

胶凝。本实验中确定的胶凝温度应当高于室温而低于体温,同时由于凝胶的相变需要时间较长,因此如果不能短时间内在病灶发生相变,凝胶所载的药物会发生突释,降低制剂的缓释作用,因此选择胶凝温度在 30~34℃为宜^[9]。

从本实验中可以发现,利福平脂质体体外释药曲线符合 Weibull 方程特征,利福平释放前期速度较快,可能是由于附着于脂质体表面的药物迅速扩散释放,再进一步溶蚀脂质体后释放药物,表现为溶蚀和扩散相结合的释放特征;而利福平脂质体温敏型原位凝胶的释放表现为零级动力学特征,这可能是由于利福平脂质体温敏型原位凝胶的溶蚀表现为零级动力学,药物前期的释放受到凝胶溶蚀控制,使得附着于脂质体表面的药物释放从突释改变为零级动力学特征,到释放后期由于凝胶基本溶蚀完全,释放介质不断渗入,使得利福平脂质体进一步释放其包裹的药物,使得药物释放能够继续保持零级动力学特征。同时利福平脂质体原位凝胶释放时间长于利福平脂质体和利福平原药,可以有效发挥其抗结核杆菌作用,同时减少给药次数。本实验同时对原位凝胶体外溶蚀和原位凝胶中药物释放关系进行拟合,却发现两者不存在显著的相关性,这可能是由于体外溶蚀采用了无膜溶出模型,而该模型却不适用于药物的体外释放条件。

虽然本实验对该新型制剂进行了初步评价,

但对于其生物安全性和有效性尚待进一步研究,以期为临床使用提供可靠的药物剂型。

REFERENCES

- [1] NAHID P, MENZIES D. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease 2011 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(12): 1266-1270.
- [2] AGRAWAL Y K, BHATT H G, RAVAL H G, et al. Emerging trends in tuberculosis therapy-A review [J]. *J Sci Ind Res*, 2007, 66(3): 191-208.
- [3] CHEN L R, CHEN Z S, ZOU L R, et al. Efficacy observation of patients with endobronchial tuberculosis treated by endoscopic interventional cryotherapy and drug infusion [J]. *China J Endoscopy*(中国内镜杂志), 2013, 19(9): 986-989.
- [4] CUI J, XU J H, LIU F S, et al. Recent effect of interventional bronchoscopic treatment for tracheobronchial tuberculosis [J]. *Chin J Antituberc Assoc*(中国防痨杂志), 2013, 35(12): 1020-1024.
- [5] WANG X, XIA T, DUCH M C, et al. Pluronic F108 coating decreases the lung fibrosis potential of multiwall carbon nanotubes by reducing lysosomal injury [J]. *Nano Lett*, 2012, 12(6): 3050-3061.
- [6] TODOROFF J, UCAKAR B, INGLESE M, et al. Targeting the deep lungs, Poloxamer 407 and a CpG oligonucleotide optimize immune responses to Mycobacterium tuberculosis antigen 85A following pulmonary delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(1): 40-48.
- [7] SINGH N K, LEE D S. In situ gelling pH- and temperature-sensitive biodegradable block copolymer hydrogels for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2014(193): 214-227.
- [8] CAI X J, XU Y Y, LI F, et al. Application of nanotechnology in the control of lung tuberculosis [J]. *Drugs Future*, 2012, 37(9): 659-661.
- [9] CAI X J, Xu Y Y. Nanomaterials in controlled drug release [J]. *Cytotechnology*, 2011, 63(4): 319-323.

收稿日期: 2015-05-21

结晶粉体修饰用于舒必利直接压片的研究

蒋林波(广东彼迪药业有限公司, 广东 开平 529331)

摘要: 目的 改善舒必利结晶的粉体学性质,以满足直接压片的技术要求。方法 将舒必利结晶粉碎为 100 目的粉末,采用 2% HPMC 为修饰剂,使原料结晶在适宜的搅拌下黏合成较大粒子,经干燥、过筛后,与常用直压辅料、崩解剂、润滑剂混合,压片。结果 所得修饰物的休止角、卡氏指数、流动性等粉体学性质得到明显改善,采用该修饰物制备的片剂具有较好的硬度和溶出度。结论 该方法可使活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)达 79%的舒必利片获得满意的压片效果,并可望进一步拓展直接压片技术在高 API 难溶性药物上的应用。

关键词: 结晶粉体修饰;舒必利;流动性;直接压片

中图分类号: R943

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2016)02-0187-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.013

作者简介: 蒋林波,男,工程师

Tel: (0750)2788666

E-mail: jlb1957@sina.com.cn

Application of Crystalline Powder Modification for Sulpiride in Direct Compression

