

S7 为一类, S8、S10 为一类, S1、S3、S4、S9 为一类, S5 为一类, S2 为一类。

采用聚类分析后, 可以看出, S6、S7 最早聚为一类, 之后是 S8、S10, 然后又是 S4、S5, 最后 S3、S1、S9、S2 陆续聚到各类。结合样品来源分析聚类结果会发现: 产地和采收时间对聚类产生较大影响, 首先是产地和采收时间接近的样品聚成一类, 如 S6、S7 都是武陟县西陶镇且采收时间接近, 聚为同一类的 S3 也来自武陟县; S8 和 S10 都来自山西; S4、S5、S1 都来自焦作市温县, 其中 S4 和 S5 的采收时间更接近; S9 和 S2 都来自温县祥云镇, 可能因为采收时间及样品差异而最后聚类。

将主成分方法与聚类方法的结果相比较会发现, 在聚类的初期, 2 种方法结果是接近的, 到后来则相差较大, 可能有以下原因: ①2 种方法所用信息量不一样, 聚类分析是用了全部的信息量, 而主成分分析为了直观表示, 用了前 3 个主成分得分, 包含信息量也只有原始数据的 61.18%; ②2 种方法的最终目的不一样, 主成分法是想通过主成分得分绘制三维散点图, 在空间上直观的显示各标本间的亲疏关系, 其目的是“分类”, 聚类分析的结果最终会聚为一类, 表示的是其聚类的先后顺序, 其目的是“聚类”, 这可能是在整个过程的中后期, 信息量不同造成结果差异越来越大的原因。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010: 21.
- [2] LIU W, XING Z X, CHEN Z H, et al. Study on HPLC

- fingerprint analysis of *Chrysanthemum morifolium* Romat [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2007, 27(8): 1178-1181.
- [3] XIE Y Y, YUAN D, TIAN H F, et al. Chemical constituents in the flowers of *Chrysanthemum morifolium* Ramat. [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2009, 19(4): 276-279.
- [4] ZHANG A L, MA Q, GAO J M, et al. Studies on bioactivities of chlorogenic acid and its analogues [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2001, 32(2): 173-176.
- [5] PENG P, CHENG X M, LIU L, et al. Quality standard of extracts for Flos Chrysanthemi Indici [J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2010, 24(7): 650-654.
- [6] 韩伟, 邢燕, 康廷国. 木犀草素生物活性研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(4): 60-63.
- [7] SUN Y Y, CUI Y X, LIU W. Determination of chlorogenic acid from various species of *Chrysanthemum morifolium* by HPLC [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(24): 83-84.
- [8] DONG C H, LI Z X, ZHAO S W, et al. Analysis of brewing process of Huai chrysanthemum based on high resolution mass spectrometry and dependent component analysis [J]. J Zhengzhou Univ Light Ind(Nat Sci Ed)(郑州轻工业学院学报: 自然科学版), 2013, 28(2): 49-53.
- [9] SI Q, EN D, MA J, et al. Orthogonal optimization of total flavonoids in chrysanthemum ultrasonic extraction technology [J]. J Henan Polytech Univ(河南理工大学学报: 自然科学版), 2012, 31(4): 489-493.
- [10] DUAN B B, LIU P F, WANG W J, et al. Comparative analysis of volatile oil compositions of Huaiju Chrysanthemum flower by different extraction methods and their application in cigarette flavoring [J]. Tobacco Sci Tech(烟草科技), 2011(5): 48-52.
- [11] XU Q P, AN G J, CHANG F L. Research on enzymatic extraction processing of total flavone form Morifolium Ramat Chrysanthemum [J]. J Zhengzhou Univ Light Ind(Nat Sci Ed)(郑州轻工业学院学报: 自然科学版), 2010, 25(5): 31-34.
- [12] GUO M L, JING Y C, CAI G Q. RP-HPLC simultaneous determination of chlorogenic acid, luteolin-7- β -D-glucoside and linarin in Chrysanthemi Indici Flos [J]. Mod Chin Med(中国现代中药), 2012, 14(4): 10-13.

