

文章编号:1674-2869(2018)02-0144-05

苯甲酸阿格列汀片处方工艺的研究及其溶出度评价

周 博^{1,2},冯菊红^{*1,2},胡学雷^{1,2},吴志飞^{1,2}

1. 武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430205;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学),湖北 武汉 430205

摘 要:为了筛选出苯甲酸阿格列汀片的处方工艺,采用 $L_9(3^4)$ 正交表进行设计,对方剂中甘露醇与微晶纤维素量的比例、质量分数3%羟丙基甲基纤维素水溶液的用量、交联羧甲基纤维素钠的用量以及其内加外加的比例进行优化及筛选,检测该处方工艺下所制片剂的脆碎度、硬度、溶出度和主药含量,比较自制片剂与原研片剂在进口标准条件下所测溶出曲线的相似性。研究结果表明:确定处方工艺为苯甲酸阿格列汀34 g、甘露醇50 g、微晶纤维素50 g、质量分数3%羟丙基甲基纤维素水溶液62 g、交联羧甲基纤维素内加20 g外加10 g、硬脂酸镁1.6 g(制备1 000片)。按该工艺制得苯甲酸阿格列汀片的脆碎度为0.17%~0.21%、硬度为9.9 kgf~10.3 kgf、崩解时间为230 s~240 s、主药质量分数为99.9%。在按进口标准要求测量下,自制片剂与原研片剂溶出曲线的相似因子(f_2)均大于80。所以,由本研究可知自制片剂与原研片剂体外溶出行为相似,处方合理。

关键词:处方工艺;溶出度;相似因子;苯甲酸阿格列汀片剂

中图分类号:TQ340.79 **文献标识码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2018.02.005

Formulation Process Research and Dissolution Evaluation of Alogliptin Benzoate Tablets

ZHOU Bo^{1,2}, FENG Juhong^{*1,2}, HU Xuelei^{1,2}, WU Zhifei^{1,2}

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;

2. Key Laboratory of Green Chemical Process of Ministry of Education(Wuhan Institute of Technology), Wuhan 430205, China

Abstract: To screen the optimal prescription formulation process of the alogliptin benzoate tablets, the ratio of mannitol to microcrystalline cellulose, the amount of 3% HPMC solution, the amount of croscarmellose sodium and its ratio of inside addition to outside addition were optimized with the $L_9(3^4)$ orthogonal test. The friability, hardness, dissolution rate and main component of these self-prepared alogliptin benzoate tablets were also detected. And the dissolution curves of the self-prepared tablets were compared with those of the commercial tablets under the import standard. The optimized formulation of alogliptin benzoate tablet (1 000 pieces) was found to be comprised of 34 g of alogliptin benzoate, 50 g of mannitol, 50 g of microcrystalline cellulose, 62 g of 3% HPMC solution, 20 g of microcrystalline cellulose inner-added, 10 g of microcrystalline cellulose external-added, 1.6 g of magnesium stearate. The friability, hardness, disintegration time and main component of three batches of alogliptin benzoate tablets prepared by optimized prescription were 0.17%~0.21%, 9.9 kgf~10.3 kgf, 230 s~240 s and 99.9%, respectively. Similar factors f_2 of dissolution curves for prepared tables and commercial tablets were above 80 under the import standard. The dissolution behavior of prepared tablets is similar to that of commercial tables. The optimized formulation is rational.

Keywords: formulation process; dissolution; similarity factor; alogliptin benzoate tablets

收稿日期:2017-12-26

基金项目:湖北省自然科学基金(2011CDA048);武汉工程大学研究生创新基金(CX2016090)

作者简介:周 博,硕士研究生。E-mail:461987081@qq.com

*通讯作者:冯菊红,博士,讲师。E-mail:jhfeng@wit.edu.cn

引文格式:周博,冯菊红,胡学雷,等. 苯甲酸阿格列汀片处方工艺的研究及其溶出度评价[J]. 武汉工程大学学报, 2018,40(2):144-148,155.

