

伏立康唑片的制备及其质量评价

辛伟, 张素娟, 杨丽霞, 梁敏, 张志宏* (石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 石家庄 050035)

摘要: 目的 制备并评价伏立康唑片。方法 采用预胶化淀粉、一水乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、硬脂酸镁制备伏立康唑片, 并对其进行了薄膜包衣。采用正交设计法确定最佳处方。对其硬度、脆碎度和溶出度进行考察并与市售伏立康唑片比较。结果 预胶化淀粉、一水乳糖、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁的用量分别为片重的 40%, 21%, 3% 和 1%, 采用 5% 聚维酮 K90 水溶液做黏合剂, 片芯硬度为 $15 \text{ kg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 包衣厚度为 4% 左右时, 伏立康唑片的溶出度接近原研产品。结论 伏立康唑片的制备工艺简单, 重现性好, 药物的溶出行为达到预期目的。

关键词: 伏立康唑片; 制备工艺; 正交设计; 溶出度

中图分类号: R943

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0151-04

Preparation and Evaluation of Voriconazole Tablets

XIN Wei, ZHANG Sujuan, YANG Lixia, LIANG Min, ZHANG Zhihong* (CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., LTD, Shijiazhuang 050035, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare and evaluate voriconazole tablets. **METHODS** The inactive ingredients of voriconazole tablets include pregelatinized starch, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate. The tablets were film coated. The formulation of the tablets was optimized by an orthogonal design. The hardness, friability and dissolution behavior of the voriconazole tablets was examined and compared with the commercial products. **RESULTS** The voriconazole tablets contained 40% pregelatinized starch, 21% lactose monohydrate, 3% croscarmellose sodium and 1% magnesium stearate with 5% PVP K90 solution as binder. The hardness was about $15 \text{ kg}\cdot\text{cm}^{-2}$ and the coating level was 4%. The dissolution behavior of the voriconazole tablets was similar to the original products. **CONCLUSION** The process of preparation is feasible. The *in vitro* dissolution property of the voriconazole tablets was satisfactory.

KEY WORDS: voriconazole tablets; process of preparation; orthogonal design; dissolution

伏立康唑的抗真菌活性较氟康唑强 10~500 倍^[1], 其抗菌谱广, 对念珠菌、曲霉及其他机会性真菌均具有强大的抗菌作用^[2]。有研究显示分离自血液的克柔念珠菌和光滑念珠菌对伏立康唑的敏感率分别达 93.3% 和 96.4%^[3]。另一研究显示, 某些少见的念珠菌对伏立康唑也敏感^[4]。伏立康唑已获准用作治疗曲霉病的一线药物, 其治疗的有效率高于两性霉素 B, 存活率明显高于接受两性霉素 B 治疗的患者^[5]。伏立康唑目前主要用于侵袭性曲霉、对氟康唑耐药的念珠菌感染、镰刀霉属及赛多孢菌属真菌所致的严重感染, 也常用于中性粒细胞减少患者发热时的经验性治疗^[6]。伏立康唑体内代谢呈非线性药动学特性, 即给药剂量的增加, 药时曲线下面积急剧增加^[2], 也就是随着给药剂量的增加药物的代谢速率减小, 在这种情况下血药浓度过大很容易引起不良反应, 而血药浓度若维持在较低水平则难以发挥最大疗效。因此,

本研究通过正交试验对方剂进行筛选, 制备了伏立康唑片, 与国产伏立康唑片相比, 其溶出更快, 更接近原研产品。

1 仪器与材料

DP-30 压片机(北京国药龙立科技有限公司); YD-2 片剂硬度仪(天津市鑫洲科技有限公司); MJ33 快速水分测定仪(Mettler Toledo 公司); FT-1 脆碎度测定仪(天津医疗器械研究所); B400 片剂包衣机(宝鸡诺凯技术开发有限公司); Vision Elite 8 自动取样溶出仪(Hanson 公司); 精密 pH 计(Corning Pinnacle 公司); UV-1601 紫外可见分光光度计(日本岛津公司)。

