

30% 乙醇、50% 乙醇、75% 乙醇 4 种提取溶剂及超声 15 和 30 min 对含量的影响。结果表明,不同提取溶剂和超声时间对含量结果影响较小,考虑到流动相组成及提取效率,选择 50% 甲醇作为提取溶剂,超声提取 15 min。

**4.3 色谱柱及柱温的比较** 笔者比较了 3 种不同品牌色谱柱及柱温 25,30,35 和 40 ℃ 时对样品测定的影响。结果供试品溶液在 Diamonsil-C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm)、Agilent Extend-C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 和 Welch-C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱上均能得到良好分离,且不同柱温仅对出峰时间有影响,表明所建立的含量测定方法对色谱柱耐用性良好。

从 15 批样品的测定结果看,两家企业黄芩苷含量接近,但不同规格含量差异较大,故优化黄芩苷含量测

定方法并制定合理限度对保证产品质量有意义。

#### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准新药转正第 38 册[S]. 北京:人民卫生出版社,2005:21.
- [2] 贺云杰,赵晨,李妍,等. 参附强心丸中人参、大黄、桑白皮的薄层色谱鉴别及乌头碱限度检查[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2009,11(3):468-471.
- [3] 王丽军,刘丽萍,张然. 复方归芪颗粒中黄芪、枸杞子、葛根的薄层色谱鉴别[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(11A):116-117.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:492.
- [5] 张贞丽,韩莉,袁敏,等. 连翘薄层鉴别方法研究[J]. 中药材,2007,30(1):31-32.

## 右佐匹克隆-β-环糊精包合物的制备及表征

王明仲,张洪

(武汉大学人民医院药学部,武汉 430060)

**摘要** **目的** 研究右佐匹克隆-β-环糊精包合物的最佳工艺条件。**方法** 采用饱和水溶液法,以包合物收率、包合率及溶出率为考察指标,通过正交设计筛选出制备包合物的优选条件。**结果** 优选包合条件为:右佐匹克隆与 β-环糊精摩尔比 1:1,包合温度 60 ℃,包合时间 6 h。通过红外光谱法、X 线衍射法、差示扫描热分析鉴定,证实右佐匹克隆与 β-环糊精已形成包合物。**结论** 该工艺简单可行,可为右佐匹克隆新剂型的开发提供依据。

**关键词** 右佐匹克隆;包合物;β-环糊精;正交实验

**中图分类号** R971.3;T460.1

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2017)03-0325-05

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.020

右佐匹克隆(eszopiclone/dexzopiclone)又称右旋佐匹克隆或艾司佐匹克隆,具有比消旋佐匹克隆药效更强、不良反应更少的特点,用于成年人暂时性和慢性失眠症的长期治疗,能有效缩短睡眠潜伏期,延长睡眠总时间,提高睡眠质量,不伴有宿醉现象及停药反跳性失眠现象,是第一个被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于失眠的长期治疗药物<sup>[1-3]</sup>,目前国内已有仿制新药上市。

由于右佐匹克隆难溶于水,致其制剂生产(主药

混合困难)及药效发挥受到很大限制。近年来有关右佐匹克隆制剂的研究较活跃,如微粉流化床包衣、缓释片等<sup>[4-6]</sup>,但迄今临床应用制剂形式单一,仅普通片剂上市,其味极苦。为方便临床应用,有必要提高其溶解度并矫味,以改善患者用药顺应性。

β-环糊精(β-cyclodextrin,β-CD)是由 7 个葡萄糖单体以环状束缚在一起、具有一定容量的稳定空腔结构,是一种亲水性物质,对碱、热和光均稳定,生产成本低,常被用作增溶剂、稳定剂和促渗剂等药用辅料,由于其独特的分子内空腔结构(空腔内径 70 ~ 80 nm),常被用于分子包合技术掩盖其他稍小分子物质的怪味、苦味。右佐匹克隆(相对分子质量 388.81)分子大小适中,非极性较强,适于 β-CD 空腔嵌入,因此将右佐匹克隆制备成右佐匹克隆-β-CD 包合物不仅可以大大增加右佐匹克隆水溶性,而且有望掩盖药物的苦味。

