

非洛地平固体分散体缓释片的研制与优化^①

徐志谦¹, 马宜雪², 董伦¹, 罗娟¹, 蒲道俊¹

1. 西南药业股份有限公司, 重庆 400038; 2. 西南大学药学院, 重庆 400715

摘要: 为探讨非洛地平固体分散体缓释片的研制与优化, 在单因素试验的基础上, 采用正交试验设计的方法, 对方因素进行详细的考察, 进一步优化处方工艺, 并对按最优处方制备的样品进行验证. 结果显示: 优选的非洛地平固体分散体缓释片处方工艺合理, 由其制备的缓释片体外释药 2 h 释放度为 20%~25%, 4 h 释放度为 44%~46%, 8 h 释放度为 78%~84%, 12 h 释放度为 96%~100%.

关键词: 非洛地平; 固体分散体; 缓释片; 亲水凝胶; 羟丙甲基纤维素

中图分类号: R944.4

文献标志码: A

文章编号: 1000-5471(2017)08-0090-06

随着我国社会进入老年化, 老年性疾病逐渐明显, 其中高血压患者的数量在不断增加. 我国心脑血管病并发症占总死亡的 44.4%, 心脑血管疾病引起的死亡率占首位^[1]. 高血压对病人的健康生活造成了非常大的影响, 对病人的生命造成巨大威胁. 非洛地平是一种二氢吡啶类钙离子拮抗剂, 它与二氢吡啶结合位点竞争, 阻断血管平滑肌 Ca^{2+} 的内流和 K^{+} 诱导的门静脉挛缩, 降低外周血管阻力而致血压降低^[2-4]. 因此, 临床上非洛地平常用于高血压、心绞痛的治疗. 由于非洛地平难溶于水, 导致非洛地平体内吸收差, 口服生物利用度低, 制剂开发难度高. 目前针对非洛地平溶解度低的解决方法主要是原料的微粉化^[5-6], 而本文拟先采用固体分散体技术改善非洛地平的溶出情况, 再制备成质量稳定、可控的缓释制剂, 从而提高药物的疗效和依从性.

1 材料与仪器

1.1 材料

非洛地平标准品, 中国食品药品检定研究所, 100%, 100363-201202; 非洛地平原料药, 常州瑞明药业有限公司, C-021407008; 吐温 80, 龙游聚兴医药化工有限公司, 20150301; 聚乙二醇 6000, 北京海润会友精细化工厂, 20150402; HPMC K250, 亚什兰集团, 0551421301; HPMC K750, 亚什兰集团, 05514213012; HPMC K4M, 陶氏化学集团, 07768921; HPMC K100LV, 陶氏化学集团, 07768932; 微晶纤维素, 湖北省星云科技有限公司, 20150212; 乳糖, 广州普达化学有限公司, 20141203; 微粉硅胶, 郑州超凡化工产品有限公司, 20150104; 硬脂酸镁, 济宁市六佳药用辅料公司, 20141230.

1.2 仪器

电子天平, JA-2003B, 上海精天电子仪器有限公司; 药物溶出仪, RCZ-6B2, 上海黄海药检仪器有限公司; 高效液相色谱仪, HP-1100, 美国安捷伦有限公司; 超纯水仪, QYSW-20A, 重庆前沿水处理设备有限公司; 强光照射实验箱, SHH-100GD-I, 重庆市永兴实验仪器厂; 酸度计, PHS-3C, 上海鹏顺

① 收稿日期: 2016-11-02

作者简介: 徐志谦(1964-), 男, 四川成都人, 高级工程师, 主要从事缓控释技术及其产业化研究.

科学仪器有限公司; 旋转压片机, THP-6, 常州蓝星压片机械制造有限公司.

2 实验方法与结果

2.1 释放度测定方法

取非洛地平缓释片置于 500 mL 1%吐温 80 水溶液中, 转速 100 r/min, 温度 (37 ± 0.5) °C. 分别于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 5 mL(同时补充同温等量介质), 经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 按规定色谱条件测定. 设定 1 h 时释放度为 5%~30%, 4 h 时的释放度为 45%~70%, 8 h 的释放度大于 85%. 色谱条件: Agilent C₁₈ 柱, 250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm ; 乙腈: 甲醇: 磷酸盐(pH 值=3.0)=2: 1: 2; 波长 254 nm; 流速 1.0 mL/min; 柱温 25 °C; 进样量: 20 μL .