JIANG Linbo(Guangdong P.D. Pharmaceutical Co., Ltd., Kaiping 529331, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the crystalline micromeritic properties of sulpiride, to meet the requirements of direct compression. **METHODS** The crystal sulpiride was milled to the particles through a 100 mesh screen, using 2% HPMC as modifier, the granules were formed by the bonding effect in a suitable stirring, then dried, sieved, mixed with commonly excipients for direct compression, disintegrant, as well as lubricant, tableted. **RESULTS** The characteristics of the modified product were obviously improved, that included the angle of repose, the Carr's index, the fluidity, and the prepared tablets using the modified product had a good hardness and dissolution. **CONCLUSION** The satisfactory compression effect is obtained by this method in sulpiride tablets even if the API attained to 79%. Thus, it is possible that the method further is expand application on the direct compression in insoluble drugs of the high API quantity.

KEY WORDS: crystalline powder modification; sulpiride; fluidity; direct compression

粉末直接压片具有高效率、低能耗的优点,对湿、热条件下易发生药物晶型改变而导致溶出度下降的药物,更能凸显其技术优势。但是,不同药物结晶的粉体学性质差异很大,多数药物结晶存在流动性不好或可压缩性差的缺陷,甚至同一药物其晶型不同也会对可压性产生影响^[1],当活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)占片重的 40%以上时,采用直接压片工艺则有相当的难度^[2]。目前,用于改善原料药结晶的粉体学性质,使之适应直接压片工艺的研究主要有重结晶技术^[3],它是在明胶、硅胶和磷酸盐缓冲剂等添加剂的存在下,通过溶剂蒸发和更换溶剂对原料进行重结晶,得到较好流动性、较高密度和可压缩性的颗粒。此外,尚有球晶造粒技术(spherical crystalization, SC)^[4-5]和聚晶制粒技术(crystal-coagglomeration, CCA)^[6],这 2 种技术特征基本相似,其原理是借助液体架桥剂和搅拌作用,使溶解在良溶剂中的药物转入不良溶剂中聚结成球形颗粒。CCA 克服了 SC 仅适用于水不溶性单一药物的限制,可将可压性差的水溶性或水不溶性药物制备成单方或复方球晶。但以上技术的工艺较复杂,一般制剂生产车间很难满足其生产条件。此外,SC 和 CCA 均使用到氯仿、二氯甲烷等国际限制使用的第 2 类有机溶剂^[7],有一定毒性,必须严格控制产品中的溶剂残留。

为解决难溶性药物舒必利因湿法制粒导致的片剂溶出度下降问题^[8],笔者在舒必利的直接压片工艺研究中,采用 2%的 HPMC 作为修饰剂,对舒必利结晶粉体进行了简单修饰,将所得结晶修饰物用于直接压片,得到 API 达 79%的合格片剂。

1 仪器与试剂

ZS-2E 振实仪(天津市天大天发科技有限公

司); MZ-102 霍尔流速计(深圳市群隆仪器设备有限公司); YD-3 片剂硬度测试仪(天津市国铭医药设备有限公司); ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); UV2450 型紫外可见分光光度计(日本岛津); SHH-SGD 综合药品稳定性试验箱(重庆市永生试验仪器厂)。

舒必利(浙江万邦药业股份有限公司,批号:1213121); 乳糖(德国 MEGGLE,批号:L1337); 维晶纤维素 PH102 (安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:140356); HPMC(泰安瑞泰纤维素有限公司,批号:1302-25); 羧甲淀粉钠(湖州展望药业股份有限公司,批号:20140402); 硬脂酸镁(贵州桐梓光彩化工有限公司,批号:20140312); 舒必利对照品(中国药品生物制品检定院,批号:100203-200503,供含量和溶出度检测用)。

2 方法与结果

2.1 修饰剂配制

取 HPMC 0.1 kg,在搅拌下溶于 4.9 kg 50%的乙醇中,得修饰剂。

2.2 修饰物制备

取舒必利粉碎,过 100 目筛,得 I;取 I 20.0 kg 置高速混合制粒机中,开低速搅拌,按约 1 kg·min⁻¹速度加完“2.1”项下修饰剂,开高速搅拌,至搅拌电流为 12 A,切割出料,得 II;将 II 于沸腾制粒机中,控制进风温度 60℃,湿度 45%~65%,干燥至颗粒水分 1.5%~2.5%,过 30 目筛,得含舒必利 98.8%的结晶修饰物 20.0 kg。

