

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.020

托伐普坦片的制备及体外溶出评价*

黄耀^{1,2}, 余瑜^{1△}, 张涛², 杨杰²

(1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2. 福安药业集团重庆礼邦药物开发有限公司, 重庆 401121)

摘要:目的 探讨流化床干燥法制备固体分散体,以改善托伐普坦的溶出度。方法 以乳糖为底物,水溶性材料羟丙纤维素为载体,采用流化床干燥法制备托伐普坦固体分散体,利用粉末X射线衍射对固体分散体进行表征,并研究其体外溶出度。结果 X射线衍射结果显示,托伐普坦在流化床干燥过程中转变成了无定形;体外溶出结果显示,固体分散体样品的溶出度优于物理混合物样品。结论 采用流化床干燥法制成固体分散体,可显著提高托伐普坦的体外溶出度。

关键词:托伐普坦;流化床干燥;固体分散体;体外溶出

中图分类号:R944.2;TQ460.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)09-0068-03

Preparation and *in Vitro* Evaluation of Tolvaptan Tablets

HUANG Yao^{1,2}, YU Yu¹, ZHANG Tao², YANG Jie²

(1. College of Pharmaceutics, Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016; 2. Fuan Pharmaceutical Group Chongqing Lybon Pharm-Tech CO., Ltd., Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To explore the preparation of solid dispersion by fluidized bed drying method to improve the dissolution of tolvaptan. **Methods** Tolvaptan solid dispersion was prepared by fluidized bed drying method using lactose as substrate and water-soluble material hydroxypropyl cellulose as carrier. The solid dispersion was characterized by powder X-ray diffraction and the dissolution rate *in vitro* was studied. **Results** X-ray diffraction results showed that tolvaptan turned into amorphous during the fluidized bed drying process; *in vitro* dissolution results showed that the dissolution rate of the solid dispersion sample was better than that of the physical mixture sample. **Conclusion** The application of fluidized bed drying method for preparing solid dispersion can significantly improve the *in vitro* dissolution of tolvaptan.

Key words: tolvaptan; fluidized bed drying; solid dispersion; *in vitro* dissolution

托伐普坦(TVPT)是一种口服精氨酸加压素 V₂ 受体拮抗剂,通过阻滞血管加压素和集合管 V₂ 受体结合,使水通道蛋白-2 不能移动到细胞膜表面,抑制尿液浓缩,不排钠而增加自由水的排出,达到利尿效果^[1],适用于临床明显的高容量性和正常容量性低钠血症,包括伴心力衰竭、肝硬化及抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)^[2]。2011年,原研公司获原国家食品药品监督管理总局正式批准在中国生产和销售托伐普坦,国内尚无其他公司仿制成功并上市销售。

托伐普坦的溶解性较差,影响制剂中药物的溶出释放,进一步影响体内的生物利用度,故提高其体外溶出速率至关重要。固体分散技术是提高难溶性药物溶出度的常用方法。药物在固体分散体(SD)中可形成固体溶液、微晶或无定型分散状态,具有很高的分散程度,可显著提高溶解度和溶出速率^[3-5]。原研专利^[6-7]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。

SD的制备方法有熔融法、溶剂蒸发法、溶剂-熔融

法和研磨法等。本研究中将托伐普坦原料药和 HPC 溶于 95% 乙醇形成载药溶液,以乳糖作为底物,采用流化床底喷工艺制备成 SD^[8],最后将其与辅料经干法制粒、压片后制备成片剂^[9],避开使用较大毒性有机溶剂二氯甲烷,并降低了工艺成本。通过粉末 X 射线衍射法进行物相鉴别,测定 SD 的饱和溶解度,并测定片剂的体外溶出曲线,为下一步托伐普坦口服制剂的开发奠定基础。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

WBF-2G 型流化床实验机(重庆英格造粒包衣技术有限公司);XD-6 型多晶 X 粉末衍射仪(北京普析通用仪器有限责任公司);BM-59XCD 型偏光显微镜(上海彼爱母光学仪器制造有限公司);708+850DS 型自动溶出仪(安捷伦科技有限公司);UV-2600 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司)。

1.2 试剂

托伐普坦原料药(福安药业集团重庆博圣制药有限公司,批号为 L-170401V);HPC(日本曹达株式会社,

*基金项目:国家自然科学基金[81172097]。

第一作者:黄耀,男,白族,硕士研究生,助理工程师,研究方向为口服固体仿制药一致性评价,(电子信箱)792946672@qq.com。

△通信作者:余瑜,男,硕士研究生,教授,博士研究生导师,研究方向为抗肿瘤类新药的设计、合成、分析、构效关系及药理学,(电子信箱)yuyu3519@163.com。

