

论 著

基于粉末直接压片工艺的硝苯地平缓释片:制备、
体外释放度及比格犬体内药动学评价

张信中*, 吴娟, 张洪
(北京京丰制药有限公司, 北京 100070)

摘要:目的 选用粉末直接压片工艺,以羟丙基甲基纤维素为骨架材料制备口服1次的硝苯地平缓释片。**方法** 建立24 h的释放度测定方法并进行硝苯地平缓释片的体外评价;应用液相色谱-质谱联用技术研究缓释片在比格犬体内药代动力学,与市售参比制剂对比并计算相对生物利用度。**结果** 受试制剂和参比制剂有相似的药代动力学参数,相对生物利用度为 $(100.9 \pm 12.4)\%$;药物体外累积释放百分数与体内吸收百分数有较好的相关性, $r=0.9625$ 。**结论** 本工艺制得的硝苯地平缓释片可以达到缓释24 h的要求。

关键词: 硝苯地平;缓释片;直接压片;相对生物利用度;药代动力学;液相色谱-质谱联用
中图分类号: R943.41; R945; R917.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2009)03-0210-04

Nifedipine sustained-release matrix tablets based on direct compression: preparation, *in vitro* release, and *in vivo* evaluation in beagle dogs

ZHANG Xin-zhong, WU Juan, ZHANG Hong
(Beijing Jingfeng Pharmaceutical CO., Ltd, Beijing 100070, China)

Abstract: Objective Using the direct compression method, sustained-release matrix tablets for once daily administration of nifedipine were developed. **Methods** The nifedipine tablets were prepared with hydroxypropylmethylcellulose as basic matrix material. The dissolution of nifedipine from the tablets was evaluated as a formulation that had a sustained release over 24 h. The pharmacokinetic parameters of beagle dogs were investigated by the HPLC-MS/MS method. Compared with control marketed tablets, the relative bioavailability of the test tablets was calculated. **Results** The pharmacokinetic parameters of the test tablets were similar with the reference tablets, which indicated that the test tablets possessed excellent sustained-release performance. Relative bioavailability of the test tablets to control was $(100.9 \pm 12.4)\%$. Statistics analysis showed that the release percentage of nifedipine from tablets *in vitro* was related to the drug absorption rate *in vivo*, $r=0.9625$. **Conclusion** The test nifedipine tablets could be an ideal 24 h sustained-release formulation.

Key words: nifedipine; sustained-release matrix tablets; direct compression; relative bioavailability; pharmacokinetics; HPLC-MS/MS

硝苯地平(nifedipine, NFP)为二氢吡啶类钙离子拮抗剂,临床广泛应用于高血压及心绞痛等疾病

的治疗。其缓释制剂由于在体内缓慢释放,可减小血药浓度波动,减轻不良反应,并且显著延长药效,所以近年来为临床广泛推崇^[1]。在生产工艺上,由于NFP难溶于水,且见光极易分解,对制备工艺环境要求苛刻,目前NFP缓释制剂均采用湿法制粒。但湿法制粒大生产条件下工艺复杂,尤其在湿颗粒

收稿日期:2008-11-03

作者简介:张信中,男,硕士,研究方向:药物新制剂, Tel: 010-58051819, E-mail: xinzhong.sky@126.com

干燥时,容易暴露在光热条件下,影响产品质量^[2,3]。针对这一问题,本文选用新型的粉末直接压片工艺来制备 NFP 缓释片,开发更适合该药大生产的制剂成型工艺。经过中试规模验证,该方法在生产中质量容易控制,制备工艺简化。

1 仪器与试剂

ZP-9 型旋转压片机(上海天和制药机械);RCZ-8A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂);UV-2450 紫外/可见分光光度计(日本岛津公司);LC/MS/MS 6410(包括 1200 型二元输液泵,自动进样器,在线脱气机,ESI 源,美国 Agilent 公司);离心浓缩仪(美国 Labcon CO);RXZ -128 智能型人工气候箱(宁波江南仪器厂);C₁₈ 色谱柱(150 × 2.1 mm, 5 μm, 美国 Thermo 公司)。

NFP 原料药(陕西西岳制药有限公司,含量:99.96%);NFP 对照品(中国药品生物制品检定所,100338-200502);NFP 缓释片对照制剂(拜新通,Procardia XL,每片 30 mg,德国 Bayer 公司);硝苯地平缓释片试验制剂(每片 30 mg,自制);盐酸曲马多(内标,中国生物制品检定所,1712421-2003);羟丙基甲基纤维素(HPMC, K100LV, E15M, 上海卡乐康包衣技术有限公司);乳糖,硬脂酸镁等辅料均符合中国药典规定。