**收稿日期** 2015-05-01 **修回日期** 2015-07-12

**作者简介** 王明仲(1967-),男,湖北保康人,主任药师,学士,研究方向:医院制剂与合理用药。E-mail:wanminzhon@163.com。

**通信作者** 张洪(1962-),男,湖北武汉人,主任药师,硕士,研究方向:药物新剂型及作用机制。E-mail:zhzx8888@163.com。

## 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** 78-1 磁力加热搅拌器(国华电器有限公司);HH-60 恒温水浴锅(国华电器有限公司);UV 2401PC 紫外-可见扫描仪(日本岛津公司);IRPrestige-21 红外分光光度计(日本岛津公司);DMAX-1200X 衍射仪(日本理学公司);DSC204 差示扫描量热仪(德国 NETZSCH 公司);超声波清洗器(天津市瑞普电子仪器公司)。

**1.2 试剂** 右佐匹克隆(成都康弘制药有限公司,原料药批号:130501,含量:99.1%); $\beta$ -CD(Aladdin 试剂上海有限公司,批号:D1315035,含量:98%)。

## 2 方法与结果

### 2.1 紫外分光光度法测定右佐匹克隆

**2.1.1 测定波长的确定** 取右佐匹克隆原料 25.2 mg,精密称定,置 50 mL 量瓶,加丙酮 2 mL 溶解,加 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸定容,摇匀,即得 504  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  右佐匹克隆标准溶液。用紫外分光光度计在 200 ~ 600 nm 波长范围内扫描。结果表明,右佐匹克隆在 305 nm 波长处有最大吸收,且  $\beta$ -CD 在此处无吸收,故选 305 nm 为测定波长。

**2.1.2 标准曲线的绘制** 精密移取“2.1.1”项右佐匹克隆标准溶液 0.84,1.26,1.68,2.52,3.36 mL,分别置 100 mL 量瓶,加 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸稀释至刻度,摇匀,于 305 nm 波长处测定其吸光度( $A$ )值。以右佐匹克隆浓度( $C$ )为纵坐标、 $A$  值为横坐标进行线性回归,求得标准曲线方程为: $C = 29.96A - 1.7124$ ,  $r = 0.9969$  ( $n = 5$ ),表明右佐匹克隆浓度在 4.2 ~ 16.8  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内与  $A$  值呈良好的线性关系。

**2.1.3 精密度实验** 精密量取“2.1.1”制得的项右佐匹克隆标准溶液 1.25 mL,置 100 mL 量瓶,加 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,于 305 nm 波长处测  $A$  值,连续 5 次, $A$  值分别为 0.250,0.251,0.251,0.252,0.251,  $\text{RSD} = 0.28\%$  ( $n = 5$ ),表明测定方法精密度良好。

**2.1.4 重复性实验** 平行取已制备包合物各 5 份,置 10 mL 量瓶,分别加纯化水及 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸至刻度,40 °C 水浴振摇 30 min 使溶解完全。溶液经孔径 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜滤过于 305 nm 处测  $A$  值,结果水溶解和盐酸水解样品,测定  $A$  值的  $\text{RSD}$  分别为 1.70% 和 0.93% ( $n = 5$ )。

**2.1.5 回收率实验** 精密量取“2.1.1”项右佐匹克隆标准溶液 1.25,1.67,2.50 mL 置 100 mL 量瓶,加 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸稀释至刻度,摇匀,于 305 nm 处测定各自  $A$  值(前)。按与右佐匹克隆摩尔比 1:1 量各加

入  $\beta$ -CD 适量,放置 40 °C 水浴中 4 h。溶液取出放冷。经孔径 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜滤过后于 305 nm 处测  $A$  值(后),结果见表 1。

表 1 右佐匹克隆回收率实验结果  $n = 3$

浓度/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	$A$ 值		回收率	RSD
	前	后	%	
6.3	0.252	0.253	100.40	1.10
8.4	0.335	0.331	98.81	
12.6	0.481	0.485	100.83	

