

REFERENCES

- [1] WANG A G, GAO B, WANG J. Colchicine in treating rheumatoid arthritis [J]. J Nanjing Mil Med Coll(南京军医学院学报), 2003, 25(1): 71.
- [2] GE X. TCM differentiation and clinical research on middle-stage gouty acute arthritis [J]. J Zhejiang Univ Tradit Chin Med(浙江中医药大学学报), 2007, 31(3): 312, 323.
- [3] DING Y G, HUANG Y X. Value of colchicine in gouty arthritis treatment [J]. Chin J Prim Med Pharm(中国基层医药), 2006, 13(7): 1085-1086.
- [4] HOU D Y, HUI R H, LI T C. Research progress of aloes [J]. J Anshan Nor Univ(鞍山师范学院学报), 2002, 4(3): 54-59.
- [5] TIAN B, HUA Y J, MA X Q, et al. Relationship between antibacterial activity of aloe and its anthraquinone compounds [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2003, 28(11): 41-44.
- [6] XIU X H, DONG L, HOU X Y, et al. Enhancement of aloe polysaccharide on inhibitory effects of cisplatin on growth of lung adenocarcinoma in nude mice [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(12): 1080-1084.
- [7] LU C G, WANG H Z, LI Y H, et al. Simultaneous determination of aloin and aloe-emodin in aloe by HPLC [J]. Aca J Zhengzhou Univ Med(郑州大学学报: 医学版), 2008, 43(3): 584-586.
- [8] CHENG Y, SONG J H. Determination of liquiritin, glycyrrhizic acid and isoliquiritigenin in Xiaoyao Wan by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(2): 163-166.
- [9] XUE G P, XING J G, ZHAO Y, et al. Study on extraction process of Compound Xuelian Catapasm [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(2): 129-133.
- [10] Ch.P(2010)Vol I (中国药典 2010 年版. 一部)[S]. 2010: 151.
- [11] MA J J, FANG Z, WU Q H, et al. On determination of aloin and aloe-emodin in *Aloe barbadensis* Mill by HPLC [J]. J Hebei Agric Univ(河北农业大学学报), 2005, 28(2): 57-60.

收稿日期: 2012-06-29

托伐普坦固体分散体的制备及体外溶出特性考察

彭俊清*, 胡功允*, 徐彪, 陈梁, 余慧(浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

摘要: 目的 采用固体分散技术提高难溶性药物托伐普坦的体外溶出度。方法 选用聚维酮 K_{29/32} 为载体材料, 以溶剂蒸发法制备托伐普坦固体分散体。采用差示扫描量热法(DSC)、X-射线粉末衍射法(XRPD)对所得固体分散体进行鉴定, 并进行溶解度、体外溶出实验。结果 固体分散体的 DSC 图谱及 XRPD 确定了托伐普坦以无定形态分散在载体中, 体外溶解实验表明其溶出较原料药、物理混合物均有明显提高。结论 将托伐普坦与聚维酮 K_{29/32} 制成固体分散体, 其分散状态发生了改变, 溶出性能明显提高。

关键词: 托伐普坦; 固体分散体; 溶出度

中图分类号: R944.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)04-0403-04

Preparation and *in Vitro* Dissolution of Tolvaptan Solid Dispersion

PENG Junqing, HU Gongyun*, XU Biao, CHEN Liang, YU Hui(Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., Ltd., Linhai 317024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To enhance the dissolution rate of tolvaptan which is a poorly water-soluble drug by solid dispersion. **METHODS** Solid dispersions of tolvaptan were prepared by solution evaporation method, with polyvinylpyrrolidone(PVP) K_{29/32} as the matrix. The physical states of tolvaptan were investigated by differential scanning calorimetry(DSC) and X-ray powder diffraction analysis(XRPD). The solubility and dissolution rate of tolvaptan, solid dispersions and physical mixtures were also compared. **RESULTS** The DSC and XRPD spectrum of the solid dispersion showed that tolvaptan existed as amorphous form in solid dispersion. The dissolution of tolvaptan solid dispersions was much faster than that of tolvaptan and the physical mixtures. **CONCLUSION** PVP K_{29/32} solid dissolution containing tolvaptan has changed its dispersion form with higher dissolution.

