

中图分类号: R986; TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)15-0040-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.007



# 苯磺贝他斯汀片制备工艺与处方优化\*

廖志雄, 周 亮

(浙江和泽医药科技股份有限公司, 浙江 杭州 310018)

**摘要:**目的 优选苯磺贝他斯汀片的处方和制备工艺。方法 将苯磺贝他斯汀和辅料分别进行湿法制粒、粉末直接压片,以含量均匀度、对映异构体、溶出曲线为考察指标,筛选最佳工艺。以在水中溶出曲线的相似因子( $f_2$ )为评价指标,优选处方中羟丙甲纤维素和硬脂酸镁的用量。结果 2种制备工艺制备的苯磺贝他斯汀片的溶出曲线与参比制剂拟合, $f_2$ 均大于50;但粉末直接压片工艺制备样品的稳定性更好。苯磺贝他斯汀片的优选处方为羟丙甲纤维素和硬脂酸镁的用量分别为每片3 mg和1 mg。结论 优选处方和制备工艺简便,经济,生产周期短,产品质量稳定。

**关键词:** 苯磺贝他斯汀;粉末直接压片;湿法制粒;处方优化;制备工艺优化

## Optimization of Preparation Process and Prescription for Bepotastine Besilate Tablets

LIAO Zhixiong, ZHOU Liang

(Zhejiang Heze Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, China 310018)

**Abstract: Objective** To optimize the prescription and preparation process of Bepotastine Besilate Tablets. **Methods** Wet granulation and direct powder compression were performed on bepotastine besilate and excipients, respectively. The content uniformity, isomeric impurities and dissolution profile were taken as evaluation indicators to screen the optimal process. The similarity factor ( $f_2$ ) of the dissolution curve in water was taken as the evaluation index to optimize the dosage of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and magnesium stearate in the prescription. **Results** The dissolution profiles of Bepotastine Besilate Tablets prepared by two different preparation processes were fitted with the reference formulation, with  $f_2 > 50$ . However, the

\*基金项目:浙江省科技计划项目[2023C03105]。

第一作者:廖志雄,男,硕士,中级工程师,研究方向为药物制剂开发,(电子信箱)new\_007@126.com。

2021, 71(3): 209-249.

[2] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(1): 16-47.

[3] 宁婷婷, 廖靖萍, 于西全, 等. 本院新型抗肿瘤药物的超说明用药分析[J]. 中南药学, 2020, 18(2): 306-310.

[4] 王 昕, 付 洁, 严颀丹, 等. 新型抗肿瘤药物研究进展与临床应用[J]. 上海医药, 2022, 43(S2): 9-21.

[5] 谢杏梅, 高 悦. 国家医保谈判新型抗肿瘤药物的发展变化[J]. 中南药学, 2023, 21(5): 1393-1398.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 862-961.

[7] 陈新谦, 金有豫, 汤 光. 陈新谦新编药物学(第18版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 851-929.

[8] 邹 豪, 邵元福, 朱才娟, 等. 医院药品DDD数排序分析的原理及利用[J]. 中国药房, 1996, 7(5): 215-217.

[9] 汪 磊, 何 勇. 医保谈判背景下某院在用抗肿瘤药物综合干预效果与分析[J]. 中国药业, 2021, 30(14): 15-19.

[10] 黄莉莉, 王 羽, 李京京. 南京地区33家医院2014-2016年分子靶向抗肿瘤药应用分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(4): 254-258.

[11] BOUSTANY Y, LARAQUI A, EL RHAFFOULI H, et al. Prevalence and Patterns of EGFR Mutations in Non-small Cell Lung Cancer in the Middle East and North Africa[J]. Cancer Control, 2022, 29: 1-9.

[12] DUGGIRALA KB, LEE YJ, LEE K. Chronicles of EGFR tyrosine kinase inhibitors: Targeting EGFR C797S containing triple mutations[J]. Biomol Ther, 2022, 30(1): 19-27.

[13] RAMALINGAM SS, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 382(1): 41-50.

[14] SORIA JC, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(1): 113-125.

[15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 199.

[16] 李欣怡, 王 皓, 曾晨欣, 等. 乳腺癌的分子靶向药物治疗研究进展[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(3): 257-263.

