

氯沙坦钾片的制备

檀巧婷, 周欣, 宋洪涛

[摘要] 目的 优化处方及考察制备、包衣工艺, 确定适合工业生产的最佳处方。方法 单因素法分别考察填充剂、崩解剂、黏合剂及包衣对氯沙坦钾片均匀分散时间的影响, 在此基础上采用正交试验设计对其处方进行进一步优化, 并对制备工艺进行试验筛选。结果 氯沙坦钾片的处方组成为: 填充剂为微晶纤维素、乳糖, 崩解剂为 5% 低取代羟丙基纤维素, 黏合剂为 5% 交联聚乙烯吡咯烷酮 K₃₀ 醇-水混合溶液, 包衣液为 15% 欧巴代。结论 制备的氯沙坦钾片, 各项指标均符合规定, 工艺稳定可靠。

[关键词] 氯沙坦钾; 单因素法; 正交试验; 优化处方

[中图分类号] R943

[文献标志码] A

[文章编号] 1008-9926(2012)01-045-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1008-9926.2012.01.12

Preparation of Losartan Potassium Tablets

TAN Qiao-ting, ZHOU Xin, SONG Hong-tao

Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China

[Abstract] **Objective** To optimize prescriptions, investigate preparation and coating technology, and to determine the best prescription for industrial production. **Methods** The single-factor method was adopted for investigating the effect of the filling agent, disintegrating agent and binding agent, and coating solution on the average dispersing time of losartan potassium tablets, followed by orthogonal experiments for further optimization. **Results** The prescription of losartan potassium tablets involved 5% L-HPC as the disintegrating agent, MCC and lactin as the filling agent, 5% PVPK₃₀ alcohol-water mixed solution as the binding agent, and 15% opadry as coating solution. **Conclusion** Each index of the prescription of losartan potassium tablets meet requirements. The technology is stable and reliable.

[Key words] losartan potassium; single-factor method; orthogonal experiment; optimized prescription

氯沙坦钾作为第一个非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂, 可选择性地拮抗血管紧张素 II 的靶点-AT₁ 受体, 避免了血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) 抑制缓激肽等物质降解而产生的副作用, 克服了 ACEI 的缺点并保存其优点, 在高血压治疗中疗效良好且副作用轻微, 为一种较理想的抗高血压药物^[1-4]。

氯沙坦钾易溶于水、乙醇, 素片置于空气中易吸潮, 造成片面麻点、片重及硬度增加、崩解时限延长等问题。本研究采用防潮型辅料进行包衣, 增加片剂稳定性, 提高片剂质量。

1 仪器与材料

1.1 仪器 UV-2501 紫外分光光度计(日本岛津制

作所); ZRS-6 型溶出仪(天津大学无线电厂); CQ-500 型超声波清洗机(上海跃进医用光学器械厂); FA1004 型电子天平(上海天平仪器厂); DHG-9145A 电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司); PHS-3C 型精密 pH 计(上海精密科学仪器有限公司); Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); TDP-5 型单冲压片机(上海天凡药机制造厂); BY-300A 型小型包衣机, YPD-200C 型片剂硬度仪; LB-2D 型崩解时限测定仪; CJY-300B 型片剂脆碎度测定仪(均为上海黄海药检仪器有限公司); 2003 型搅拌器(常州国华电器有限公司)。

1.2 材料 氯沙坦钾原料药(含量: 99.5%, 浙江华海药业有限公司, 批号: C5072-08-002); 氯沙坦钾对照品(纯度: 99.8%, 中国药品生物制品检定所); 微晶纤维素(MCC, FMC Biopolymer INC.); 乳糖(DMV International); 低取代羟丙基纤维素(L-HPC, 泰安瑞泰纤维素有限公司); 硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司); 聚乙烯吡咯烷酮