批号为 NFI-2531, 型号为 SL); 微晶纤维素(美国 DuPont 公司, 批号为 P117831197, 型号为 PH101); 微晶纤维素(美国 DuPont 公司, 批号为 P215829048, 型号为 PH102); 玉米淀粉(安徽山河药用辅料有限公司, 批号为 161006, 型号为 SH-L); 低取代羟丙纤维素(日本信越化学工业株式会社, 批号为 5093238, 型号为 LH-11); 一水乳糖(美剂乐沃斯堡牛奶房两合公司, 批号为 L101513216A535, 型号为 100 目); 硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司, 批号为 170301, 型号为 SH-YM-M); 乙醇(四川金山制药有限公司, 批号为 170801, 药用级)。

2 方法与结果

2.1 样品制备

固体分散体制备: 95% 乙醇作为载药溶剂, 称取适量托伐普坦原料药(150 g)与 HPC(75 g), 加入载药溶剂(3 600 g)中, 于 60~80℃ 水浴下搅拌至澄清。以乳糖为底物, 采用流化床底喷工艺制备 SD, 进风温度为 90℃, 喷雾压力为 0.22 MPa, 送液速度为 20~50 mL/min, 风机频率为 15~18 Hz, 物料温度为 55℃, 喷液结束后干燥 30 min。

物理混合物制备: 将托伐普坦原料药与 HPC 及乳糖过 60 目筛, 混合均匀, 得物理混合物(PM)。

托伐普坦片制备: 称取 SD 或 PM、微晶纤维素 101、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、硬脂酸镁, 过 60 目筛 1 遍; 再将物料倒入料斗混合机中, 转速为 12 r/min, 混合 5 min; 采用干法制粒机将混合后物料进行干法制粒, 进料频率为 8 Hz, 压片频率为 6 Hz, 制粒频率为 8 Hz; 将干法制粒后颗粒与微晶纤维素 102、硬脂酸镁置料斗混合机中混合 3 min; 采用旋转压片机进行压片, 每片重 120 mg, 硬度 4~6 kg。

2.2 固体分散体表征

使用 XD-6 型多晶 X 射线粉末衍射仪记录样品的粉末衍射图, 设置工作参数(Cu 靶, 起始角为 4°, 终止角为 55°, 步宽为 0.02, 波长为 1.54 nm, 管电压为 36 kV, 管电流为 20 mA), 以 2°/min 的扫描速率分析样品。托伐普坦原料药、乳糖和 TVPT-SD 粉末 X 射线衍射图见图 1。可见, 原料药在 2 θ 值为 12°~17°处具有衍射特

征峰, 表明托伐普坦作为具有主要特征衍射峰的结晶材料存在于自然界中。而 TVPT-SD 的衍射图与乳糖的衍射图基本一致, 且 12°~17°处的衍射特征峰消失, 表明 TVPT-SD 中的托伐普坦主要表现为无定形。

2.3 体外溶出试验

波长选择: 参考原研专利中溶出度测定方法^[6-7], 确定本品溶出度检测方法为紫外-可见分光光度法, 检测波长为 268 nm 和 350 nm 处的差值。

标准曲线制备: 取托伐普坦对照品 32 mg, 精密称定, 置 100 mL 容量瓶中, 加甲醇使溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品贮备液。精密量取对照品贮备液, 分别用 0.05% 十二烷基硫酸钠(SDS)的 0.1 mol/L 盐酸溶液将贮备液稀释成质量浓度为 1.6, 3.2, 6.4, 12.8, 16, 19.2 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液, 测定各溶液的吸光度, 以吸光度(A)对质量浓度(C)作标准曲线, 得标准曲线回归方程 $A = 0.0391C - 0.0034$, $r = 0.9965$ ($n = 6$)。结果表明, 托伐普坦质量浓度在 1.6~19.2 $\mu\text{g/mL}$ 范围内与吸光度线性关系良好。