[17] 蒋 轶, 左宏波, 王 志. 双靶方案联合多西他赛对Her-2阳性转移性乳腺癌患者预后的影响[J]. 中国医学创新, 2021, 18(2): 72-75.

[18] 姜婧琦, 宋雨童, 卢育彤, 等. 抗血管生成靶向药物在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(22): 86-90.

[19] 杨牡丹, 高 峻, 刘晓玲, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合多西他赛二线治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7): 594-597.

(收稿日期: 2024-06-13; 修回日期: 2025-04-17)

stability of samples prepared by direct powder compression was better. The optimal prescription for one Bepotastine Besilate Tablet was 3 mg of HPMC and 1 mg of magnesium stearate. **Conclusion** The optimal prescription and preparation processes are convenient, economical, with a short production cycle and stable product quality.

**Key words:** bepotastine besilate; direct powder compression; optimization wet granulation formula; prescription optimization; preparation process optimization

苯磺贝他斯汀片由日本田边三菱制药株式会社和日本宇部工业株式会社联合开发,并于2000年7月在日本上市(规格分别为每片5, 10 mg),于2010年获批进入中国市场,剂型为片剂,包白色薄膜衣,规格为每片含苯磺贝他斯汀10 mg,辅料为甘露醇、聚乙二醇、微晶纤维素、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、滑石粉,适应证为过敏性鼻炎、荨麻疹、皮肤疾病引起的瘙痒(湿疹、皮炎、痒疹、皮肤瘙痒症)<sup>[1]</sup>。有研究显示,苯磺贝他斯汀存在光学异构体,其中S-异构体较R-异构体的活性与安全性更高,且存在S-异构体在湿热条件下易转变为R-异构体的问题<sup>[2]</sup>。故制剂中R-异构体的杂质控制为重要的检查指标。苯磺贝他斯汀片多为湿法制粒工艺,其中制粒和干燥工序带来的湿热环境易影响主药及制剂成品的稳定性。而粉末直接压片工艺经常规混合后即可压片,可有效避免制粒干燥步骤带来的影响,有利于提高产品质量<sup>[3]</sup>。目前,该制剂尚未见采用粉末直接压片工艺的报道,在前期研究的基础上<sup>[4-8]</sup>,本研究中通过湿法制粒和粉末直接压片2种工艺制备了苯磺贝他斯汀片剂,以含量均匀度、对映异构体及溶出曲线为考察指标,筛选最佳制备工艺。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

PTF-A2000型电子天平(浙江格陵设备科技有限公司,精度为0.01 g);MS105DU型分析天平(梅特勒-托利多仪器<上海>有限公司,精度为0.001 g);708/850-DS型溶出仪(美国Agilent公司);U3000型高效液相色谱仪(美国Thermo Fisher Scientific公司);HLSH1-3型湿法混合制粒机(中国航空制造技术研究院);DHG-9240A型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);MJ33型水分仪(瑞士Mettler Toledo公司);HLS-30型实验室料斗混合机(浙江小伦制药机械有限公司);ZP10A型旋转压片机(北京新龙立科技有限公司);Labcoaing IV型高效包衣机(深圳市信宜特科技有限公司);SHH-1000SD-2T型药品稳定性试验箱(重庆市永生实验仪器厂)。

### 1.2 试剂

苯磺贝他斯汀(奥锐特药业股份有限公司,批号为BT-160905);甘露醇(广西南宁化学制药有限责任公司,批号为F496C);聚乙二醇(南京威尔药业股份有限

公司,批号为20200302S-1);微晶纤维素(德国瑞登梅尔父子公司,批号为5610264626);硬脂酸镁(湖州展望药业有限公司,批号为20211212);欧巴代®薄膜包衣预混剂(胃溶型,上海卡乐康包衣技术有限公司,批号为THL43129);苯磺贝他斯汀片(商品名坦亮,日本田边三菱制药株式会社,批号为X090A);苯磺贝他斯汀对照品(自制,批号为WRS170101);苯磺贝他斯汀消旋体对照品(自制,批号为121201);乙腈(色谱纯,菲立化学<浙江>有限公司);正己烷(色谱纯,西班牙Scharlab公司);乙醇(色谱纯,美国Tedia公司);其他试剂均为市售分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品制备与2种制备工艺主要参数