伏立康唑对照品及原料(海南万特制药有限公司, 原料批号: 101201, 对照品批号: 110101, 纯度: 99.7%); 伏立康唑片(Pfizer 公司, 商品名: 威凡, 批号: A10101331, 规格 200 mg); 伏立康唑片(规格 50 mg, 某公司 A); 伏立康唑片(规格

基金项目: 科技部“十一五”重大新药创制(2011ZX09401-306)

作者简介: 辛伟, 女, 硕士, 工程师 Tel: (0311)67808852 E-mail: xinwly@126.com

E-mail: xinwly@126.com

*通信作者: 张志宏, 男, 博士, 工程师

Tel:

(0311)67808898 E-mail: Zzh12865@163.com

50 mg, 某公司 B); 预胶化淀粉(湖州展望); 一水乳糖(德国美剂乐公司); 交联羧甲基纤维素钠(交联 CMC-Na, 美国 FMC 公司); 聚维酮 K90(PVP K90, 德国 BASF 公司); 硬脂酸镁(湖州展望药业有限公司); 欧巴代 31K28462(Colorcon 公司); 盐酸(辛集市咸亨精细化工厂)。

2 方法

2.1 伏立康唑片的制备

将原料与辅料分别过 60 目筛。称取处方量伏立康唑, 与预胶化淀粉、一水乳糖、交联 CMC-Na 混合均匀, 加入 5% PVP K90 水溶液制软材, 过 24 目筛制粒, 45 °C 干燥, 过 24 目筛整粒。将上述颗粒与硬脂酸镁混合均匀, 压制含伏立康唑 200 mg 的片芯。将片芯采用欧巴代进行薄膜包衣, 增重约 4% 时停止包衣, 继续吹入热空气干燥 15 min, 即得伏立康唑片。

2.2 硬度及脆碎度评价

取伏立康唑市售片(200 mg)若干片, 小心除去包衣膜, 按照中国药典 2010 年版二部附录 XG, 将其片芯及不同批次的自制伏立康唑片芯进行脆碎度和硬度测定。

2.3 伏立康唑分析方法的建立

精密称取伏立康唑对照品适量制成约 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 并称取片芯中处方比例的辅料, 分散在水中, 取滤液及药物水溶液在 200~400 nm 内进行紫外扫描, 结果, 伏立康唑在 256 nm 处有最大吸收, 而辅料没有干扰, 因此确定 256 nm 为测定波长。

精密称取伏立康唑对照品配成 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 以吸光度对浓度进行线性回归, 得回归方程: $A=0.0229C-0.0024$, $r=0.9998$ 。

取 35, 20, 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个浓度的溶液, 进行加样回收率实验, 得回收率分别为 97.9%, 99.2%, 99.0%, RSD 分别为 1.01%, 0.87%, 0.32%。精密实验结果为日内精密性分别为 0.43%, 0.60%, 0.99%, 日间精密性分别为 0.51%, 0.59%, 1.18%。

取 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的样品溶液, 室温放置 0, 2, 4, 6, 8 h, 测定其吸收度, 结果吸收度的 RSD 为 0.63%, 表明溶液 8 h 内稳定。

2.4 溶出度测定

按中国药典 2010 年版二部附录 XC 溶出度测定的第二法, 以 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液 900 mL 为溶出介

质, 转速为 50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 温度为 37 °C, 依法操作, 在 5, 10, 20, 30, 45 min 分别取样 10 mL(并及时向溶出介质中补充相同体积), 滤过, 取续滤液照紫外分光光度法(中国药典 2010 年版二部附录 IVA), 于 256 nm 处测定吸光度, 根据标准曲线计算各时间点的累积溶出度。