### 2.2 右佐匹克隆- $\beta$ -CD 包合物的制备

**2.2.1 饱和水溶液法制备包合物** 取定量  $\beta$ -CD 精密称定,置小锥形瓶中,在恒温水浴锅中正交设定包合温度下加纯化水适量,于磁力搅拌器上搅拌,制得饱和溶液,50 mL 水浴保温。取相应量右佐匹克隆,精密称定,加入适量丙酮溶解,再将此溶液在搅拌速率 100 r·min<sup>-1</sup> 缓慢搅拌(本实验量下约用时 3 min)加入  $\beta$ -CD 溶液中,恒温搅拌正交设定时间,置冰箱 4 °C 冷藏 24 h,抽滤,快速用 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸适量洗涤沉淀(弃去滤液),40 °C 恒温干燥 4 h,即得右佐匹克隆- $\beta$ -CD 包合物,过五号筛,依紫外分光光度法含量测定方法测定并计算包合物收率( $R_{\text{收}}$ )、包合率( $R_{\text{包}}$ )及溶出率( $R_{\text{溶}}$ )。

**2.2.2 包合物收率、右佐匹克隆包合率及右佐匹克隆溶出率的测定** 将所得包合物精密称定质量,按下式计算包合物收率( $R_{\text{收}}$ )。精密称取包合物适量,置 10 mL 量瓶中,加纯化水至刻度,40 °C 水浴振摇 30 min 使溶解完全,取溶液,经孔径 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜滤过,于 305 nm 处测滤液  $A$  值,计算右佐匹克隆含量,并按下式计算溶出率( $R_{\text{溶}}$ )。精密称取包合物适量,置 10 mL 量瓶中,加 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸至刻度,40 °C 水浴振摇 30 min 使溶解完全,取溶液经孔径 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜滤过,305 nm 处测滤液  $A$  值,计算右佐匹克隆含量,并按下式计算包合率( $R_{\text{包}}$ )。

$$R_{\text{收}}(\%) = \frac{m_{\text{包合物实际量}}}{m_{\beta\text{-CD加入量}} + m_{\text{右佐匹克隆加入量}}} \times 100\%$$

$$R_{\text{包}}(\%) = \frac{m_{\text{包合物中含药量}}}{m_{\text{右佐匹克隆加入量}}} \times 100\%$$

$$R_{\text{溶}}(\%) = \frac{m_{\text{包合物水溶液中含药量}}}{m_{\text{包合物取样量}}} \times 100\%$$

**2.2.3 正交实验优选包合工艺** 根据预实验结果,选取右佐匹克隆与  $\beta$ -CD 投料摩尔比( $A$ )、温度( $B$ )及包合时间( $C$ )为考察因素,以包合物收率、包合率及溶出率为考察指标,按  $L_9(3^4)$  正交实验表设计实验方案,

进行工艺优选。各考察指标评分,分数=(当前值-所有该项目测量值中最小值)/(所有该项目测量值中最大值-所有该项目测量值中最小值)。正交实验设计各因素水平见表 2,结果见表 3。

表 2 正交实验因素水平

水平	摩尔比(A)	温度(B)/℃	时间(C)/h
1	1 : 1	40	2
2	1 : 2	50	4
3	1 : 3	60	6

表 3 正交实验方案与结果

实验号	因素				实验结果			
	摩尔比(A)	温度(B)	空列	时间(C)	收率/%	水溶出率/%	包合率/%	综合分
1	1	1	1	1	59.16	0.22	0.45	0.18
2	1	2	2	2	60.08	11.68	29.98	0.65
3	1	3	3	3	62.05	16.32	65.84	1.00
4	2	1	2	3	46.08	0.05	0.17	0.04
5	2	2	3	1	49.35	0.81	3.00	0.11
6	2	3	1	2	41.50	0.61	1.90	0.02
7	3	1	3	2	43.31	0.67	4.55	0.06
8	3	2	1	3	48.05	0.05	0.23	0.06
9	3	3	2	1	48.29	0.06	0.29	0.07
K <sub>1</sub>	1.83	0.28	0.26	0.36				
K <sub>2</sub>	0.17	0.82	0.76	0.73				
K <sub>3</sub>	0.19	1.09	1.17	1.10				
R	1.66	0.81	0.91	0.74				