收稿日期: 2014-07-18

流化床颗粒包衣法制备替米沙坦氢氯噻嗪片

陈浩^{1,2}, 施祥杰², 胡李斌², 王红莲², 杜江永², 彭俊清², 胡功允², 袁弘^{1*} (1.浙江大学, 杭州 310058; 2.浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

摘要: 目的 采用流化床颗粒包衣法制备替米沙坦氢氯噻嗪片, 并对其稳定性进行考察。方法 采用流化床一步造粒工艺制备替米沙坦颗粒, 然后将替米沙坦颗粒进行不同包衣增重后与氢氯噻嗪以及合适的辅料混合, 用普通旋转压片机进行压片制备替米沙坦氢氯噻嗪片, 并利用正交试验设计, 优化替米沙坦氢氯噻嗪片处方; 用 HPLC 进行含量和杂质检测, 通过加速试验和长期试验考察片剂稳定性和溶出度。结果 该方法制备的替米沙坦氢氯噻嗪片质量稳定。羧甲基淀粉钠外加用量 20.4 mg、氢氧化钠用量 8.5 mg 溶出指标最为理想, 最终优化的处方与原研制剂溶出特征一致。结论 以流化床

作者简介: 陈浩, 男, 工程师 Tel: (0576)85016589 E-mail: chen hao@huahaipharm.com *通信作者: 袁弘, 男, 博士, 教授 Tel: (0571)88208439 E-mail: yuanhong70@zju.edu.cn

颗粒包衣法制备的替米沙坦氢氯噻嗪片质量稳定, 工艺较双层片简单, 具有可行性。

关键词: 颗粒包衣; 包衣增重; 替米沙坦氢氯噻嗪片; 单层片; 双层片; 稳定性

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)05-0556-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.009

Study on Preparation of Telmisartan Hydrochlorothiazide Tablets by Fluidized Bed Particles Coating

CHEN Hao^{1,2}, SHI Xiangjie², HU Libin², WANG Honglian², DU Jiangyong², PENG Junqing², HU Gongyun², YUAN Hong^{1*} (1.Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd., Linhai 317024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare Telmisartan Hydrochlorothiazide tablets by the methods of fluidized bed particles coating and assess its stability. **METHODS** Telmisartan particles were prepared by the fluidized bed one step granulation. Telmisartan particles of different coating weight, hydrochlorothiazide and pharmaceutical excipients were mixed. Then Telmisartan Hydrochlorothiazide tablets were prepared by rotary tablet machine. The optimization formulation were selected by orthogonal experiment. The assay and impurity were assayed by HPLC. The stability and dissolution study were conducted in an accelerated testing and long-term testing. **RESULTS** The optimal method of preparing Telmisartan Hydrochlorothiazide tablets showed a good stability. The formulation contained external additional sodium carboxymethyl starch 20.4 mg and sodium hydroxide 8.5 mg showed the best dissolution. The final optimized prescription had similar dissolution behavior to brand drug. **CONCLUSION** The Telmisartan Hydrochlorothiazide tablets produced by fluidized bed particles coating show a good quality, and the process is more simple than two-layered tablets, the optimal method is feasible.

KEY WORDS: particles coating; coating weight; telmisartan hydrochlorothiazide tablets; one-layered tablets; two-layered tablets; stability

替米沙坦氢氯噻嗪片是血管紧张素-II受体阻滞剂替米沙坦和利尿剂氢氯噻嗪组成的复方制剂, 为一种常用的抗高血压药物组合物。替米沙坦与氢氯噻嗪联合用药时可产生剂量相关性的相加作用, 且不良反应小^[1]。

本品原研公司为德国勃林格殷格翰公司, 商品名为 MicardisPlus[®], 为双层片。制成双层片是因为替米沙坦水溶性差, 需要加入碱性试剂氢氧化钠和葡甲胺增溶, 而氢氯噻嗪遇碱不稳定, 容易降解, 常规单层片由于 2 种不相容的成分紧密接触导致产品不稳定, 制成双层片则可以克服产品不稳定的问题^[2]。但是该方法具有局限性, 特别是需要双层压片机, 而通常双层压片机为避免压片时出现药物混料的问题, 转台上的漏粉不能回收, 这导致商业化生产时压片收率低, 通常只有 80%, 远低于普通单层片压片机 98% 的收率; 此外双层压片机压片速度慢, 生产效率低。事实上, 为了减少 2 种不相容成分的接触, 粉末包衣也是一种有效的技术手段^[3]。本研究借鉴该技术, 使用流化床颗粒包衣技术对替米沙坦颗粒进行包衣, 然后混合氢氯噻嗪颗粒, 用普通压片机压制替米沙坦氢氯噻嗪单层片(替米沙坦 80 mg, 氢氯噻嗪 25 mg), 通过稳定性研究确认该方法的可行性。

