

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2024. 03. 006

· 论 著 ·

盐酸左西替利嗪冻干口崩片的制备

邱旻¹, 吴雪纯¹, 孙常胜¹, 吴婧楠¹, 蒋巧萍¹, 宇泉霖¹, 宋嘉佳¹, 武阳洋², 张欣悦², 孙腾跃², 蔡程科¹, 王洪飞²
(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 2. 北京量子高科制药科技有限公司, 北京 102200)

[摘要] 目的: 设计盐酸左西替利嗪冻干口崩片的制备工艺并评价成品质量。方法: 采用冷冻干燥法制备盐酸左西替利嗪冻干口崩片, 以成品外观、崩解时限、口感口味等为指标对口崩片质量进行单因素考察, 并通过正交试验优化处方。结果: 口崩片最优处方: 盐酸左西替利嗪- β -环糊精包合物每片 11.25 mg、甘氨酸每片 10 mg、普鲁兰多糖每片 8 mg、三氯蔗糖每片 0.5 mg、白桃香精每片 1.5 μ L; 最终制备得到外观优美、崩解迅速、口味良好的盐酸左西替利嗪冻干口崩片。结论: 盐酸左西替利嗪冻干口崩片制备工艺稳定可靠, 可用于大规模生产。

[关键词] 盐酸左西替利嗪; 冷冻干燥; 口腔崩解片; 制备工艺

[中图分类号] R917

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)03-0023-05

Preparation of Leoxitirizine Hydrochloride Lyophilized Orally Disintegrating Tablets

Qiu Yi¹, Wu Xuechun¹, Sun Changsheng¹, Wu Jingnan¹, Jiang Qiaoping¹, Yu Quanlin¹, Song Jiajia¹, Wu Yangyang², Zhang Xinyue², Sun Tengyue², Cai Chengke¹, Wang Hongfei² (1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 2. Beijing Quantum Hi-Tech Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 102200, China)

[Abstract] Objective: To design the preparation technology of leoxitirizine hydrochloride lyophilized orally disintegrating tablets by freeze drying method and evaluate its quality. Methods: Levocetirizine hydrochloride lyophilized orally disintegrating tablets were prepared by freeze-drying method. The appearance, disintegration time and taste of the finished products were investigated by single factor, and the prescription was optimized by orthogonal experiment. Results: The optimal prescription of leoxitirizine hydrochloride orally disintegrating tablets were levocetirizine- β -cyclodextrin inclusion complex 11.25 mg per tablet, glycine 10 mg per tablet, pullulan 8 mg per tablet, sucralose 0.5 mg per tablet, white peach flavor 1.5 μ L per tablet. Leoxitirizine hydrochloride lyophilized orally disintegrating tablets with beautiful appearance, quick disintegration in the mouth and good taste were prepared. Conclusion: The preparation process of leoxitirizine hydrochloride lyophilized orally disintegrating tablets is stable and reliable, which can be used for large-scale production.

[Keywords] leoxitirizine hydrochloride; freeze drying; orally disintegrating tablets; preparation technology

盐酸左西替利嗪 2001 年由比利时 UCB 公司首先于德国上市, 随后又在英国上市, 2005 年在法国上市^[1]。该药是一种选择性组胺 H₁ 受体拮抗剂^[2], 临床上广泛用于慢性荨麻疹^[3]、皮炎湿疹^[4]、变应性鼻炎^[5]等。通过国家药品监督管理局(NMPA)官网查询盐酸左西替利嗪的相关信息, 发现共有 37 条相关信息, 其中已上市的原料药厂家 6 家, 片剂 12 家, 颗粒剂 1 家, 胶囊剂 1 家, 分散片 1 家, 口服溶液剂 12 家, 口服滴剂 4 家, 而相关药品说明书提示适用人群多为成人及 ≥ 12 岁儿童, < 12 岁儿童多限于使用口服溶液。但口服溶液同样存在剂量不准确、稳定性差等缺点^[6], 而片剂在服用过程中可能造成患儿吞咽困难及损伤^[7]。因此, 本研究拟采用冷冻干燥技术制备一款适用于儿童的盐酸左西替利嗪冻干口崩片。口崩片采用冷冻干燥技术制备, 成品具有疏松多孔的骨架结构, 无需水送服仅凭唾液便可在口腔中快

