

盐酸决奈达隆片的处方优化及溶出度评价研究

张 晖^{1,2}, 郭庆明^{1,2}, 苏晓峰^{1,2}, 萧 伟^{1,2*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 筛选盐酸决奈达隆片的处方组成, 并评价其溶出度。方法 以盐酸决奈达隆的溶出度为指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化盐酸决奈达隆片处方主要因素填充剂乳糖 - 淀粉比例、黏合剂聚维酮 K30 的乙醇体积分数、增溶剂波洛沙姆用量、崩解剂交联聚维酮用量。以赛诺菲 - 安万特公司原研制剂迈达龙为参比制剂, 采用 f_2 相似因子法进行盐酸决奈达隆溶出曲线的相似度评价。结果 盐酸决奈达隆片的最佳处方为填充剂比例 2 : 1, 选用 5% PVP K30 40%乙醇溶液为黏合剂, 泊洛沙姆 188 用量为 2%, 交联聚维酮用量为 3%。在不同 pH 值的溶出介质中, 自制制剂和参比制剂的溶出曲线 f_2 相似因子均大于 50。结论 自制制剂与参比制剂在不同 pH 值的溶出介质中得体外溶出行为相似。

关键词: 盐酸决奈达隆片; 处方; 溶出度

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2014)12 - 1357 - 04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.006

Prescription optimization and dissolubility evaluation of Dronedarone Hydrochloride Tablets

ZHANG Hui^{1,2}, GUO Qing-ming^{1,2}, SU Xiao-feng^{1,2}, XIAO Wei^{1,2}

1. Kanion Pharmaceutical Co., Ltd, Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To optimize the prescription of Dronedarone Hydrochloride Tablets, and to evaluate its dissolubility. **Methods** The main factors, such as the filler proportion of lactose and starch, concentration of 5% adhesive povidone K30 ethanol solution, content of solubilizing agent Poloxamer 188, and content of disintegrant polyvinylpyrrolidone were optimized by $L_9(3^4)$ orthogonal test with dissolubility of dronedarone hydrochloride as index. Dronedarone Hydrochloride Tablets (Multaq) from Sanofi-Aventis were selected as reference preparation, and the similarity of dissolubility curves were evaluated by the similarity factor (f_2) method. **Results** The optimized prescription of Dronedarone Hydrochloride Tablets was as follows: filler proportion of lactose and starch was 2 : 1, ethanol concentration of 5% adhesive povidone K30 was 40%, content of solubilizing agent Poloxamer was 2%, and content of disintegrant polyvinylpyrrolidone was 3%. In various dissolution media with different pH values, the dissolubility curves of Dronedarone Hydrochloride Tablets between self-prepared preparations and reference Multaq were compared, and similar factors f_2 were above 50. **Conclusion** The dissolution behaviors of self-prepared preparations and reference Multaq in various dissolution media with different pH values are similar.

Key words: Dronedarone Hydrochloride Tablets; prescription; dissolubility;

决奈达隆是赛诺菲 - 安万特用了近 20 年时间研发成功的治疗房颤的新药, 其化学结构与治疗房颤的标准药物胺碘酮相似, 作用机制相同, 均为钾离子通道阻滞剂。决奈达隆不含碘, 亲脂性比胺碘酮弱, 口服后磷脂不会沉积于肺部, 所以心血管系

统外不良反应要比胺碘酮少。决奈达隆对甲状腺素受体几乎没有作用, 未见明显心脏毒性, 亦没有尖端扭转型室速发生, 临床耐受性良好, 但其极难溶于水, 生物利用度较低, 因此解决其口服制剂的溶出度问题成为开发其新制剂的关键。本实验采用正

收稿日期: 2014-08-07

作者简介: 张 晖 (1978—), 女, 山西绛县人, 学士, 工程师, 从事新药的研究与开发。Tel: 13851296405 E-mail: huizhang_96@163.com

*通信作者 萧 伟, 男, 博士, 研究员级高级工程师, 从事中药新药的研究与开发。Tel: (0518) 81152367 E-mail: kanionlunwen@163.com

交试验进行盐酸决奈达隆片处方的优选,以期改善制剂溶出速率,提高其口服生物利用度。

1 仪器与材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司), Sartorius BP211D 电子天平(德国赛多利斯公司), UV-2401 紫外分光光度计(日本岛津公司), THP-4 花篮式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司), YD-20 智能片剂硬度(天津大学无线电厂)。

乳糖(常州市朗生生物工程有限公司,批号 20110211), 淀粉(曲阜市天利药用辅料有限公司,批号 101226), 泊洛沙姆 188(南京威尔化工有限公司,批号 20101201), 羟丙甲纤维素(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号 100508), 交联聚维酮(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号 20101103), 硬脂酸镁(湖南尔康制药有限公司,批号 20101101), 薄膜包衣粉(天津爱勒易医药材料有限公司,批号 101101A1060)。

盐酸决奈达隆(自制,批号 101201), 盐酸决奈达隆对照品(自制,批号 101201-1,质量分数 99.7%), 盐酸决奈达隆片(商品名迈达龙,赛诺菲-安万特公司,规格 0.4 g/片,批号 58)。

2 方法与结果

2.1 盐酸决奈达隆片的制备

将盐酸决奈达隆过 100 目筛,辅料过 80 目筛备用。按处方量称取主药、辅料,将主药与稀释剂混合均匀,加黏合剂制软材,20 目筛制粒,60 °C 干燥至含水量约为 2%~3%;整粒,加入硬脂酸镁,与颗粒混匀,压片,即得。