1 仪器与试剂

Waters E2695/2489 型高效液相色谱仪及其色谱工作站(美国 Waters 公司); 色谱柱为 Agilent C₁₈ 键合硅胶柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm); BP211D 电子天平(德国赛多利斯公司); WBF-3G 型流化床造粒包衣机(重庆英格造粒包衣技术有限公司); FZB-150J 旋转整粒机(温州小伦制药机械有限公司); HBD15 单臂料斗混合机(浙江迦南科技股份有限公司); ZP-14 旋转压片机(北京国药龙立科技有限责任公司)。

替米沙坦(CEP 标准, 浙江华海药业股份有限公司, 批号: 526110002); 氢氯噻嗪(CEP 标准, 浙江华海药业股份有限公司, 批号: C514109007m); 替米沙坦对照品(批号: 20100121, 纯度: 100.0%); 氢氯噻嗪对照品(批号: 201105-23, 纯度: 98.8%)均由浙江省食品药品检验研究院标化; 甘露醇(160c, 法国罗盖特公司); 微晶纤维素(PH112, 美国 FMC 公司); 硬脂酸镁(EMPROVE, 德国默克公司); 玉米淀粉(法国罗盖特公司); 氢氧化钠(药用级, 德国默克); 纯化水(EP 标准, 浙江华海药业); 聚维酮(K29/32, 美国 ISP 技术有限公司); 羧甲基淀粉钠(VIVASTAR P, 德国 JRS 医药有限公司); 替米沙坦氢氯噻嗪原研片(批号: 903500,

80/25 mg, 德国勃林格殷格翰公司); 乙腈(色谱纯, 德国默克公司), 甲醇(色谱纯, 德国默克公司)、磷酸二氢铵(色谱纯, Fluka 公司), 水为二次蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相 A 液: 乙腈-甲醇(50 : 50); B 液: 磷酸二氢铵缓冲液-甲醇(92 : 8); 梯度洗脱, 0~3.0 min, 25%A; 3.0~3.1 min, 25%A→56%A; 3.1~8.5 min, 56%A; 8.5~8.6 min, 56%A→25%A; 8.6~12.5 min, 25%A; 检测波长: 272 nm; 柱温: 35 ℃。

2.2 稀释液的制备

量取 400 mL 0.1 mol·L⁻¹ HCl, 加纯化水至 1 000 mL, 混匀, 再与乙腈以 50 : 50 的比例混合, 混匀即得。

2.3 对照品溶液的制备

取替米沙坦对照品约 20 mg 和氢氯噻嗪对照品 6.4 mg, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。

2.4 供试品溶液的制备

取本品 20 片, 精密称定, 研细, 称取适量(约相当于替米沙坦 40 mg, 氢氯噻嗪 12.5 mg), 置于 100 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 用 0.45 μm 孔径的有机系过滤膜过滤, 弃去初滤液至少 2 mL, 取续滤液为供试品溶液。

2.5 含量测定^[4]