2.5 溶出度的综合评分方法

按“2.4”项下方法测定伏立康唑市售片(200 mg)的溶出度, 得其 5, 10, 20 min 的累积溶出度分别为 26%, 57%, 96%, 以此作为理想溶出度, 采用相似因子(f_2)法^[7]来评价自制伏立康唑片的溶出曲线和理想曲线的相似程度。 f_2 的计算公式如下:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \times 100 \right\} \quad (1)$$

(1)式中 R_i 和 T_i 分别代表理想和受试曲线在 t 时间的释放度, n 为测试点数。当 f_2 的值在 50~100 之间时, 表明两条释放曲线在各个测试点的平均差值不超过 10%, 可认为两条曲线相似。

2.6 正交试验设计

根据预实验结果, 影响伏立康唑片溶出行为的主要因素是预胶化淀粉(A)和交联 CMC-Na(B)的用量以及 5%PVP K90 水溶液的用量(C)。采用正交设计法设计成 3 因素 3 水平实验, 与原研产品(威凡)的溶出度综合评分为指标, 确定最佳处方。因素水平见表 1。

表 1 因素水平表

Tab 1 Factors and levels of orthogonal design

水平	因素		
	A/%	B/%	C/%
1	20	1	25
2	40	3	35
3	60	5	45

2.7 伏立康唑片的溶出度对比实验

按优选后的处方及制备工艺制备伏立康唑片, 按“2.4”项下方法测定自制及市售伏立康唑片在不同 pH 溶出介质中的溶出度曲线。

3 结果

3.1 硬度及脆碎度测定结果

经过测定原研产品(威凡)的硬度平均值为 15.5 $\text{kg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 自制伏立康唑片的硬度平均值为 14.8 $\text{kg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 两者接近, 且两者的脆碎度均 <1%,

符合中国药典要求。

3.2 正交试验结果

为保证所考察各个处方样品的溶出度不受片芯硬度的影响, 所制备各个处方样品的片芯硬度都控制在 $14\sim 16\text{ kg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 结果见表 2。

表 2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal design

试验号	因素			溶出度/%			f_2
	A	B	C	5 min	10 min	20 min	
1	1	1	1	39	79	100	41.2
2	1	2	2	30	69	98	56.4
3	1	3	3	20	47	80	47.0
4	2	1	2	23	47	90	57.7
5	2	2	3	20	45	80	45.9
6	2	3	1	40	70	100	47.3
7	3	1	3	19	38	64	33.0
8	3	2	1	29	51	89	62.3
9	3	3	2	33	52	83	52.2
K_1	144.6	131.9	150.8				
K_2	150.9	164.5	166.2				
K_3	147.4	146.5	125.9				
Δk	6.3	32.6	40.3				

注: K_1, K_2, K_3 —不同因素在水平 1、水平 2 和水平 3 时综合评分的和; Δk 是 K_1, K_2 和 K_3 的极差

Note: K_1, K_2, K_3 —the sum scores of f_2 of level 1, level 2 and level 3 for the different factors; Δk is the range among k_1, k_2 and k_3

由表 2 中的极差分析可以看出, 因素 C 对溶出度的影响最大, 3 个因素对溶出度的影响由大到小的顺序依次为 $C>B>A$, 得到最佳处方为 $A_2B_2C_2$ 。

3.3 处方验证

为了验证结果的准确性, 按照优化的最佳处方工艺制备 3 批伏立康唑片, 按“2.4”项下方法进行测定, 3 批样品在 5, 10, 20 min 的溶出度分别为 18%, 53%, 94%; 16%, 55%, 95%和 22%, 59%, 95%。按照正交试验计算综合评分值分别为 63.4, 61.1 和 77.4, 结果表明优化的处方工艺稳定, 重现性良好。

3.4 溶出度对比实验

3.4.1 自制伏立康唑片与原研产品(威凡)溶出度对比实验 分别测定伏立康唑片与原研产品(威凡)在不同 pH 溶出介质中的累积溶出百分率, 结果在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、水和 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{ HCl}$ 4 种溶出介质中自制伏立康唑片与原研产品(威凡)的溶出行为均无显著性差异。