2 方法与结果

2.1 缓释片的制备

将辅料分别过 80 目筛后备用,微粉化 NFP;按处方量称取各原辅料,先取处方量的 HPMC K100LV 和 HPMC E15M 充分混合,密封放置 12 h。将 NFP 和乳糖按等量递加法混合均匀,再与 HPMC 充分混匀,压片前加入适量微粉硅胶和硬脂酸镁混合均匀,按一定压力压制缓释片(每片含 NFP 30 mg)。同法

压制 6 批样品用于研究。

2.2 含量测定

按国家药品标准 WS₁-(X-058)-2004Z 方法^[4]测定 NFP 缓释片的含量。结果 6 批样品的含量平均为标示量的(99.4 ± 0.7)% ,符合要求。

2.3 体外释放度考察

取样品 6 粒,按照中国药典 2005 版二部溶出度第二法装置,以 0.5% 十二烷基硫酸钠(SDS)的水溶液为释放介质,转速为 100 r · min⁻¹,依法操作,分别于 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16 和 24 h 取溶液 5 mL,并及时补充等温等体积的新鲜介质 5 mL,用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤,滤液于 237 nm 处测定吸收度,同法测定参比制剂的释放曲线,结果见图 1。

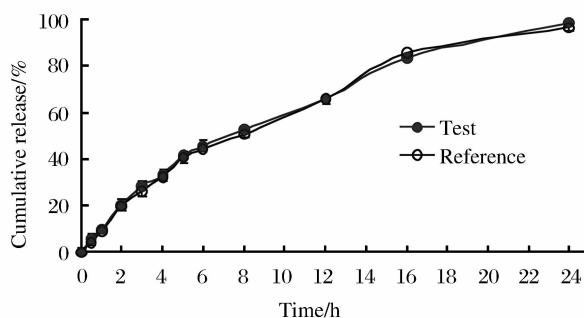


Fig 1. Cumulative release profiles of nifedipin (NEP) from test and reference formulations in 0.5% SDS

2.4 液-质联用法测定比格犬血浆中 NFP 的含量

2.4.1 血浆样品的制备与测定条件的确定 质谱条件:电喷雾离子源;辅助气喷雾压力 15 psi,喷雾电压 4 800 V,鞘气压力 25 psi,温度 320℃,Source CID -12V。选择反应监测反应 *m/z* 347 → 315 (NFP), *m/z* 264 → 58 (内标)。

色谱条件:色谱柱为 C₁₈ 柱(150 × 2.1 mm, 5 μm);流动相为甲醇-水-甲酸(80:20:0.1, V/V);流速为 0.2 mL · min⁻¹;进样量为 10 μL。色谱图见图 2。

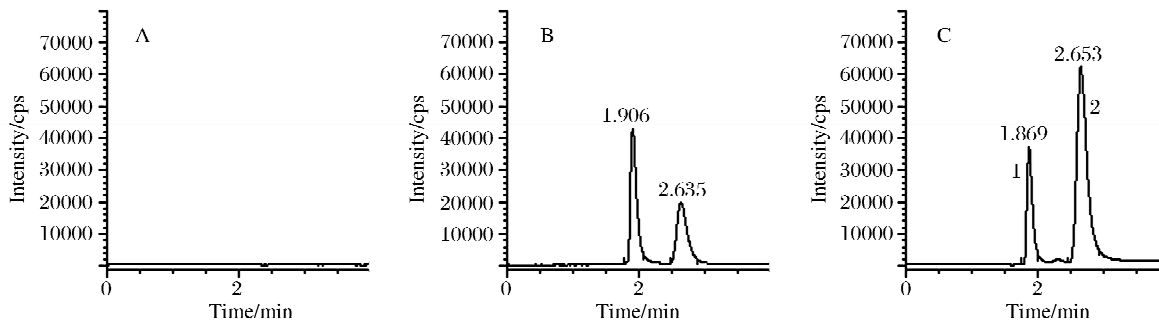


Fig 2. Typical chromatograms of NFP. A: blank excipients; B: reference substance; C: sample; 1: internal standard; 2: NFP

血浆样品处理:取血浆样品 1 mL,依次加入内标水溶液(盐酸曲马多 $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) $50 \mu\text{L}$,饱和碳酸氢钠溶液 $250 \mu\text{L}$,乙醚-环己烷(6:4, V/V) 4 mL ,涡流振荡 2 min,离心($3\ 500 \times g$, 10 min),分层,取上层于另一试管中,置离心浓缩仪 40°C 挥干。测定前用流动相 $100 \mu\text{L}$ 复溶。

2.4.2 测定方法学验证 储备液的制备:取 NFP 储备液($300 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 适量,用甲醇稀释配成浓度分别为 20, 40, 100, 200, 400, 1 000 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 NFP 系列储备液。

