

安立生坦片处方和制备工艺研究

孙霞^{1,2}, 陈保来^{1,2}, 郭庆明^{1,2}, 萧伟^{1,2*} (1.江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001; 2.中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001)

摘要: 目的 筛选安立生坦片的最佳处方。方法 通过原料辅料的相容性试验筛选辅料, 采用正交试验考察不同处方对颗粒流动性、外观、溶出度的影响, 确定最优处方, 与市售安立生坦片在 4 种溶出介质中进行累积溶出曲线对比研究, 并考察制剂的加速稳定性。结果 开发出最优处方, 产品与市售安立生坦片在 4 种溶出介质中溶出曲线相似, 6 个月的加速试验结果与 0 个月时比较无明显变化。结论 该处方设计合理、制备工艺可靠。

关键词: 安立生坦片; 处方研究; 溶出曲线; 稳定性

中图分类号: R944.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)11-1350-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.015

Investigation of Formulation and in-Process Parameters of Ambrisentan Tablets

SUN Xia^{1,2}, CHEN Baolai^{1,2}, GUO Qingming^{1,2}, XIAO Wei^{1,2*} (1.Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China; 2.State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the prescription of ambrisentan tablets. **METHODS** Drug excipients interactions were evaluated to determine the type of excipients, orthogonal design was used to observe the appearance and dissolution of tablets then to determine the optimal prescription, and to compare the dissolution curves in four different pH mediums. And the accelerated stability test was also carried out. **RESULTS** The optimized rescription of ambrisentan tablets were determined. In various dissolution media with different pH value, the dissolubility curves of ambrisentan tablets between self-prepared preparations and reference VOLIBRS were similar. Result of 6 month accelerated test was not significant different from that of 0 month accelerated test. **CONCLUSION** The formulation is reasonable, and the preparation is stable.

KEY WORDS: ambrisentan tablet; prescription research; dissolubility curves; stability

安立生坦, 化学名称为: (+)-(2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基]-3-甲氧基 3,3-二苯基丙酸^[1], pKa 为 4.0, 在水、0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液中几乎不溶, 在 0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液中溶解^[2]。该药物于 2007 年 6 月获得美国 FDA 批准, 商品名为 Letairis, 口服用于治疗肺动脉高血压^[3]。

安立生坦适用于治疗有 WHO II 类或 III 类症状的肺动脉高压患者^[4], 用以改善运动能力和延缓临床恶化。如今, 安立生坦在美国和欧洲均已被授予“罕用药”地位^[5]。本研究对安立生坦片进行制剂工艺研究, 优化处方工艺。

1 仪器与试剂

THP-4 花篮式压片机(中外合资上海天祥·健台制药机械有限公司); YD-20 智能片剂硬度仪(天津大学无线电厂); BY 300A 型包衣机(上海黄海药检仪器厂); LC-20AD 高效液相色谱仪(日本岛津公司); RCZ-8M 溶出试验仪、RZQ-8D 取样收集

系统均购自天津市天大天发科技有限公司; HCP108 恒湿箱、ICH 110L 光照箱、HPP260 恒温恒湿箱均购自德国 MEMMERT 公司; BP211D 电子天平、PB-10 pH 计均购自德国赛多利斯公司。

安立生坦片(商品名: 凡瑞克, GLAXOSMITHKLINE INC, 规格: 5 mg, 批号: HPXY); 安立生坦片(江苏康缘药业股份有限公司, 规格: 5 mg, 批号: 130501, 140101, 140102, 140103); 安立生坦对照品(实验室精制, 批号: 120501-DZ, 含量: 99.8%); 杂质 DP1 对照品(实验室精制, 批号: 120401, 含量: 99.5%); 安立生坦(江苏康缘药业股份有限公司, 批号: 120501); 乳糖(江苏道宁药业有限公司); 淀粉(曲阜市天利药用辅料有限公司); 微晶纤维素(MCC, 曲阜市天利药用辅料有限公司); 交联聚维酮(PVPP, 安徽山河药用辅料有限公司); 交联羧甲基纤维素钠(CCNa, 上海赫力斯特化工有限公司); 低取代羟