速崩解, 成功解决了儿童吞药困难的问题^[8-9]。此外, 盐酸左西替利嗪味苦, 仅通过添加甜味剂不足以完全掩盖, 因此本研究先采用 β -环糊精包合的方式改善药物味苦涩的缺点, 然后再与其他矫味剂复配达到完全掩盖苦味的效果, 最终制备一款适宜儿童服用的口味良好的盐酸左西替利嗪冻干口崩片。

1 试药与仪器

盐酸左西替利嗪(重庆华邦胜凯制药有限公司, 批号 LEV0-20200302); β -环糊精(九典宏阳制药, 批号 TF533220201); 普鲁兰多糖(日本林原株式会社, 批号 1E2312); 甘氨酸(湖北省八峰药化股份有限公司, 批号 202103121); 明胶(甘肃阿敏生物清真明胶有限公司); 壳聚糖(湖南新绿方药业有限公司, 批号 21121804); 阿拉伯胶(湖北葛店人福药用辅料有限责

作者简介: 邱旻(1999.06-), 女, 硕士, 主要从事中药新药研发工作, E-mail: 321358910@qq.com。

通信作者: 蔡程科(1971.04-), 男, 博士, 教授, 主要从事中药新剂型与新制剂研究, E-mail: cck98@126.com;

王洪飞(1963.05-), 男, 博士, 主要从事药物速释制剂的研发与产业化研究, E-mail: bjwhf@vip.sina.com。

任公司,批号 F202C200901);泊洛沙姆(BASF Corporation,批号 GNF06521B);羟丙甲纤维素(上海卡乐康包衣技术有限公司,批号 PDR510625);甘露醇(石家庄华旭药业有限责任公司,批号 2207025);海藻糖(山东天力药业有限公司,批号 322106011);山梨醇(罗盖特,批号 F782G);乳糖(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号 200801);三氯蔗糖(江西阿尔法高科药业有限公司,批号 20210301);白桃味香精(郑州天之宁生物科技有限公司,批号 HNT-1119)。

高剪切混合乳化机(上海威宇机电制造有限公司,ME100LX);真空冷冻干燥机(北京速原真空技术有限公司,LZ-0.4 m³);超低温冰箱(北京天地精仪有限公司,H-86-150-WA);电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司,E612-L);Supra55 场发射扫描电子显微镜(德国 Carl Zeiss Jena 公司);铝塑泡罩包装机(北京制药机械设备厂,DPP170);磁力搅拌器(IKA@RT10);Waters 2695 高效液相色谱仪。

2 方法与结果

2.1 盐酸左西替利嗪冻干口崩片的制备

2.1.1 包合物的制备 称取 10 g 的 β -环糊精于小烧杯中,并加入转子,加适量蒸馏水于 60 ℃ 磁力搅拌上搅拌使 β -环糊精达饱和,并按盐酸左西替利嗪和 β -环糊精质量比为 1:8 的比例加入 1.25 g 盐酸左西替利嗪,继续搅拌 1 h 后将溶液置于冷冻干燥机中干燥,出箱研细即得。

2.1.2 称量及配液 按照处方称取包合物及其他辅料置于剪切杯中,干混,后加入纯水定量至 40 g,用玻璃棒搅拌 30 s,后使用高剪切混合乳化机以 2 500 r/min 剪切 5 min,使溶液混合均匀。