KEY WORDS: tolvaptan; solid dispersion; dissolution

作者简介: 彭俊清, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0576)85016589
高级工程师 Tel: (0576)85016030 E-mail: hu@huahai pharm.com

E-mail: pengjunqing@huahai pharm.com

*通信作者: 胡功允, 男,

托伐普坦(tolvaptan)是FDA批准的第1个口服非肽类精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)V₂受体拮抗剂,能阻止AVP与肾单位远端的V₂受体结合,使尿液中水排泄量增加,但不改变尿液钠钾分泌及血钾值,降低尿液渗透压,增加血钠值,故临床上用于治疗因肝硬化、心力衰竭、抗利尿激素分泌异常综合征所导致的高容量性和等容量性低钠血症^[1-4]。2011年,托伐普坦获国家食品药品监督管理局正式批准,开始在中国生产并销售。

托伐普坦不溶于水,提高其体外溶出速率成为提高药物生物利用度的关键,目前除原研厂家申请的专利^[5-6]外,尚未见有其他关于托伐普坦制剂方面的报道。原研专利是将药物和羟丙纤维素(HPC)溶解在乙醇和二氯甲烷的混合有机溶剂中,经喷雾干燥而得无定型的托伐普坦和羟丙纤维素的非晶型组合物。本实验通过水浴升温增大药物在乙醇中的溶解度,避开使用较大毒性有机溶剂二氯甲烷,并通过溶剂蒸发法制备托伐普坦固体分散体,降低工艺成本,同时采用差示扫描量热法(DSC)、X射线粉末衍射法(XRPD)对所得的固体分散体进行了表征,最后考察其溶解度和体外溶出行为,为托伐普坦口服制剂的开发奠定基础。

1 仪器和材料

DSC-822 差示扫描量热仪(瑞士梅特勒); X'Pert Pro MPD 型 X 射线衍射仪(荷兰帕纳科公司); VK 7025 全自动溶出仪(美国 Varian); Waters 2695 高效液相色谱仪(美国 Waters); R-210 旋转蒸发仪(瑞士 Buchi); DZF 型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。

托伐普坦原料药(浙江华海药业,批号:TF-12-1118);托伐普坦对照品(浙江华海药业,批号 82351101,含量>99.9%);聚维酮(PVP)K_{29/32}由 ISP 公司提供。乙腈为色谱纯;其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 含量测定方法

采用 HPLC 测定样品中的药物含量,对专利^[7]中的色谱条件进行调整,具体如下:

色谱柱:Agilent zorbax sb-phenyl(250 mm×4.6 mm, 5 μm);柱温:30℃;进样量:10 μL;流速:1.5 mL·min⁻¹;检测波长:266 nm;流动相:超纯水-乙腈(1:1)。

配制托伐普坦浓度为 0.5, 2.5, 5, 10, 20, 40 和 50 μg·mL⁻¹ 的系列溶液,分别进样测定。以峰面积 A 对浓度 C 进行线性回归,得标准曲线方程: $A=51\,476C+587$, $r=0.999\,7$, 线性范围为 0.5~50 μg·mL⁻¹。低、中、高 3 个浓度(0.5, 10, 50 μg·mL⁻¹)对照品溶液的日内、日间精密度分别为 0.85%和 1.65%,平均回收率为 100.3%。此条件获得的主峰峰形较好,出峰时间较快,适用于含量及溶出检测。

2.2 固体分散体及物理混合物的制备

固体分散体的制备^[8]:以 PVP K_{29/32} 作为分散载体,采用溶剂蒸发法制备托伐普坦固体分散体。分别称取托伐普坦原料药 6 g 和 PVP K_{29/32} 12 g 于圆底烧瓶中,加入 78 mL 无水乙醇,上接回流冷凝管,70℃水浴加热至药物完全溶解,趁热转移至旋转蒸发仪中,去除大部分溶剂后,再转入蒸发皿中,水浴 80℃搅拌蒸除溶剂,随后置于真空干燥箱中干燥至脆化,取出,研磨成细粉,即得,收率为 80.6%。