作者简介: 孙霞, 女, 工程师 Tel: 13851269325 E-mail: sunnylinglan@163.com

*通信作者: 萧伟, 男, 博士, 高级工程师 Tel:

(0518)81152367 E-mail: kanionlunwen@163.com

丙基纤维素(L-HPC, 日本信越化学有限公司); 聚维酮 K30(PVP K30, 上海申美医药科技开发有限公司); 硬脂酸镁(MS, 曲阜市天利药用辅料有限公司); 滑石粉(Talc, 莱州市凤羽滑石粉有限公司); 甲醇, 乙腈(美国天地有限公司, 色谱纯); 其余均为国药集团化学试剂有限公司分析纯试剂。

2 方法与结果

2.1 有关物质测定方法

有关物质检测方法参考安立生坦片进口药品标准(标准号: JX20090317)^[6]。

2.1.1 色谱条件 Waters Atlantis T3 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相为甲醇(A)-0.1%磷酸水溶液(B), 线性梯度洗脱: 0 min 60%A, 20 min 70%A, 45 min 90%A, 45.1 min 60%A。流速为 1.0 mL·min⁻¹; 柱温为 30 °C; 自动进样器温度为 5 °C; 检测波长为 220 nm。安立生坦与各杂质峰的分离度应≥1.5。

2.1.2 系统适用性试验溶液的配制 精密称取杂质 DP1 12.5 mg, 加甲醇溶解并稀释至 100 mL 量瓶, 摇匀作为系统适用性试验贮备液; 精密称取安立生坦 12.5 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇-0.1%磷酸水溶液(60:40)使溶解, 再加入系统适用性试验贮备液 1.0 mL, 加甲醇-0.1%磷酸水溶液(60:40)稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.1.3 供试品溶液的配制 原辅料混合细粉适量(约相当于安立生坦 12.5 mg), 置 50 mL 量瓶中。加入甲醇-0.1%磷酸水溶液(60:40)振荡使其溶解并稀释至刻度, 摇匀, 离心, 取上清液作为供试

品溶液。

2.1.4 对照品溶液的配制 精密量取供试品溶液 1.0 mL, 置 100 mL 量瓶, 加入溶剂稀释至刻度, 摇匀, 即得对照品溶液。

2.1.5 测定法 精密量取对照品溶液和供试品溶液各 20 μL, 注入高效液相色谱仪, 记录色谱图, 杂质 DP1 不得>0.5%, 其他单个杂质峰不得>0.2%, 总杂质不得>1.0%。

2.2 溶出度测定方法^[6]

溶出度检测方法参考安立生坦片进口药品标准(标准号: JX20090317)。以 pH 5.0 醋酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质, 桨法, 转速为 50 r·min⁻¹, 经 30 min 时取样检测。另精密称取安立生坦对照品, 加入乙腈使溶解后加溶出介质, 定量稀释制成含 5.6 μg·mL⁻¹ 安立生坦的对照品溶液。使用 Waters Atlantis T3(4.6 mm×250 mm, 5 μm)色谱柱, 柱温为 40 °C。以 0.01%三氟乙酸乙腈溶液-0.02%三氟乙酸水溶液(60:40)流动相, 流速为 1.2 mL·min⁻¹, 检测波长为 220 nm。精密量取对照品溶液与供试品溶液各 20 μL, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图, 计算溶出度。

2.3 原辅料相容性试验

将安立生坦与各辅料以不同比例混合, 分别放置于高温(60 °C)、强光照射(4 500 Lx)、高湿(RH 92.5%)条件下, 于第 0, 5, 10 天取样进行有关物质检测, 结果显示, 与 0 d 相比, 滑石粉配伍组(第 10 组)有关物质略有增加, 其他原辅料配伍组有关物质基本没有变化, 结果见表 1。

表 1 原辅料相容性各条件下有关物质考察

Tab. 1 Drug-excipient interaction results: Impurities of mixtures stored under different conditions

