

提高盐酸吡格列酮片溶出度的工艺研究

迟雪梅, 姚忠立*, 鄢丰(杭州中美华东制药有限公司, 杭州 310011)

摘要: 目的 研究提高盐酸吡格列酮片溶出度的工艺。方法 采用单因素试验法优化制剂工艺, 包括黏合剂的加入量、搅拌速度、剪切速度、压片机主压力等项目, 测定颗粒粒度分布、片剂硬度、崩解时间、溶出度等指标。结果 调整工艺参数后, 控制黏合剂用量为 26.26%, 制粒时搅拌速度为 280 r·min⁻¹, 制得的盐酸吡格列酮片的质量指标符合要求且溶出度明显提高, 符合药典以及企业内控标准。结论 该方法处方合理, 工艺简单, 适合于产业化生产的要求。

关键词: 盐酸吡格列酮片; 溶出度; 聚乙烯吡咯烷酮

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)02-0190-04

Study on the Technique of Improved Dissolution of Pioglitazone Hydrochloride Tablets

CHI Xuemei, YAO Zhongli*, YAN Feng(Hangzhou Zhongmei Huadong Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the technique of improving the dissolution of pioglitazone hydrochloride tablets. **METHODS** Using the single-factor experiment method to study the effect of adhesive concentration, milling time, stirring velocity, shear velocity and pressure on the pioglitazone hydrochloride tablets. **RESULTS** By adjusting the process parameters, the amount of adhesive as 26.26%, granulation stirring speed as 280 r·min⁻¹, dissolution of pioglitazone hydrochloride tablets was much better. **CONCLUSION** The method is reasonable and practical. It is suitable for manufacturing industries.

KEY WORDS: pioglitazone hydrochloride tablets; dissolution; polyvinyl pyrrolidone

盐酸吡格列酮是由日本武田药品工业公司合成和开发的口服胰岛素增敏剂, 该药 1999 年 7 月获 FDA 批准上市, 用于治疗 II 型糖尿病^[1]。吡格列酮属噻唑烷二酮类降糖药, 作用于过氧化物酶体增殖活化受体- γ (PPAR- γ), 且与受体呈强有力的结合, 由此调节胰岛素应答基因的转录, 通过加强周围肌肉和脂肪组织中胰岛素作用, 改善葡萄糖和脂质代谢, 调节血糖的转运和利用, 改善 II 型糖尿病患者的糖代谢^[2-3]。盐酸吡格列酮不良反应较小, 不会引起低血糖反应, 并且能显著降低血尿酸, 改善肾功能^[4-5]。

盐酸吡格列酮在水、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中均不溶, 粉末细、质地疏松, 干燥及黏性较差, 其吸收和生物利用度比较低^[6], 因而片剂的溶出度的高低是其工艺控制的关键。盐酸吡格列酮片剂的质量与原料、辅料、处方组成、药物晶型、颗粒大小、工艺条件和设备优劣等因素有关, 而溶出度也受上述因素的影响, 本实验对用湿法混合制粒制备盐酸吡格列酮片的溶出度的相关工艺参数(如黏合剂的加入量、湿法制粒的搅拌速度、压片机的主压力)进行了研究, 并将相关的研究成果应用于产业化生产。

1 仪器与试剂

PMA25 湿法混合制粒机(德国 GEA); P2020 菲特压片机(德国菲特公司); AG135 电子天平(瑞士 Mettler Toledo); RCZ-8M 溶出仪、ZKT-18F 真空脱气机、YD-20 智能片剂硬度仪均购自天大天发科技有限公司; UV-2550 紫外分光光度计(SHIMADZU); 药典筛(30 目, 50 目, 60 目, 80 目, 上虞市华康化验仪器厂)。