综合分=收率分×0.2+水溶出率分×0.4+包合率分×0.4

极差分析结果表明,利用饱和水溶液法制备右佐匹克隆-β-CD 包合物的优选工艺条件为右佐匹克隆与 β-CD 的投料量摩尔比 1 : 1、包合温度 60 ℃、搅拌 6 h,影响包合的因素主要为右佐匹克隆与 β-CD 投料摩尔比(A)。

方差分析结果见表 4。结果表明,右佐匹克隆与 β-CD 的投料量摩尔比对包合结果的影响差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.3 验证性实验 取右佐匹克隆 3 批,按优选工艺条件进行验证性实验,制得包合物右佐匹克隆的包合率分别为 58.99%,70.20%,64.54%;对应水溶出率(溶解度)为 15.36%(20.1 mg),18.17%(24.4 mg),16.75%(21.9 mg),包合物收率 62.39%,68.96%,65.68%,包合物的载药量为 24.62%,23.23%,25.50%。结果表明优选工艺条件比较稳定,重复性良好。

表 4 正交实验结果方差分析

变异来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	显著水平
摩尔比(A)	0.598	2	0.299	5.205	<0.05
温度(B)	0.113	2	0.057		
时间(C)	0.094	2	0.047		
误差 <sub>error</sub>	0.137	2	0.069		
误差	0.345	6	0.057		
总和 Sum	0.943	8			

$F_{0.05(2,6)}=5.14$

2.4 包合物的表征

2.4.1 热分析法 采用差示扫描量热分析法(DSC),以氮气(N<sub>2</sub>)为保护气,升温速率 10 ℃·min<sup>-1</sup>,氧化铝坩埚,温度范围 20~400 ℃。取包合物、β-CD、右佐匹克隆、物理混合物适量,用差示扫描量热分析仪测试热力学特征,结果见图 1。从图 1 可知,β-CD 在约 113.3,289.3,316.4 ℃ 出现热吸收峰;右佐匹克隆在约 207.8 ℃ 出现热吸收峰;物理混合物在 120.8,326.6,334.1 和 205.4 ℃ 分别出现 β-CD 和右佐匹克隆的热吸收峰;而包合物与物理混合物相比,约 207 ℃ 药物吸收峰消失,说明包合物并非简单的物理混合物,从而证明右佐匹克隆与 β-CD 形成了包合物。

2.4.2 红外光谱法(IR) 从右佐匹克隆红外图谱可以看出,在 3 446.2 cm<sup>-1</sup>及 2 682.2~3 114.0 cm<sup>-1</sup>区域处表现出特征吸收峰。而包合物红外图谱在 2 682.2~3 114.0 cm<sup>-1</sup>区域处许多特征吸收峰消失,仅 2 927.8 及 2 790.9 cm<sup>-1</sup>处仍有特征吸收峰。而相同区域内物理混合物除在 2 930.9 及 2 791.7 cm<sup>-1</sup>处有特征吸收峰外,在 2 743.9 及 2 682.2 cm<sup>-1</sup>亦有特征吸收峰。且包合物与物理混合物 1 200~1 400 cm<sup>-1</sup>区域内的指纹吸收峰亦有差别,说明右佐匹克隆与 β-CD 主客分子间已形成新的物相(图 2)。

2.4.3 X 线衍射 对右佐匹克隆、β-CD、右佐匹克隆与 β-CD 物理混合物和包合物进行 X 射线衍射测定。测定条件:Cu 靶;扫描范围为:2°~50°;扫描速度为:4°·min<sup>-1</sup>;电压:40 kV;电流:30 mA。扫描图结果见图 3。由图可见,物理混合物谱图中仍存在右佐匹克隆衍射峰,而包合物谱图中药物衍射峰消失,说明右佐匹克隆在包合物中以无定形态存在,证明了包合物的形成。