组号	混合物组成	混合物配比	总杂质/%						
			第 0 天	第 5 天			第 10 天		
				60 °C	4 500 Lx	RH 92.5%	60 °C	4 500 Lx	RH 92.5%
1	安立生坦	-	0.03	0.03	0.02	0.03	0.02	0.03	0.03
2	安立生坦-乳糖	1:10	0.04	0.03	0.03	0.05	0.07	0.06	0.05
3	安立生坦-淀粉	1:10	0.03	0.03	0.05	0.03	0.02	0.03	0.03
4	安立生坦-MCC	1:10	0.03	0.05	0.03	0.06	0.07	0.05	0.05
5	安立生坦-CCNa	1:1	0.05	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
6	安立生坦-PVPP	1:1	0.03	0.04	0.06	0.04	0.03	0.03	0.04
7	安立生坦-L-HPC	1:1	0.04	0.03	0.06	0.05	0.03	0.08	0.04
8	安立生坦-PVPK30	1:1	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.04
9	安立生坦-MS	5:1	0.06	0.04	0.03	0.05	0.07	0.05	0.05
10	安立生坦-Talc	5:1	0.08	0.07	0.10	0.10	0.10	0.13	0.12

2.4 处方的筛选

2.4.1 安立生坦片的制备 将安立生坦过 100 目筛, 辅料过 80 目筛备用。按处方量称取原辅料, 将主药与稀释剂混合均匀, 加黏合剂制软材, 20 目筛制粒, 60 °C 干燥至含水量约为 2%~3%; 20 目整粒, 加入润滑剂及崩解剂, 与颗粒混匀, 压片, 包衣, 即得。

2.4.2 正交试验设计 参考国外原研产品处方, 选用与安立生坦相容性均良好的辅料, 经过初步的处方组成筛选, 选用乳糖、MCC、CCNa、MS、PVP K30 进行组方。采用湿法制粒工艺, 在常规用量范围内, 选用 $L_9(3^4)$ 正交试验表, 采用综合评分法, 以直接影响安立生坦片颗粒流动性(用休止角 θ 表示, $\theta < 40^\circ$ 即可满足实际生产的需要, θ 值越小表示中间体流动性越好^[7])、片子光洁度、片子硬度、溶出度为检查指标综合评分, 填充剂乳糖-MCC 比例(A)、黏合剂 PVP K30 的用量(B)、崩解剂 CCNa 用量(C)、润滑剂 MS 用量(D)为因素, 每个因素取 3 个水平, 因素水平详见表 2。

表 2 因素水平表

Tab. 2 Factors and levels

水平	A	B/%	C/%	D/%
1	5:7	2.0	1.0	0.5
2	6:6	2.5	2.5	1.0
3	7:5	3.0	4.0	1.5

$\theta \leq 30^\circ$ 为 100 分, $30^\circ < \theta \leq 40^\circ$ 时按照公式“分数 = $4 \times \theta + 220$ ”计算, $\theta > 40^\circ$ 时为 0 分; 片子光洁美观为 100 分, 片子光洁度略差为 60 分, 片子麻面、松片、花片等质量问题均为 0 分; 片子硬度 45~55 N 为 100 分, 硬度 35~45 N, >55~65 N 均为 60 分, 其他均为 0 分; 溶出度项按实际测定结果计算, 总分 = 颗粒流动性 $\times 20\%$ + 片子光洁度 $\times 20\%$ + 片子硬度 $\times 10\%$ + 溶出度 $\times 50\%$ 。正交试验设计和结果见表 3, 方差分析见表 4。

由表 4 可知, 各因素影响大小顺序为 $B > C > D > A$, 方差分析结果表明, B 因素影响差异显著 ($P < 0.05$), A、C、D 因素影响差异不显著, 最佳处方为 $B_1C_3D_1A_3$ 。综上所述, 影响安立生坦片质量最主要的因素是黏合剂 PVP K30, 在处方中用量为 2% 最优; 其次为 CCNa, 用量为 4% 最优; 再次为 MS, 用量为 0.5% 最优; 再次为乳糖与 MCC 比例为 7:5 时最优^[8]。