盐酸吡格列酮(杭州中美华东制药有限公司, 批号: 130101, 含量: 99.5%); 聚乙烯吡咯烷酮(PVP, 美国 BASF 公司); 盐酸吡格列酮对照品(中国食品药品检定研究院, 含量按 C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl 计 100.0%); 浓盐酸(中国杭州化学试剂有限公司, 批号: 20121201); 硬脂酸镁(湖州展望药业有限公司, 批号: 20120910); 乳糖(德国美剂乐, T80, 批号: L102b); 微晶纤维素 101(湖州展望药业有限公司, 批号: 20110629); 药用淀粉(湖州展望药业有限公司, 批号: 20130204); 实验用水为重蒸水, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 盐酸吡格列酮片的制备

盐酸吡格列酮片采用湿法制粒工艺, 按处方

作者简介: 迟雪梅, 女, 硕士, 工程师 Tel: (0571)89903169
(0571)89903429 E-mail: yaozl@hdpharm.com

E-mail: chixuemei@126.com

*通信作者: 姚忠立, 男, 工程师 Tel:

称取各物料,混合均匀,调节搅拌桨和切刀速度,加入黏合剂 PVP 制成湿颗粒,将颗粒吸入流化床内,75℃干燥 30 min,整粒,过 20 目筛,加入硬脂酸镁混合均匀,调节压片机主压力,用 ϕ 6 mm 冲模压片。

2.1.1 黏合剂加入量 湿法制粒的过程中,由于加入的黏合剂 PVP 具有引湿性,随着 PVP 量的增大对片剂的制备工艺以及片子质量的影响也增大,因此,引入 PVP 的量应以在工艺可行和片子硬度符合要求的前提下,尽可能提高溶出度。以水为溶媒,配制浓度为 5% 的 PVP 溶液。PVP 溶液的加入量由低到高分 3 个比例,分别为处方总重量的 20.40%, 24.15%, 26.26%, 将制得的颗粒进行干燥(控制颗粒水分在 2%~3% 时为干燥终点)、整粒、混合、压片,样品分别标记为 A₁, A₂, A₃。

2.1.2 搅拌速度 在湿法制粒的过程中颗粒的混合强度和时间对制成的颗粒的硬度以及片剂的硬度、崩解时间、溶出度都有影响。搅拌速度慢,混合的强度小,制成的颗粒较大且疏松,反之亦然。保持切刀的剪切速度不变,调节湿法制粒机的搅拌速度分别为 120, 280, 350 r·min⁻¹, 将制得的颗粒进行干燥、整粒、混合、压片,所得的样品分别标记为 B₁, B₂, B₃。

2.1.3 压片工艺优化 用直径为 6 mm 的冲模压片,调整片重及压力,试压后检查片子片重、外观,合格后方可开机运行。压片过程中,调节主压刻度值分别控制在 4.5, 8, 12 kN, 将制得的样品分别装入无菌袋内放入带盖的洁净容器中,标记为 C₁, C₂, C₃, 备用。

2.2 颗粒粒度分布、休止角、堆密度测定

2.2.1 颗粒粒度分布 分别取整粒后的 A₁、A₂、A₃、B₁、B₂、B₃ 的颗粒 100 g 于药典筛中,药典筛从上到下依次是 30, 50, 60, 80 目及托盘,秒表计时振荡 5 min 后,分别称量不同目数筛中的颗粒重量并计算比率,得到颗粒的粒度分布^[7]。

2.2.2 休止角的测定 采用固定漏斗法测定休止角,将漏斗固定于水平放置的坐标纸上适宜的高度(2 cm)处,小心地将不同处方的颗粒分别沿漏斗壁倒入漏斗中,直到最下面形成的颗粒圆锥体尖端接触到漏斗口为止,测出圆锥底部的直径的值($n=3$),计算休止角^[8]。