2.1.3 灌装及速冻 使用电子移液枪,以每片 0.4 mL 的规格取混合均匀的药液分装于泡罩中,并置于 -60 ℃ 冰箱中预冻 30 min 以上。

2.1.4 冻干及密封 通过前期摸索确定冻干曲线,-30 ℃ 进箱,保持 10 min;抽真空使箱内真空度维持在 200 μ bar 以下,以 1 ℃/min 的升温速率由 -30 ℃ 升温至 -25 ℃,维持 60 min;以 1 ℃/min 的升温速率由 -25 ℃ 升温至 -15 ℃,维持 60 min;以 1 ℃/min 的升温速率由 -15 ℃ 升温至 -5 ℃,维持 60 min;以 1 ℃/min 的升温速率由 -5 ℃ 升温至 -1 ℃,维持 60 min;以 1 ℃/min 的升温速率由 -1 ℃ 升温至 10 ℃,维持 30 min;以 1 ℃/min 的升温速率由 10 ℃ 升温至 25 ℃,维持 60 min。冻干曲线总时长 395 min,按照所示曲线进行冷冻干燥,压力升高试验合格即可出箱,并使用铝塑泡罩包装机对口崩片进行密封。

2.2 盐酸左西替利嗪冻干口崩片的质量评价标准

分别对口崩片的外观、崩解时限、口感口味等进行评分,以多个标准的总分作为最终评价指标,并借助扫描电镜对口崩片的微观结构进行观察,确定口崩片的最优处方。

2.2.1 外观 由评测人员从铝窝中取出口崩片,在光线明亮处直接进行观察,每个指标分为 5 个等级,分数为 1~5 分,评价指标:(1)颜色,观察片剂颜色是否一致,是否有晕圈,分界是否规则;(2)饱满度,观察片剂中心鼓起程度,中心与边缘的平齐程度;(3)突起程度,观察片剂是否有冒尖现象,是否影响覆膜;(4)完整性,观察片剂是否粘壁;(5)光洁度,观察片剂表面是否光滑平整,有无麻点;(6)裂边程度,观察片剂表面有无裂纹;(7)底融,观察片剂底部是否融化;(8)芯融,观察片剂中心是否颜色一致,是否融化。

2.2.2 崩解时间 取口崩片投入直径为 10 cm、装有 40 mL 蒸馏水[(37 $\pm$ 2)℃]的培养皿中,用秒表记录口崩片从接触水到完全崩解的时间,按崩解时间长短分为 5 个等级,分数为 1~5 分。

2.2.3 口感 测评人员取出口崩片置于舌上相同部位(舌中部),不要咀嚼,不要用水送服,直至口崩片完全崩解后将口腔内全部悬浮物吐出,根据口中的砂砾感进行评分,分为 5 个等级,分数为 1~5 分。

2.2.4 口味 操作同口感评价一致,根据异味、苦度、刺激性及甜度进行评分,分为 5 个等级,分数为 1~5 分。

2.2.5 微观结构 通过冷冻干燥法制备的口崩片结构疏松,纵切面形成孔道结构,可通过扫描电镜进行观察。

2.3 处方筛选

2.3.1 骨架剂种类筛选 骨架剂用以支撑口崩片疏松多孔的骨架结构,并使片剂保持一定的硬度。本实验固定包合物每片 11.25 mg,骨架剂每片 10 mg,粘合剂固定普鲁兰多糖,用量为每片 8 mg,以外观及崩解时限为指标,对常见的骨架剂麦芽糊精、甘露醇、甘氨酸、海藻糖、山梨醇、乳糖进行考察。对外观进行观察,发现麦芽糊精组片剂整体半透明,易脱片,质地较软;甘露醇组片剂边缘半透明,质地较软;甘氨酸组片剂无裂边,轻微裂片,颜色均一,表面鼓起,质地较软;海藻糖组片剂塌陷,缩片严重;山梨醇组片剂完全塌陷,缩片严重紧沾铝窝,无法取出;乳糖组片剂表面粗糙,缩片严重,易脱片;但使用不同骨架剂的口崩片均能快速崩解,根据总分最终确定骨架剂为甘氨酸,且通过观察切面的微观结构,发现甘氨酸的孔道结构排列较为规则,适合做口崩片的骨架剂。骨架剂种类筛选见表 1,外观见图 1,切面微观结构见图 2。

表 1 骨架剂种类筛选

序号	骨架剂	外观评分	崩解时限评分	总分
1	麦芽糊精	38	5	43
2	甘露醇	34	5	39
3	甘氨酸	39	5	44
4	海藻糖	36	5	41
5	山梨醇	32	5	37
6	乳糖	31	5	36

