

美愈伪麻的低共熔现象与制备工艺考察

刘欢^{1,2}, 李莹³, 刘知音⁴, 王成港^{1,2}, 王春龙^{1,2}

(1. 天津药物研究院, 天津 300193; 2. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193; 3. 天津大学, 天津 300193; 4. 辽宁省食品药品监督管理局技术审评中心, 辽宁 沈阳 110003)

摘要: 目的 对美愈伪麻的低共熔现象进行研究, 考察了不同制备工艺对美愈伪麻低共熔物形成及压片的影响。

方法 通过绘制二元和三元相图确定愈创木酚甘油醚、盐酸伪麻黄碱和氢溴酸右美沙芬 2 组分间的最低共熔点及 3 组分间的低共熔温度。**结果** 愈创木酚甘油醚、盐酸伪麻黄碱和氢溴酸右美沙芬 3 组分间存在低共熔现象, 3 组分的低共熔温度为 62.6 °C。**结论** 通过对美愈伪麻低共熔现象的研究, 为设计其合理制备工艺提供理论依据。

关键词: 美愈伪麻; 低共熔; 愈创木酚甘油醚; 盐酸伪麻黄碱; 氢溴酸右美沙芬

中图分类号: TQ460.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515(2010)06-0440-05

Eutectic phenomenon of dextromethorphan hydrobromide, guaifenesin and pseudoephedrine hydrochloride pharmaceuticals and technology research

LIU Huan^{1,2}, LI Ying³, LIU Zhi-yin⁴, WANG Cheng-gang^{1,2}, WANG Chun-long^{1,2}

(1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Taipu Pharmaceutical Science & Technology Development Co. Ltd., Tianjin 300193, China; 3. Tianjin University, Tianjin 300193, China; 4. Liaoning Food & Drug Administration, Shenyang 110003, China)

Abstract: Objective To study the eutectic phenomenon of guaifenesin, pseudoephedrine hydrochloride and dextromethorphan hydrobromide in compound preparation and to investigate the effect of preparation process on eutectics and tablet pressing. **Methods** The eutectic melting point between two-component mixture and the eutectic temperature of the compound were determined by the phase diagram of binary and ternary systems. **Results** There existed eutectic phenomenon among guaifenesin, pseudoephedrine hydrochloride and dextromethorphan hydrobromide. The eutectic temperature of the three-component mixture was 62.6 °C. **Conclusion** This study of the eutectic phenomenon can provide certain reference to design a suitable craft to prepare dextromethorphan Hydrobromide, guaifenesin and pseudoephedrine hydrochloride pharmaceuticals.

Key Words: eutectic; guaifenesin; pseudoephedrine hydrochloride; dextromethorphan hydrobromide

有文献报道, 两种或多种药物混合, 在加热时由于混合物的熔点降低出现了湿润甚至液化现象。对于低熔点的药物组合, 这种情况在室温下也可能发生, 如抗癫痫药乙妥英 1.2 g 和三甲双酮 0.5 g 配伍时在室温下就出现了湿润现象^[1]。对于熔点差异大的多组分制剂, 制备过程中应着重研究是否会出现低共熔现象, 以及低共熔现象对制剂成型性和药

物疗效的影响。

美愈伪麻是治疗感冒的新型复方制剂, 处方中含有鼻黏膜血管收缩药——盐酸伪麻黄碱(pseudoephedrine hydrochloride, PSE), 中枢镇咳药——氢溴酸右美沙芬(dextromethorphan hydrobromide, DMO), 祛痰药——愈创木酚甘油醚(guaifenesin, GF)^[2], 3种药物的熔点分别为 186.5、117.2、84.6

基金项目 天津市科技支撑计划项目(08ZCKFSH00800)

作者简介 刘欢(1976—), 女, 副研究员, 研究方向为新型缓释制剂的研究与开发。

Tel: 022-23006879, E-mail: liuhuan_tjpr@126.com

℃, 差异较大。在制粒干燥 (60 ℃) 时发现 3 种药物间存在低共熔现象, 不能得到干燥颗粒。因此, 本实验对美愈伪麻的低共熔现象进行研究, 以确定低共熔物组成和最低共熔点, 为设计该制剂的制备工艺提供理论依据。

1 仪器与材料

AT460 电子天平, AT245 电子天平 (美国 Mettler 公司); 差示扫描量热仪 (德国 Netzsch 公司); DP30 单冲压机 (北京国药龙立科技有限公司)。

