

通过流变学研究确定优化处方采用 2.5%微粉硅胶作为填充剂和 2%PVA 作为增黏剂,进一步利用中国药典规定的黏附性检查方法进行验证,结果显示本品初黏力良好^[14],黏着力符合中国药典 2015 年版标准。笔者同时还应用了大拇指黏性法和反复揭帖于自手臂皮肤的感官试验证实了本品黏附性能良好。总之,本研究证实了流变学参数是筛选凝胶贴膏处方的有用工具,它充分克服了依赖非生理性介质如不锈钢板(球)的黏附性测定方法^[15],具有重复性好、灵敏度高、简单方便等优点,相信会越来越受到业界的重视。

REFERENCES

- [1] LI X L, LUAN J, WANG H, et al. *In vitro* percutaneous absorption of Lappaconitine microemulsion [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(10): 52-54.
- [2] 魏华波, 张宝华, 谭兵等. 氢溴酸高乌甲素的药理作用及临床应用研究进展[J]. *重庆医学*, 2014, 43(20): 2660-2662.
- [3] QIU Y F, SHA X Y, FANG X L. Research of two kinds of lappaconitine hydrobromide transdermal preparation pharmacodynamics [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*(中国民族民间医药), 2012(6): 38-39.
- [4] LIU X G, LI J Y, WANG X, et al. Release and percutaneous permeability of Lappaconitine Transdermal Patch *in vitro* [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2012, 34(9): 1692-1695.
- [5] HAN M, ZHONG Y W, LI X P, et al. Influence of different penetration enhancers on Lappaconitine transcutaneous permeation [J]. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2008, 33(11): 1252-1255.
- [6] LI X P, ZHONG Y W, WU Z, et al. Effect of gel matrixes and enhancers on the permeability of Lappaconitine hydrobromide through human skin [J]. *Herb Med*(医药导报). 2008, 27(7): 745-748.
- [7] GAO Y, LI Y F, LIU L, et al. Hydrophilic matrix sustained release tablets of Lappaconitine hydrobromide: preparation and release *in vitro* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(7): 740-744.
- [8] LIU S P. Research and clinic application of cataplasm [J]. *Mod Prev Med*(现代预防医学), 2010, 37(16): 3188-3189.
- [9] ONUKI Y, NISHIKAWA M, MORISHITA M, et al. Development of photocrosslinked polyacrylic acid hydrogel as an adhesive for dermatological patches: involvement of formulation factors in physical properties and pharmacological effects [J]. *Int J Pharm*, 2008, 349(1/2): 47-52.
- [10] HO Y K, DODOU K. Rheological studies on pressure-sensitive silicone adhesives and drug-in-adhesive layers as a means to characterise adhesive performance [J]. *Int J Pharm*, 2007, 333(1/2): 24-33.
- [11] WANG J, ZHANG H Q, AN D Y, et al. Rheological characterization of cataplasm bases composed of cross-linked partially neutralized polyacrylate hydrogel [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(5): 1149-1154.
- [12] VENKATRAMAN S, GALE R. Skin adhesives and skin adhesion. 1. Transdermal drug delivery systems [J]. *Biomaterials*, 1998, 19(13): 1119-1136.
- [13] 中国药典. 四部[S]. 2015.
- [14] ZHANG S J, LIU L, GUO J B, et al. Preparation of TCM cataplasms of cross-linked hydrogel matrix [J]. *Mod Chin Med*(中国现代中药), 2015, 17(6): 587-589.
- [15] WOLFF H M, IRSAN, DODOU K. Investigations on the viscoelastic performance of pressure sensitive adhesives in drug-in-adhesive type transdermal films [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(8): 2186-2202.