样品回收试验: 分别取托伐普坦对照品约 8, 13, 16 mg, 各 3 份, 精密称定, 置 100 mL 容量瓶中, 加甲醇 50 mL 超声使溶解; 另取处方比例的空白辅料, 同置上述容量瓶中, 加入含 0.05% SDS 的 0.1 mol/L 盐酸溶液 40 mL, 超声处理 20 min, 稀释定容至刻度, 摇匀, 用 0.45 μm 滤膜滤过; 取续滤液 5 mL, 置 50 mL 容量瓶中, 稀释定容至刻度, 摇匀, 作为 50%, 80%, 100% 回收率供试品溶液, 测定各供试品溶液的吸光度, 计算回收率。结果表明, 其平均回收率为 99.03%, RSD 为 2.17% ($n = 9$), 表明方法回收率良好, 不受辅料干扰。

溶出曲线测定: 参考原研专利^[6-7], 采用 708+850DS 型自动溶出仪, 照 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0931 第二法(浆法), 以 0.1 mol/L 盐酸溶液(含 0.05% DS)900 mL 为溶出介质, 置各溶出杯内, 加温, 待溶出介质温度恒定在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 时进行试验。分别于 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 时^[10]取样 5 mL, 经水系滤头(规格为 33 mm $\times$ 0.45 μm)过滤后, 取续滤液置 UV-2600 型紫外可见分光光度计, 采用双波长测定法(于 268 nm 和 350 nm 波长处)测定吸光度。按外标法计算累积溶出度, 并作出溶出曲线。

体外溶出测定结果: 结果见图 2。可见, PM 制备的样品 60 min 累积溶出量仅为 17.99%, 而 SD 制备的样品 60 min 累积溶出量为 94.12%, 溶出速率明显提高, 更接近参比制剂。进一步验证了托伐普坦原料药在 SD 中转化为无定形, 且经过干法制粒及压片后仍未发生晶型转变。

2.4 饱和溶解度测定

称取约含 50 mg 托伐普坦原料药和 SD 置 100 mL 容量瓶中, 分别加入 60 mL pH 1.0 盐酸溶液、pH 3.0 枸

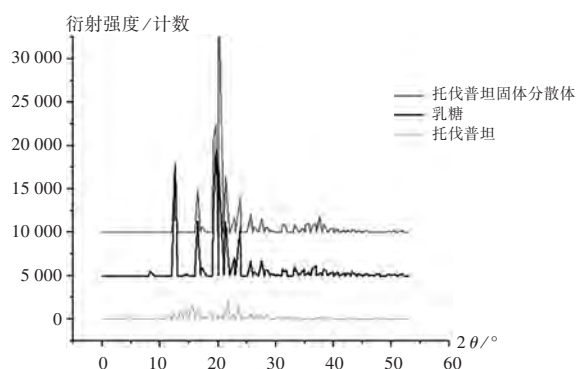


图1 托伐普坦固体分散体、托伐普坦原料药和乳糖的粉末 X 射线衍射图

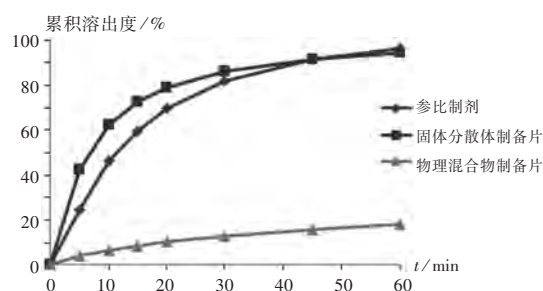


图2 参比制剂、固体分散体制备片和物理混合物制备片的溶出曲线

橡胶缓冲溶液、pH 4.5 醋酸缓冲溶液和 pH 6.8 磷酸缓冲溶液,在 $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 水浴振荡器中振摇 24 h,用 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 水系微孔滤膜过滤,弃去初滤液 2 mL,精密量取 2 mL 续滤液,置 5 mL 容量瓶中,加相应溶液稀释定容至刻度;在紫外可见分光光度计上采用双波长测定法(于 268 nm 和 350 nm 波长处)测定吸光度,并计算其在不同介质中的饱和溶解度。

饱和溶解度:托伐普坦原料药及 TVPT-SD 在不同介质中的溶解度见图 3。可见,相对于原料药的饱和溶解度,SD 在各个不同 pH 条件下的溶解性能均得到极大提升,且增溶后的溶解度与 pH 不呈依赖性,表明托伐普坦原料药通过流化床工艺转化为无定形后存在于 SD 中。