2.1.1 专属性

由以下色谱图可知, 制剂中辅料对非洛地平的检测不存在干扰, 该检测方法专属性良好(图 1, 图 2).

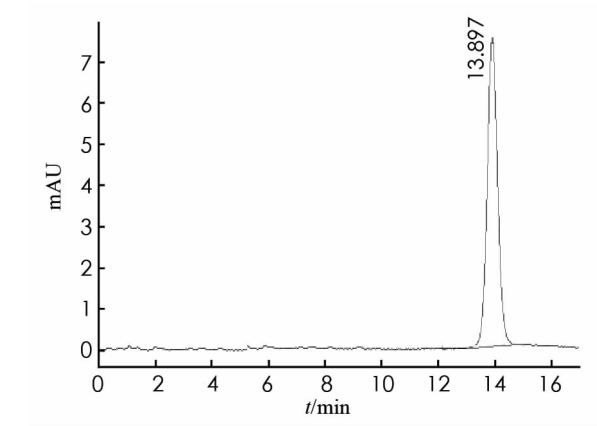


图 1 非洛地平对照品

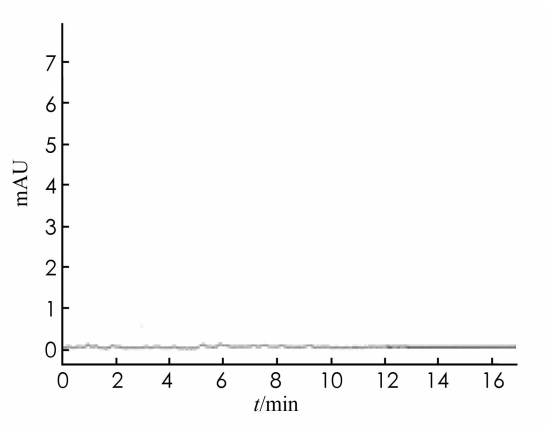


图 2 空白辅料

2.1.2 线性范围

精密称取非洛地平原料适量, 置于 100 mL 容量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 得储备液. 分别取储备液 1 mL, 用流动相稀释 5, 10, 20, 50, 100, 200 倍, 即得 6 份不同质量浓度溶液, 精密量取上述溶液各 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图. 以样品质量浓度($\mu\text{g/mL}$)为横坐标, 峰面积(A)为纵坐标, 进行线性回归, 得到线性方程: $Y=14.409X+0.0818$, $R^2=0.9991$ ($n=6$), 结果表明, 在 0.466~18.64 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度范围内线性良好.

2.1.3 精密度

精密称取经 105 °C 干燥的非洛地平原料药适量, 配制成质量浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 的非洛地平溶液, 依照上述色谱条件测定, RSD 为 1.06%, 小于 2.0%, 实验数据表明该方法精密度良好, 符合要求.

2.1.4 回收率

精密称取非洛地平标准品 20 mg, 置于 100 mL 容量瓶中, 定量稀释成 1 mL 中含非洛地平 200 μg 的溶液, 作为非洛地平标准品储备液. 分别精密量取储备液 0.4, 0.5, 0.6 mL 于 10 mL 容量瓶中, 加流动相定容至刻度分别作为 80%, 100%, 120% 的样品溶液各 3 份. 取上述溶液, 在规定的色谱条件下, 分别进样 20 μL , 记录色谱图. 回收率在 97.93%~100.09% 之间, 且 RSD 均小于 2.0%, 实验数据表明该方法准确度较高.

2.2 含量测定方法

样品配制方法: 精密称取本品适量(约含非洛地平 5 mg), 置 50 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声使溶解, 静置冷却, 用流动相定容. 精密量取 1 mL 置 100 mL 量瓶中, 加流动相至刻度, 摇匀, 依照释放度检测色谱条件测定.

2.3 固体分散体制备

按照 $m(\text{主药}):m(\text{载体})=1:1$ 的比例称取 PEG6000 和药物, 将载体材料置于烧杯中, 于 80 °C 水浴

加热,待完全熔融后,加入主药,搅拌,使完全溶解分散.将熔融物置于冰柜冷冻层冷冻 1 h 取出,脆化 12 h,粉碎,过 80 目筛备用.