收稿日期: 2016-01-03

热熔造粒技术提高恩格列净溶出速度的研究

余慧^{1,2}, 彭俊清², 陈浩², 王红莲², 余露山^{1*}(1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

摘要: 目的 采用热熔造粒技术提高恩格列净的体外溶出速度。方法 选用微晶纤维素为辅料, 热熔造粒法制备恩格列净与微晶纤维素的组合物, 组合物 1, 2, 3 中恩格列净与微晶纤维素的质量比分别为 1:2, 1:3 和 1:4。采用显微镜观察组合物外观, 采用差示扫描量热法、X-射线粉末衍射法对所得组合物进行检测, 并对比组合物和不同粒径药物的体外溶出速度。结果 组合物中恩格列净的存在形式是晶体与无定形的混合状态, 体外溶出度实验表明其溶出速度能得到提升, 组合物 2、3 的溶出速度与微粉化的原料药溶出速度类似。结论 采用热熔造粒技术能有效提高药物的溶出速度。

关键词: 恩格列净; 溶出速度; 微粉化

中图分类号: R944.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)07-0904-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.017

作者简介: 余慧, 女, 硕士生, 工程师 Tel: (0576)85016040
教授 Tel: (0571)88208407 E-mail: yulsh@zju.edu.cn

E-mail: yuhui@huahaipharm.com *通信作者: 余露山, 男, 博士, 副

Study of Hot Melt Granulation to Improve Dissolution Rate of Empagliflozin

YU Hui^{1,2}, PENG Junqing², CHEN Hao², WANG Honglian², YU Lushan^{1*} (1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the dissolution rate of empagliflozin by hot-melt granulation technology. **METHODS** The compositions of empagliflozin were prepared by hot-melt granulation, with microcrystalline cellulose (MCC) as filler, the ratio empagliflozin to MCC in composition 1, 2 and 3 was 1 : 2, 1 : 3 and 1 : 4, respectively. Appearances were observed by microscope, the physical states of compositions were investigated by differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray powder diffraction analysis (XRPD). The dissolution rate of empagliflozin with different particle sizes and different compositions were also compared. **RESULTS** The DSC and XRPD spectrum of the compositions showed that empagliflozin existed in amorphous form and crystal form. The dissolution rate of compositions have been improved by hot-melt granulation. The dissolution rate of composition 2 and 3 were similar to that of micronized empagliflozin. **CONCLUSION** Dissolution rate of empagliflozin has been improved by hot-melt granulation.

KEY WORDS: empagliflozin; dissolution rate; micronization

恩格列净由勃林格殷格翰公司和礼来公司共同研发，是一种口服的钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)的抑制剂，其减少了肾对滤过葡萄糖的再吸收，增加尿液中葡萄糖的排泄，从而降低血浆中葡萄糖水平，其结构简式见图1。本品用于II型糖尿病成人患者的血糖控制，2014年8月获得美国FDA批准，上市规格为10 mg和25 mg^[1]。

研究发现该药物粒径对其溶出速度影响较大，将药物气流粉碎到合适的粒径，方可达到合适的溶出速度。微晶纤维素在260~270℃碳化^[2]，具有较好热稳定性。本实验选择微晶纤维素作为载体材料，采用热熔造粒技术制备恩格列净与微晶纤维素的组合物，提高药物的溶出速度。采用显微镜观察组合物外观，并采用DSC、XRPD对所得的组合物进行表征。

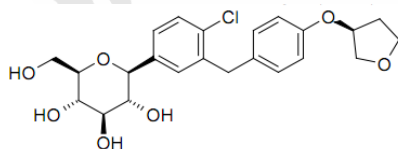


图1 恩格列净的结构式

Fig. 1 The chemical structure of empagliflozin

1 仪器与试剂

DSC-822 差示扫描量热仪(瑞士梅特勒); X'Pert Pro MPD 型 X 射线衍射仪(荷兰帕纳科公司); VK 7025 全自动溶出仪(美国 Varian); Waters 2695 高效液相色谱仪(美国 Waters); MS2000 型激光粒度仪(英国马尔文); DF-II 集热式磁力加热油浴锅(金坛市医疗仪器厂); MC-2 气流粉碎机(瑞士 Jetpharma); HDS-745Y 显微镜(苏州汇光科技)。

恩格列净原料药(上海同昌生物医药科技有限

公司, 批号: 141102, 含量: 99.9%); 微晶纤维素(Avicel PH101, 美国 FMC, 批号: P112824352)。

2 方法与结果

2.1 药物的粉碎和颗粒度测定

采用气流粉碎机对恩格列净原料药进行粉碎, 粉碎条件: 进料气压 5 bar, 粉碎气压 4 bar。采用激光粒度仪对粉碎前后药物颗粒度进行检测, 粉碎前后药物的颗粒度 D(0.9)分别为 149.25 和 24.02 μm, 将粉碎前后的药物分别标识为原料药 1 和原料药 2。