苯甲酸阿格列汀(alogliptin benzoate, APB)化学名2-[(6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基]甲基}苯甲腈苯甲酸盐,商品名为尼欣那。该药由日本武田制药有限公司开发,并于2013年1月获美国FDA批准上市。苯甲酸阿格列汀是一种高选择性的二肽基肽酶抑制剂,其能有效地增加Ⅱ型糖尿病患者体内的胰岛素水平,从而达到降低体内葡萄糖水平的目的。在大量的临床试验以及实际应用中,苯甲酸阿格列汀已被证实对治疗Ⅱ型糖尿病具有良好的耐受性、安全性和有效性^[1-4]。在糖尿病患者日益增多的今天,该药市场前景广阔。因苯甲酸阿格列汀水溶性良好,崩解时间为影响溶出的主要因素,所以本研究按该药FDA进口药品要求,通过正交试验,以其崩解时间为主要评价指标,筛选出苯甲酸阿格列汀片剂的处方工艺,通过该工艺研制了苯甲酸阿格列汀片,测试了自制片剂及其粉体的脆碎度、硬度、休止角、密度及含量,并比较了自制片与日本进口原研片剂的体外溶出行为,其体外溶出行为相似,说明处方合理。

1 实验部分

1.1 仪器

UV2450型紫外分析仪(日本岛津公司);LB-2D型崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);YD-I型片剂硬度测试仪(天津市富兰斯电子科贸有限公司);CJY-300D型片剂脆碎度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);RCZ-6C2型智能溶出试验仪(上海黄海药检仪器有限公司);AB204-N型电子天平(Metter-Toledo Group)。

1.2 药品与试剂

尼欣那Nesina(alogliptin) tablets,日本Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka Plant,批号:AM300B,规格:34 mg 每片,每片含阿格列汀25 mg);APB原料药(自制,纯度>99%);微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)、甘露醇、羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、硬脂酸镁、交联羧甲基纤维素钠均由安徽山河药用辅料有限公司提供,实验室用水为蒸馏水。

1.3 方法

1.3.1 分析方法 1)标准曲线的建立。精密称取APB约10 mg用0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液定溶至50 mL,摇匀。配制质量浓度4 μg·mL⁻¹、8 μg·mL⁻¹、16 μg·mL⁻¹、24 μg·mL⁻¹、32 μg·mL⁻¹、40 μg·mL⁻¹

的溶液。按紫外-可见光光度法(中国药典2015年版四部通则0401),在波长278 nm处分别测定其吸光度,得标准曲线回归方程为:A=0.031 9C+0.010 9, R²=0.999 7。结果表明:APB在4 μg·mL⁻¹~40 μg·mL⁻¹浓度范围内,其吸光度与浓度呈良好的线性关系。标准曲线见图1。

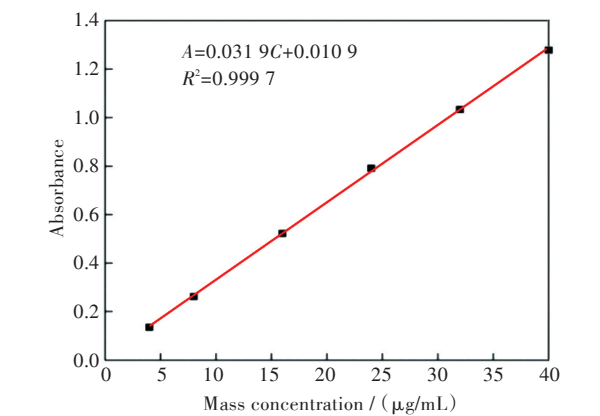


图1 APB的标准曲线图
Fig. 1 Standard curve of APB

2)溶出度测定方法。参照尼欣那进口标准要求,依照中国药典(2015)版操作,建立溶出度测定方法。按照第二法浆法,0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液900 mL为溶出介质,转速50 r·min⁻¹,分别在5 min、10 min、15 min、20 min、30 min,取溶液5 mL,30 s内滤过,并及时在溶出杯内补充等量溶剂。续取滤液,按照紫外-可见光光度法(中国药典2015年版四部通则0401),在278 nm的波长处分别测定吸光度,依据标准曲线计算出各时间节点累积溶出百分数,并绘制其溶出曲线^[5-7]。

3)精密度实验。检测紫外可见光光度法的精密度。精密配制质量浓度为38 μg·mL⁻¹的APB溶液,以溶出介质为空白对照,在278 nm处测试其A值,重复测6次,并计算其RSD值。实验结果显示其RSD值为0.05%,表明采用紫外可见光光度法测定本品溶出度的精密度好。