取对照品溶液和供试品溶液各 10 μL, 注入液相色谱仪, 记录色谱图。按外标法以峰面积计算, 即得, 结果见图 1。

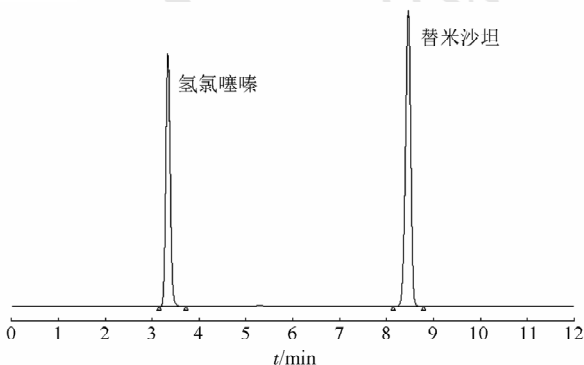


图 1 高效液相色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram

2.6 替米沙坦氢氯噻嗪片的制备

替米沙坦氢氯噻嗪片具体处方组成见表 1。

表 1 替米沙坦氢氯噻嗪片处方

Tab. 1 The formulation of telmisartan hydrochlorothiazide tablets

组成	物料名称	含量/mg
替米沙坦颗粒	替米沙坦	80.0
	氢氧化钠	8.5
	聚维酮	14.4
	甘露醇	82.7
	玉米淀粉	40.0
	羧甲基淀粉钠	14.4
外加部分	纯化水	403.7
	氢氯噻嗪	25.0
	羧甲基淀粉钠	20.4
	微晶纤维素	288.8
	硬脂酸镁	5.8
	合计(不计纯化水)	580.0

注: 制成 2 000 片。

Note: make of 2 000 tablets.

2.6.1 样品一(替米沙坦颗粒不包衣)的制备 将氢氧化钠、替米沙坦、聚维酮溶解于水中作黏合剂溶液备用; 将甘露醇、羧甲基淀粉钠和玉米淀粉加入流化床中, 预热至物料温度 40 ℃左右; 喷入黏合剂溶液造粒, 维持物料温度 30 ℃左右; 将物料干燥至干燥失重 3.0%以下; 出料; 干颗粒使用旋转整粒机整粒, 筛网孔径 1.0 mm; 整粒后的干颗粒加入到总混桶中, 加入氢氯噻嗪、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素混合均匀后再加入硬脂酸镁混合均匀; 用旋转压片机压片, 冲头 16.1 mm × 7.8 mm, 硬度 12~14 kp。

2.6.2 样品二(替米沙坦颗粒包衣增重 1%)的制备 将氢氧化钠、替米沙坦、处方量 12 mg 聚维酮溶解于水中作黏合剂溶液备用; 将剩余处方量聚维酮溶解于水中配置成 10%的聚维酮水溶液备用; 将甘露醇、羧甲基淀粉钠和玉米淀粉加入流化床中, 预热至物料温度 40 ℃左右; 喷入黏合剂溶液造粒, 维持物料温度 30 ℃左右; 喷完后继续喷入 10%聚维酮水溶液包衣, 维持物料温度 38 ℃左右; 将物料干燥至干燥失重 3.0%以下; 其余步骤及工艺参数同“2.6.1”项下方法。

2.6.3 样品三(替米沙坦颗粒包衣增重 2%)的制备 将氢氧化钠、替米沙坦、处方量 9.6 mg 聚维酮溶解于水中作黏合剂溶液备用; 其余步骤及工艺参数同样品二。

2.6.4 样品四的制备(替米沙坦颗粒包衣增重 3%)
将氢氧化钠、替米沙坦、处方量 7.2 mg 聚维酮溶解于水中作黏合剂溶液备用；其余步骤及工艺参数同样品二。

2.7 替米沙坦氢氯噻嗪片工艺筛选

将 4 种样品分别用双铝包装后放置在(60±2)℃、相对湿度(75±5)%的高温高湿条件下，于 0，5，10 d 取样，按“2.1”项下色谱条件检测有关物质，统计有关物质变化，并同原研药进行对比。其中聚维酮对替米沙坦颗粒进行包衣可以提高氢氯噻嗪稳定性，随着包衣增重的增加，替米沙坦氢氯噻嗪片稳定性提高。当替米沙坦颗粒包衣增重 3%时，氢氯噻嗪杂质 B 增长幅度最小，基本和原研杂质增长相当。说明流化床颗粒包衣可提高氢氯噻嗪稳定性，结果见图 2~3。

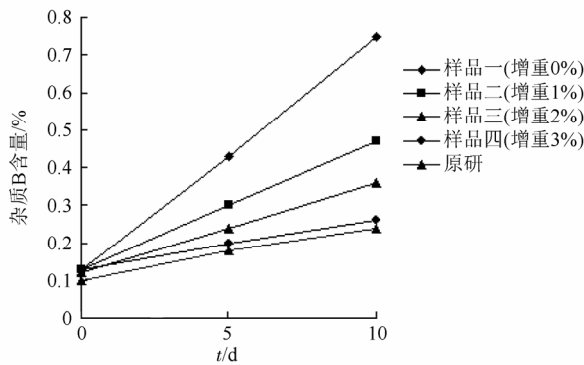


图 2 不同包衣增重氢氯噻嗪杂质 B 的含量变化
Fig. 2 Content changes of hydrochl orothiazide impurity B in different coating weight