3.4.2 自制伏立康唑片与国产市售产品溶出度对

比实验 按“2.1”项下方法, 处方工艺不变, 改变片重, 制备规格为 50 mg 的样品, 分别测定该样品与国产市售产品在不同溶出介质中的溶出度, 结果见图 1~3。

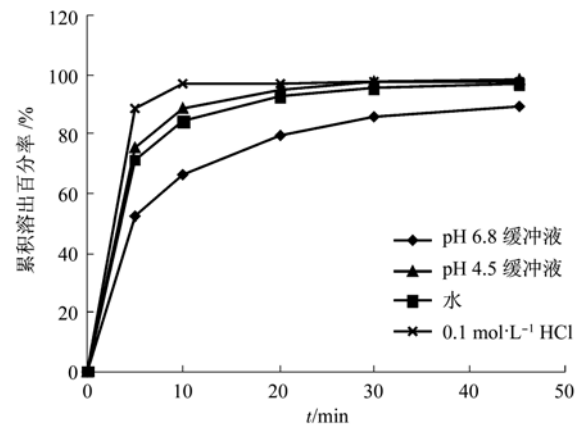


图 1 伏立康唑片(某公司 A)在不同溶出介质中的溶出度
Fig 1 Drug release profile of the voriconazole tablets (Company A) in different mediums

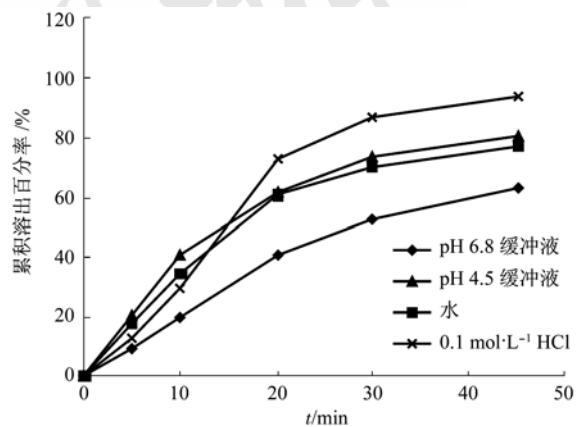


图 2 伏立康唑片(某公司 B)在不同溶出介质中的溶出度
Fig 2 Drug release profile of the voriconazole tablets (company B) in different mediums

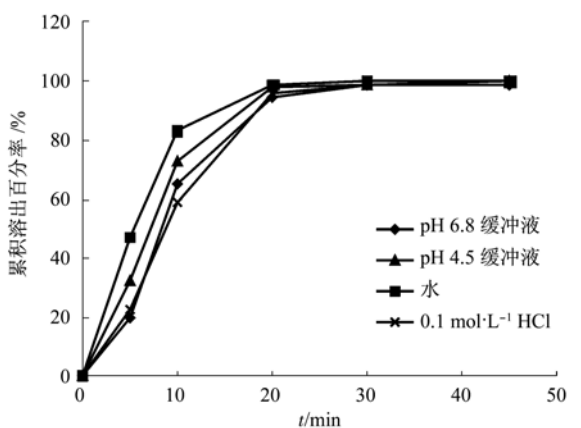


图 3 自制伏立康唑片在不同溶出介质中的溶出度
Fig 3 Drug release profile of voriconazole tablets in different mediums

由图可见, 自制伏立康唑片在 4 种溶出介质中 20 min 时均基本溶出完全, 而 2 种国产市售产品在一种或几种溶出介质中不能完全溶出, 这说明自制伏立康唑片体外溶出行为更好, 由此推测自制伏立康唑片在患者体内可能达到更好的疗效。