盐酸伪麻黄碱 (赤峰艾克制药科技股份有限公司), 氢溴酸右美沙芬 (印度 Wockhardt Limited 公司), 愈创木酚甘油醚 (天津新新制药有限责任公司), 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 GF 与 PSE 和 DMO 产生低共熔物的结构

从结构上看, 凡是含有羰基、季氨基、醚基等强质子受体基团的分子与质子酸 (如羧酸、烯醇、羟基、叔氨基的分子) 形成氢键, 均易生成低共熔物^[1]。GF、PSE 和 DMO 3 种药物的结构式见图 1。

在美愈伪麻中, GF 结构中有强质子受体基——醚基, 可与 PSE 的羟基形成低共熔物; DMO 结构中的季氨基和 GF 的羟基也可形成低共熔物。低共熔物的形成与否主要取决于混合物的组成及温度。

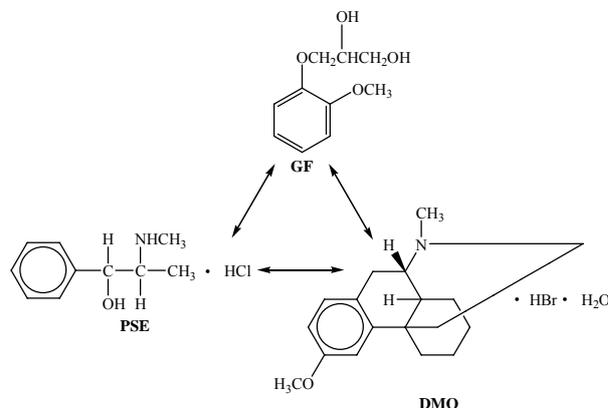


图 1 GF、PSE 和 DMO 的结构

2.2 GF、PSE 和 DMO 之间的相互作用

取 GF、PSE 和 DMO 适量, 按美愈伪麻的处方配比 (GF:PSE:DMO=20:2:1) 进行组方, 分别于 0 d、在强光 [(4 500±500) lx]、高湿 (92.5% RH)、高温 (60 ℃) 条件下放置 10 d 后, 用 HPLC 法测定各药物的量^[3], 同时观察外观、色泽等物理性状的变化。结果见表 1、2。

表 1 各因素对 GF、PSE 和 DMO 不同组方外观的影响

组方	配伍比例	0 d 时的外观	不同条件下放置 10 d 后的外观		
			高温	强光	高湿
GF+DMO	20:1	白色粉末	融化	白色粉末	白色粉末、部分成团
GF+PSE	10:1	白色粉末	融化	白色粉末	白色粉末、部分成团
PSE+DMO	2:1	白色粉末	白色粉末	白色粉末	完全潮解成为溶液
GF+PSE+DMO	20:2:1	白色粉末	融化	白色粉末	白色粉末、部分成团

表 2 各因素对不同组方各成分质量分数的影响

组方	配伍比例	0 d 时各成分的质量分数/%		不同条件下放置 10 d 后各成分的质量分数/%					
		GF	DMO	高温	强光	高湿			
GF+DMO	20:1	GF	99.96	GF	99.94	GF	99.51	GF	100.50
		DMO	99.12	DMO	99.74	DMO	98.07	DMO	99.86
GF+PSE	10:1	GF	99.53	GF	99.71	GF	99.23	GF	98.76
		PSE	100.10	PSE	100.00	PSE	101.00	PSE	99.45
DMO+PSE	2:1	DMO	99.27	DMO	100.20	DMO	98.17	DMO	100.90
		PSE	99.88	PSE	99.42	PSE	101.00	PSE	99.47
GF+PSE+DMO	20:2:1	GF	99.95	GF	100.20	GF	100.70	GF	100.10
		PSE	100.70	PSE	99.59	PSE	101.60	PSE	99.01
		DMO	99.36	DMO	99.14	DMO	98.06	DMO	101.30

由表1和表2可知,高温(60℃)条件下,含GF的组方均出现融化现象,表明其药物间存在低共熔现象,但各药物的量几乎未变;强光[(4 500±500)lx]条件下,DMO的量略有下降,GF和PSE几乎未变;高湿条件下,各组分药物的量几乎未变,物理性质发生变化是因为这3种药物均为水溶性,试验表明3种药物混合时的临界相对湿度为53%,因此在高湿(92.5%RH)条件下3种药物易吸湿而潮解。