物理混合物的制备:按 1:2 比例精密称取药物和 PVP K_{29/32} 至研钵中,研细后混合均匀即得。

2.3 样品溶解性测定

称取约含有 50 mg 托伐普坦的原料药、物理混合物和固体分散体,分别加入含有纯化水、pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5 和 pH 6.8 的缓冲溶液的具塞试管中,在(37±0.5)℃水浴振荡器中振摇 12 h,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液,按“2.1”项下方法检测其在不同介质中的饱和溶解度。

2.4 样品物相鉴别

2.4.1 DSC 分析 测定条件:温度 50~300℃;升温速度:10℃·min⁻¹。N₂ 流速:40 mL·min⁻¹。以空铝坩埚为参比物,每次分析样品量约为 24 mg,分别对托伐普坦原料药、PVP K_{29/32}、物理混合物和托伐普坦固体分散体进行 DSC 分析。

2.4.2 XRPD 分析 工作条件:管电流 47 mA,管电压 45 kV,起始角度 3.0°,终止角度 50.0°,以连续扫描的方式分别对托伐普坦、PVP K_{29/32}、物理混合物和托伐普坦固体分散体产品进行 XRPD 分析。

2.5 体外溶出考察

将托伐普坦和其固体分散体分别与适量的微晶纤维素、乳糖、低取代羟丙纤维素、硬脂酸镁

混合压片,制成含药量为 30 mg 的片剂后测定其体外释放。参考原研厂家的专利^[6]选用浆法,释放介质为 0.5% SDS 水溶液,体积为 1 000 mL,水温为 $(37\pm0.5)^{\circ}\text{C}$,转速 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。将样品投入溶出杯中,接触介质时,开始转动并记录时间,分别于 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 取样 5 mL,样品用 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液适量,按“2.1”项下测定方法检测药物浓度,并计算药物累积溶出百分率,绘制溶出曲线。

3 结果

3.1 溶解度测定

托伐普坦原料药、物理混合物及其固体分散体在不同介质中的溶解度见图 1。由图可知,物理混合物的溶解度和游离药无显著性差异,而固体分散体在各个不同 pH 条件下的溶解性能都得到了大大提升,且增溶后的溶解度与 pH 不呈依赖性,说明其在胃肠道内的药物释放不受 pH 影响。

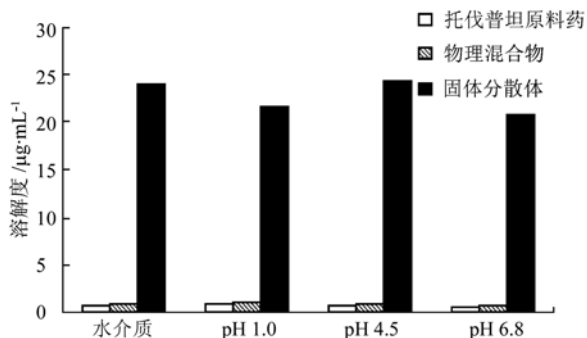


图 1 托伐普坦原料药、物理混合物及其固体分散体在不同介质中的饱和溶解度

Fig 1 Saturation solubility of tollevantan, physical mixture and solid dispersion in different media

3.2 DSC 分析

测得样品的 DSC 图谱见图 2。由图可知,托伐普坦在 228.23°C 有一吸热峰,物理混合物中该峰较小且略向低温偏移,而固体分散体中则无此峰。分析原因,对于固体分散体来说,可能由于结晶被抑制,托伐普坦以分子形式或无定形态存在于 PVP $\text{K}_{29/32}$ 中。而物理混合物中可能是由于 PVP $\text{K}_{29/32}$ 的量较大,在程序升温过程中发生玻璃态到高弹态甚至粘流态的转变,并作为托伐普坦的良好溶剂使部分结晶被溶解于熔融的载体中,而使表现出来的托伐普坦结晶吸热峰减小;另外,从化学结构式来看,可能存在药物和 PVP $\text{K}_{29/32}$ 中氢键的相互作用,使药物的吸热峰向左发生了偏移。