4 讨论

本研究成功制备了伏立康唑片, 处方工艺简单, 重现性良好。在处方研究中, 黏合剂首先选择 PVP K30 的水溶液, 但当其浓度为 20% 时效果仍不十分理想, 故改用分子量及黏度较大的 PVP K90 水溶液作为黏合剂。另外采用部分预胶化淀粉和一水乳糖共同作为填充剂, 部分预胶化淀粉在湿法制粒的过程中, 表现出黏合剂和崩解剂的双重功能, 这有利于提高片芯硬度及药物溶出度, 而一水乳糖为水溶性辅料, 也有利于提高药物溶出度。

本研究所得到的处方简单灵活, 在保持处方工艺不变的基础上, 仅调整片重即可制备规格为 50 mg 的样品, 这对于工业化大生产也是极为有利的。

REFERENCES

- [1] LI R Y, YU J. Progress in antifungal [J]. Chin J Clin (中国临床医生), 2010, 38(11): 54-56.
- [2] SHEN Y Z. Voriconazole in the treatment of fungal infections [J]. World Clin Drugs(世界临床药物), 2009, 30(12): 715-720.
- [3] QUINDÓS G, SÁNCHEZ-VARGAS L O, VILLAR-VIDAL M, et al. Activities of fluconazole and voriconazole against bloodstream isolates of *Candida glabrata* and *Candida krusei*: a 14-year study in a Spanish tertiary medical centre [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(3): 266-271.
- [4] ENACHE-ANGOULVANT A, GIRARD A, POIROT J L, et al. *In vitro* activity of caspofungin and voriconazole against uncommon *Candida spp* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(6): 595-596.
- [5] HERBRECHT R, DENNING DW, PATTERSON TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis [J]. N Engl J Med, 2002, 347(6): 408-415.
- [6] WALSH T J, PAPPAS P, WINSTON D J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever [J]. N Engl J Med, 2002, 346(4): 225-234.
- [7] PEN K K, WONG C F. Application of similarity factor in development of controlled release diltiazem tablet [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26(7): 723-730.

收稿日期: 2011-11-12

厄贝沙坦胃滞留夹芯渗透泵片的制备及体外释放度考察

方瑜, 潘振华, 曹德英(河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘要: 目的 对厄贝沙坦胃滞留夹芯渗透泵片(SOPT)的制备方法进行研究, 并考察其体外释放度。方法 分别以膨胀速度、水渗透速率、低剪切黏度、屈服应力及释放度为评价指标, 确定处方中膨胀剂材料、致孔剂、助悬剂、促渗剂的用量。结果 最佳处方: 膨胀剂为 PEO(M_w 5 000 000)与 HPMC 混合物(4:1), 用量 70 mg; 促渗剂氯化钠用量为 25 mg; 包衣液致孔剂 PEG400 用量 8%; 助悬剂 PEO(M_w 200 000), 用量为厄贝沙坦的 1/4。释药行为符合零级方程, 具有明显的控释特征。结论 SOPT 具有良好的体外控释效果, 可进一步进行体内释药行为考察。

关键词: 厄贝沙坦; 夹芯渗透泵片; 胃滞留; 体外释放

中图分类号: R944.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0154-04

Preparation and Dissolution Test *in Vitro* of Intragastric Floating Sandwiched Osmotic Pump Tablets of Irbesartan

FANG Yu, PAN Zhenhua, CAO Deying(Pharmacy Faculty of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study prescription and technique of intragastric floating sandwiched osmotic pump tablets (SOPT) of irbesartan and inspect release property *in vitro*. **METHODS** The swelling rate, permeation rate of water, shear viscosity of slow-speed revolution, yield stress and release property was inspected to determine the dosage of the swelling agent, porous agent, suspending agent and osmotic agent. **RESULTS** The optimization of prescription and technique were defined: swelling agent was a mixture of PEO(M_w 5 000 000) and HPMC as a ratio of 4:1 (the dosage was 70 mg); osmotic agent

作者简介: 方瑜, 男, 博士, 讲师 Tel: (0311)86265591 E-mail: tri99@126.com