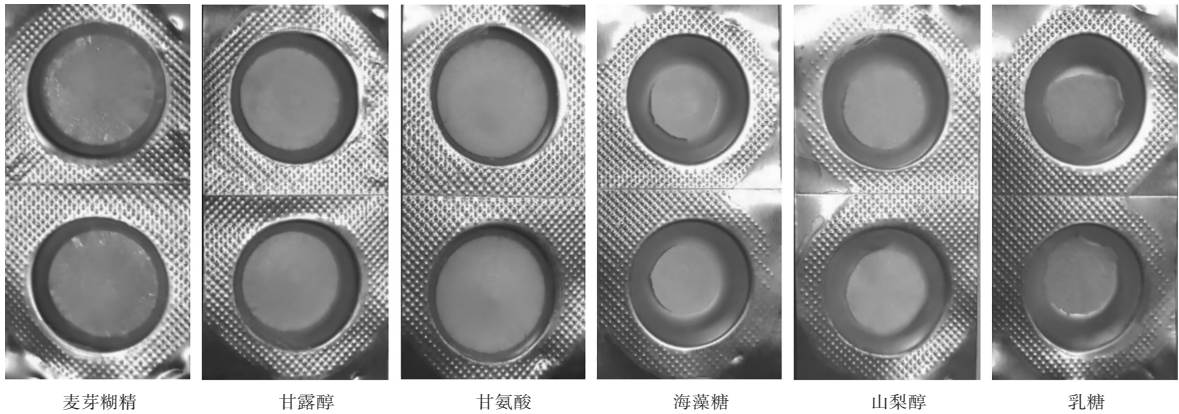


图 1 不同骨架剂口崩片外观

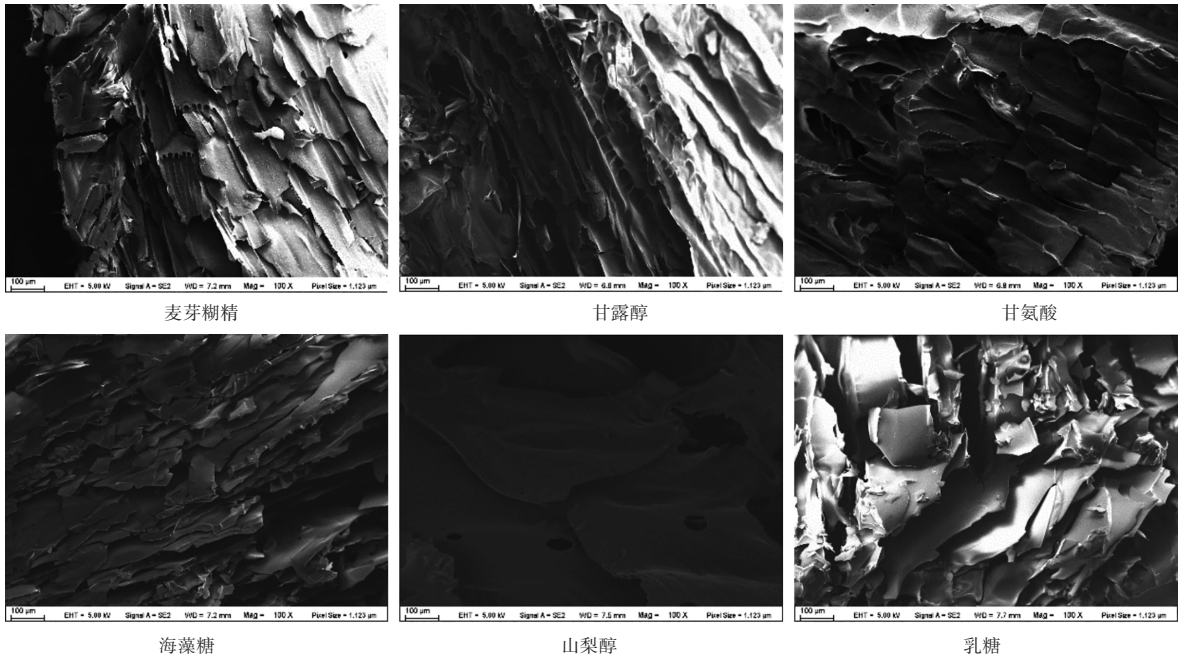


图 2 不同骨架剂口崩片切面微观结构(×100)