作者简介: 檀巧婷, 药师。研究方向: 药物制剂学。Tel: (0591) 22859169; E-mail: tq010@163.com

作者单位: 350025 福建福州, 南京军区福州总医院药学科

通讯作者: 宋洪涛, Tel: (0591) 22859459; E-mail: sohoto@vip.sohu.com

(PVPK₃₀, 国药集团化学试剂有限公司); 欧巴代 85G 型(上海卡乐康包衣有限公司)。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法^[5]

2.1.1 色谱条件 Agilent C₁₈ 柱(4.6 mm × 150 mm 5 μm); 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 2.5 g 磷酸氢二钠 3.0 g 加水溶解并稀释成 2000 ml, 调节 pH 至 7.0) - 乙腈(85:15) 为流动相 A, 乙腈为流动相 B 梯度洗脱, 见表 1。检测波长为 250 nm, 进样量 10 μl。

表 1 流动相梯度洗脱

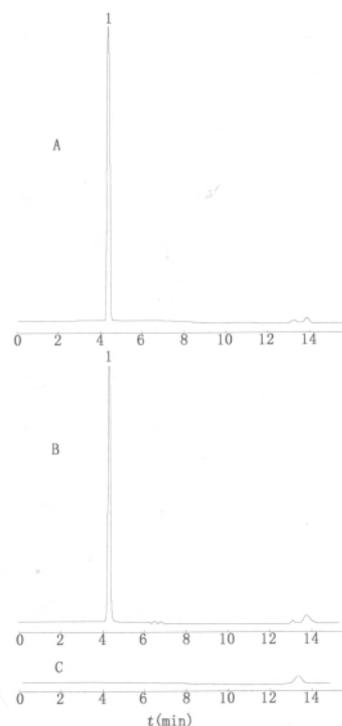
时间(min)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

2.1.2 溶液的制备 (1) 供试品溶液 取本品 20 片, 研细, 精密称取适量(约相当于氯沙坦钾 50 mg), 置 100 ml 量瓶中, 加流动相 A 适量, 超声助溶 30 min, 放至室温, 使氯沙坦钾溶解后, 用流动相 A 稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 10 ml, 置 20 ml 量瓶中, 用流动相 A 稀释至刻度, 摇匀, 即得。(2) 对照品溶液 取氯沙坦钾对照品适量, 精密称定, 用流动相 A 溶解并定量稀释成含 0.25 mg/ml 的溶液。(3) 阴性对照溶液 称取处方量的辅料量, 精密称定, 置 100 ml 量瓶中, 加流动相 A 适量, 超声 30 min, 放至室温, 溶解后, 用流动相 A 稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 10 ml, 置 20 ml 量瓶中, 用流动相 A 稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.1.3 系统性试验 取对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液。按上述色谱条件, 测定, 阴性对样品测定无干扰, 理论塔板数按氯沙坦钾峰计算大于 3000, 见图 1。

2.1.4 线性关系考察 精密称取氯沙坦钾对照品 33.31 mg, 置 25 ml 量瓶中, 加流动相 A 溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密量取 1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0 ml, 分别置 20 ml 量瓶中, 加流动相 A 稀释至刻度, 摇匀, 按 2.1.1 方法测定。以样品浓度(X) 为横坐标, 峰面积(Y) 为纵坐标, 绘制曲线。得回归方程为:

$$Y = 18\,787X + 19.218, r = 0.9998$$



A: 对照品; B: 供试品; C: 阴性对照; 1: 氯沙坦钾

图 1 HPLC 图

结果, 氯沙坦钾在 66.62 ~ 666.2 μg/ml 的浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.1.5 精密度 回收率及稳定性试验 经测定精密度的 RSD 为 0.11%, 表明本方法的精密度良好。回收率在 98.0% ~ 102.0%, RSD 为 0.007%, 说明本方法的回收率良好。样品溶液在 16 h 内稳定, 稳定性的 RSD 为 0.22%。