2.3 粉体学性质测试

在室温 18~22℃,相对湿度 60%~65%的条件下,取结晶修饰物、直压乳糖、原料及以相同处方按传统湿法制粒方法制得的颗粒测试粉体学指标。

2.3.1 休止角 取出口直径为 1 cm 的玻璃漏斗垂直固定在铁支架上,另取直径为 7 cm 培养皿置漏斗下,将玻璃漏斗出口对准平皿中心点,与平皿垂直距离为 5 cm,取供试品加入漏斗中任其自然流出,直至堆积至从平皿边缘溢出为止。测出颗粒形成圆锥体的顶点到平皿的垂直高度 H,取测得平均值按下式计算休止角: $\alpha=\arctg(H/3.5)$ 。

2.3.2 卡氏指数 取供试品经“2.3.1”实验漏斗自然流入 100 mL 量筒中,轻轻刮平自然堆积的供试品表面,使供试品与量筒 100 mL 刻度线平齐,然后将量筒置 ZS-2E 振实仪(胶垫)上固定,预置振动速度为 (300 ± 1) 次 $\cdot \text{min}^{-1}$,振动行程为 (3 ± 0.3) mm,启动测试,测试结束后记录供试品下沉后的刻度,称重,取测得平均值按下式计算松密度、振实密度和卡氏指数:

$$\rho_0=W/V_0; \rho_f=W/V_f; C=(\rho_f-\rho_0)/\rho_f \times 100\%$$

其中, ρ_0 : 松密度, ρ_f : 振实密度, W : 供试品重, V_0 : 松散状态体积, V_f : 振实状态体积; C : 卡氏指数。

2.3.3 流出速率 采用霍尔流速计(漏斗口径 5.0 mm)进行测试。堵住漏斗下孔,将供试品轻轻倒入漏斗,用刮板刮去漏斗上部多余供试品,开

启漏斗下孔并同时计时,待供试品流完立即停止计时,记录漏斗中全部供试品流完所需时间(精确到 0.1 s),称重,取测试结果的算术平均值,计算流出速率。结果见表 1。

表 1 粉体学性质对比($n=5$)

Tab. 1 Comparison of micromeritic characteristics for samples ($n=5$)

供试品名称	粒度/ 目	休止 角/ $^{\circ}$	松密度/ $\text{g} \cdot (100 \text{ cm})^{-1}$	振实密度/ $\text{g} \cdot (100 \text{ cm})^{-1}$	卡氏 指数/%	流出速 率/ $\text{g} \cdot \text{s}^{-1}$
直压乳糖	≤ 100	30.2	57.32	68.38	16.17	1.62
舒必利原料	≤ 100	42.8	52.94	74.91	29.33	不具 流动性
湿法制颗粒	≤ 18	36.7	61.81	87.46	29.33	1.12
结晶修饰物	≤ 30	34.0	56.0	66.66	15.99	1.38

2.4 压片

取结晶修饰物 20.0 kg,乳糖 3.0 kg,维晶纤维素 1.2 kg,羧甲淀粉钠 0.8 kg,于三维混合机中,以 $8 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 混合 10 min,再加硬脂酸镁 0.1 kg,继续混合 5 min,混合物于压片机中以 $\phi 7.0 \text{ mm}$ 浅凹模压片。同时以相同比例处方分别按湿法制粒工艺制粒压片、全粉末直接压片制备的片剂进行比较。结果见表 2。

表 2 可压性及片剂溶出度对比

Tab. 2 Comparison of compressibility and dissolution for sulpiride tablets

实验 号	原料	辅料	压片方法	压片力/ kN	压片速度/ 万片 h^{-1}	片剂 硬度/N	平均 片重/g	片重 差异/%	崩解时间/ min	脆碎度/ %	溶出度/%	
											0 d	6 个月
1	舒必利 (100 目)	乳糖、维晶纤	湿法制粒	16	10	48	0.132 0	± 2.5	2	0.22	99.5	42.2
2		维素、羧甲淀	直接压片	3	无法压制	—	—	—	—	—	—	—
3	粉体修饰物	粉钠、硬脂酸镁	直接压片	16	10	45	0.131 5	± 2.2	<1	0.26	99.8	99.4

注:“6 个月”项下为加速试验数据。

Note: The column under “6 months” were accelerated test data.

3 讨论

原料结晶粉体修饰的目的是要在原料粉碎度可满足药物溶出的前提下,将具有一定塑性的修饰剂渗入晶体间隙,通过适宜的搅拌,使结晶粉体之间产生黏连、楔合和修补作用,重新形成较大颗粒,亦即密度、流动性、可压性等粉体学指标改善的结晶修饰物,有利于填充并压制成有较大硬度的片剂。选用 HPMC 溶液作为修饰剂有如下优点:①HPMC 为片剂常用黏合剂,也是理想的包衣成膜材料^[9],单独与 API 的物理结合不仅可使 API 形成具有一定流动性的塑性颗粒,而且可在 API 表面形成包裹作用,减少 API 与其他辅料