按参比制剂药品说明书中记载的辅料种类,拟订自研制剂处方,处方组成见表1。基于对本品原料药理化特性的研究并参考同品种制备工艺<sup>[3,9-12]</sup>,拟订工艺参数,将原料药粉碎至平均粒径小于150 μm,分别采用湿法制粒和粉末直接压片2种工艺制备样品。粉末直接压片工艺中,甘露醇为200SD型,微晶纤维素为112型,羟丙甲纤维素为E5型。取处方量除硬脂酸镁外的其他原料药、辅料,置混合机中,设定混合速率为10 r/min,混合20 min,之后加处方量硬脂酸镁,混匀;用直径为7 mm圆形浅凹冲模压片,硬度控制在40~80 N;包薄膜衣,即得。湿法制粒工艺中,微晶纤维素为101型,羟丙甲纤维素为E5型,其他辅料均采用普通型号。将羟丙甲纤维素配制成水溶液,备用;取处方量除硬脂酸镁外的其他原料药、辅料,置湿法混合制粒机中,设定搅拌速率为400 r/min,切刀转速为1 500 r/min,混合5 min;加入上述羟丙甲纤维素水溶液,制粒1~3 min;将湿颗粒置流化床中,设定进风温度为60 °C,干燥至水分不超过3%,过40目筛整粒,加处方量硬脂酸镁,混匀;用直径为7 mm的圆形浅凹冲模压片,硬度控制在40~80 N;包薄膜衣,即得。2种工艺制备样品压片主要参数见表2。按表1和表2分别制备3批湿法制粒工艺样品(编号为S1-S3)和3批粉末直接压片工艺样品(编号为F1-F3)。

### 2.2 2种制备工艺对含量均匀度的影响<sup>[13]</sup>

#### 2.2.1 色谱条件

色谱柱:Shimadzu Inertsil C<sub>8</sub>-3柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:磷酸二氢钾溶液(取6.8 g磷酸二氢钾,

表1 苯磺贝他斯汀片自研制剂处方组成

Tab.1 Composition of self-made prescription of Bepotastine Besilate Tablets

组成	成分	用量(mg)	作用
片芯	原料药	10.0	活性成分
	甘露醇	96.4	稀释剂
	微晶纤维素	10.0	稀释剂
	羟丙甲纤维素	2.4	黏合剂
	硬脂酸镁	1.2	润滑剂
包衣液	欧巴代®薄膜包衣预混剂	3.6	包衣材料
	纯化水	26.4	溶剂

表2 2种工艺制备样品压片主要参数

Tab.2 Main pressing parameters of samples prepared by the two preparation process methods

制备工艺	主压力(kgf)	硬度(N)	片重差异(%)	脆碎度(%)	崩解时间(min)
湿法制粒	4.00~9.50	40.00~80.00	-2.50~3.00	0.12~0.20	4.00~8.00
粉末直接压片	4.50~10.00	40.00~80.00	-2.50~3.00	0.12~0.25	3.00~6.00

加水1000 mL使溶解,用磷酸调pH至2.7,再加戊烷磺酸钠1.43 g,溶解,混匀) - 乙腈(70:30, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:260 nm;柱温:25 °C;进样量:10 μL。

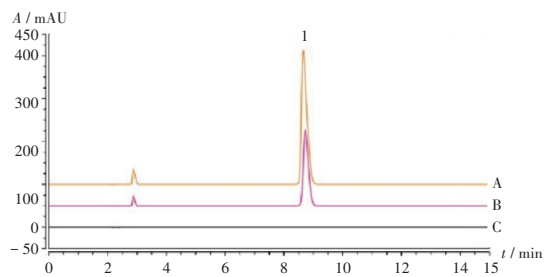
2.2.2 溶液制备

取苯磺贝他斯汀对照品适量,精密称定,加乙腈-水(25:75, V/V)溶解并稀释成质量浓度为10 mg/mL的对照品贮备液和1 mg/mL的对照品溶液。取样品20片,研细,取样品粉末适量(约相当于苯磺贝他斯汀50 mg),精密称定,置50 mL容量瓶中,加乙腈-水(25:75, V/V)溶解并定容,摇匀,滤过,取续滤液,即得含量供试品溶液。取样品1片,置10 mL容量瓶中,加乙腈-水(25:75, V/V)适量,振摇使苯磺贝他斯汀溶解,用乙腈-水(25:75, V/V)定容,摇匀,滤过,取续滤液,即得含量均匀度供试品溶液。按苯磺贝他斯汀片处方工艺制备不含苯磺贝他斯汀的阴性样品,按含量供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。