2.2 体外溶出度测定方法

2.2.1 溶出度测定 取本品, 照《中国药典》2010 年版(二部)附录 XD 溶出度测定第一法以水 900 ml 为溶出介质, 转速为 50 r/min, 依法操作, 于 5、10、15、20、30、45 min 取溶液 10 ml, 取点后立即补充相同体积介质, 滤过, 精密量取续滤液适量, 用水定量稀释制成约含氯沙坦钾 20 μg/ml 的溶液作为供试品溶液; 另精密称取氯沙坦钾对照品适量, 用水溶解并定量稀释制成含氯沙坦钾 20 μg/ml 的溶液。取上述两种溶液, 照《中国药典》2010 年版(二部)附录 VIC 紫外-可见分光光度法, 分别在 256 nm 的波长处测定吸光度, 计算累积释放度。

2.2.2 紫外线性关系考察 精密称取氯沙坦钾对照品 10 mg, 置 50 ml 量瓶中, 加水适量使氯沙坦钾溶解, 用水稀释至刻度, 滤过, 精密量取续滤液 0.5、1.0、2.0、5.0、8.0、10.0 ml, 分别置 50 ml 量瓶中,

用溶出介质稀释至刻度,摇匀。精密量取上述溶液各 10 ml,分别在 256 nm 的波长处测定吸光度,以样品浓度(X)为横坐标,吸光度(Y)为纵坐标,绘制曲线。得线性方程为:

$$Y = 0.02728X + 0.0039, r = 0.9999$$

结果本品在 2.0 ~ 40.0 $\mu\text{g/ml}$ 的浓度范围内与吸收度呈良好的线性关系。

2.2.3 精密度及回收率试验 经测定精密度的 RSD 为 0.06%,说明本方法的精密度良好。回收率均在 98.0% ~ 102.0%,RSD 为 0.35%,说明本方法的准确度良好。

2.3 制备工艺 将原、辅料分别过 80 目筛备用。将氯沙坦钾与填充剂及内加崩解剂等量递加,反复过 80 目筛,混合均匀,制软材,20 目筛制颗粒,60 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 2 h;18 目筛整粒,加入硬脂酸镁、外加崩解剂与干颗粒混匀,调节片重、硬度,压片,包衣即得。

2.4 处方工艺筛选 本实验采用单因素法进行填充剂、崩解剂、黏合剂种类的初步筛选,在此基础上使用正交试验对其处方进行进一步优化,并对其制备工艺及包衣工艺进行实验筛选,从而确定适合工业生产的最佳处方。

2.4.1 崩解剂种类的筛选 现常用的崩解剂有 L-HPC、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚维酮(PVPP),参考上市药科素亚的处方及文献,初步确定片重约为 150 mg,并采用不易吸潮且可压性较好的 MCC 及乳糖 1:1 各 30% 作为填充剂,0.67% 硬脂酸镁作为润滑剂,5% PVPK₃₀ 水溶液作为黏合剂,崩解剂用量皆为片重的 5%,全部内加,控制片剂硬度为 30 ~ 40 N,使用上述工艺,按表 2 处方制成 100 片,进行崩解剂种类的筛选。

表 2 崩解剂种类的筛选($n = 6$)

崩解剂	崩解时限(min)
CMS-Na	16.8 ± 0.15
L-HPC	11.6 ± 0.25
PVPP	10.2 ± 0.30

结果表明 L-HPC 及 PVPP 作为崩解剂崩解效果均较好,选用成本较低的 L-HPC 作为崩解剂。

2.4.2 崩解剂用量的筛选 在上一步处方的基础上,选用不同用量的崩解剂,见表 3。5% L-HPC 崩解效果明显优于 2%,故采用 5% L-HPC 作为崩解剂。

2.4.3 填充剂的筛选 因主药氯沙坦钾易吸潮,吸潮后会导致片剂硬度增加、崩解时限延长,选择不易吸潮的 MCC 及乳糖作为填充剂,控制片剂硬度为

表 3 崩解剂用量的筛选($\bar{x} \pm s, n = 6$)