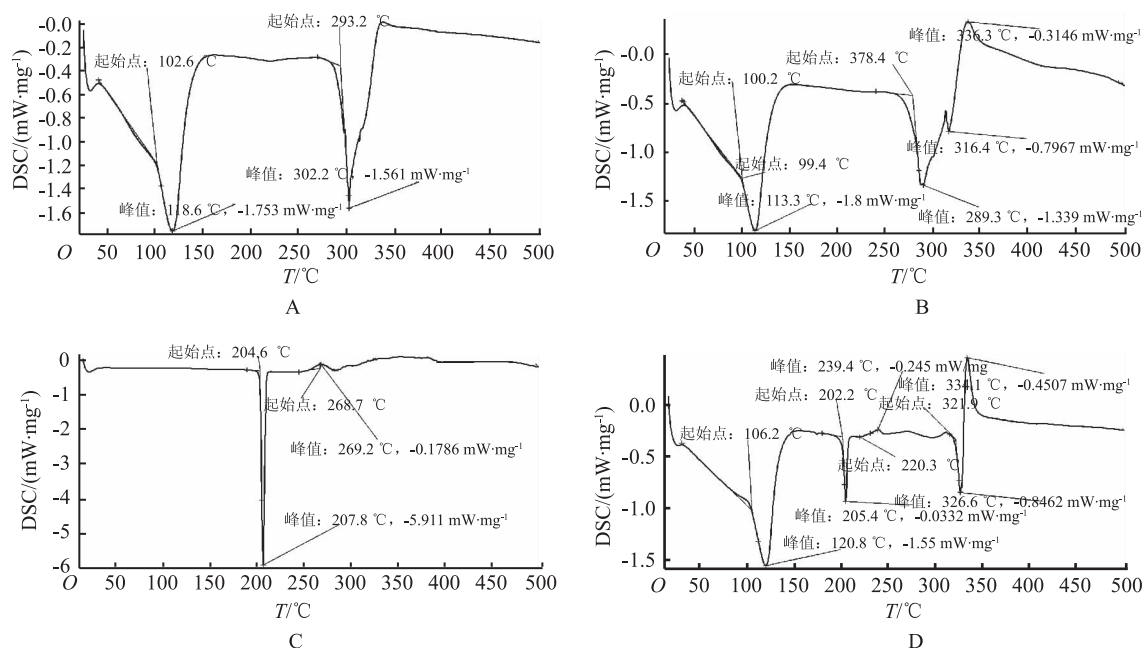
3 讨论

本实验包合物经 DSC 法、IR 法及 X 线衍射鉴别,确定已形成了右佐匹克隆-β-CD 包合物。极差分析(R)及方差分析结果表明,右佐匹克隆与 β-CD 投料摩