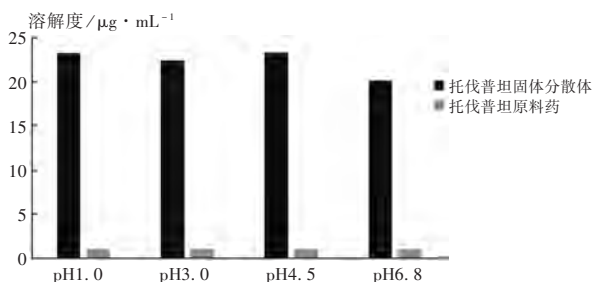


图3 托伐普坦原料药和固体分散体在不同介质中的饱和溶解度

3 讨论

根据表征结果,托伐普坦溶解度及溶出速率的提高可归因为 SD 技术,其使药物晶体转化为无定形形式后,具有较高的吉布斯能,故溶解时所需能量较少^[11-12]。另外,润湿性、多孔性及表面积的小粒径结构均是提高药物溶出度的重要原因^[13]。

本研究中采用了溶剂蒸发法中的流化床底喷法成功制备了 TVPT-SD。该方法避免了高热过程,较适宜对热不稳定且易挥发的药物,但由于使用有机溶剂,增加了成本,有机溶剂也难以除尽,易引起药物的重结晶而影响药物的分散度^[8]。

药物晶型易受到温度、压力、相对湿度的影响而发生转变,故在制剂工艺的粉碎、制粒、干燥、压片、包衣等操作过程及贮存过程中易发生转变,从而影响药品溶出度及生物利用度^[14]。干法制粒及压片过程中,物料经过反向旋转滚轴的高挤压过程,可能会影响药物的晶型。

BOZIC 等^[15]研究发现,大环内酯类抗生素在干法制粒过程中局部无定形化,且压片过程中无定形化更严重。故本研究中不仅对 TVPT-SD 进行溶解度测定,更在其经过干法制粒及压片后,与参比制剂进行溶出曲线对比。

采用流化床底喷法成功制备了 TVPT-SD,与原研专利比较,避免了使用较大毒性的有机溶剂二氯甲烷,降低了工艺成本。体外溶出试验结果表明,与普通药物相比,SD 制备的片剂可显著提高其体外溶出度,与参比制剂接近,为下一步托伐普坦片仿制药的开发奠定了基础。

参考文献:

- [1] BHATT PR, MCNEELY EB, LIN TE, et al. Review of Tolvaptan's Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Drug Interactions[J]. J Clin Med, 2014, 3(4): 1276-1290.
- [2] 吕超,郭长彬,隋娜,等. 抗低钠血症新药托伐普坦的药理学及临床评价[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(10): 819-822.
- [3] 王苏会,王瑞,孙晓迪,等. 固体分散体及其技术在药物制剂中的应用进展[J]. 中医药导报, 2014, 20(10): 54-56.
- [4] 张桂侠,彭安堂,赵玉斌,等. 药物粒径缩小的意义与方法[J]. 中国药业, 2013, 22(3): 1-2.
- [5] 王小宁,张存芳,马婷. 酮洛芬固体分散体的制备及其体外溶出度研究[J]. 中国药业, 2016, 25(1): 22-24.
- [6] SHINSUKE N, KAI S, TADASHI M. Pharmaceutical solid preparation and production method: China, 200880021079[P]. 2010-03-31.
- [7] SHINSUKE N, HIROBUMI D, MUTSUMI I. Solid preparation composition: Japan, 11-21241[P]. 1999-01-26.
- [8] 方亮. 药剂学[M]. 第8版,北京:人民卫生出版社, 2016: 37-38.
- [9] 李红成. 干法制粒技术在药物研究中的应用进展[J]. 中国药业, 2013, 22(6): 127-128.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05) [2019-10-15] <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method:largePage&id=269>.
- [11] 李标. 固体分散体在药剂学中的应用[J]. 中国药房, 2009, 20(10): 790-792.
- [12] GURUNATH S, KUMAR SP, BASAVARAJ NK, et al. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs[J]. J Pharm Res, 2013, 6(4): 476-480.
- [13] 董雅芬,胡滨,杨秋娅,等. 固体分散体在提高难溶性药物口服生物利用度中的应用[J]. 药学与临床研究, 2015, 23(1): 51-54.
- [14] 高晶,滕再进,束俭辉,等. 固体制剂生产过程中的药物晶型转变[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(9): 1000-1005.
- [15] BOZIC DZ, DREU R, VRECER F. Influence of dry granulation on compactibility and capping tendency of macrolide antibiotic formulation[J]. Int J Pharm, 2008, 357(1): 44-54.

(收稿日期:2019-10-22)