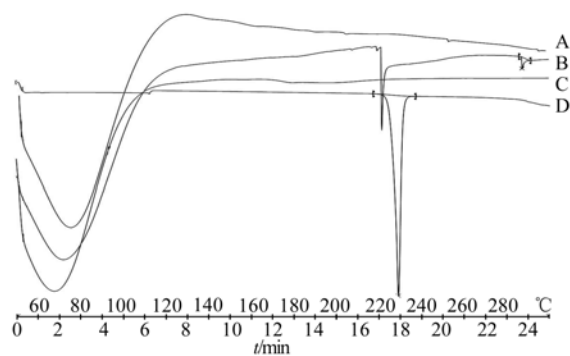


图 2 DSC 结果分析

A-固体分散体; B-物理混合物; C-PVP $\text{K}_{29/32}$; D-托伐普坦

Fig 2 The results of DSC

A-solid dispersion; B-physical mixture; C-PVP $\text{K}_{29/32}$; D-tollevantan

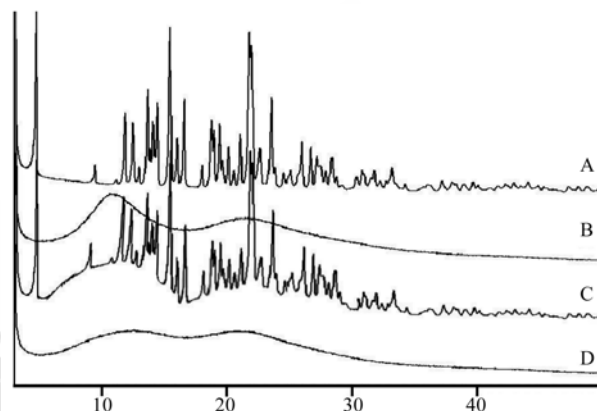


图 3 XRPD 结果分析

A-托伐普坦; B-PVP $\text{K}_{29/32}$; C-物理混合物; D-固体分散体

Fig 3 The results of XRPD

A-tollevantan; B-PVP $\text{K}_{29/32}$; C-physical mixture; D-solid dispersion

3.3 XRPD 结果

样品的 XRPD 图谱见图 3。托伐普坦原料药的衍射图谱(曲线 A)表明其在 θ 值为 $15^{\circ}\sim16^{\circ}$ 、 $21^{\circ}\sim22^{\circ}$ 处有 2 个非常强的晶体衍射峰,而载体 PVP $\text{K}_{29/32}$ 的衍射图谱(曲线 B)仅有 2 个非常弱的弥散峰。此外由于曲线 C 有较强的药物衍射峰存在,峰的位置与曲线 A 一致,表明 PVP 的弥散峰不能掩盖药物的晶体衍射峰。曲线 D 中托伐普坦固体分散体的衍射图谱没有出现原料药的结晶衍射峰,与空白载体的衍射图谱几乎相同,综合曲线 A~C 的信息,可以得出药物以无定形态分散于载体中的结论。

3.4 溶出速率实验结果

溶出结果见图 4。由图 4 可知,原料药在溶出 1 h 后,其累积释放百分率仅达到 45% 左右,而托伐普坦固体分散体 10 min 就溶出 80% 以上,溶出速率大大提高,与参比制剂溶出曲线比较吻合,相似因子 $f_2 > 50$ 。

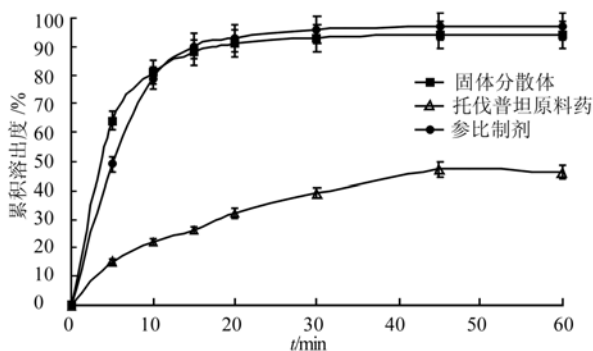


图 4 托伐普坦原料药、固体分散体及参比制剂的累积溶出度($n=6$)

Fig 4 Cumulative dissolution of tolvaptan, solid dispersion and reference preparation($n=6$)