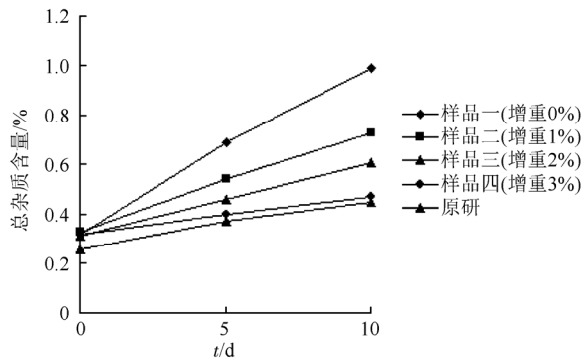


图 3 不同包衣增重总杂质的含量变化
Fig. 3 Content changes of total impurity in different coating weight

2.8 处方优化

2.8.1 正交试验设计及结果 在预试验时，发现羧甲基淀粉钠内制粒用量(A)、羧甲基淀粉钠外加用量(B)和氢氧化钠用量(C)对替米沙坦和氢氯噻

嗪溶出影响比较大。以“2.6.4”项下的样品四为处方基础，进行 $L_9(3^4)$ 正交试验，考察因素及水平设置见表 2，按照美国食品药品监督管理局推荐的溶出方法，即 900 mL 的磷酸盐缓冲液(pH 7.5)，桨法 75 $r \cdot min^{-1}$ 进行溶出曲线测定，分别在 5，10，15，20，30，45 min 时取样，绘制溶出曲线。以替米沙坦和氢氯噻嗪 15 min 的溶出量作为重要指标进行评分。因素水平见表 2，评分标准见表 3，结果见表 4。

表 2 因素水平表

Tab. 2 Various factors and levels of orthogonal experiment

水 平	因素		
	A	B	C
	羧甲基淀粉钠内制 粒用量/mg·片 ⁻¹	羧甲基淀粉钠外 加用量/mg·片 ⁻¹	氢氧化钠用量/ mg·片 ⁻¹
1	10.0	12.4	6.5
2	14.4	16.4	7.5
3	18.8	20.4	8.5

表 3 处方评分表

Tab. 3 The score standard of formulation

替米沙坦		氢氯噻嗪	
溶出量/%	分数/分	溶出量/%	分数/分
90	10	90	10
85	8	85	8
80	6	80	6
75	4	75	4
70	2	70	2
65	0	65	0

表 4 正交试验结果

Tab. 4 The results of orthogonal experiment

序号	因素 A	因素 B	因素 C	实验指标		综合 评分
				a	b	
1	1	1	1	71	77	6
2	1	2	2	87	85	16
3	1	3	3	91	91	20
4	2	1	2	87	90	18
5	2	2	3	90	92	20
6	2	3	1	73	96	12
7	3	1	3	91	89	18
8	3	2	1	73	85	10
9	3	3	2	95	97	20
K1	14.000	14.000	9.333			
K2	16.667	15.333	18.000			
K3	16.000	17.333	19.333			
R	2.667	3.333	10.000			

注：a-替米沙坦溶出量；b-氢氯噻嗪溶出量。

Note: a-dissolution of telmisartan; b-dissolution of hydrochlorothiazide.