2.3.2 粘合剂种类筛选 单独使用骨架剂制备的口崩片,易出现裂片和碎片情况,因此常与粘合剂联合使用。本实验固定包合物每片 11.25 mg,根据骨架剂种类筛选确定骨架剂为甘氨酸,用量每片 10 mg,以外观、崩解时限为指标,对常见的粘合剂普鲁兰多糖、明胶、壳聚糖、阿拉伯胶、泊洛沙姆、羟丙甲纤维素进行考察,固定粘合剂用量为每片 8 mg。对外观进行观察,发现普鲁兰多糖组颜色均一,片型较饱满;明胶组表面存在细小颗粒,粘壁严重,无法完整取出;壳聚糖组有冒尖,影响覆膜,且存在裂边,而且在制备过程中发现壳聚糖难溶,易造成灌装不均匀;阿拉伯胶组缩片,且裂片严重;泊洛沙姆组缩片严重,且裂片,碰之即碎,无法完整取出铝窝;羟丙甲纤维素组有冒尖,影响覆膜,片面凹陷;而使用不同粘合剂的口崩片除羟丙甲纤维素组均能在 10 s 内快速崩解,根据总分确定普鲁兰多糖为粘合剂,并通过观察切面的微观结构,发现普鲁兰多糖组孔道结构排列较为规则,适合作为口崩片的粘合剂。粘合剂种类筛选见表 2,外观见图 3,切面微观结构见图 4。

表 2 粘合剂种类筛选				分
序号	粘合剂	外观评分	崩解时限评分	总分
1	普鲁兰多糖	39	5	44
2	明胶	38	5	43
3	壳聚糖	37	5	42
4	阿拉伯胶	38	5	43
5	泊洛沙姆	31	5	36
6	羟丙甲纤维素	35	4	39

2.3.3 正交试验优化处方 根据课题组前期关于矫味剂的选择,以口感口味为评价指标,最终选择三氯蔗糖作为甜味剂,并通过添加白桃味香精增添风味,且前期已经通过单因素考察确定各辅料用量。现准备通过正交试验优化最终处方,并以口崩片的外观、崩解时限、口感、口味为评价指标,取总分最高者为最优处方。通过直观分析可知,对片剂质量影响程度大小为 A>B>C>D,最终确定最佳处方为 A2B2C3D1,即普鲁兰多糖每片

8 mg、甘氨酸每片 10 mg、三氯蔗糖每片 0.5 mg、白桃香精每片 1.5 μL 。以此处方制备 3 批样品,成品均外观优美、崩解迅速、口味良好,且从电镜图中也可以看到口崩