2.2.3 堆密度的测定 分别取颗粒 100 g,分别缓

缓通过一个玻璃漏斗倾倒至量筒内,测出内容物的松容积(v),并按 $d(g\cdot cm^{-3})=100/v$ 计算出内容物的堆密度。

2.3 片剂溶出度的检测

以杭州中美华东制药有限公司的盐酸吡格列酮片注册质量标准为依据,对溶出度进行考查,并进行相应的方法学验证。

2.3.1 溶出度测定法 取本品 6 片,按照溶出度测定方法^[9],以恒温至(37±0.5)℃的脱气盐酸溶液(0.1 mol·L⁻¹)900 mL 为溶出介质,转速为 50 r·min⁻¹,在 30 min 时取样,过滤,取续滤液作为供试品溶液;另取盐酸吡格列酮对照品适量,用溶出介质稀释成浓度为 17.6 $\mu g\cdot mL^{-1}$ 的溶液,在 269 nm 波长处测定吸光度,计算每片的溶出量。

2.3.2 方法学验证试验 线性试验结果表明,盐酸吡格列酮浓度在 0~30 $\mu g\cdot mL^{-1}$ 内与其吸光度呈良好的线性关系,线性方程为 $A=23.076C$ ($R^2=0.999$)。加样回收率试验结果:平均回收率为 100%, RSD 为 1.0%($n=9$),回收率良好。经考查,实验所用滤材对盐酸吡格列酮片的溶出度测定无干扰。分别取对照品溶液和供试品溶液,连续测定 6 次, RSD 分别为 0.19% 和 0.17%,精密度良好。对照品溶液及供试品溶液在 36 h 内基本稳定。

2.4 结果

2.4.1 黏合剂加入量对盐酸吡格列酮片溶出度的影响 由于盐酸吡格列酮为难溶性药物,故主要通过检测其片剂的溶出情况,以考察处方、工艺的质量,并且把盐酸吡格列酮的溶出情况作为本品质量评价关键指标,以进一步确证、优化工艺处方。由实验结果可知,在一定范围内,随着黏合剂 PVP 加入量的增多,盐酸吡格列酮片的溶出度相应的逐渐提高,而硬度和崩解时间无太大的差别。黏合剂的加入量对盐酸吡格列酮片的溶出度以及其他质量指标的影响见表 1。

表 1 黏合剂加入量对盐酸吡格列酮片溶出度的影响
Tab 1 Effects of adhesive addition on dissolution of piglitazone hydrochloride tablets

因素	溶出度/%			
	黏合剂加入量/%	平均硬度/ kg·cm ⁻²	平均溶出度/%	崩解时间/ min
A ₁	20.40	3.67	87.88	1
A ₂	24.15	2.62	93.01	1
A ₃	26.26	3.84	99.39	1

2.4.2 搅拌速度对盐酸吡格列酮片溶出度的影响
由实验结果可知, 在湿法制粒的过程中, 混合机的搅拌速度对颗粒和素片的硬度、片剂的溶出度有一定的影响。在压片机主压力一定的情况下, B₂ 和 B₃ 比较容易压片且片剂的硬度稍高; 搅拌速度适中时(280 r·min⁻¹), 溶出度最大能达到 100.1%, B₁ 崩解较慢, 实验中发现有较大的颗粒没有快速崩开, 结果见表 2。

表 2 搅拌速度对盐酸吡格列酮片溶出度的影响
Tab 2 Effects of stirrer speed on dissolution of piglitazone hydrochloride tablets

因素	溶出度/%			
	混合搅拌速度/r·min ⁻¹	平均硬度/kg·cm ⁻²	平均溶出度/%	崩解时间/min
B ₁	120	2.4	96.14	>3
B ₂	280	3.0	100.10	1
B ₃	350	3.0	99.32	1

2.4.3 压片机主压力对盐酸吡格列酮片溶出度的影响 调整制粒时 PVP 加入量为 26.26%, 搅拌速度为 280 r·min⁻¹, 控制干燥工艺参数不变的情况下对制得的颗粒进行压片, 结果见表 3。从表 3 中的实验结果中可以看出, 压片机主压力对盐酸吡格列酮片的崩解时间和溶出度的影响不大, 但是对素片的硬度的影响较大, 随着主压力的增加, 素片的硬度也逐渐增大。