正交试验结果得出, 组合 $A_2B_3C_3$ 的溶出指标最为理想, 即羧甲基淀粉钠内制粒用量为 14.4 mg、羧甲基淀粉钠外加用量为 20.4 mg、氢氧化钠用量为 8.5 mg。结合现象和结果发现氢氧化钠用量在 6.5 mg 时, 替米沙坦溶出不完全, 引起氢氯噻嗪溶出变慢, 分析原因是此时碱性试剂用量不足以促进替米沙坦完全溶出, 而替米沙坦具有一定黏性, 不溶解的替米沙坦反过来阻碍氢氯噻嗪的溶出; 内加羧甲基淀粉钠用量 >14.4 mg 时, 替米沙坦和氢氯噻嗪溶出变化均不大; 外加羧甲基淀粉钠对氢氯噻嗪溶出影响大, 外加用量越多, 溶出越快。

2.8.2 处方再优化 在检测 $A_2B_3C_3$ 曲线时发现虽然该处方 2 个自研药物能快速溶出, 但是替米沙坦溶出较原研偏快, 因此结合正交结果在 $A_2B_3C_3$ 基础上进行处方再优化。处方中去除内制粒的崩解剂, 使用甘露醇填补去除量, 最终得到与原研基本一致的曲线, 曲线见图 4。

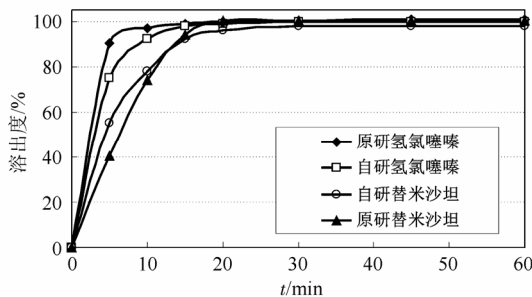


图 4 自研与原研溶出曲线对比
Fig. 4 Comparison of dissolution profiles between sample and brand

2.9 稳定性试验^[5]

选择替米沙坦氢氯噻嗪片最佳包衣增重, 将自研替米沙坦氢氯噻嗪片采用市售双铝包装, 和进口原研替米沙坦氢氯噻嗪片一起在加速试验 $[(40\pm 2)^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $(70\pm 5)\%$]、长期试验 $[25^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $(60\pm 5)\%$] 条件下考察, 分别于 0, 6 月取样, 观察到其外观性状均为白色至类白色片, 按“2.1”项下色谱条件测定含量、溶出度和有关物质, 结果见表 5。

表 5 加速和长期试验考察结果
Tab. 5 Results of accelerated test and long-term test

样品名称	时间/月	含量/%		溶出度/%		有关物质/%	
		替米沙坦	氢氯噻嗪	替米沙坦	氢氯噻嗪	杂质 B	总杂质
样品四	0	99.6	98.8	92	93	0.13	0.32
	6(加速试验)	99.8	98.9	91	93	0.27	0.48
	6(长期试验)	99.7	99.1	93	92	0.14	0.33
原研药	0	98.5	99.1	92	97	0.10	0.26
	6(加速试验)	98.9	98.3	91	97	0.25	0.43
	6(长期试验)	98.8	98.7	92	98	0.11	0.28

加速和长期试验考察结果可知替米沙坦颗粒包衣增重 3%, 自研有关物质增长趋势与原研一致, 自研在加速和长期稳定性条件下均未见明显质量变化。

3 讨论

本实验表明, 流化床颗粒包衣技术可以有效隔离碱性的替米沙坦颗粒和氢氯噻嗪颗粒, 使 2 种颗粒同时混合并进行常规压片成为可能, 通过优化羧甲基淀粉钠内加用量以及氢氧化钠用量, 自研替米沙坦氢氯噻嗪片也可以达到同原研一致的溶出效果, 因此该方法可用于替米沙坦氢氯噻嗪片的制备生产; 此外该方法也规避了双层压片机的缺陷, 可提高商业化生产的效率, 降低商业化生产成本, 具有先进性。

REFERENCES

[1] KJELDSSEN S E, SCHMIEDER R E, UNGER T, et al. Telmisartan and hydrochlorothiazide combination therapy for the treatment of hypertension [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(4): 879-887.
[2] FRIEDL T, SCHEPKY G. Bilayer pharmaceutical tablets comprising telmisartan and diuretic and their preparation: China, 02827182.3 [P]. 2002-01-16.
[3] XU C, XIE J, HUANG C Y, et al. Recent researches on the application of powder coating technology in pharmaceuticals [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2013, 37(12): 635-641.
[4] USP 34-NF 29 [S]. 2014: 5041.
[5] 中国药典. 二部[S]. 2010: 附录 199-201.

收稿日期: 2014-11-13