2.3 3种药物间的2组分相图

为了进一步证实3种药物间的低共熔现象并确定最低共熔温度,采用差示扫描量热分析(differential scanning calorimetry, DSC),通过保持样品和参比物在线性控温条件下的等热状态,记录热流率(dQ/dr, mcal/s)随温度变化的关系来测定最低共熔温度。

测定条件:坩埚作为参比物,试样和参比物在

相同条件下用差示扫描量热仪测定;保护气和吹扫气为氮气,保护气体积流量60 mL/min,吹扫气体积流量20 mL/min;升温速率5℃/min;测量温度范围为室温至200℃;用升温曲线来确定相变点。

试样和参比物称样量均在5.0 mg左右,DSC测定样品熔点;通过绘制不同组成样品的组分-温度关系相图,确定两组分间的最低共熔点。结果见表3,图2~4。

从图2~4的2组分相图中可以看出,GF的熔点为84.6℃,PSE的熔点为186.5℃,DMO的熔点为117.2℃;GF和PSE的最低共熔点是66.3℃,两者的组成比例为50:50;GF和DMO的最低共熔点是60.2℃,两者的组成比例为40:60;PSE和DMO的最低共熔点是95.7℃,两者的组成比例为40:60,当两者的组成比例为30:70~40:60时,共熔温度相近。

表3 两组分混合体系的组成及熔点

GF-PSE 体系		GF-DMO 体系		PSE-DMO 体系	
GF 质量分数/%	熔点/℃	GF 质量分数/%	熔点/℃	PSE 质量分数/%	熔点/℃
100	84.6	100	84.6	100	186.5
91	73.7	90	72.3	90	162.1
85	72.3	80	65.2	80	150.0
70	72.5	70	63.4	66.6	137.2
60	71.3	60	63.0	60	137.9
50	66.3	50	62.1	50	125.1
40	133.9	40	60.2	40	95.7
30	131.3	30	84.4	30	96.5
20	153.3	20	103.1	20	104.9
10	168.2	10	107.6	10	114.2
0	186.5	0	117.2	0	117.2

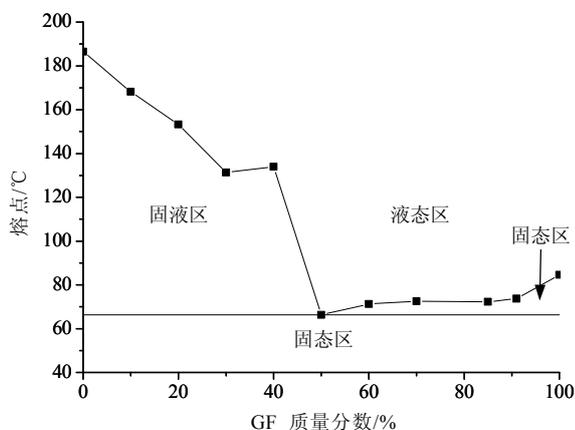


图2 GF和PSE的二元相图

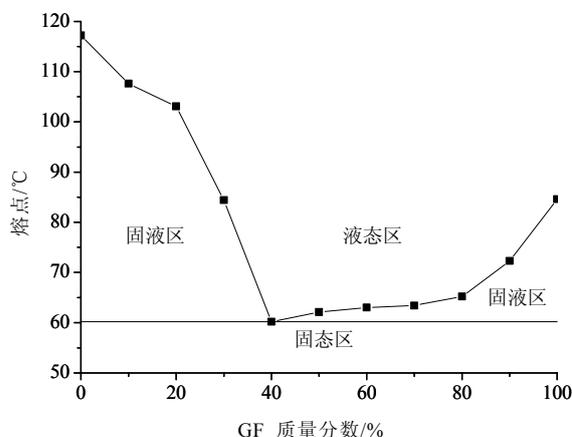


图3 GF和DMO的二元相图

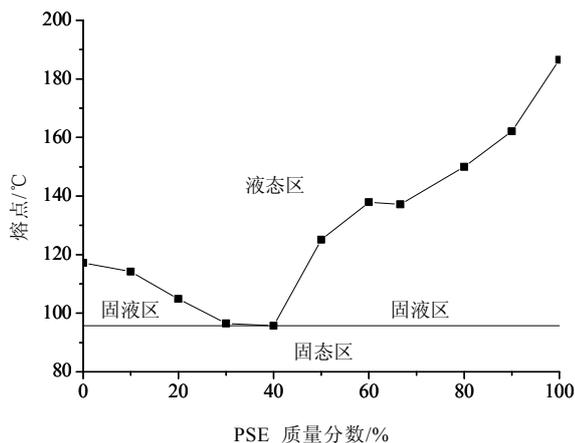


图4 PSE 和 DMO 的二元相图

2.4 3种药物的3组分相图

在2组分相图测定的基础上，根据国内外已上市美愈伪麻3组分的比例^[6-7]，分别考察了GF、PSE、DMO 3组分由低到高不同组成比例的低共熔温度。组成比例与低共熔温度见表4，三元相图见图5。