2.2 组合物的制备

分别按照质量比为 1 : 2, 1 : 3 和 1 : 4 的比例称取恩格列净原料药 1 与微晶纤维素, 并置于烧杯中, 油浴温度设定为 200℃, 将烧杯置于油浴中, 搅拌 10 min 后未等物料冷却, 将物料过 30 目筛即得到组合物, 分别标识为组合物 1、组合物 2 和组合物 3。

2.3 稳定性样品的制备

取组合物 1、组合物 2 和组合物 3, 分别用铝袋包装, 放置于温度为(40±2)℃、相对湿度(75±5)%条件下进行加速试验, 于第 6 个月取样。分别标识为组合物 1 A6、组合物 2 A6 和组合物 3 A6。

2.4 物理混合物的制备

分别按照质量比为 1 : 4, 1 : 10 和 1 : 20 的比例称取恩格列净原料药 1 与微晶纤维素, 混合均匀, 即得物理混合物, 分别标识为物理混合物 1、物理混合物 2 和物理混合物 3。

2.5 样品溶出曲线的测定

参考 FDA 公布的恩格列净片溶出方法^[3], 为

为了使溶出方法更具有区分性，最终确定溶出方法如下：0.1 mol·L⁻¹ HCl，浆法，溶出介质体积 900 mL，温度(37±0.5)°C，转速 50 r·min⁻¹。称取 25 mg 的恩格列净的原料药 1、2，相当于 25 mg 恩格列净的组合物 1~3 及组合物 1~3 加速 6 月样品，考察各自的溶出曲线。取样时间点为 5, 10, 15, 20, 30, 45 和 60 min，采用 HPLC 检测样品浓度，计算溶出量并绘制溶出曲线，结果见图 2。结果表明药物粒径对溶出影响显著，粗粒径的原料药 1 溶出速度明显慢于细粒径的原料药 2。而采用粗粒径的原料药 1 制备组合物，组合物溶出明显快于原料药 1，随着组合物中药物比例下降，溶出变快，其中组合物 2、3 溶出快于原料药 2。说明经过热熔造粒后，药物溶出速度能达到或超过气流粉碎后的原料。组合物 1~3 的加速 6 月样品与 0 月样品溶出基本一致，无明显差异。

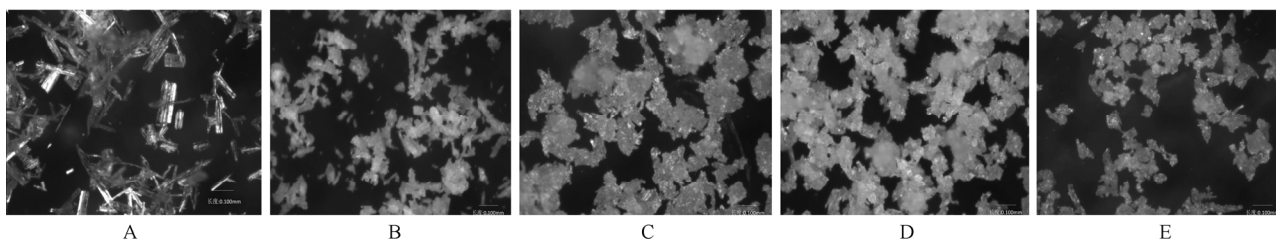


图 3 显微照片分析
A-原料药 1; B-微晶纤维素; C-组合物 1; D-组合物 2; E-组合物 3。
Fig. 3 The photomicrograph of samples
A-API 1; B-microcrystalline cellulose; C-composition 1; D-composition 2; E-composition 3.