2.4 单因素试验

2.4.1 HPMC 种类对释放行为的影响

本文拟采用 HPMC 亲水凝胶骨架材料,不同型号的 HPMC 具有不同的粘度,粘度从大到小依次为 HPMC K100lv,HPMC K250,HPMC K750,HPMC K4M^[7-9].

分别称取 4 种不同的粘度的 HPMC(K100 lv,K250,K750,K4M)适量,分别与非洛地平固体分散体及辅料均匀混合,进行粉末直接压片,并进行体外释放度测定,计算各时间点的累积释放度.同时计算自制缓释片与原研制剂的相似因子 f_2 ,结果见表 1、图 3.

实验结果显示,当选用材料为 HPMC K750, f_2 值大于 50,但 4 h 释放度小于 45%;而选用材料为 HPMC K250 时,在 4 h 释放度大于 45%.所以拟联合使用 HPMC-K750 和 HPMC-K250 这 2 种材料,使自制缓释片与原研制剂具有高度相似的体外释放行为.

2.4.2 HPMC 总用量对释放行为的影响

控制缓释片 HPMC K250 与 HPMC K750 的比例为 1:1,考察 HPMC 总量改变对缓释片释放行为的影响,分别采用 10%,30%和 50% HPMC 用量.不同用量的 HPMC 制备的非洛地平缓释片的释放曲线见图 4.同时计算自制缓释片与原研制剂的相似因子 f_2 ,见表 2.

实验结果表明,HPMC 用量对非洛地平的影响较大,随着用量的增大,非洛地平缓释片的释放速度减慢,当 HPMC 用量为 30%时,自制缓释片与原研制剂的相似度最佳.

2.4.3 压片硬度对释放行为的影响

选择同一处方制备缓释片,控制压力分别为 3~4,5~6,7~8 kg.通过对非洛地平缓释片进行体外溶出度测定,考察片剂压力对非洛地平缓释片的释放行为的影响.不同压力制备的非洛地平缓释片的释放曲线见图 4,释放相似性判断见表 3、图 5.

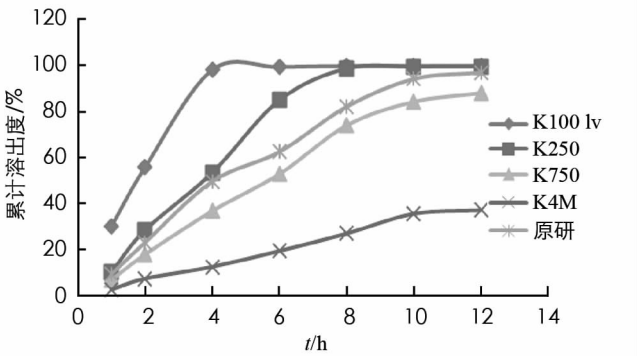


图 3 不同载体材料及原研制剂的释放度

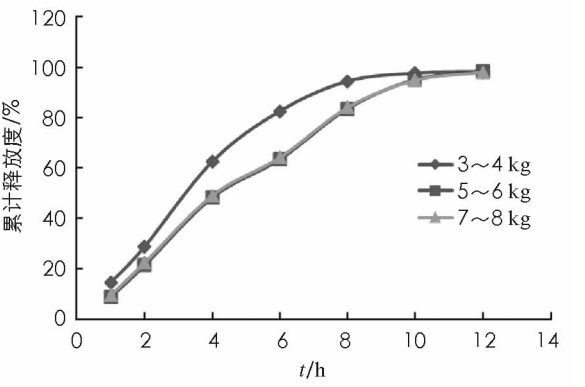
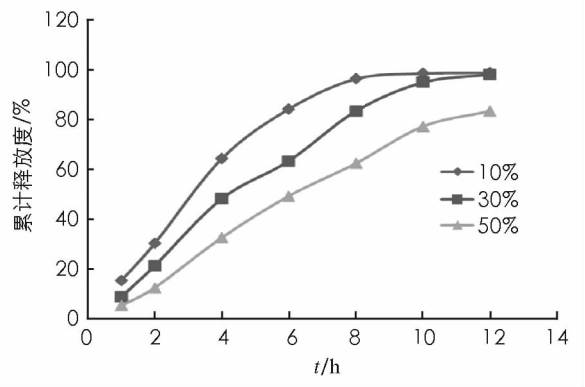


图 4 HPMC 用量对释放行为的影响

图 5 不同压力对缓释效果的影响

实验结果表明,随着压力的增加,片剂的释放速度减慢,但当压力增加到一定程度时,释放速度不再变化.这可能是因为压力较大时能够使微晶纤维素分子之间结合紧密,水分渗入缓释片的速度变慢,释药速率也会减慢.但当压力增加到一定程度时,释药速度主要取决于 HPMC 的水化和溶蚀速度.故本实验控制压力为 5~8 kg.