### 2.2.3 方法学考察

专属性试验:精密量取2.2.2项下对照品溶液、含量供试品溶液、阴性对照品溶液各10 μL,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果含量供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相同保留时间处有相应色谱峰出现,且阴性对照无干扰,表明方法专属性良好。详见图1。

线性关系考察:取2.2.2项下对照品贮备液适量,用乙腈-水(25:75, V/V)稀释成质量浓度分别为0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4 mg/mL的系列对照品溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定,以苯磺贝他斯汀质量浓度(X, mg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 70.036X - 0.1705$  ( $r = 0.9999, n = 5$ )。



1. 苯磺贝他斯汀

A. 含量供试品溶液 B. 对照品溶液 C. 阴性对照品溶液

图1 含量均匀度测定专属性试验高效液相色谱图

1. Bepotastine besilate

A. Content test solution B. Reference solution C. Negative reference solution

Fig.1 HPLC chromatograms of the specific test for the content uniformity determination

结果表明,苯磺贝他斯汀的质量浓度在0.6~1.4 mg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密量取2.2.2项下对照品溶液10 μL,按2.2.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果的RSD为0.06% ( $n = 6$ ),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取样品6份,按2.2.2项下方法制备供试品溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果的RSD为0.51% ( $n = 6$ ),表明方法重复性良好。

稳定性试验:取2.2.2项下含量供试品溶液适量,分别于制备后0, 1, 2, 4, 18, 24 h时按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的RSD为1.78% ( $n = 6$ ),表明含量供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

加样回收试验:取2.2.2项下阴性样品适量,平行9份,分别加入高、中、低已知含量的苯磺贝他斯汀对照品,加乙腈-水(25:75, V/V)溶解并稀释成质量浓度分别为0.7, 1.0, 1.3 mg/mL的溶液,每个质量浓度平行3份,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果平均回收率为100.05%, RSD为0.35% ( $n = 9$ ),表明方法准确度良好。

### 2.2.4 含量均匀度测定

精密量取2.2.2项下对照品溶液与含量供试品溶液各10 μL,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,按外标法计算样品含量,按 $A + 2.2S$ 计算含量均匀度。结果均符合2020年版《中国药典(四部)》要求。详见表3。

表3 2种制备工艺制备样品含量均匀度比较

Tab.3 Comparison of the content uniformity of samples prepared by the two preparation process methods

项目	湿法制粒			粉末直接压片		
	S1	S2	S3	F1	F2	F3
平均含量(%)	99.31	100.53	99.54	101.12	102.33	99.14
$A + 2.2S$	5.54	5.70	4.38	4.11	5.03	6.22

## 2.3 2种制备工艺对对映异构体与药物稳定性的影响<sup>[14-15]</sup>

### 2.3.1 色谱条件

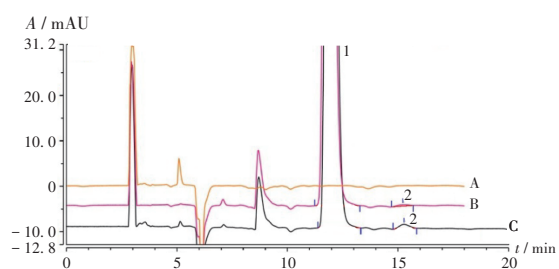
色谱柱:Daicel Chiralpak AD-H柱(250mm×4.6mm, 5 μm);流动相:正己烷-乙醇-乙醇胺(85:15:0.2, V/V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:230 nm;柱温:35 °C;进样量:10 μL。