L-HPC 用量(%)	崩解时限(min)
2	15.3 ± 0.20
5	10.6 ± 0.26

30 ~ 40 N,使用上述工艺,按表 4 处方制成 100 片,以片剂的外观、崩解时限为指标,对上述两种填充剂进行筛选。

表 4 填充剂的筛选($n = 6$)

原辅料组成	辅料用量(g/100片)		
	处方 1	处方 2	处方 3
MCC	9.0	3.0	0
乳糖	0	6.0	9.0
崩解时限(min)	16.1 ± 0.25	10.8 ± 0.32	...
外观光洁度	表面粗糙	表面光滑	表面光滑

结果表明,选用乳糖作稀释剂,外观光洁度好,片剂硬度高,但颗粒密度过大,调节片重为 150 g 左右时,硬度超出打片机范围,无法压片;采用 MCC 作稀释剂,压实性较好,片剂外观粗糙,片型较厚。处方 2 可压性、片面、硬度以及崩解时限均比处方 1、3 好,故选处方 2 进行进一步的筛选。

2.4.4 润湿剂(黏合剂)的筛选 因氯沙坦钾遇水后易形成黏稠溶液,干燥后结成薄壳影响片剂的崩解及溶出度,故对其黏合剂(润湿剂)进行考察,分别采用 PVPK₃₀ 5% 水溶液、醇溶液、醇-水混合溶液(1:1)、2% HPMC 水溶液、10% 淀粉浆作为黏合剂,采用 MCC 及乳糖各 30% 作为填充剂,0.67% 硬脂酸镁作为润滑剂,5% L-HPC 作为崩解剂,全部内加,控制片剂硬度为 30 ~ 40 N,使用上述工艺,以均匀分散时间为指标进行筛选,见表 5。

表 5 黏合剂的筛选($n = 6$)

黏合剂种类	崩解时限(min)
5% PVPK ₃₀ 水溶液	11.8 ± 0.31
5% PVPK ₃₀ 醇溶液	6.8 ± 0.15
5% PVPK ₃₀ 醇-水混合溶液(1:1)	6.2 ± 0.21
2% HPMC 水溶液	8.3 ± 0.26
10% 淀粉浆	8.7 ± 0.26

结果表明,5% PVPK₃₀ 水溶液、2% HPMC 水溶液、10% 淀粉浆作为黏合剂时,崩解时限均较大,5% PVPK₃₀ 醇溶液崩解时限较小,但醇溶液易挥发,不适用于工业化大生产,故采用 5% PVPK₃₀ 醇-水混合溶液进行黏合剂的进一步筛选。

2.4.5 正交试验筛选处方 经过筛选,初步确定处方填充剂为 MCC 及乳糖;崩解剂为 L-HPC;黏合剂为 5% PVPK₃₀ 醇-水混合溶液;润滑剂为硬脂酸镁。在此基础上使用正交设计,对方中 MCC 及乳糖比例、黏合剂的醇溶液比例以及崩解剂内外加比例进行进一步筛选见表 6。

根据因素水平表,选取 L₉(3⁴) 表安排正交试验设计,按正交设计表调配处方,选取崩解时限为考察指标,不考虑交互作用,试验结果详见表 7~9。

表 6 氯沙坦钾片正交试验因素水平表

水平	因素		
	填充剂	黏合剂(5% PVPK ₃₀)	崩解剂(5% L-HPC)
	(A)	(B)	(C)
1	MCC: 40% 乳糖: 20%	25% 醇溶液	内加: 3% 外加: 2%
2	MCC: 30% 乳糖: 30%	50% 醇溶液	内加: 2% 外加: 3%
3	MCC: 20% 乳糖: 40%	75% 醇溶液	内加: 4% 外加: 1%