表 3 主压力对盐酸吡格列酮片溶出度的影响
Tab 3 Effects of line pressure on dissolution of piglitazone hydrochloride tablets

因素	溶出度/%			
	压片机主压力/kN	平均硬度/kg·cm ⁻²	平均溶出度/%	崩解时间/min
C ₁	4.5	2.5	99.48	1
C ₂	8.0	3.0	99.60	1
C ₃	12.0	3.8	98.31	1

2.4.4 颗粒粒度分布、休止角、堆密度测定结果
颗粒粒度分布、休止角、堆密度测定结果见表 4 和表 5, 由结果可知, 每一个样品整粒后的粒度分布是不一样的。但是, 溶出度在 99% 以上的几个样品 A₃、B₂、B₃, 其粒径分布大致趋势相同: >30 目的大颗粒粒径均控制在 10% 以上, 且 <80 目的小颗粒均 ≤ 70%。同时, 细粉较多的样品其流动性较差, 颗粒比较紧实, 溶出度较低。

表 4 整粒后的颗粒粒度分布
Tab 4 The particle size distribution after dry granulation

目数	溶出度/%					
	A ₁	A ₂	A ₃	B ₁	B ₂	B ₃
<30	4	3	18	4	37	16
30~50	2	11	10	3	13	10
50~60	2	28	16	3	16	15
60~80	2	17	16	3	9	16
>80	90	41	40	87	25	43

表 5 整粒后的颗粒的休止角和堆密度
Tab 5 Angle of repose and bulk density of particles after dry granulation

测量项目	A ₁	A ₂	A ₃	B ₁	B ₂	B ₃
休止角/°	40	38	37.5	40	37	37
堆密度/g·cm ⁻³	0.576	0.570	0.590	0.592	0.602	0.592

2.5 扩大样品生产
参考上述的实验结果, 选出最佳的工艺参数: 增大黏合剂 PVP 的加入量, 调整湿法制粒机的搅拌速度在 280 r·min⁻¹, 控制整粒的时间和强度, 使颗粒粒径分布均匀, 用此处方扩大试验 3 批样品进行检验, 从检测结果可知, 优化生产工艺后生产的 3 批样品的质量稳定, 崩解时间短, 平均溶出度基本在 98% 以上, 故本工艺可行并且稳定, 检验结果见表 6。

表 6 扩大样品质量检测结果
Tab 6 Results of quality determination of batches of samples

批号	溶出度/%		
	溶出度/%	崩解时限/min	硬度/kg
130601	99.74	1	2.5
130602	98.22	1	3.0
130603	99.26	1	3.1

3 讨论
由于盐酸吡格列酮在水中不溶解, 因此选用水溶性的粘合剂 PVP, 使颗粒均匀润湿后, 能够在疏水性的药物粒子表面用亲水性辅料包上一层亲水性的膜, 改变疏水性药物的表面性质, 有利于药物的溶出和片剂的崩解, 适当的加大 PVP 的用量, 可以改善盐酸吡格列酮片剂的溶出。
工艺过程中的混合搅拌的速度和强度也会对溶出度产生影响。在预实验中发现, 湿法制粒时搅拌的强度和时间对制成颗粒的硬度以及片剂的硬度和崩解都有影响。同时, 制粒前需将物料粉碎成粒度分布均匀的粉末, 过筛将物料分级有利

于提高产品质量；压片时颗粒的粒度分布对片剂的硬度、片重差异、裂片等均有明显影响，同时，控制好颗粒的粒径分布，使较大的颗粒重量百分比保持在10%以上，细粉的量控制在40%~50%，可以提高盐酸吡格列酮片剂的溶出度。

湿法制粒制得的颗粒压片时应着重于压力、片重、硬度等的调节，一般情况下，压力越大，片剂比表面积、孔隙率及孔径减小，片剂硬度增大，水分子进入片剂内部的速度变慢，崩解时间延长，但是却基本不影响片剂的溶出度。