### 2.3.2 溶液制备

取苯磺贝他斯汀消旋体对照品25 mg,精密称定,置25 mL容量瓶中,加正己烷-乙醇(50:50, V/V)溶解并定容,摇匀,即得对照品贮备液1;取对照品贮备液1 1 mL,置10 mL容量瓶中,用正己烷-乙醇(50:50, V/V)定容,摇匀;再量取1 mL,置已加入苯磺贝他斯汀对照品25 mg的25 mL容量瓶中,加正己烷-乙醇(50:50, V/V)溶解并定容,摇匀,即得系统适用性试验溶液。取苯磺贝他斯汀对照品25 mg,精密称定,置25 mL容量瓶中,加正己烷-乙醇(50:50, V/V)溶解并定容,摇匀,即得对照品贮备液2。取样品细粉适量,精密称定,加正己烷-乙醇(50:50, V/V)溶解并稀释成每1 mL约含苯磺贝他斯汀1.0 mg的溶液,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。精密量取供试品溶液适量,加正己烷-乙醇(50:50, V/V)稀成每1 mL含苯磺贝他斯汀2 μg的溶液,即得主成分自身对照品溶液。按苯磺贝他斯汀片处方工艺制备不含苯磺贝他斯汀的阴性样品,按供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。

### 2.3.3 方法学考察

专属性试验:精密量取2.3.2项下系统适用性试验溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各10 μL,按2.3.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果供试品溶液色谱中,苯磺贝他斯汀与其对映异构体达到基线分离,分离度为4.84,且阴性对照无干扰,表明方法专属性良好。详见图2。



1. 苯磺贝他斯汀 2. 苯磺贝他斯汀消旋体

A. 阴性对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 系统适用性溶液

图2 对映异构体测定专属性试验高效液相色谱图

1. Bepotastine besilate 2. Isomeric impurities

A. Negative reference solution B. Test solution C. System suitability solution

Fig.2 HPLC chromatograms of the specific test for the isomeric impurities determination

线性关系考察:分别取2.3.2项下对照品贮备液1和对照品贮备液2各适量,用正己烷-乙醇(50:50, V/V)稀释成质量浓度分别为0.8, 1.6, 2.4, 3.2, 4.0 μg/mL的系列对照品溶液1和系列对照品溶液2,按2.3.1项下色谱条件进样测定,分别以对映异构体质量浓度和苯磺贝他斯汀质量浓度( $X$ , μg/mL)为横坐标、峰面积( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,分别得回归方程 $Y_{对} = 0.1768 X_{对} - 0.0219$  ( $r = 0.9997, n = 5$ )和 $Y_{苯} = 0.1753 X_{苯} + 0.0061$  ( $r = 0.9999, n = 5$ )。结果表明,苯磺贝他斯汀及其对映异构体的质量浓度均在0.8~4.0 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

重复性试验:取样品6份,按2.3.2项下方法制备供试品溶液,按2.3.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,按主成分自身对照法计算含量。结果的RSD为1.41% ( $n = 6$ ),表明方法重复性良好。

中间精密度试验:按重复性试验方法,采用不同实验人员、不同设备试验,分别取样品6份,按2.3.2项下方法制备供试品溶液,按2.3.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,按主成分自身对照法计算含量。结果2个实验人员6份供试品溶液中对映异构体的含量均满足重复性试验要求,均值的差值为0.01%,表明仪器中间精密度良好。

稳定性试验:取2.3.2项下供试品溶液和对照品溶液各适量,分别于制备后0, 2, 4, 8, 18 h时按2.3.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,按主成分自身对照法计算含量。结果对照品溶液各时间点测定的苯磺贝他斯汀峰面积的RSD为1.79% ( $n = 5$ ),供试品溶液各时间点对映异构体的含量与0 h时的含量差值为0~0.02%,表明供试品溶液和对照品溶液在室温下放置18 h内稳定性良好。

加样回收试验:取2.3.2项下阴性对照品适量,平行9份,分别加入高、中、低已知含量的苯磺贝他斯汀消旋体对照品,用正己烷-乙醇(50:50, V/V)溶解并稀释成质量浓度分别为1, 2, 3 μg/mL的溶液,每个质量浓度平行3份,按2.3.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果平均回收率为100.96%, RSD为1.81% ( $n = 9$ ),表明方法准确度良好。

### 2.3.4 含量测定

精密量取2.3.2项下对照品溶液与供试品溶液各10 μL,按2.3.1项下色谱条件分别进样测定,记录峰面积,按主成分自身对照法计算样品含量。将2种制备工艺制备的样品采用铝塑包装,置加速条件下[温度(40±2)°C,相对湿度(75±5)%]考察其含量和对映异构体杂质的变化。结果加速条件下6个月,湿法制粒工艺样品中对映异构体杂质已发生显著变化,由

