C、相对湿度 (75 ± 5) % , 分别于第 1、2、3、6 个月末取样; 长期试验放置条件为温度 (25 ± 2) °C , 相对湿度 (60 ± 10) % , 分别于第 3、6、9、12 个月末取样。已完成的稳定性试验考察结果显示, 各项考察指标均未发生显著变化 (表 4)。

表 4 依巴斯汀分散片稳定性试验结果 (%)

时间	性状	溶出度	有关物质				含量
			杂质 A	杂质 B	其他杂质	总杂质	
加速试验							
0 个月	白色片	96.0	0.02	0	0.06	0.14	100.09
1 个月	白色片	95.1	0.02	0	0.06	0.22	100.64
2 个月	白色片	95.9	0.04	0	0.06	0.22	99.65
3 个月	白色片	94.9	0.05	0	0.09	0.40	99.80
6 个月	白色片	94.3	0.05	0	0.07	0.40	100.20
长期试验							
0 个月	白色片	96.0	0.02	0	0.06	0.14	100.09
3 个月	白色片	95.3	0.02	0	0.07	0.24	99.84
6 个月	白色片	95.7	0.03	0	0.06	0.18	100.36
9 个月	白色片	95.3	0.03	0	0.06	0.25	99.57
12 个月	白色片	94.6	0.04	0	0.06	0.31	99.82

4 讨论

固体分散体技术是口服固体制剂常用的难溶性药物增溶技术, 使用较普遍的有熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、喷雾干燥法等手段^[6]。本实验将低熔点原料熔融、分散于水溶性纤维素衍生物羟丙甲纤维素的热水中, 以此黏性混悬液作为湿法制粒的黏合剂, 制备分散片。所得依巴斯汀分散片溶出速度快, 质量可控, 稳定性良好, 制备方法可为原料药低熔点的小规格快速溶出制剂开发提供参考。

文献报道的固体分散体中原料药多为无定形, 当原料转变为无定形之后, 往往会带来制剂中原料药结晶或重新聚集等老化现象, 影响制剂溶出的稳定性。本实验中热熔分散体内依巴斯汀仍具有原料

晶型的主要特征, 从热熔分散体中羟丙甲纤维素用量对溶出并无显著性影响的结果观察, 依巴斯汀溶出度提高的主要原因可能在于通过热熔分散提高了依巴斯汀的比表面积, 与微粉化存在类似效果。羟丙甲纤维素在热熔固体分散体中的增溶作用可能是通过高分子的骨架阻滞作用, 防止在后续制备、存储过程中依巴斯汀微晶的重新聚集, 这种热熔分散的增溶方法可获得更好的制剂稳定性, 相对机械粉碎的微粉化工艺优势明显。依巴斯汀熔融后冷却所得晶型与原料晶型一致也可能与选用的原料药有关, 依巴斯汀原料晶型是热力学稳定的形态, 且原料未见多晶型的报道。通过热熔分散技术是否可以获得无定形的固体分散体, 进一步改进是否可以更大幅度地提高制剂溶出速率, 热熔分散工艺是否可在其他速释制剂开发中进行推广, 与机械微粉化比较有何优势, 将是今后进一步研究的方向。

【参考文献】

[1] 西班牙艾美罗医用药物工业有限公司. 依巴斯汀片说明书 [Z]. 2014 年版.

[2] 日医工株式会社. 依巴斯汀口腔崩解片 [P]. 特开 2008-143853. 2006-06-26.

[3] 魏振平, 胡会国, 毛世瑞, 等. 西沙比利 HPMC 固体分散体的制备及对药物体外释放促进作用 [J]. *中国药理学杂志*, 2004, 2 (6): 129-133.

[4] Tsunashima D, Yamashita K, Ogawara K, *et al.* Preparation of extended release solid dispersion formulations of tacrolimus using ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose by solvent evaporation method [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68 (3): 316-323.

[5] Jung HJ, Ahn HI, Park JY, *et al.* Improved oral absorption of tacrolimus by a solid dispersion with hypromellose and sodium lauryl sulfate [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 83 (2): 282-287.

[6] Vo CL, Park C, Lee BJ. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85 (3): 799-813.

[收稿日期] 2016-06-13 [修回日期] 2016-11-15
[本文编辑] 顾文华