通过采用单因素实验法优化了盐酸吡格列酮的制剂工艺，制得的片剂的溶出度明显提高，且片重、片剂硬度、崩解时间等质量指标均符合规定，故经过优化的工艺符合生产的要求。

REFERENCES

- [1] SOHDA T, KAWAMATSU Y, FUJITA T, et al. Discovery and development of a new insulin sensitizing agent, pioglitazone [J]. Yakugaku Zasshi, 2002, 122(11): 909-918.
- [2] SAKAMOTO J, KIMURA H, MORIYAMA S, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) subtypes by pioglitazone [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 278(3): 704-711.
- [3] YANG P J, LI S M, LÜ Y P, et al. Effects of pioglitazone and metformin on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes treated with sulfonylureas [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(21): 1752-1754.
- [4] GALLE J, KLEOPHAS W, FORST T, et al. Comparison of the effects of pioglitazone versus placebo when given in addition to standard insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus requiring hemodialysis: results from the pioren study [J]. Nephron Extra, 2012, 2(1):104-114.
- [5] WU S Y, GENG X Q, WANG L D, et al. Effects of pioglitazone, repaglinide or metformin on blood uric acid and renal function in recent-onset type 2 diabetes [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(2): 181-184.
- [6] PATIL S V, PAWAR A P, SAHOO S K. Improved compressibility, flowability, dissolution and bioavailability of pioglitazone hydrochloride by emulsion solvent diffusion with additives [J]. Pharmazie, 2012, 67(3): 215-223.
- [7] Chinese drug test standard operation specification(中国药品检验标准操作规范) [S]. 2010: 256-257.
- [8] CUI F D. Pharmaceutics(药剂学) [M]. People's medical press, 2003: 298.
- [9] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix XC 85-87.

收稿日期: 2013-06-17

山嵛酸甘油酯作为片剂润滑剂的研究

杨怡静, 王雨青(嘉法狮(上海)贸易有限公司, 上海 201204)

摘要: 目的 研究山嵛酸甘油酯作为润滑剂在片剂中的应用。方法 将一定量的山嵛酸甘油酯分别混合在乳糖、磷酸氢钙、微晶纤维素中, 测定粉末流动性、片剂推片力, 同时比较制备参数对分别含2%山嵛酸甘油酯、0.5%硬脂酸镁的乳糖片剂的崩解时限的影响。结果 山嵛酸甘油酯加到乳糖、磷酸氢钙或者微晶纤维素中, 都会使得休止角降低; 可以使含有乳糖或者微晶纤维素的片子具有较低的推片力(<6 kg); 混合速度、混合时间、压片速度对含山嵛酸甘油酯的乳糖片剂的崩解时限影响很小(<90 s)。结论 山嵛酸甘油酯是一种性能稳定的润滑剂。

关键词: 山嵛酸甘油酯; 润滑剂; 流动性; 推片力; 崩解时限; 工艺参数

中图分类号: 944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)02-0193-03

Study on Glyceryl Behenate as a Lubricant in Tablets

YANG Yijing, WANG Yuqing(Gattefosse China Trading Co., Ltd., Shanghai 201204, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Study on glyceryl behenate as a lubricant in tablets. **METHODS** Glyceryl behenate was mixed with lactose, calcium hydrophosphate, or microcrystalline cellulose, the flowability of blend was tested. Making tablets with these blends, recording the ejection force, and comparing the disintegration time of lactose tablets with 2% glyceryl behenate and 0.5% magnesium stearate, respectively. **RESULTS** If glyceryl behenate was mixed with lactose, calcium hydrophosphate, or microcrystalline cellulose, the angle of repose would decrease. And the ejection force of lactose, microcrystalline cellulose tablet would be low(<6 kg). Preparing parameter, such as blending speed, blending time or press speed had little effect on the disintegration time of lactose tablets with glyceryl behenate as lubricant, which was quite different from magnesium stearate.