0.08% 增至0.90%, 超过限度0.5%的要求; 而粉末直接压片工艺制备样品的质量稳定, 符合拟订限度的要求。表明粉末直接压片工艺制备样品的稳定性更好。详见表4。

表4 2种工艺制备样品加速条件下对映异构体杂质与含量测定结果(%)

Tab. 4 Determination results of isomeric impurities and content of samples prepared by the two preparation process methods under accelerated conditions (%)

制备工艺	稳定性指标	拟订限度 <sup>[15]</sup>	加速时间				
			0个月	1个月	2个月	3个月	6个月
湿法制粒	对映异构体杂质	≤0.5	0.08	0.19	0.36	0.61	0.90
	含量	95~105	100.22	100.93	100.41	99.54	99.53
粉末直接压片	对映异构体杂质	≤0.5	0.10	0.09	0.13	0.14	0.22
	含量	95~105	99.81	99.82	100.43	100.43	100.41

## 2.4 2种制备工艺对溶出曲线的影响<sup>[16-18]</sup>

### 2.4.1 溶出条件

溶出方法: 桨法; 溶出介质: pH 1.0 盐酸溶液, pH 4.5 醋酸盐缓冲液, pH 6.8 磷酸盐缓冲液, 水; 溶出体积: 900 mL; 转速: 50 r/min (pH 1.0 盐酸溶液, pH 4.5 醋酸盐缓冲液, pH 6.8 磷酸盐缓冲液), 75 r/min (水); 取样时间: 5, 10, 15, 20, 30, 45 min。

### 2.4.2 溶出曲线测定

取苯磺贝他斯汀对照品 27.5 mg, 精密称定, 置 25 mL 容量瓶中, 加水溶解并定容, 精密量取 1 mL, 置 100 mL 容量瓶中, 加水定容, 摇匀, 即得对照品溶液。按取样时间分别取含药溶液 10 mL, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。精密量取 2.2.2 项下对照品溶液与供试品溶液各 10 μL, 按 2.2.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 按外标法计算样品在 4 种介质中的溶出度, 并绘制溶出曲线。结果虽然粉末直接压片工艺制备样品的溶出速率快于湿法制粒制备样品, 但 2 种制备工艺制备的样品与参比制剂的溶出曲线均接近, 相似因子 ( $f_2$ ) 均大于 50。详见图 3 和表 5。

## 2.5 苯磺贝他斯汀片处方筛选与优化

结合 2.2 至 2.4 项下结果, 在粉末直接压片的制备工艺条件下, 对自研制剂关键辅料用量进行筛选和优化, 其中羟丙甲纤维素作为黏合剂时, 对产品的质量存在较大影响, 尤其是在溶出曲线方面。同时考虑原料药有一定黏性, 处方中需加入一定量硬脂酸镁作为润滑剂, 以防止压片过程中发生黏冲现象。但硬脂酸镁为疏水性辅料, 用量过大会引发过润现象, 导致片剂可压性变差, 溶出延缓。因此, 结合参比制剂中辅料的逆向解析结果和《药用辅料手册(第 6 版)》中刊载的辅料常规用量范围设计试验, 对羟丙甲纤维素和硬脂酸 2 种辅

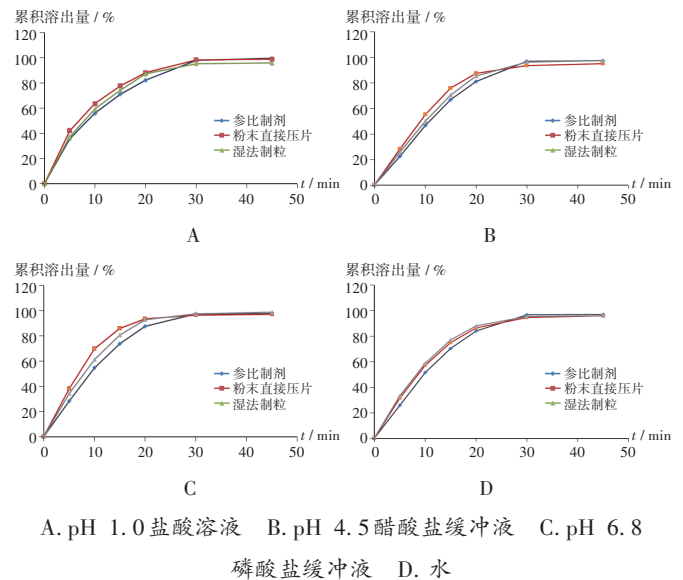


图3 4种不同介质中自研制剂与参比制剂的溶出曲线图

A. pH 1.0 Hydrochloric acid solution B. pH 4.5 Acetate buffer  
C. pH 6.8 Phosphate buffer D. Water

Fig. 3 Dissolution profiles of self-made and reference preparations in four dissolution media