2.6.2 DSC 分析 差示扫描量热分析测定条件：温度为 50~200 °C；升温速度为 10 °C·min⁻¹。以空铝坩埚为参比物，每次分析样品量约为 5 mg，分别对原料药 1、微晶纤维素、组合物 1~3 进行 DSC 分析，结果见图 4。结果表明，原料药出峰在 150 °C 附近，与文献报道一致^[4]，微晶纤维素无出峰，组合物 1~3 中依然有药物峰出现，说明组合物中还有晶体形式存在的药物。

2.6.3 XRPD 分析 X-射线粉末衍射工作条件：管电流 40 mA，管电压 45 kV，起始角度 3.0°，终止角度 50.0°，扫描时间 50 s，步长 0.02°，以连续扫描的方式分别对原料药 1、微晶纤维素、组合物 1~3、物理混合物 1~3 进行 XRPD 分析，结果见图 5。结果显示药物有较强衍射峰，微晶纤维素呈现弥散峰。随着药物比例的下降，物理混合物中药物的衍射峰逐渐变弱，物理混合物 3 中，药物

2.6 样品物相鉴别

2.6.1 样品显微形态 采用显微镜对恩格列净原料药 1，微晶纤维素，组合物 1~3 样品放大观察。可以看到，药物是针状结晶晶体，且尺寸较大。原料药 1 与微晶纤维素在经过熔融造粒后，组合物中看不到明显的针状晶体药物，且物料尺寸相比微晶纤维素明显变大。这表明药物熔融后，与辅料搅拌，与微晶纤维素形成颗粒。结果见图 3。

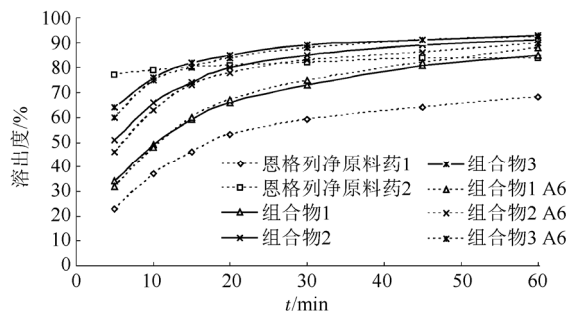


图 2 样品溶出曲线
Fig. 2 Dissolution of empagliflozin and compositions

与微晶纤维素配制比例为 1:20，药物大部分的衍射峰被微晶纤维素弥散峰掩盖。组合物 1~3 中药物衍射峰消失，说明组合物中药物大部分转为无定形态。结合“2.6.2”DSC 结果判断，组合物中药物还有结晶态存在。说明组合物中药物以无定形和晶体 2 种形态共同存在。

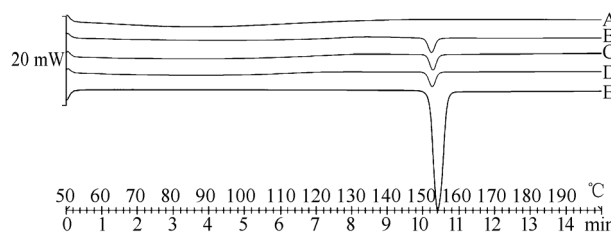


图 4 DSC 结果分析
A-微晶纤维素; B-组合物 1; C-组合物 2; D-组合物 3; E-原料药 1。
Fig. 4 The results of DSC analysis
A-microcrystalline cellulose; B-composition 1; C-composition 2; D-composition 3; E-API 1.

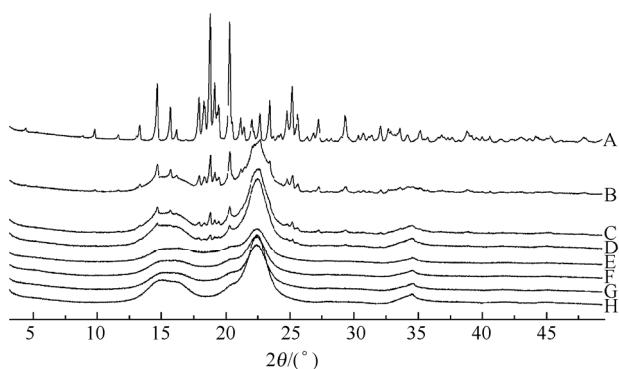


图5 XRPD 结果分析

A-原料药 1; B-物理混合物 1; C-物理混合物 2; D-物理混合物 3; E-组合物 1; F-组合物 2; G-组合物 3; H-微晶纤维素。

Fig. 5 The results of XRPD analysis

A-API 1; B-physical mixture 1; C-physical mixture 2; D-physical mixture 3; E-composition 1; F-composition 2; G-composition 3; H-microcrystalline cellulose.