4)回收率实验。检测APB与辅料混合后的回收率。取处方量的辅料,并分别取处方量质量分数10%、50%和90%的APB,制备成待测样品,按“1.3.1”项下方法测定其回收率,结果见表1。结果表明所选辅料对试验结果无明显影响。

1.3.2 APB片剂的制备 APB、MCC、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠分别过孔径0.15 mm筛,根据处方量规定的用量,采用等量递增法将过好筛的APB、MCC、甘露醇和部分的交联羧甲基纤维素钠混合均匀,备用。称取适量HPMC,加入蒸馏水搅拌,搅

表 1 APB 回收率试验结果
Tab. 1 The recovery of APB

| 编号 | 加入量 / mg | 回收量 / mg | 回收率 / % |
|---------|----------|----------|---------|
| 1 | 3.40 | 3.38 | 99.41 |
| 2 | 3.40 | 3.38 | 99.41 |
| 3 | 3.40 | 3.39 | 99.71 |
| 4 | 17.00 | 16.91 | 99.47 |
| 5 | 17.00 | 16.88 | 99.29 |
| 6 | 17.00 | 16.87 | 99.24 |
| 7 | 30.60 | 30.42 | 99.41 |
| 8 | 30.60 | 30.42 | 99.41 |
| 9 | 30.60 | 30.39 | 99.31 |
| 平均 / % | | 99.41 | |
| RSD / % | | 0.15 | |

拌 1h,制成 3% HPMC 水溶液,取处方质量分数的 3% HPMC 水溶液均匀加入配好的原料中,制软材。过孔径 0.850 mm 筛制粒,于 70 ℃干燥 2 h,取出后用过孔径 0.850 mm 筛整粒,加入处方量的硬脂酸镁以及余下交联羧甲基纤维素钠,混合均匀,压片,即得。

1.3.3 颗粒流动性测定 取培养皿固定放置在一水平面并测量其半径 r ,用 2 个错位串联起来的漏斗固定在培养皿正上方,固定其高度为 3 cm,在上方漏斗中缓慢注入粉体,以粉末自动流出培养皿边缘,并形成较稳定的圆锥形状粉末堆为止,测定锥体高度 h ,重复上述实验 5 次,并分别计算其反正切函数来得到其休止角 θ ,取 5 次 θ 的平均值。

1.3.4 松密度与实密度的测定 取一定量“2.2”项下所得粉体 m ,取一大小适量的量筒,将上述粉体倒入量筒中,小心夷平粉体且勿压实,读取体积 v_1 ,计算其松密度。将上述装有粉体的量筒置于一平面,轻叩量筒直至量筒内粉体体积不再变化为止,读取体积 v_2 ,计算其实密度($\rho_{\text{松}}=m/v_1$, $\rho_{\text{实}}=m/v_2$,重复上述实验 5 次,取其平均值^[8-10]。

1.3.5 正交试验设计 选用 MCC 和甘露醇为填充剂、硬脂酸镁为润滑剂、质量分数 3% HPMC 水溶液为粘合剂、交联羧甲基纤维素钠为崩解剂。采用正交试验,按照正交表 $L_9(3^4)$ (见表 2)设计试验,以崩解时间为评价指标,参照原研片剂崩解时间 230 s 到 250 s,筛选出 APB 片处方工艺^[11]。

1.3.6 溶出度对比研究 按 2.2 节优化得到的处方制备苯甲酸阿格列汀片,参照该药进口标准并按溶出测定法(中国药典 2015 年版四部 通则 0931),采用相似因子法(f_2)与原研片剂进行溶出

表 2 正交实验因素水平表
Tab. 2 Factors and levels for orthogonal design

| 水 平 | 因素 | | | |
|-----|--------------------|----------------|------------|-----------------|
| | A | B | C | D |
| | 甘露醇与崩解剂占处方 MCC 质量比 | 崩解剂占处方量质量比 / % | 崩解剂内外加的质量比 | 粘合剂占处方量的质量比 / % |
| 1 | 3:2 | 14 | 2:1 | 27 |
| 2 | 1:1 | 16 | 1:1 | 28 |
| 3 | 2:3 | 18 | 1:2 | 29 |

度的对比研究,来评价自制片剂与原研片剂溶出度的相似程度^[12-13]。 f_2 的计算公式如下:

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (Ti - Ri)^2}{n}}} \right]$$

1.3.7 处方的初步确定 以上市的苯甲酸阿格列汀片作为参考,通过查阅说明书以及前期处方筛选,初步确定处方组成及用量范围。苯甲酸阿格列汀 34 mg, MCC 40 mg 到 60 mg,甘露醇 40 mg 到 60 mg,交联羧甲基纤维素钠 20 mg 到 30 mg, 3% HPMC 水溶液 60 mg 到 70 mg,硬脂酸镁 1.6 mg。理论片重 166 mg。

2 结果与讨论

2.1 正交试验结果

以甘露醇与 MCC 的比例、用量、交联羧甲基纤维素钠内外加比例、质量分数 3% HPMC 溶液用量为因素,以崩解时间为主要评价指标进行正交试验,正交结果见表 3。

表 3 正交试验结果
Tab. 3 Results of orthogonal experiment

| 实验 编号 | A | B | C | D | 崩解时间 / s |
|----------|---------|---------|---------|---------|-------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 285 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 315 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 325 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 365 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 300 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 240 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 365 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 310 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 245 |
| k1 | 308.333 | 338.333 | 278.333 | 276.667 | |
| k2 | 301.667 | 308.333 | 308.333 | 306.667 | |
| k3 | 306.667 | 270 | 330 | 333.333 | |
| R | 6.666 | 68.333 | 51.667 | 56.666 | |

数据采用 spss20.0 统计软件进行正交设计方法分析。由于正交表被占满,缺乏自由度,为估算误差。根据极差的分析结果,将 MCC 与甘露醇的比例这组数据不作处理,视为误差列,进行方差分析^[14-15]。方差分析结果见表 4。

| 表 4 方差分析 | | | | | |
|-----------------------------|-------------------------|-----|-------------|------------|-------|
| Tab. 4 Analysis of variance | | | | | |
| 源 | III 型平方和 | 自由度 | 均方 | F | P |
| 校正模型 | 15 900.000 ^a | 6 | 2650.000 | 73.385 | 0.014 |
| 截距 | 840 277.778 | 1 | 840 277.778 | 23 269.231 | 0.000 |
| 崩解剂量 | 7 038.889 | 2 | 3519.444 | 97.462 | 0.010 |
| 粘合剂量 | 4 822.222 | 2 | 2411.111 | 66.769 | 0.015 |
| 崩解剂内外加比例 | 4 038.889 | 2 | 2019.444 | 55.923 | 0.018 |
| 误差 | 72.222 | 2 | 36.111 | | |
| 总计 | 856 250.000 | 9 | | | |
| 校正的总计 | 15 972.222 | 8 | | | |

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$; $F_{0.01}(2,2)=99.00$

由表可知,崩解剂量、粘合剂量、崩解剂内外加比例的 P (显著性)值均小于 0.05,对处方优化具有显著影响,由正交表可知,苯甲酸阿格列汀片的较优工艺条件是 A2B3C1D1。依据原研片剂以及处方前研究结果初步确定的理论片重,确定本品的最优处方组成为 APB 34 g、甘露醇 50 g、MCC 50 g、质量分数 3%HPMC 水溶液 62 g、交联羧甲基纤维素钠内加 20 g、交联羧甲基纤维素钠外加 10 g、硬脂酸镁 1.6 g(1 000 片)。

2.2 处方验证

2.2.1 APB 片剂基本性能评价 根据正交实验筛选出的最优处方,制备 3 批样品,测定自制片剂及其粉体的脆碎度、硬度、崩解时间、休止角、松密度以及实密度。评价结果见表 5。

| 表 5 APB 自制片剂的基本性能评价 | | | | | | |
|--|---------|----------|----------|---------|------------|------------|
| Tab. 5 Evaluation of basic performance of self-prepared tablets of APB | | | | | | |
| 批号 | 休止角/(°) | 硬度 / kgf | 崩解时间 / s | 脆碎度 / % | 松密度 (g/mL) | 实密度 (g/mL) |
| 20170501 | 32.5 | 10.02 | 240 | 0.17 | 0.236 3 | 0.4253 |
| 20170502 | 32.1 | 9.99 | 237 | 0.19 | 0.237 0 | 0.4257 |
| 20170503 | 32.8 | 9.98 | 242 | 0.20 | 0.236 7 | 0.4255 |