表5 自制样品与参比制剂溶出曲线相似因子 ( $f_2$ )

Tab. 5 Similarity factors ( $f_2$ ) of dissolution profiles between the self-made sample and reference preparation

制备工艺	pH 1.0 盐酸溶液	pH 4.5 醋酸盐缓冲液	pH 6.8 磷酸盐缓冲液	水
湿法制粒	77.63	74.81	61.03	59.72
粉末直接压片	61.42	57.22	50.61	66.82

料的用量进行优化, 采用粉末直接压片工艺制备 5 批样品, 甘露醇为 200SD 型, 微晶纤维素为 112 型, 羟丙甲纤维素为 E5 型。参考参比制剂进口注册标准中的溶出度测定条件, 以水为溶出介质, 比较自研制剂与参比制剂的溶出曲线。处方组成见表 6, 溶出曲线见图 4。结果自研制剂各批样品制备过程均较顺利, 处方 1, 2, 3, 4, 5 的  $f_2$  分别为 59.50, 73.60, 58.40, 74.80, 62.10, 其中处方 2 与参比制剂的拟合度最高, 故拟订为最终处方。即每片分别含羟丙甲纤维素 3.0 mg, 硬脂酸镁 1.0 mg。

表6 苯磺贝他斯汀片优选处方组成 (mg/片)

Tab. 6 Composition of optimal prescription for Bepotastine Besilate Tablets (mg/tablet)

组成	成分	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5
片芯	原料药	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
	甘露醇	95.40	96.00	96.60	96.50	95.50
	微晶纤维素	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
	羟丙甲纤维素	3.60	3.00	2.40	3.00	3.00
	硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	0.50	1.50
包衣	欧巴代®薄膜包衣预混剂	3.60	3.60	3.60	3.60	3.60
	纯化水	26.40	26.40	26.40	26.40	26.40

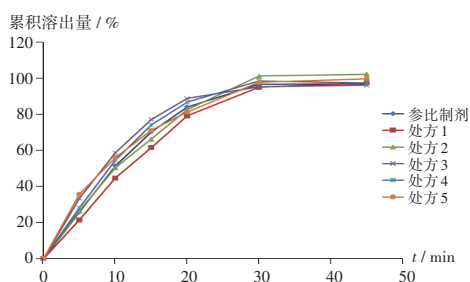


图4 不同羟丙甲纤维素与硬脂酸镁用量下制剂溶出曲线  
Fig. 4 Dissolution profiles of preparations with different dosages of HPMC and magnesium stearate

### 3 讨论

粉末直接压片工艺因有工艺简便、综合生产成本低等优点,逐渐成为制剂开发的首选工艺,但也存在混合不均匀、片重差异大等缺陷<sup>[9]</sup>。本研究中通过了解苯磺贝他斯汀片原料药理化性质,如溶解度、引湿性、可压性、粒度控制等,筛选制备工艺为粉末直接压片,制备样品的含量均匀度均能满足要求;由于该工艺可避免湿热对主药的影响,在稳定性对比研究中,对映异构体杂质得到了有效控制,质量明显优于湿法制粒工艺所制备的样品,且在其他质量指标上与传统湿法制粒工艺相比无明显差异。

比较仿制制剂与参比制剂体外多条溶出曲线的相似性发现,2种制备工艺制备的样品与参比制剂的溶出曲线均接近, $f_2$ 均大于50,仿制制剂的溶出曲线与参比制剂相似。虽然溶出曲线相似不意味两者一定具有生物等效,但可降低两者出现临床疗效差异的风险。