3 讨论

热熔造粒技术是通过熔融的黏合剂将药物和辅料黏合在一起制成颗粒的过程^[5]。本研究采用热熔造粒法, 设定合适的温度, 药物熔融后作为黏合剂而与微晶纤维素形成颗粒。

通过显微镜观察, 造粒后药物的针状晶体消失。采用 XRPD 法对组合物中药物晶型进行半定量分析, 组合物 1~3 中, 药物的晶型峰均消失。但是这不能说明药物已经全部转为无定形态, 因为有可能是微晶纤维素掩盖药物峰所致, 因此考察不同比例的物理混合物的 XRPD 图谱, 说明组合物 1~3 中晶体药物与微晶纤维素的比例应 $<1:20$, 或全部转为无定形态。结合组合物 1~3 的 DSC

分析, 可以判断组合物中还存在结晶态药物。最终判断组合物中药物以无定形和晶体 2 种形态共同存在。

恩格列净的溶解速度受其颗粒度影响较大, 实验中发现粗粒径的药物溶出速度明显慢于细粒径的药物。使用粗粒径的恩格列净, 采用热熔造粒技术制备恩格列净微晶纤维素组合物, 药物溶出速度明显快于造粒前的药物, 且随着组合物配方中微晶纤维素的比例提升, 药物的溶解速度随之提高, 组合物 2 和 3 的溶出速度达到或超过细粒径的药物。

当由于专利限制或其他原因, 不便采用气流粉碎法来提升药物的溶出时, 有必要采用新的技术手段来提高药物溶出。本研究为提高药物溶出速度提供了一种新的解决思路和方法。为类似问题的解决提供了新的选择, 具有较好的借鉴意义。

REFERENCES

- [1] 陈本川. 治疗 2 型糖尿病新药——恩格列净(empagliflozin) [J]. 医药导报, 2015, 34(2): 284.
- [2] ZHENG J M. Handbook of Pharmaceutical Excipients [M]. 4th Ed. Beijing: Chemical Industry Press, 2005.
- [3] Search Results for "empagliflozin" [DB/OL]. FDA, 2015 [2015-05-28]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm.
- [4] WOLFRAM E, NADIA S L, DANPING L, et al. Pharmaceutical composition, pharmaceutical dosage form, process for their preparation, methods for treating and uses thereof: United States, 12704042 [P]. 2011-01-20.
- [5] 李范珠. 药物制剂技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.

收稿日期: 2015-12-06

介孔材料 MCM-41 与推拉式渗透泵技术联合制备尼群地平口服片的研究

李艳芹, 邱阳, 吴超*, 蒋杰(锦州医科大学, 辽宁 锦州 121000)

摘要: 目的 利用纳米介孔材料 MCM-41 提高尼群地平溶解度, 并结合推拉式渗透泵技术使药物达到控释释放。方法 通过溶剂挥发法将药物尼群地平载入 MCM-41 的孔道中制备载药体系(NDP-MCM-41), 并且通过体外溶出试验优化最佳比例。利用差示扫描量热法, 粉末 X 射线衍射法, 和傅里叶红外光谱法对药物存在状态进行表征。通过体外溶出实验筛选渗透泵片剂最优处方。结果 药物以无定形形式存在于载体孔道中, 当药物与载体的比例为 1:5 时, 溶出效果最好。以 PEO(10 000)作为助悬剂, PEO(600 000)作为助推剂采用直接压片法制备推拉式渗透泵。各个因素的用量, 包衣增重的大小, 打孔的大小都会影响药物的释放。结论 纳米介孔材料 MCM-41 和推拉式渗透泵技术结合显著改善了尼群地平的溶出速率, 避免了突释并且延长了药效。

作者简介: 李艳芹, 女, 高级实验师 Tel: 15174226370 E-mail: 1057494699@qq.com 并列第一作者: 邱阳, 女, 硕士生 Tel: 18841617398 E-mail: 1148522415@qq.com *通信作者: 吴超, 男, 副教授 Tel: 18241650212 E-mail: wuchao27@126.com