结果显示由该处方制得的片剂脆碎度满足中国药典(2015 版)要求,崩解时间基本与原研片剂相同,制得的粉体流动性与可压性较好。

2.2.2 影响因素验证 根据正交实验筛选出的最

优处方,制备 1 批样品进行影响因素实验,结果见表 6。

| 表 6 APB 自制片剂的影响因素结果 | | | |
|---|------|---------|--------|
| Tab. 6 Effects of the influencing factors on self-prepared tablets of APB | | | |
| 影响因素 | 外观 | 溶出度 / % | 含量 / % |
| 0 d | 完整光洁 | 95.1 | 99.9 |
| 高温 60 ℃、5 d | 完整光洁 | 95.0 | 99.9 |
| 高温 60 ℃、10 d | 完整光洁 | 95.1 | 99.9 |
| 高湿 92.5%、5 d | 吸湿明显 | 95.0 | 99.8 |
| 高湿 92.5%、10 d | 吸湿明显 | 94.9 | 99.6 |
| 强光 4 000 lx、5 d | 完整光洁 | 95.0 | 99.9 |
| 强光 4 000 lx、10 d | 完整光洁 | 95.1 | 99.8 |

结果显示在高温以及强光条件下自制片剂的外观、溶出度以及含量未见明显改变,具有较好的稳定性,但在高湿条件下,自制片剂硬度明显变小,表明产品需要密闭性好的包装。

2.3 体外溶出曲线对比研究

按该片剂进口标准,取 0.01 mol·L⁻¹的盐酸溶液(A)作为溶出介质,测定 3 批自制片剂与原研片剂在其中的溶出行为,绘制溶出曲线并计算 f_2 值。另取 pH4.5 乙酸缓冲溶液(B)、pH6.8 磷酸缓冲溶液(C)、水(D)3 种溶出介质进行 3 批自制片剂与原研片剂的溶出曲线对比,并计算其 f_2 值。溶出曲线对比见图 2, f_2 值见表 7。

| 表 7 APB 自制片剂与原研片剂的相似性评价 | | | | |
|---|-------|----|----|----|
| Tab. 7 Evaluation of similarity between self-prepared tablets and original tablets of APB | | | | |
| 批次 | f_2 | | | |
| | A | B | C | D |
| 20170501 | 89 | 89 | 84 | 85 |
| 20170502 | 88 | 86 | 88 | 87 |
| 20170503 | 86 | 85 | 89 | 88 |

由试验结果可见,3 批自制片剂与原研片剂在 4 种不同 pH 的介质中溶出曲线的 f_2 值均大于 80,且满足该药的进口标准,表明自制片剂与原研片剂有相似的体外溶出行为。

3 结 语

在本处方工艺中使用交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂,并采用内加与外加相结合的方式增加片剂的崩解速率,MCC 和甘露醇作为填充剂,3% HPMC 水溶液作为黏合剂,硬脂酸镁作为润滑剂。