4 讨论

托伐普坦溶解度小, 溶出速率低, 前期实验中曾尝试将原料药微粉化但无明显效果, 因此考虑采用固体分散体技术提高溶出速率。PVP K_{29/32} 为高分子聚合物, 具有对热稳定, 易溶于水和多种有机溶剂, 对许多药物较强的抑晶作用的特性, 是制备固体分散体较为理想的辅料。故本研究以 PVP K_{29/32} 为载体, 采用溶剂蒸发法制备托伐普坦固体分散体, 显著提高了托伐普坦的溶出性能。

DSC 是对固体分散体物相鉴别最常用的分析手段之一^[9]。但是这种方法也存在着一定的缺陷, 如在考察物理混合物中药物的晶型结构时, 常出现假阳性的现象, 即 DSC 图谱结果显示物理混合物中药物以无定形形式存在^[10]。这是因为 DSC 分析过程是一个程序升温过程, 温度的升高会对样品产生一定的影响。而 XRPD 的分析过程则对样

品结构无破坏, 结果更为准确。因此在本实验过程中, 采用两种手段综合分析, 证明物理混合物中托伐普坦未发生晶型转变。

REFERENCES

- [1] CÁRDENAS A, GINÉS P, MAROTTA P, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3): 571-578.
- [2] SCHRIER R W, GROSS P, GHEORGHIAD E M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia [J]. *New Eng J Med*, 2006, 355(20): 2099-2112.
- [3] HUANG Z H. Tolvaptan: a novel agent for hyponatremia in patients with heart failure [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2011, 30(05): 321-324.
- [4] LV C, GUO C B, SUI N, et al. Pharmacology and clinical evaluation of anti-hyponatremia drug tolvaptan [J]. *Chin New Drugs J*(中国新药杂志), 2010, 19(10): 819-822.
- [5] SHINSUKE N, KAI S, TADASHI M. Pharmaceutical solid preparation and production method thereof: China, 200880021079 [P]. 2010-03-31.
- [6] SHINSUKE N, HIROBUMI D, MUTSUMI I. Solid preparation composition: Japan, 11-21241 [P]. 1999-01-26.
- [7] YASUHIRO T, KAORU A, YASUAKI M, et al. Method of manufacturing benzoazepin compound or its salt: China, 200680032190 [P]. 2011-09-14.
- [8] LIU Y, CHANG J, HAN M H, et al. Preparation and *in vitro* release evaluation of isoniazid solid dispersion [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2011, 28(2): 142-145.
- [9] WANG M R, WANG L Z, LIN J Y, et al. Studies on preparation of candesartan solid dispersion and its dissolution and stability [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2011, 28(7): 654-658.
- [10] LI H, TANG X. Investigation of hot melt extrusion technology in preparation of solid dispersion of bifendate [J]. *J Shenyang Pharm Univ*(沈阳药科大学学报), 2008, 25(7): 515-518.

收稿日期: 2012-08-16

Box-Behnken 效应面法优化盐酸左氧氟沙星胃漂浮缓释片处方

王晓丹, 刘克, 李芊葵, 张吉梅, 郭丰广, 郝吉福* (山东泰山医学院药学院, 山东 泰安 271016)

摘要: 目的 探讨 Box-Behnken 效应面法在优化盐酸左氧氟沙星胃漂浮缓释片处方过程中的应用。方法 以盐酸左氧氟沙星为模型药物, 采用湿法制粒压片法制备左氧氟沙星胃漂浮缓释片剂。利用 Box-Behnken 实验设计, 考察 3 种缓释材料 HPMC K4M、卡泊姆 CP934P 及海藻酸钠(SA)对不同时间点释药性能和漂浮片漂浮性能的影响, 通过二项式方程拟合建立因素与响应值之间的数学关系以优化处方, 对体外释药数据进行方程拟合, 探讨其释药机理。结果 优化后的最佳处方为 HPMC K4M 30%、卡泊姆 CP934P 12.3%、SA 28.6%, 优化处方的实测值与预测值之间的偏差较小; 药物的释药机制为骨架溶蚀与药物扩散双重作用。结论 Box-Behnken 效应面法优化法建立的模型可以用于盐酸左氧氟沙星缓释片处方的优化。

作者简介: 王晓丹, 女, 硕士, 实验师 Tel: (0538)6229751 E-mail: xdwang@tsmc.edu.cn
Tel: (0538)6229751 E-mail: haojifu@163.com

*通信作者: 郝吉福, 男, 博士, 副教授