的接触面,从而可避免片剂在贮存中因辅料诱导 API 转变晶型而导致的溶出度下降;②HPMC 有较强的亲水性,片剂崩解后修饰物易被水渗入重新溶散为微细结晶,而易于 API 溶出;③HPMC 既溶于水也溶于醇,对湿热不稳定品种,可通过调高修饰剂中乙醇浓度,使修饰物中的溶媒易于挥发,以利于采用较低的干燥温度并缩短 API 受热时间,从而增加片剂的稳定性。

本实验中,舒必利片的 API 较高,按全粉末直接压片方法,压片机无法达到正常压片所需压片力,降低压片速度也无法正常压片;而结晶修饰物的粉体学特性可接近直压辅料乳糖,压片时

不需辅助下料装置即可顺利填充,并可获得与湿法制粒同样理想的压力值和压片速度,制备的片剂有较好的硬度和崩解度。与湿法制粒工艺相比,溶出度的稳定性得到极大改善。实验中发现,虽然卡氏指数通常用于评价粉体的可压缩性,但舒必利原料和湿法制得的颗粒比较,其卡氏指数相同,原料加直压辅料并不具可压性,而湿法制得的颗粒可压性则较好。因此,粉体的可压性尚需结合其他指标,如粒度进行综合评判。

目前,全球仍有约 70%的片剂制粒工艺采用湿法制粒^[10],其主要原因是不易解决高 API 片剂原料结晶的流动性、可压性等技术问题,而采用结晶粉体修饰方法,可使这些粉体学性质得到改善。因此,该方法有望进一步拓展直接压片工艺在片剂生产中的实际应用。

REFERENCES

- [1] DU Y, FENG Y, XU D S, et al. Advances in compression and binding characteristics of pharmaceutical powders [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(1): 24-30.

- [2] 黄朝霞. 粉末直接压片工艺的进展[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(5): 34.
- [3] 张孝仁. 改变晶型改善布洛芬理化性质的研究[J]. 中国制药信息, 2006, 22(8): 16-19.
- [4] 尹辉, 胡容峰, 高宇等. 球晶造粒技术制备药用可直压微粒的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(1): 3-6.
- [5] GAO S, HU R F, BAI Z W, et al. Adaptability of ethylcellulose for direct compression by spherical crystallization technique [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2011, 15(7): 809-811.
- [6] SHEN R F, SHAN L, GAO C S. Advance on crystallo-co-agglomeration based particle engineering technique [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2014, 49(17): 1481-1485.
- [7] ICH. Q3C(R5) IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS [EB/OL]. 2011: 6 [2015-07-31]. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf)
- [8] JIANG L B. Research on the correlation between the dissolution change of sulphiride tablet and its material [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(8): 957-960.
- [9] 郑俊民. 主译. 药用辅料手册[M]. 第四版. 北京: 化学工业出版社, 2004: 343.
- [10] WU S G, HUANG W J. Technical study of preparation of pressed tablets [J]. Pharm Eng Design(医药工程设计), 2011, 32 (2): 38-40.

收稿日期: 2015-08-09

沉降篮对盐酸罗匹尼罗缓释片释放度的影响

金婧¹, 刘雪松²(1.浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024; 2.浙江大学药学院, 杭州 310058)

摘要: 目的 研究沉降篮对盐酸罗匹尼罗缓释片释放度的影响。方法 在 FDA 推荐的释放度检测方法基础上, 比较增加沉降篮前后, 盐酸罗匹尼罗缓释片在各取样时间点释放度的变化情况。结果 增加沉降篮后, 盐酸罗匹尼罗缓释片释放度结果没有明显变化, 但相同时间点不同片之间 RSD 明显变小。结论 沉降篮可以有效控制盐酸罗匹尼罗缓释片位置, 得到稳定的结果, 更有利于产品质量控制。

关键词: 盐酸罗匹尼罗缓释片; 释放度; 沉降篮

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)02-0190-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.014

Effect of Sinkers on Dissolution Release of Ropinirole Hydrochloride Extended-release Tablet

JIN Jing¹, LIU Xuesong²(1.Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., Ltd., Linhai 317024, China; 2.College of Pharmaceutical Sciences, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To research the effect of sinker on dissolution of Ropinirole Hydrochloride Extended-release tablet. **METHODS** According to the dissolution method from FDA, the release of Ropinirole Hydrochloride Extended-release tablet at each time point was compared between without and with sinker. **RESULTS** Adding sinkers could efficiently improve the RSD, but less affect the product whole dissolution rate. **CONCLUSION** Sinkers can control the position of tablet sinking in the vessel. Data are more stable. It is suitable for the product.

KEY WORDS: Ropinirole Hydrochloride Extended-release tablet; dissolution; sinker

作者简介: 金婧, 女, 工程师 Tel: 13515863225 E-mail: jinjing@huahaipharma.com