表 3 正交试验设计和结果

Tab. 3 Process and results of orthogonal experiment

试验号	A	B	C	D	总分
1	1	1	1	1	92.7
2	1	2	2	2	97.1
3	1	3	3	3	86.1
4	2	1	2	3	88.5
5	2	2	3	1	97.4
6	2	3	1	2	60.9
7	3	1	3	2	98.3
8	3	2	1	3	82.6
9	3	3	2	1	76.1
K_1	85.30	93.17	78.73	88.73	
K_2	82.27	92.37	87.23	85.43	
K_3	85.67	87.70	87.27	79.07	
R	3.40	25.47	8.53	9.67	

表 4 方差分析表

Tab. 4 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	F	P
A	20.90	1.00	>0.05
B	1 257.64	60.19	<0.05
C	145.07	6.94	>0.05
D	144.87	6.93	>0.05
误差	20.90		

注: $F_{0.01}(2, 2)=99$; $F_{0.05}(2, 2)=19$ 。

Note: $F_{0.01}(2, 2)=99$; $F_{0.05}(2, 2)=19$ 。

故确定本品处方为安立生坦 5 mg, 乳糖 70 mg, MCC 50 mg, CCNa 5.4 mg, MS 0.7 mg, PVP K30 2.7 mg。本处方制得的颗粒流动性好, 片子光洁美观, 硬度适中, 溶出度较高。

2.5 自研制剂与进口原研制剂进行溶出曲线比较 按确定的处方和工艺制备安立生坦片, 分别以 900 mL 水, 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸, pH 5.0 醋酸盐缓冲液, pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质^[9], 转速 50 r·min⁻¹^[6], 分别于 5, 10, 15, 20, 30 min 取样检测, 进行累积溶出度考察, 并与进口原研制剂凡瑞克进行溶出曲线对比研究。结果显示, 自研制剂和进口原研制剂在 pH 5.0 醋酸盐缓冲液及 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中溶出度均较高, 30 min 时产品溶出度达到 90% 以上; 在水中略差, 30 min 时自研制剂和进口原研制剂溶出度均达到 80% 以上, 在 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸中溶出度最差, 30 min 时产品自研制剂溶出度仅达到(54.9±1.2)%, 进口原研制剂溶出度达到(60.6±2.0)%。在 4 种不同溶出介质中的溶出曲线考察结果见图 1。