片的孔道结构排列规则,说明此处方设计合理。成品外观见图 5,成品切面微观结构见图 6,正交试验因素水平表见表 3,正交试验结果见表 4。

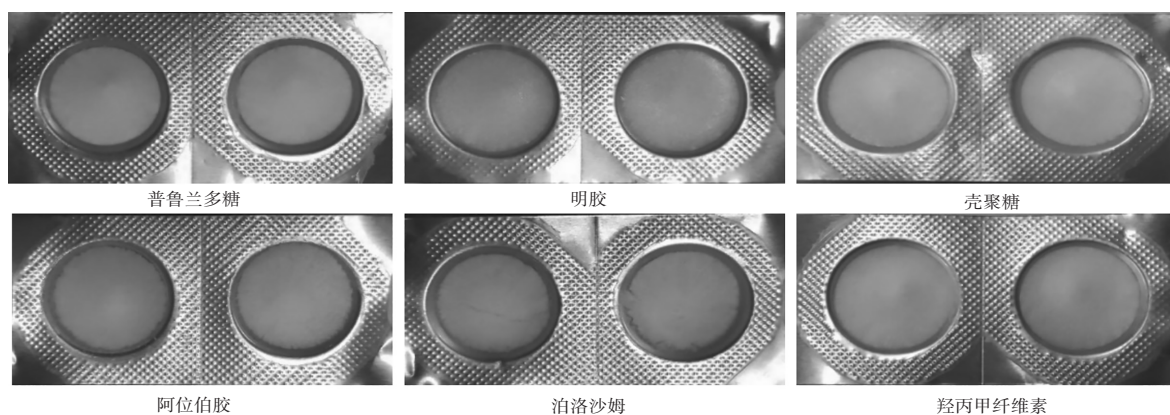


图 3 不同粘合剂口崩片外观

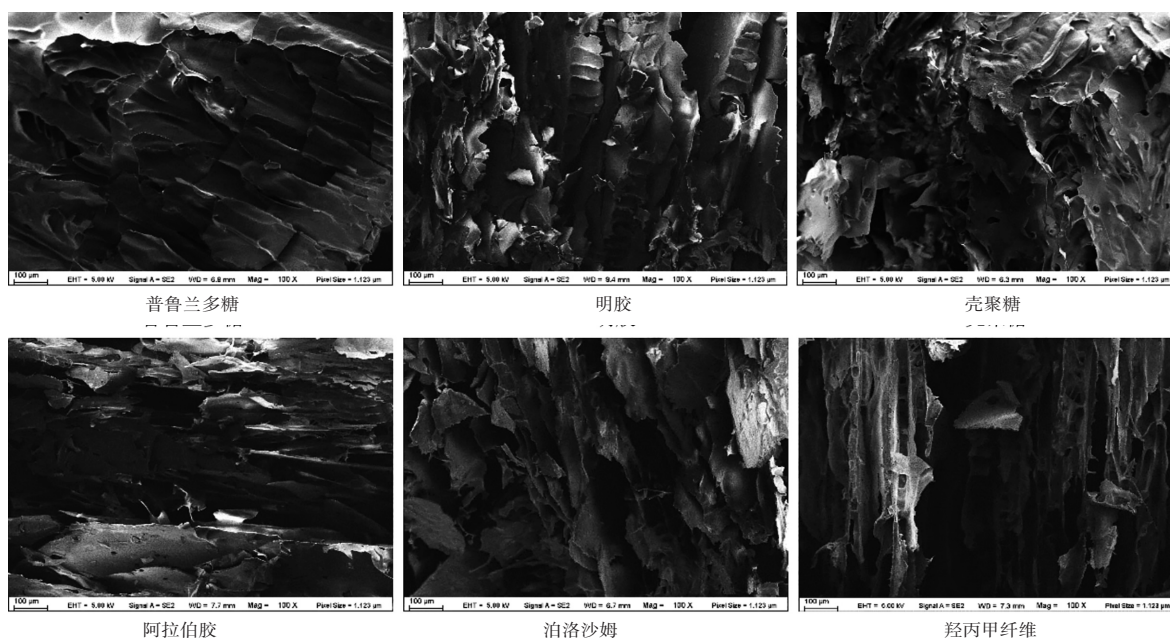


图 4 不同粘合剂口崩片切面微观结构($\times 100$)