参比制剂药品说明书显示,原研制剂公司除普通速释片剂外,还有口腔崩解片,其与普通片剂具有生物等效性。体内药代动力学参数显示,2种剂型的达峰时间均在1~2 h。基于其原料药溶解度较高且体内达峰时间为1~2 h的特点,判断本品属生物药剂学分类系统Ⅲ类药物,渗透性为体内限速步骤。而制剂溶出速率与体内相关性有限,当自研制剂的溶出行为与参比制剂不一致特别是快于参比制剂时,参考原研口崩片的特性,推测其达到体内生物等效的可能性较高<sup>[19]</sup>。

综上所述,本研究中优选出的苯磺贝他斯汀片粉末直接压片工艺可行性强、稳定性好,优化后的处方为羟丙甲纤维素和硬脂酸镁用量分别为每片3 mg和1 mg,可控制产品成本,提升产品质量。

### 参考文献

[1] 沙漠洲. 苯磺贝他斯汀片的研制与体外评价[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(10): 1498 - 1502.  
[2] 宋辉, 张楠, 陈谕园, 等. 苯磺酸贝他斯汀滴眼液中异构体分析方法研究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(14): 1269 - 1272.

[3] 刘立中. 苯磺贝他斯汀薄膜衣片的制备及其质量评价[J]. 中国药师, 2018, 21(10): 1854 - 1857.  
[4] LUO QH, ZHANG QY, WANG PX. Hydrochlorothiazide / Losartan Potassium Tablet Prepared by Direct Compression [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 1741(14): 1 - 18.  
[5] 陈振阳, 胡瑞祥, 倪宇翔, 等. 复方氨氯地平阿托伐他汀钙片制备工艺一致性研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20): 2432 - 2436.  
[6] 尹朋朋, 刘茜英, 肖慧, 等. 依托考昔片自研制剂处方优选及体外溶出度评价[J]. 中国药业, 2024, 33(6): 65 - 68.  
[7] 曾媛, 张莹, 徐亚君, 等. 酮咯酸氨丁三醇口崩片处方优化及体外溶出度研究[J]. 中国药业, 2024, 33(3): 63 - 68.  
[8] 郝丽娟, 徐艳梅, 苗会娟, 等. 盐酸拉贝洛尔片仿制制剂与参比制剂溶出曲线相似性研究[J]. 中国药业, 2022, 31(24): 51 - 55.  
[9] 郭金秀, 曾令高, 高梓真, 等. 处方工艺对阿普唑仑片混合均匀度及含量均匀度的影响[J]. 中国药业, 2023, 32(23): 18 - 23.  
[10] 刘春平, 全向阳, 王超. 粉末直接压片法概述及其应用思考[J]. 北方药学, 2012, 9(9): 27 - 28.  
[11] 何华, 宋丽洁, 陈佩佩, 等. 处方工艺对瑞舒伐他汀钙片混合均匀度及含量均匀度的影响[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 3256 - 3261.  
[12] LENA M, CAROLIN R, MEIKE H, et al. Understanding the Multidimensional Effects of Polymorphism, Particle Size and Processing for D - Mannitol Powders [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 2128(14): 1 - 19.  
[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 61 - 65.  
[14] ZHANG CW, HAN CQ, SUN LL, et al. Identification, Characterization and HPLC Quantification of Process - Related Impurities in Bepotastine Besilate Bulk Drug [J]. *Drug Research*, 2020, 70(1): 12 - 22.  
[15] The Japanese Pharmacopoeia. JP18 [M]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare, 2021: 530 - 531.  
[16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则[EB/OL]. (2015 - 02 - 05) [2024 - 04 - 30]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d83644566caac36d48e1a151008e3e9d>.  
[17] 程新杰, 徐艳梅, 郝丽娟, 等. 尼群地平片溶出度一致性评价研究[J]. 中国药业, 2022, 31(13): 83 - 87.  
[18] 郝丽娟, 韩佳芮, 苗会娟, 等. 醋酸阿比特龙仿制制剂与参比制剂溶出曲线相似度研究[J]. 中国药业, 2024, 33(1): 78 - 82.  
[19] JEON SW, PARK JH, KIM JE, et al. Design of Experiment (DoE) - Based Formulation Design of Bepotastine Sustained - release Tablet and *In Vitro* - *in Vivo* Pharmacokinetic Correlation [J]. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2023, 53(3): 407 - 416.

(收稿日期: 2024 - 06 - 22; 修回日期: 2025 - 03 - 19)