标准曲线和定量下限:取空白血浆 1 mL,分别加入 NFP 储备液各 $50 \mu\text{L}$,使终浓度分别为 1, 2, 5, 10, 20 和 $50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($n = 5$)。按“血浆样品处理”项下依法操作,以浓度为横坐标,峰面积比为纵坐标绘制标准曲线。 $Y_{(A_i/A_s)} = 0.172\ 635 \times X_{(C)} - 0.002\ 374$ ($r = 0.994\ 9, n = 5$);结果表明,血浆中 NFP 浓度为 $1 \sim 50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,浓度与峰面积比有良好的线性关系,定量下限为 $1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

精密度和准确度:同一批内分别处理测定 2, 10, $50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 血浆样品以考察方法的批内精密度和准确度 ($n = 5$)。随实际生物样品处理测定 2, 10, $50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 血浆样品,连续分析 3 批,每批 5 个样品以考察方法的批间精密度。结果表明,批内和批间 RSD 分别在 5.2% 和 5.8% 以内,准确度控制在 87.2% ~ 107.6% 以内,符合要求。

基质效应和回收率:空白血浆萃取后外加储备液的样品和相应浓度的标准品分别测定,两者之比为基质效应。空白血浆加储备液再萃取的样品和相应浓度的标准品分别测定,两者之比的百分率为回收率。选择血浆终浓度为 2, 10, $50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的样品 ($n = 3$)。结果表明,比格犬血浆中低、中、高 3 种浓度基质效应影响范围为 0.88 ~ 1.04,回收率在 69.5% ~ 75.7%。

2.5 比格犬体内药代动力学

2.5.1 给药方案与血样采集 采用双周期两制剂随机交叉试验设计。取雄性比格犬 5 只,平均体重 10.5 kg ,每次口服给药 1 片(30 mg),给药前禁食 12 h,一周洗净期后循环给药,于给药后 0, 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 12, 24 h 用肝素化的负压管取静脉血 3 mL ,离心 10 min,分离血浆,按 2.3.1 项下的方法处理测定。比格犬口服受试制剂和参比制剂后的药-时曲线见图 3。

2.5.2 数据处理与分析 采用 DAS 1.0 药物动力

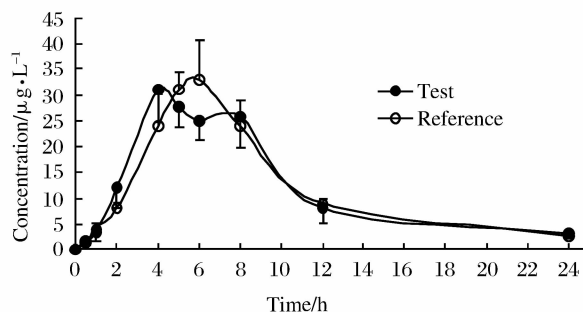


Fig 3. Plasma concentration-time curves of NFP after oral administration of a single dose of test and reference formulations to dogs

学计算程序对比格犬血药浓度测定结果进行分析,按统计矩的非隔室动力学理论所得结果见表 1。受试制剂相对于参比制剂的生物利用度为 $(100.9 \pm 12.4)\%$ 。

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of NFP after oral administration of a single dose of test and reference formulations to dogs

Parameter	Unit	Test formulation	Reference formulation
AUC(0-t)	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	293.1 ± 65.4	289.5 ± 42.0
AUC(0-∞)	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	315.9 ± 67.8	308.1 ± 42.8
MRT(0-t)	h	8.2 ± 0.3	8.4 ± 0.3
MRT(0-∞)	h	10.0 ± 1.2	9.8 ± 0.9
$t_{1/2}$	h	5.6 ± 1.1	5.0 ± 0.9
CL/F	$\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.098 ± 0.018	0.099 ± 0.014
V/F	$\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.792 ± 0.220	0.721 ± 0.203
C_{\max}	$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	31.5 ± 5.9	33.7 ± 5.0
T_{\max}	min	4.4 ± 0.5	5.6 ± 0.5

2.6 体内外相关性考察

比格犬单剂量口服受试制剂和参比制剂的模型拟合表明符合二室模型,采用 Wanger-Nelson 方程计算各时间点体内药物吸收百分数,再将自制缓释片的体外释放百分数 $F_d(\%)$ 和体内药物吸收百分数 $F_a(\%)$ 进行线性回归,考察自制缓释制剂的体内外相关性,得回归方程: $F_a(\%) = 1.125\ 4F_d(\%) - 0.763\ 6$, $r = 0.962\ 5$,见表 2。根据相关系数临界值表: $r_{(0.01,4)} = 0.917$, $r = 0.962\ 5 > 0.917$, $P < 0.01$ 。因此可以认为试验制剂药物体外累积释放百分数与体内吸收百分数有较好的相关性。本文选用的体外释放标准,可以作为评价和筛选 NFP 缓释片的质量控制标准。