表 7 正交设计的处方及结果

序号	A	B	C	崩解时限(min)
1	A1	B1	C1	12.5
2	A1	B2	C2	11.3
3	A1	B3	C3	13.0
4	A2	B1	C2	10.4
5	A2	B2	C3	10.1
6	A2	B3	C1	8.3
7	A3	B1	C3	10.2
8	A3	B2	C1	6.3
9	A3	B3	C2	7.6
X ₁	12.267	11.033	9.033	
X ₂	9.600	9.233	9.767	
X ₃	8.033	9.633	11.100	
R	4.234	1.800	2.067	

表 8 方差分析

因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值	P
填充剂	27.487	2	584.830	19.000	<0.05
黏合剂	5.360	2	114.043	19.000	<0.05
崩解剂	6.587	2	140.149	19.000	<0.05
误差	0.05	2			

表 9 包衣工艺的研究(n = 6)

包衣液浓度(%)	包衣时间(min)	崩解时限(min)	外观
10	40~60	9.5 ± 0.26	较平滑
15	28~32	9.0 ± 0.21	较平滑
20	18~23	8.8 ± 0.31	少量麻点

综合以上结果,优选出最佳工艺条件 A₃B₂C₁, 即填充剂、黏合剂、崩解剂的用量对方有显著性影响,并且填充剂 > 崩解剂 > 黏合剂,确定处方工艺如下(100 片):取氯沙坦钾 5.0 g,乳糖 6.0 g, MCC 3.0 g, L-HPC 0.75 g,硬脂酸镁 0.1 g,分别过 80 目筛备用。将氯沙坦钾与 MCC、乳糖及 0.45 g L-HPC 等量递加,反复过 80 目筛,混合均匀,制软材 20 目筛制颗粒,60℃ 干燥 2 h; 18 目筛整粒,加入硬脂酸镁、0.30 g L-HPC 与干颗粒混匀,调节片重、硬度,压片,即得素片。

2.4.6 薄膜包衣层的确定 本制剂采用防潮胃溶型欧巴代进行包衣,加热温度 80℃,转速为 50 r/min,增重 2%~3%,对其包衣工艺进行考察,确定最理想的包衣处方,见图 1。

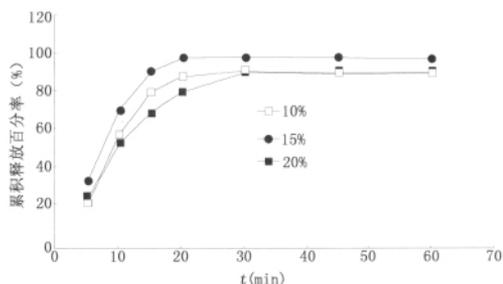


图 1 不同浓度包衣液的氯沙坦钾片溶出(n = 6)

由图 1 可见,随包衣液浓度增加,包衣时间减少,因本片剂吸水后硬度增加,浓度较大的处方对硬度及崩解时限等影响较小;但包衣液浓度过大时,溶液粘度增加,雾化效果变差,片面易出现麻点。故选用 15% 欧巴代进行包衣。

2.4.7 工艺验证 经单因素考察及正交设计得到优化处方,使用该处方平行制作 3 批,进行重复性的考察。

处方(素片):氯沙坦钾 50 g;乳糖 60 g; MCC30 g; L-HPC4.5 g 内加,3.0 g 外加;5% PVPK₃₀ 醇-水(1:1)混合溶液适量;硬脂酸镁 1.0 g;制成 1000 片。

包衣液:85G 型欧巴代 15% 水溶液适量。

(下转 51 页)

试样处理后即测。

[参考文献]

[1] 肖若蕾, 陈莉. 茜草双酯的 β -环糊精包合物[J]. 解放军药学报, 2007, 23(4): 286-289
 [2] 谭才宏, 蔡金龙. 茜草双酯片含量的比色测定法[J]. 镇江医学院学报, 1996, 6(1): 79-80
 [3] 中国药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准[S]. WS1-