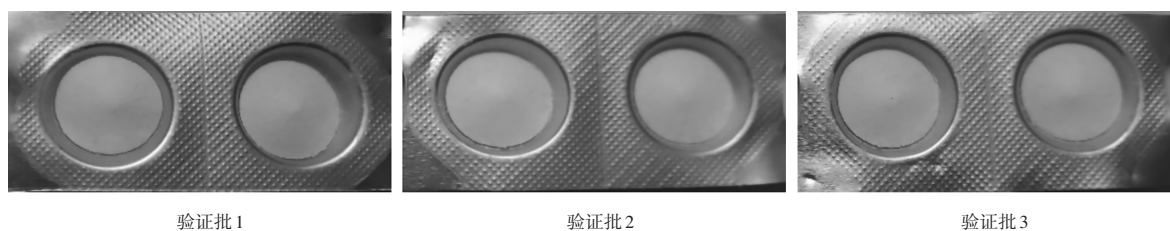


图 5 成品外观

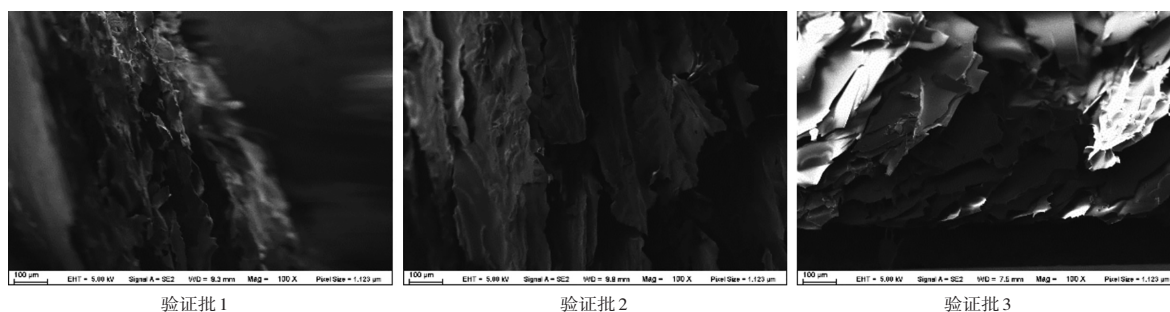


图 6 成品切面微观结构($\times 100$)

表 3 正交试验因素水平

水平	普鲁兰多糖 (A)/mg	甘氨酸 (B)/mg	三氯蔗糖 (C)/mg	白桃香精 (D)/μL
1	7	9	0.3	1.5
2	8	10	0.4	2
3	9	11	0.5	2.5

表 4 正交试验结果

试验号	A	B	C	D	综合得分/分
1	1	1	1	1	46
2	1	2	2	2	48
3	1	3	3	3	49
4	2	1	2	3	49
5	2	2	3	1	51
6	2	3	1	2	49
7	3	1	3	2	46
8	3	2	1	3	47
9	3	3	2	1	48
$\bar{K}_1$	47.7	47.0	47.3	48.3	—
$\bar{K}_2$	49.7	48.7	48.3	47.7	—
$\bar{K}_3$	47.0	48.7	48.7	48.3	—
R	2.7	1.7	1.4	0.6	—

2.4 体外溶出度测定

参照美国药典 USP-NF2021 关于盐酸左西替利嗪片的记载,以《中国药典》2020 版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法项下的第二法浆法对自制盐酸左西替利嗪口崩片进行测定,溶出温度为 37℃,以水为溶出介质,溶出介质体积为 900 mL,转速为 50 r/min,取样时间为 30 min,采用高效液相色谱法进行测定,色谱条件色谱柱:Kromasil C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相:0.1 mol/L 磷酸二氢钾溶液(用磷酸调 pH 至 3.7)-乙腈(65:35),检测波长 230 nm,进样量 20 μL,柱温 25℃,流速 1 mL/min,该条件测得 30 min 溶出度超过 80%,符合美国药典规定。

3 讨论

儿童作为一种特殊的用药人群,目前缺乏儿童专用药品已经成为全世界范围内的共性问题^[10]。而变态反应性疾病作为全球常见的儿科疾病之一,其发病率也在逐年升高,在全球范围内已影响到约 25% 儿童的健康与生活^[11]。治疗变态反应性疾病的药物主要有皮质类固醇激素、抗组胺药物^[10]、抗白三烯药物^[12]、抗细胞因子药物^[13]、神经肽类药物等。其中抗组胺 H₁ 受体药物在治疗儿童过敏性疾病、缓解临床症状方面效果确切,且安全性较高。盐酸左西替利嗪作为第二代抗组胺药,已被 FDA 批准用于儿童。对于儿童用药来说,需要解决的一大问题就是儿童的用药依从性。儿童用药期间,经常出现拒药、呛药的情况。而本研究采用包合技术及添加矫味剂的方式改善药物口味,减少儿童拒药情况的出现。同时采用冷冻干燥法制备的口崩片,能在口腔中迅速崩解,而本研究制备的口崩片在口腔中甚至 10 s 内便能崩解,解决了儿童呛药的问题。