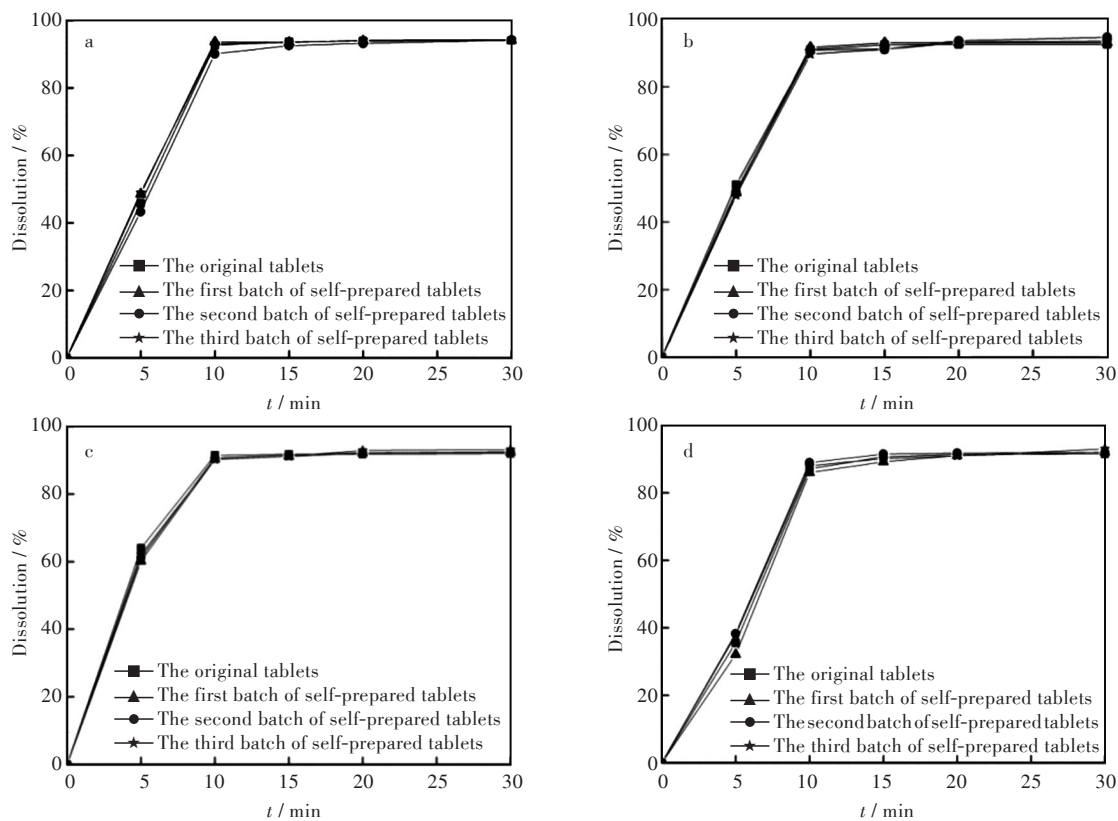


图2 原研片剂与自制片剂的在(a) 0.01 mol·L⁻¹盐酸, (b) pH 4.5 乙酸缓冲溶液, (c) pH 6.8磷酸缓冲溶液, (d) 水中的溶出曲线

Fig 2 Dissolution curves of original and self-prepared tablets in four kinds of dissolution mediums:
(a) 0.01mol·L⁻¹HCl; (b) pH 4.5 acetic acid buffer solution; (c) pH 6.8 phosphoric acid buffer solution; (d) water

用正交试验对方剂中甘露醇与MCC的用量比例、质量分数3%HPMC水溶液的用量、交联羧甲基纤维素钠的用量以及内外加的比例进行优化。正交试验和方差分析的结果表明,影响苯甲酸阿格列汀片的溶出度最主要的因素为质量分数3%HPMC水溶液的用量、交联羧甲基纤维素钠的用量以及内外加的比例。填充剂甘露醇与MCC的用量比例对片剂的溶出度均有一定的影响,但影响较小。HPMC水溶液作为黏合剂,其用量越大,制备的颗粒越粗越硬,片剂的溶出度会越小;交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂,用量减少,片剂崩解速度会变慢,溶出度会减少。通过正交试验,确定质量分数3%HPMC水溶液的用量和交联羧甲基纤维素钠的用量以及内外加的比例,使片剂的溶出度符合质量要求。

研究结果表明,采用正交试验优化后的处方工艺所制得的片剂外观、硬度和含量均符合规定,所制片剂体外溶出良好,自制片剂与原研片剂在通过进口检测标准检测后所得溶出曲线的 f_2 值均大于80,表明自制片剂与原研片剂有相似的体外溶出行为,达到进口标准。因此,本试验结果表

明,该苯甲酸阿格列汀片剂处方工艺合理、简单易行、质量可控、成本节约,适合工业化生产。

参考文献:

[1] KUTOH E, KANEOKA N, HIRATE M. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with potential anti-atherogenic properties [J]. Endocrine Research, 2015, 40(2): 88-96.

[2] JARVIS C I, CABRERA A, CHARRON D. Alogliptin : a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus [J]. Ann Pharmacother, 2013, 47 (11) : 1532-1539.

[3] KUSUNOKI M, SATO D, NAKAMURA T, et al. The beneficial effects of the DPP-4 inhibitor alogliptin on hemoglobin a1cand serum lipids in japanese patients with type 2 diabetes[J]. Drugs, 2016, 66(1): 18-22.

[4] FENG J, ZHANG Z, WALLACE M B, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50 (10) : 2297-2300.