2.5 处方优化

2.5.1 正交实验

在单因素考察的基础上, 选定 2 个对缓释片影响较大的因素(HPMC 用量、HPMC 中 K250 与 K750 的比例)进行正交实验考察, 按照正交实验设计表 $L_9(3^4)$ 安排实验, 以确定最优缓释片处方^[10-13]. 正交实验因素水平表见表 1、表 2.

表 1 正交试验水平表

水平	因 素	
	A(HPMC 用量)	B(K250 : K750)
1	26	1 : 1
2	30	1 : 2
3	34	1 : 3

表 2 正交实验结果

实验	A	B	相似因子(f_z)
1	1	1	47
2	1	2	57
3	1	3	62
4	2	1	63
5	2	2	83
6	2	3	72
7	3	1	49
8	3	2	61
9	3	3	62

2.5.2 极差分析

按照正交试验设计表进行试验, 计算自制缓释片与原研制剂的相似因子 f_z , 并对正交实验的结果进行极差分析, 确定出较优的处方组成和各因素的影响程度顺序^[14-16]. 结果见表 3.

表 3 极差分析

序号	A	B	f_z
1	1	1	47
2	1	2	57
3	1	3	62
4	2	1	63
5	2	2	83
6	2	3	72
7	3	1	49
8	3	2	61
9	3	3	62
K1	55.33	53.00	
K2	72.67	67.00	
K3	50.67	58.67	
R	22.00	14.00	
主次顺序	$A>B$		
优水平	2	2	
优组合	A2	B2	

注: 1~9 是非洛地平缓释片的 9 个不同处方; K 为均值, R 为极差, f_z 为自制缓释片与原研制剂的相似因子.
根据正交试验结果可知, 因素对指标的影响次序为 $A>B$, 优选处方组合为 A_2B_2 , 即 HPMC 的用量 30%, HPMC-K250 和 HPMC-K750 比例为 1 : 2.

2.5.3 处方验证

按照优选处方制备 3 批自制缓释片,在相同条件下测定自制缓释片和原研制剂的体外释放行为,并绘制体外释放曲线图.由释放曲线图可知,自制 3 批非洛地平固体分散体缓释片的体外释放曲线与原研制剂高度一致(图 6).

3 结论与讨论

本研究采用 PEG6000 作为载体材料制备非洛地平固体分散体,然后以 2 种型号的 HPMC 作为亲水凝胶缓释材料,制备了与原研制剂体外释放行为高度一致的固体分散体缓释片,同时建立了释放度和含量检测方法,对自制缓释片优化处方工艺进行了验证,最终获得了质量稳定、可控的缓释片.

实验证明,采用固体分散体技术能显著改善难溶性药物的溶出情况,该技术为难溶性药物的研制、开发提供了支持,解决了大部分难溶性药物的溶解度较低的问题,为难溶性药物成功开发上市提供了方法.另外,先将难溶性药物制备成固体分散体,再采用缓控释技术将其制备成缓控释制剂,这一思路是未来难溶性药物制剂开发上市的研究方向.

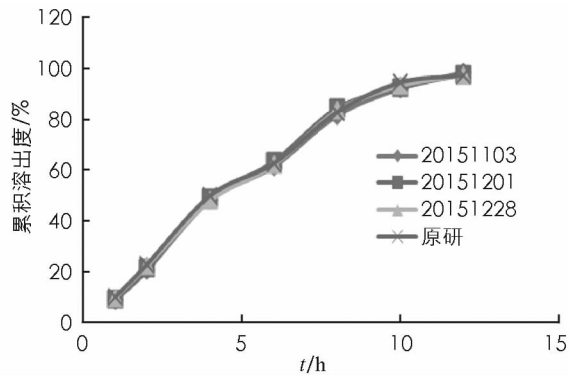


图 6 三批非洛地平缓释片及原研片释放结果

参考文献:

[1] 杨莹. 高血压治疗的药物经济学分析[J]. 今日药学, 2012, 22(2): 80—84.