在实验过程中,以口崩片的外观、崩解时限、口感、口味等为指标,通过单因素实验确定辅料种类及用量,

后通过正交试验优化最终处方,确定最优处方为盐酸左西替利嗪-β-环糊精包合物每片 11.25 mg、普鲁兰多糖每片 8 mg、甘氨酸每片 10 mg、三氯蔗糖每片 0.5 mg、白桃香精每片 1.5 μL,应用该处方可以制备得到颜色均一、饱满、无裂边、裂片、无芯融、底融、口感口味良好、在口腔中迅速崩解的盐酸左西替利嗪冻干口崩片。

既往也有相关研究对左西替利嗪口崩片的制备进行了研究。与陈美丽等^[14]采用的直接压片法相比,本研究采用冷冻干燥法进行制备,可以使口崩片在口腔中崩解更迅速,不易“呛药”,适用于儿童;与赵伟等^[15]采用 β-环糊精进行掩味相比,本研究在 β-环糊精包合的基础上,再加入甜味剂三氯蔗糖及香精对口味进行优化,使儿童更能接受;另本研究采用的冷冻干燥法适用于制备儿童剂型,受众更明确。因此,本研究设计的工艺制备的盐酸左西替利嗪冻干口崩片更加适用于儿童,且制备工艺稳定可靠,可用于大规模生产。

参考文献:

[1] 王伟姣, 胡高云, 李昌亮. 反相高效液相色谱法测定盐酸左西替利嗪片的含量[J]. 中南药学, 2014, 12(9): 906-908.

[2] 苏霞. 盐酸左西替利嗪分散片治疗急性荨麻疹患者的短期疗效探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A2): 155-157.

[3] 邢艳玲. 盐酸左西替利嗪分散片对慢性荨麻疹患者的疗效评价[J]. 医学信息, 2022, 35(14): 125-127.

[4] 何文强. 盐酸左西替利嗪片联合复方甘草酸苷片治疗皮炎湿疹的临床效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(8): 151-153.

[5] 方国兴, 李忠, 苏婵, 等. 布拉酵母菌联合盐酸左西替利嗪治疗小儿变应性鼻炎的疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(21): 1649-1652.

[6] 王晓玲, 钟武. 新型口腔崩解用冻干片剂的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(4): 632-638.

[7] 牛振喜, 邢亚兵, 马姝丽. 儿童用药依从性及其影响因素分析[J]. 儿科药理学杂志, 2022, 28(1): 31-34.

[8] 李聘, 檀丽萍, 吴茜, 等. 冻干型口崩片的研究进展[J]. 中国药师, 2020, 23(11): 2253-2257.

[9] 吴茜, 李红鑫, 李聘, 等. 地龙提取物冻干口崩片的制备工艺研究[J]. 中南药学, 2021, 19(3): 426-430.

[10] 中华医学会变态反应学分会儿童过敏和哮喘学组, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 抗组胺 H₁ 受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(3): 161-170.

[11] ASHER M I, STEWART A W, WONG G, et al. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [J]. Allergologia et immunopathologia, 2012, 40(5): 267-274.

[12] 潘明鸣, 许小毛. 白三烯与变态反应性疾病的研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(1): 27-30.

[13] 纪小艺, 吴敏, 马碧涛, 等. Tourette 综合征免疫病因学研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(34): 6794-6796.

[14] 陈美丽, 曹淑忠, 邵长健. 盐酸左西替利嗪口崩片的处方工艺研究[J]. 药学研究, 2013, 32(5): 285-286.

[15] 赵伟, 王红霞, 康静, 等. 一种稳定的掩味的左西替利嗪药物组合物及其制备方法[P]. 201210369463.6. (2013-01-09). 中国.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-11-23 修回日期:2023-03-11)