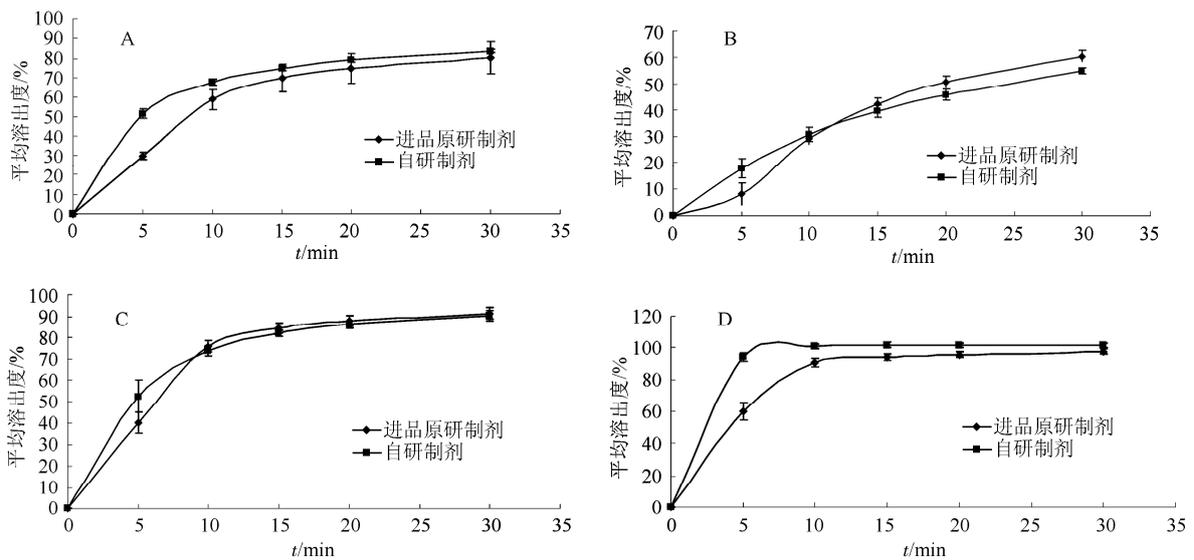


图 1 4 种溶出介质中溶出曲线比较($n=12$)
A-水; B- $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸; C-pH 5.0 醋酸盐缓冲液; D-pH 6.8 磷酸盐缓冲液。
Fig. 1 Dissolution curves in 4 kinds of dissolution mediums($n=12$)
A-water; B- $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl; C-pH 5.0 acetate buffer; D-pH 6.8 phosphate buffer.

2.6 自研制剂与进口原研制剂溶出曲线的评价

根据国家食品药品监督管理局药品审评中心发布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》中推荐使用的 f_2 相似因子法, 评价自研制剂与进口原研制剂的溶出曲线差异, 公式如下:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

式中: R_t 与 T_t 分别代表参比制剂和自研制剂第 t 时间点的平均溶出度, n 为测试点数。若 $50 < f_2 < 100$, 则表示自研制剂与参比制剂溶出曲线相似^[10]。

在溶出介质水、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液和醋酸盐缓冲液(pH 5.0)中, 自研制剂与进口原研制剂溶出曲线 f_2 相似因子分别为 62, 69, 83, 均 > 50 ; 在溶出介质磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中, 15 min 时自研制剂与进口原研制剂平均溶出度均 $> 85\%$, 以上数据说明自研制剂与进口原研制剂在以上 4 种溶出介质中溶出曲线相似^[11]。

2.7 稳定性试验

按照确定的处方工艺制备 3 批中试样品, 进行铝塑包装, 在加速试验条件(40 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 、(75 ± 5)% 湿度下放置, 于第 0, 1, 2, 3, 6 个月取样对溶出度及有关物质进行检测, 结果表明, 3 批中试产品在(40 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 、(75 ± 5)% 湿度条件下放置 6 个月, 有关物质及溶出度随时间增加均无明显变化, 且均符合质量标准规定。说明上述确定的处方工艺

重复性良好, 片剂质量稳定。结果见表 5。

表 5 稳定性试验结果

Tab. 5 Results of stability test

批号	时间/月	有关物质/%		溶出度/%
		DP I	总杂质	
140101	0	0.02	0.12	91.8
	1	0.02	0.13	90.9
	2	0.01	0.15	93.5
	3	0.02	0.14	92.3
	6	0.01	0.15	92.1
140102	0	0.01	0.13	93.4
	1	0.01	0.13	92.5
	2	0.02	0.14	92.9
	3	0.02	0.12	93.8
	6	0.01	0.14	92.2
140103	0	0.01	0.13	93.1
	1	0.02	0.12	94.0
	2	0.02	0.12	92.7
	3	0.01	0.14	92.5
	6	0.02	0.14	93.6

3 讨论

国内片剂制造技术应用最多的是湿法制粒工艺, 粉末直接压片技术在国外大型企业应用比较广泛^[12], 笔者也考察了安立生坦片粉末直接压片工艺, 但由于国产辅料的可压性、流动性略差于进口辅料、国内压片设备的原因等, 在批量生产时片重差异大, 含量均一性较差不能适应大生产的要求。

安立生坦原料与各辅料配伍相容性较好, 可

采用湿法制粒工艺,处方中填充剂为乳糖-淀粉时,在黏合剂用量较少的情况下,制得的颗粒仍较硬,整粒时不易通过筛网,压片易花片,且成品溶出度较低。填充剂为MCC-淀粉时,可压性差,成品溶出度低。填充剂为乳糖-MCC时,制得的颗粒疏松,流动性好,片子光洁美观,溶出度高。故选用乳糖-MCC为填充剂。崩解剂为低取代羟丙基纤维素时,成品溶出度较低,崩解剂分别为CCNa和交联聚维酮时,成品溶出度均较高,且差别不明显,从成本控制考虑,选用价格相对低廉的CCNa为崩解剂。处方中不使用黏合剂时,制得颗粒细粉较多,压片时片重不稳定,且容易裂片,随黏合剂用量增加,虽然对成品溶出度影响不大,但制得的颗粒较硬,压片时容易花片。随硬脂酸镁用量增加,可能由于硬脂酸镁是疏水性润滑剂,成品溶出度明显下降,在保证颗粒流动性的前提下,处方中选择了最低水平用量,确定了安立生坦片的最佳处方。