Tab 2. The absorption percentage (Fa/%) *in vivo* and cumulative release (Fd/%) *in vitro* of NFP test formulations

t/h	0.5	1	2	4	5	6	8	12	24
Fa/%	5.8	10.1	20.2	33.5	41.6	45.5	52.4	65.6	98.4
Fd/%	1.5	3.3	13.2	43.1	49.6	55.6	72.6	78.7	95.4

3 讨论

NFP 对光不稳定,其溶液亦不稳定且光敏性非常强,因此,所有试验均避光操作,溶液须现用现配,使用棕色玻璃容量瓶,且放置时间不宜过长。

在国内,粉末直接压片工艺多用于速释片制备,本文将此技术用于缓释片,不仅省去了制粒、干燥等工序,节约了生产成本,而且减少了 NFP 在制备过程中在光线下暴露的几率和在湿热条件下的不稳定性,易于控制产品质量,更适合工业化大生产。粉末直接压片工艺的关键在于粉末的流动性^[5]。在处方中使用了流动性良好的直压乳糖以及使用微粉硅胶为助流剂,休止角的测定结果表明本处方工艺的流动性良好。

缓释材料在普通湿法制粒中所表现的黏度较大,因而制软材困难,甚至无法制粒。即使可以制粒,颗粒硬度也很大,压出的片剂产生严重的花斑,片面甚至出现大量孔隙,从而加快了缓释片的释放,有时还会出现突释。而粉末直接压片比湿法制粒的释放度要小,且工艺简单,重现性好,原辅料浪费减

少。另外,如果采用高吸水性、高膨胀性的辅料,将无法采用湿法制备颗粒,这时只有采用粉末直接压片法。

本试验建立的 HPLC-MS/MS 测定犬血浆药物浓度的方法可对 NFP 的特征二级碎片进行定量,因此药物在色谱条件上不必与其他杂质峰完全分离,方法快速、准确、特异性强,是进行药动学研究的可靠方法。该方法也可进一步应用于人血浆药物浓度的测定。

4 结论

本文采用粉末直接压片工艺制备了日服 1 次的 NFP 缓释片,并进行了较为系统的体内外评价。重点考察了批间重现性及批内均一性,通过和市售参比制剂的体内外研究对比,证明该制备方法制得的 NFP 缓释制剂具有和参比制剂相似的缓释特性。

参 考 文 献

- [1] 肖亚宝,崔生法,周中根,等. 国产硝苯地平缓释制剂的研究进展[J]. 中国药业, 2001, 10(5):44-45.
- [2] 唐东霞,陈洪轩,和平. 硝苯地平缓释片的研究[J]. 中国现代药物应用, 2007, 1(4):21-22.
- [3] 向军涛,蒋琳兰. 硝苯地平缓释片的制备及其体外释放度考察[J]. 中国药房, 2007, 18(7):526-528.
- [4] WS₁-(X-058)-2004Z,国家药品标准[S].
- [5] 高春生,单利,崔光华,等. 粉末直接压片工艺主要辅料的流动性研究[J]. 科学技术与工程, 2004, 4(5):367-370.

关注药物安全性

抗癫痫药在欧洲受到自杀警告

欧洲抗癫痫药的标签被更新,增加了自杀想法和自杀行为的危险警告,提醒要监视用药期间患者的自杀念头或行为,此推荐在美国 FDA 发出类似警告后数日推出。欧洲人用药品委员会推荐更新标签的药物有:UCB 公司的左乙拉西坦(levetiracetam)及制剂和拉科酰胺(lacosamide),辉瑞公司的普瑞巴林(pregabalin)和卫材公司的唑尼沙胺(zonisamide)及制剂。FDA 从 199 个安慰剂对照的 11 个药物临床试验中发现,超过 27 000 名的患者中用抗癫痫药组自杀危险为 0.43%,安慰剂组为 0.22%,在用药 1 周到 24 周时危险较高。用抗癫痫药组有 4 例自杀,安慰剂组为 0,用药组有自杀念头者为 105 例,而安慰剂组为 35 例。

埃洛替尼与肝衰竭和肝肾综合征

美国保健工作者已收到几例使用埃洛替尼(erlotinib)期间发生肝衰竭和肝肾综合征的信息,尤其是本身有肝损害患者的死亡病例。因此在埃罗替尼治疗期间应紧密监视肝损害患者,特别在患者总胆红素水平大于 3 倍正常值上限时。如果肝功能改变严重应停药,即在总胆红素水平加倍,转氨酶水平超过治疗前 3 倍时。现已提供肝损害且有明显肝肿瘤患者的药代动力学研究资料,作修改处方的参考。

(黄世杰)