表4 3组分组成比例与低共熔温度

组成比 (GF : PSE : DMO)	低共熔温度/°C
1 : 1 : 5	73.8
8 : 1 : 1	64.7
6 : 3 : 1	65.0
3 : 2 : 1	63.9
1 : 2 : 1	62.6
20 : 2 : 1	65.3

由表3、4和图5可以看出，二元和三元体系中含有GF的组分低共熔温度相近，均在60~75°C之间，出现了低共熔现象，导致制粒干燥困难。这一结果与GF、PSE和DMO之间的相互作用考察时在高温(60°C)条件下，含GF的组方均出现融化现象一致。

2.5 制剂工艺研究

2.5.1 一次制粒^[8]

将3种药物(GF、PSE、DMO)和辅料分别过80目筛，按处方量混合均匀；将混合后的药物与辅料用等量递增法混合，过筛，充分混匀；加入适量粘合剂后过24目筛制软材，于60°C干燥4h。再过20目筛整粒，加入适量硬脂酸镁和滑石粉，混匀，压片。

结果显示60°C干燥4h仍然不能得到干燥颗粒。采用DSC对所制颗粒进行测定，发现有低共熔物生成，DSC测定结果见图6。

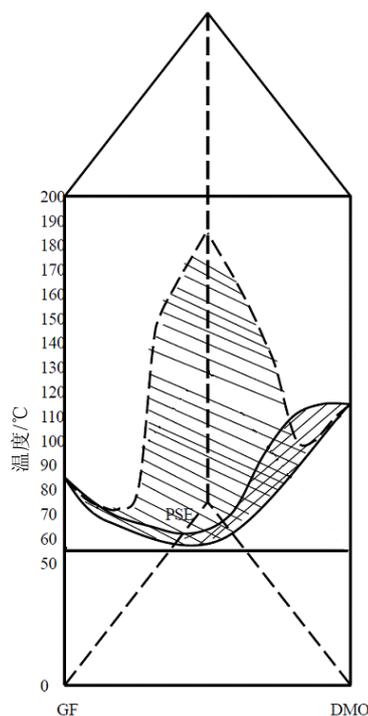


图5 GF、PSE 和 DMO 的三元相图

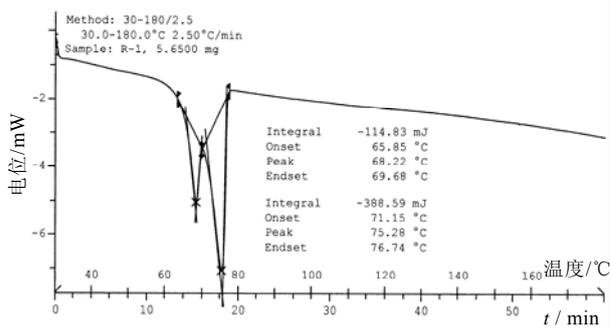


图6 一次制粒法制备美愈伪麻缓释片颗粒的DSC图

2.5.2 分别制粒

将3种药物(GF、PSE、DMO)与各种辅料分别过80目筛，按处方量将GF与部分辅料混合、过筛；加入适量粘合剂并过24目筛制软材，于60°C干燥4h，再过20目筛整粒得到GF颗粒。按处方量将PSE和DMO与部分辅料混合、过筛；加入适量粘合剂并过24目筛制软材，于60°C干燥3h，再过20目筛整粒得到PSE和DMO混合颗粒。最后，将两种颗粒用等量递增法混匀，加入适量硬脂酸镁和滑石粉，混匀，压片。

结果显示采用分别制粒法可以得到2种干燥颗粒；经粉体学测定，分别制粒法制得的混合颗粒流动性和可压性均较好，能够实现压片机自动生产。采用DSC对混合颗粒进行测定未发现有低共熔物