尔比对包合物收率、包合率及水溶出率影响最大,差异有统计学意义。

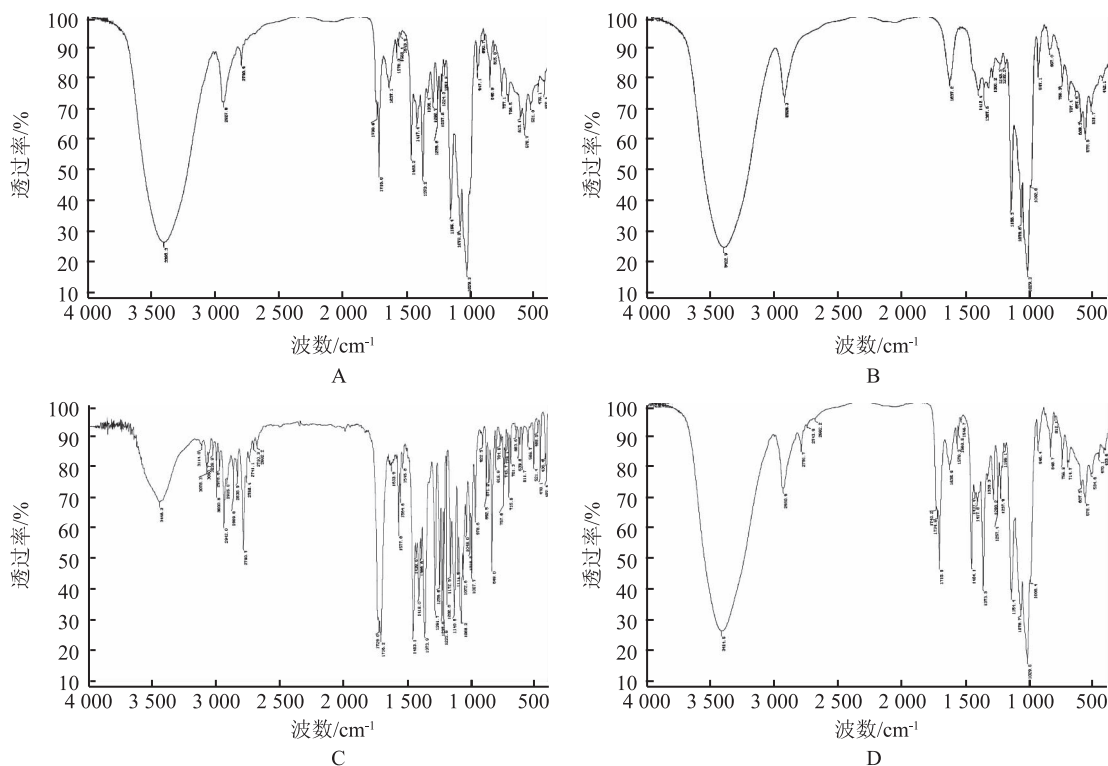
实验中考察包合率时用盐酸溶液为溶剂,因右佐匹克隆与佐匹克隆的溶解性相似<sup>[6]</sup>,而佐匹克隆在

水、乙醇中几乎不溶,在丙酮中略溶,在二氯甲烷、稀无机酸中易溶,故实验中选用盐酸溶液为溶剂考察包合率,以使药物从包合物中转出完全。用纯化水为溶剂考察包合物的溶解性,经微孔滤膜过滤除去可能残留



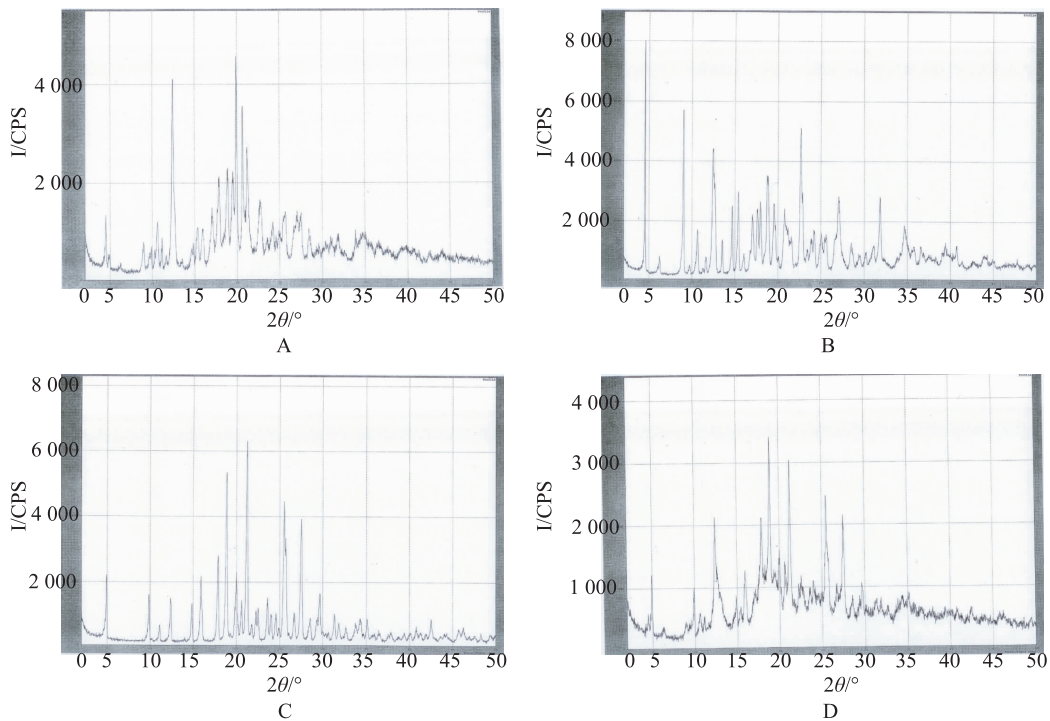
A. 右佐匹克隆-β-CD; B. β-CD; C. 右佐匹克隆; D. 右佐匹克隆与 β-CD 物理混合物