XG-2002

[4] 陈莉, 肖若蕾, 张玉霖, 等. 荧光法测定茜草双酯固体分散体中茜草双酯的含量[J]. 中国药师, 2009, 12(2): 185-187
 [5] 陈莉, 肖若蕾, 张玉霖, 等. 高效液相色谱法测定茜草双酯固体分散体中茜草双酯的含量[J]. 解放军药学报, 2009, 25(2): 174-176

(收稿日期: 2011-07-15; 修回日期: 2011-08-05)

(本文编辑 梁爱君)

(上接 48 页)

平行制得 3 批(批号: 080417、080506、080507), 经检查含量及溶出度均符合规定, 该工艺稳定可靠, 重复性好。

市售氯沙坦钾片(科素亚)及自制氯沙坦钾片(批号: 080417、080506、080507) 3 批样品的溶出曲线见图 2。

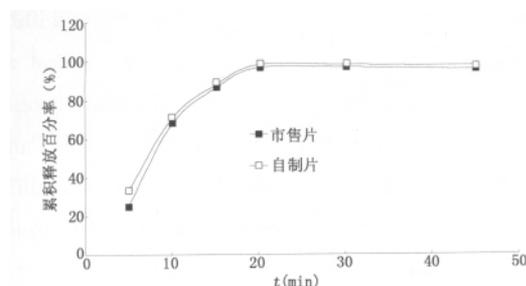


图 2 自制片与市售片溶出曲线比较(n =6)

由图 2 可见, 自制片与市售片的样品溶出曲线基本一致, 由测定结果可以看出 3 批样品的溶出度均大于标示量的 95% 符合要求。

3 讨论

因氯沙坦钾遇水后形成黏稠溶液, 干燥后形成薄壳, 硬度增加, 故黏合剂的加入量对其崩解情况及溶出情况影响很大。

因本实验使用 50% 乙醇溶液作为黏合剂, 当室温高于 25℃ 时, 制粒过程中乙醇挥发很快, 加入黏合剂后需快速拌匀并过筛制粒, 若放置时间过长, 则制粒效果变差。

氯沙坦钾原料药易吸潮, 颗粒烘干后应立即压

片, 否则颗粒在潮湿环境下易吸潮, 难以压片。此时再次烘干颗粒, 压得片剂的崩解时限较首次干燥颗粒压得片剂延长。同理, 其素片极易吸潮, 吸湿后硬度增加, 崩解时限延长, 素片包衣前需妥善保存于干燥避光处, 防止变质。

本文用防潮型包衣材料进行包衣, 得到的氯沙坦钾片不易吸潮, 解决了因吸湿造成的片面麻点、片剂硬度增加、崩解时限延长等问题。

对于薄膜衣片要求控制一个较为适宜的压片压力。随着硬度的增加, 崩解时间延长, 若压片压力太小, 在包衣过程中易破碎。本实验主要考察压力对崩解时限及脆碎度的影响, 结果确定压片压力为 30 ~ 40 N 时效果最佳。

[参考文献]

[1] 梁慧, 陈还珍, 刘锦秀, 等. 氯沙坦钾对糖尿病肾病大鼠主动脉内皮舒张功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(4): 451-453
 [2] 段继豪, 瞿亚东, 万会丽. 氯沙坦钾联合依那普利治疗原发性高血压的疗效及对肾功能的保护作用[J]. 右江医学, 2009, 37(6): 669-670
 [3] 陈凡, 颜宇波, 杨天伦, 等. 氯沙坦和曲尼司特抗高血压大鼠心肌纤维化的对比观察[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(7): 1001-1005
 [4] 卢小容, 周进辉. 氯沙坦钾/氢氯噻嗪复方片治疗中度原发性高血压的疗效及其对左室重构的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(11): 948-949
 [5] 国家药品标准 WS1-(X-144)-2003Z[S]. 2003. 37-149

(收稿日期: 2010-12-16; 修回日期: 2011-03-15)

(本文编辑 梁爱君)