本研究中仅对部分辅料进行了正交设计考察,适用于片剂组方的辅料还有很多,其他辅料对产品的影响还有待于进一步研究。

REFERENCES

- [1] LIU W F, FU D X, HU X. Pharmacology and clinical study of ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension

- [J]. Chin New Drug J(中国新药杂志), 2008, 17(23): 2070-2073.
- [2] Letairis (ambrisentan) Drug Information [EB]. [2014-05-05], http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022081s0291bl.pdf.
- [3] XI Y B, ZHANG Y, WANG G H, et al. Ambrisentan: a new drug for the treatment of pulmonaryarterial hypertension [J]. J Int Pharm Res(国际药学研究杂志), 2009, 36(1): 54-56.
- [4] ZHANG L, YANG H L, WANG J M. Determination of the six residual organic solvents in ambrisentan by GC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(10): 1238-1241.
- [5] 彭婕. 安立生坦研究进展[J]. 医药导报, 2010, 29(5): 640-643.
- [6] JX20090317. 安立生坦片国家药品标准[S].
- [7] 崔福德, 龙晓英. 药剂学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [8] ZHANG Y J, MO Z J. Common mistakes made in some literatures when performing orthogonal experiments and solutions [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(6): 696-700.
- [9] ZHANG Q M, XIE M F, NING B M, et al. Evaluation of solid oral products by dissolution profiles in different mediums [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2009, 40(12): 946-955.
- [10] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 普通口服制剂溶出度试验技术指导原则[EB]. 2012[2013-06-04], <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=177>.
- [11] XIE M F. Evaluation methods of comparability of dissolution curve [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2009, 40(4): 308-311.
- [12] GAO C S. Direct compression technique: a promoter of pharmaceutical industrial development [J]. J Int Pharm Res(国际药学研究杂志), 2009, 36(1): 1-5.

收稿日期: 2015-03-24

表面增强拉曼光谱法对 3 种 β 受体激动剂化合物的定性和定量检测

甘盛¹, 赖青鸟^{1*}, 李志成², 韩婷³, 吴超权¹(1.广西壮族自治区食品药品检验所, 南宁 530021; 2.中华全国供销合作总社济南果品研究院, 济南 250014; 3.华北理工大学基础医学院药理教研室, 河北 唐山 053009)

摘要:目的 以硫酸特布他林、盐酸班布特罗与盐酸氯丙那林为例, 研究并建立利用表面增强拉曼光谱检测 β 受体激动剂的定性与定量方法。方法 选择 800~850, 1 050, 1 450 cm^{-1} 处的 3 个特征峰作为快速鉴定样品中 β 受体激动剂类药物的定性依据, 并选择盐酸氯丙那林为代表, 在 800~850 cm^{-1} 信号处进行定量检测。结果 盐酸氯丙那林在 1~9 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 内线性关系良好, 相关系数为 $R^2=0.9972$, 最低检出限为 0.1 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结论 本法迅速简便, 可实现无损检测, 确证性高。

关键词: 表面增强拉曼光谱法; β 受体激动剂; 银溶胶; 纳米颗粒; 快速检测

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)11-1354-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.016

基金项目: 中国食品药品检定研究院“中青年发展研究基金”项目(2013WC3); “广西自然科学基金”项目(2014GXNSFBA118059)

作者简介: 甘盛, 男, 博士, 副主任药师 Tel: (0771)5827256 E-mail: gansheng@hotmail.com *通信作者: 赖青鸟, 女, 硕士 Tel: (0771)5827256 E-mail: 510432470@qq.com