图 1 4 种物质差示扫描量热图



A. 右佐匹克隆-β-CD; B. β-CD; C. 右佐匹克隆; D. 右佐匹克隆与 β-CD 物理混合物

图 2 4 种物质红外光谱图



A. 右佐匹克隆- $\beta$ -CD; B.  $\beta$ -CD; C. 右佐匹克隆; D. 右佐匹克隆与  $\beta$ -CD 物理混合物

图3 4种物质的X线衍射图谱

未包合的药物。表4正交实验结果显示,包合率提高的同时有水溶出率增大的趋势。“2.3”项下3批右佐匹克隆与 $\beta$ -CD包合后包合物平均水溶解度22.1 mg(100 g水中)为原药溶解度5 mg<sup>[7]</sup>的4倍以上,增溶作用明显。

本实验结果显示,利用饱和水溶液法制备右佐匹克隆- $\beta$ -CD包合物的优选工艺条件为右佐匹克隆与 $\beta$ -CD的投料量摩尔比1:1、包合温度60℃、搅拌6 h。值得注意的是,升高温度似乎益于包合,与 $\beta$ -CD同佐匹克隆包合文献<sup>[8]</sup>不相一致,但与 $\beta$ -CD同其他药物包合的研究文献<sup>[9-10]</sup>近似,有待今后进一步考察。

由于右佐匹克隆在水中基本不溶,制备固体制剂难度大,需采用特殊工艺<sup>[11]</sup>或机械粉碎方法将右佐匹克隆粉碎到一定细度以保证该固体制剂口服后生物利用度(机械粉碎存在粉尘污染、材料损耗大,以及高活性右佐匹克隆粉雾吸入致操作人员快速催眠,易引发安全事故风险),右佐匹克隆与 $\beta$ -CD包合后,由于溶解性能改善,将大大降低固体制剂(如片剂)的生产难度。右佐匹克隆- $\beta$ -CD的掩味效果还将为制作右佐匹克隆口腔崩解片、颗粒剂、口服液提供便利。

#### 参考文献

[1] 王来海,赵惠芳. 治疗失眠症新药——艾司佐匹克隆

[J]. 中国药学杂志,2005,40(20):1597-1598.

[2] 阮晶,姚晨. 右旋与消旋佐匹克隆治疗睡眠障碍的随机双盲双模拟临床实验[J]. 中国临床药理学杂志,2006,22(1):18-20.

[3] 司天梅,舒良,李森强. 右佐匹克隆的临床研究进展及应用[J]. 中国社区医师,2010,(3):14.

[4] 王万,柯尊洪,郑强. 一种含右佐匹克隆的颗粒及其制备方法. 10081733.9[P]. 2012-10-17.

[5] 祁艳,徐卓业. 右佐匹克隆缓释片. 10100648.7[P]. 2012-07-18.

[6] 吕露阳,代丽萍,谢玲玲,等. 紫外分光光度法测定右佐匹克隆片的含量[J]. 西南民族大学学报(自然科学版),2011,37(4):635-637.

[7] 张旗. 右旋佐匹克隆及片质量标准、稳定性的研究[D]. 天津:天津大学,2008:1-22.

[8] 陈圆圆,刘佳佳,唐课文.  $\beta$ -环糊精与佐匹克隆包合作用的研究[J]. 光谱学与光谱分析,2008,28(10):2380-2383.

[9] 李艳. 盐酸巴尼地平 $\beta$ -环糊精包合物的制备[J]. 医药导报,2011,30(10):1335-1337.

[10] 齐腊梅. 小檗碱- $\beta$ -环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(3):8-9.

[11] 郑斯骥,张琦,袁少卿. 一种右旋佐匹克隆固体制剂及其制备方法. 10247347.5[P]. 2011-06-29.