的生成, DSC 测定结果见图 7。

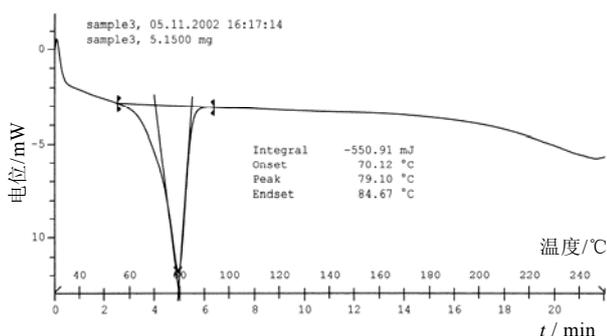


图 7 分别制粒法制备美愈伪麻缓释片颗粒的 DSC 图

3 分析与讨论

从国内外美愈伪麻上市品种可以看出, 该复方制剂中 GF 的处方量是另外两种药物的 10 倍及以上。由二元体系和三元体系的低共熔点可知, 美愈伪麻出现低共熔现象的主要原因是: 1) GF 的熔点远低于另外两种药物; 2) 处方中 GF 的剂量较大。

美愈伪麻的最低共熔点与颗粒干燥温度相近, 虽然制剂处方中加入辅料能够部分地阻隔药物之间的相互接触, 但实验中处方配比为 GF:PSE:DMO=20:2:1 时, 采用常规的湿法制粒工艺, 干燥温度在 55~60 °C 时不能得到干燥的颗粒, 进而不能压片。将这一实验结果和低共熔测定结果综合分析, 制备美愈伪麻时不能采用常规的湿法制粒工艺, 应采用分别制粒的制备工艺。通过分别制备 GF

颗粒, PSE 和 DMO 颗粒, 将两种颗粒干燥后再混合均匀的方法有效解决了美愈伪麻缓释片制备过程中的低共熔问题。本制剂在产业化生产过程中, 应及时监控高速压片机连续工作状态下是否出现低共熔现象。

参考文献

- [1] 沈建民, 武振卿. 药物结构与制剂[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1987: 83.
- [2] 吴景时, 王羽竹, 颜 卿, 等. 国家非处方药手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 242-243.
- [3] 刘 欢, 毕殿洲, 王春龙. HPLC 测定复方愈麻美芬缓释片的释放度[J]. 中国药学杂志, 2004, 39 (7): 554-555.
- [4] 梁荣财, 范本杰, 孙考祥, 等. 阿替洛尔片与片剂辅料相容性的热分析考察[J]. 中国药业, 2009, 18 (10): 19-20.
- [5] 陆 彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 18-23.
- [6] Connors K A, Mecozzi S. Thermodynamics of pharmaceutical systems [M]. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons Inc, 2010: 131-141.
- [7] Vladimír Daněk. Physico-chemical analysis of molten electrolytes [M]. London: Elsevier B V, 2006: 153-188.
- [8] Bi M, Hwang S J, Morris K R, *et al.* Mechanism of eutectic formation upon compaction and its effects on tablet properties [J]. Thermochim Acta, 2003, (404): 213-226.

(收稿日期 2010-07-23)

《中华临床医师杂志(电子版)》2011年征稿征订启事

《中华临床医师杂志(电子版)》由国家卫生部主管, 中华医学会主办, 是中国科技论文统计源期刊, 中国科技核心期刊。以电子版、纸版导读同时面向全国公开发表, 被万方数据库、中国期刊网、维普数据库、美国化学文摘、乌利希期刊指南、波兰哥白尼索引等国内外知名数据库收录。

该刊 2011 年上半年刊出重点栏目分别为: 耳鼻咽喉、口腔颌面部肿瘤; 泌尿生殖系肿瘤; 儿童心脑血管病; 乳腺肿瘤; 脊柱及关节疾病; 内镜在消化系统疾病中的应用; 呼吸系统肿瘤; 内分泌及代谢疾病; 肠内及肠外营养; 高血压及并发症; 肝胆肿瘤; 危重症的处理等。

该刊为半月刊, 全年 24 期, 定价 672.00 元, 国内刊号 CN 11-9147/R, 邮发代号 80-728。欢迎广大临床医师积极投稿并订阅杂志! 欢迎各位专家组织、推荐、撰写重点栏目论文!

《中华临床医师杂志(电子版)》杂志编辑部

地 址: 北京市 100035-50 信箱

邮 编: 100035

电 话: 010-62219211

传 真: 010-62222508

E-mail: Lcdoctor@163.com

网 址: www.clinicmed.net