[2] 白树华, 陈玉彬. 二氢吡啶类钙拮抗剂研究的新进展[J]. 药学进展, 1999, 23(1): 13—19.

[3] LEUNER C, DRESSMAN J. Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions[J]. Eur J30Pharm Biopharm, 2000, 50: 47—60.

[4] SETHIA S, SQUILLANTE E. Solid Dispersion of Carbamazepine in PVP K30 by Conventional Solvent Evaporation and Supercritical Methods[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2004, 272: 1—10.

[5] ANANT P, AMBIKE AA, JADHAV B K, et al. Characterization of Curcumin-PVP Solid Dispersion Obtained by Spray Drying[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2004, 271: 281—286.

[6] FORD J L, RUBINSTEIN M H. Aging of Indomethacin-Poly(Ethylene Glycol)6000 Solid Dispersion[J]. PharmActa-Helv, 1979, 54(5): 353—358.

[7] 阮氏越秋, 赵浩如. 齐墩果酸固体分散体的制备及体外溶出度测定[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(3): 236—239.

[8] NAKAMURA K, NARA E, AKIYAMA Y. Development of an Oral Sustained Release Drug Delivery System Utilizing pH-Dependent Swelling of Carboxyvinyl Polymer[J]. J Control Release 2006, 111(3): 309—315.

[9] 靖博宇, 郑霞, 何仲贵. 非洛地平缓释片体外释药因素分析及释放度比较[J]. 海峡药学, 2011(6): 33—36.

[10] BACHRACH G, FRIEDMAN M, GILINSKI G, et al. Soluble Sustained Release Gene Delivery System[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2006, 77(4): 811.

[11] 廖娟, 谭群友, 熊华蓉. 溴新斯的明 1 日 2 次缓释片的工艺优化及体外释放特性[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(6): 711—713.

[12] LONGER M A, CHNG H S, ROBINSON H S. Bioadhesive Polymers as Platforms for Oral Controlled Drug Delivery iii; Oral Delivery of Chlorotmazole Using a Bioadhesive Polymer[J]. J Pharm Sci, 1985, 74(4): 406—411.

[13] 龚风阁. 缓控释片剂的研究进展[J]. 天津药学, 2010, 22(5): 57—59.

[14] ZHU S S, YUAN X J, LI Y X. Study on the Water-Soluble Composition Release of Compound Danshen Sustained-Release Tablet[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2006, 31(1): 37—40.

[15] ZHANG S Q. Development and Evaluation of a ph-Dependent Sustained Release Tablet for iHitable Bowel Syndrome[J]. Drug Development and Industrial Phannacy, 2009, 35: 57—64.

- [16] 蒲道俊, 徐洁, 罗娟, 等. 熔融法制备盐酸二甲双胍缓释片及其稳定性考察 [J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2012, 37(7): 65—69.

On Optimization and Preparation of Felodipine Solid Dispersions and its Sustained-Release Tablets

XU Zhi-qian¹, MA Yi-xue²,
DONG Lun¹, LUO Juan¹, PU Dao-jun¹

1. Southwest Pharmaceutical Co. Ltd, Chongqing 400038, China;

2. College of Pharmacy, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: To improve the release of Felodipine, solid dispersion techniques were used, and a 12h sustained-release drug was prepared with the solid dispersions. Solid dispersions (SD) were prepared by melting method with PEG6000 as a carrier. On the basis of the single factor test, the orthogonal test was conducted to get optimized formulation, which took two kinds of HPMC as sustained-release material, and sustained-release tablet was prepared by powder direct-compression method. Results show that the release of Felodipine was improved markedly with the solid dispersion techniques. Also, the drug release of self-made sustained-release tablet and the reference drug were consistent highly in vitro. The whole key quality of sustained-release tablet meets the requirements. It is concluded that the way that sustained-release drug was prepared with solid dispersions, which were made first to improve the dissolution of drug is a simple and feasible thought.

Key words: Felodipine; solid dispersions; sustained release tablet; hydrogel; HPMC

责任编辑 胡 杨