2.2 溶出度的测定

2.2.1 主药溶解性的考察 称取盐酸决奈达隆原料细粉,分别以水、0.1 mol/L 盐酸溶液、醋酸-醋酸钠缓冲液(pH 4.5)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)、磷酸盐缓冲液(pH 7.4)为溶剂,置于(25±2) °C 恒温水浴,每隔 5 min 强力振摇 30 s,考察 30 min,计算盐酸决奈达隆在上述溶剂中的溶解度,结果见表 2。结果表明,盐酸决奈达隆在醋酸-醋酸钠缓冲液(pH 4.5)中的溶解度较大,故选择醋酸-醋酸钠缓冲液(pH 4.5)为处方筛选时的溶出介质。

2.2.2 测定波长的选择 精密称取盐酸决奈隆对照品约 16 mg,用溶出介质溶解,制备 16 μg/mL 对照品溶液。按处方比例称取辅料适量(约相当于盐酸决奈达隆 16 mg),用溶出介质配制空白辅料溶液。

将上述样品分别在 200~400 nm 波长进行扫描,结果盐酸决奈达隆在 214、290 nm 波长处有最大吸收,空白辅料在 290 nm 波长处无吸收,见图 1。考虑到 214 nm 为末端吸收,故选择 290 nm 作为检测波长。

表 2 盐酸决奈达隆在不同溶剂中的溶解度

Table 2 Solubility of dronedarone hydrochloride in various solvents

溶剂	溶解度/(μg·mL ⁻¹)
水	71.5
0.1 mol/L 盐酸溶液	7.4
醋酸-醋酸钠缓冲液(pH 4.5)	753.5
磷酸盐缓冲液(pH 6.8)	5.3
磷酸盐缓冲液(pH 7.4)	3.1

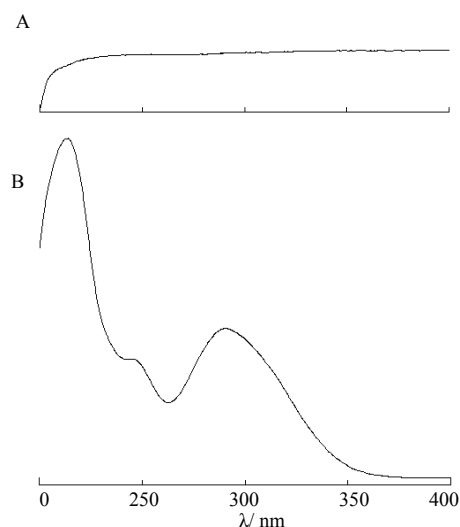


图 1 空白辅料(A)和对照品(B)紫外光谱扫描图

Fig. 1 UV of blank (A) and reference substance (B)

2.2.3 线性关系考察 精密称取盐酸决奈达隆对照品适量,用溶出介质溶解,并稀释配制成含盐酸决奈达隆 33.6 μg/mL 对照品贮备液。精密量取一定量对照品贮备液,加溶出介质稀释成 10.08、13.44、16.80、20.16、23.52 μg/mL 对照品溶液。在 290 nm 波长处测定吸光度(A)值。以 A 值对质量浓度进行线性回归,得回归方程 $A=0.0297 C+0.005$ ($r=0.9999$)。结果表明盐酸决奈达隆以醋酸-醋酸钠缓冲液(pH 4.5)为溶剂,在 10.08~23.52 μg/mL 线性关系良好。

2.2.4 精密度试验 取 16.80 μg/mL 盐酸决奈达隆对照品溶液,连续测定 6 次,计算得 A 值的 RSD 值为 0.4%。

2.2.5 回收率试验 分别按标示量的 50%、80%、100%精密称取盐酸决奈达隆对照品各 3 份,各加入相同处方量的辅料,置同一 1 000 mL 量瓶中,加醋酸-醋酸钠缓冲液 (pH 4.5) 溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过。精密量取续滤液 1 mL,置 25 mL 量瓶中,加溶出介质稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。照紫外-可见分光光度法在 290 nm 波长测定 A 值,计算回收率,结果平均回收率为 98.9%,RSD 值为 0.6%。

2.2.6 测定方法 以醋酸-醋酸钠缓冲溶液 (pH 4.5) 1 000 mL 为溶出介质,转速为 75 r/min,照溶出度测定法 (《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第二法) 依法操作,经 45 min 时,取溶液适量,滤过,取续滤液稀释 25 倍,作为供试品溶液;另取盐酸决奈达隆对照品适量,精密称定,用溶出介质溶解并定量稀释制成 16 μg/mL 对照品溶液。照紫外-可见分光光度法在 290 nm 波长处测定 A 值,计算溶出度。

2.3 因素水平考察

参考赛诺菲-安万特公司盐酸决奈达隆的说明书,根据初步试验结果,选用 $L_9(3^4)$ 正交试验表,以直接影响盐酸决奈达隆片溶出行为的主要指标填充剂乳糖-淀粉比例 (A)、黏合剂聚维酮 K30 的乙醇体积分数 (B)、增溶剂波洛沙姆 188 用量 (C)、崩解剂交联聚维酮用量 (D) 为因素,每个因素取 3 个水平。因素水平见表 1。

表 1 因素与水平
Table 1 Factors and levels

水平	因素			
	A	B/%	C/%	D/%
1	1.5 : 1	0	1	1
2	2 : 1	40	2	3
3	3 : 1	75	3	5

2.4 正交试验设计

正交试验安排和结果见表 2、3。

由表 3 可知,各因素对溶出速率影响大小顺序为 $C > B > D > A$,方差分析结果表明 C 因素影响差异显著,A、B、D 因素影响差异不显著,因此最佳处方为 $C_3B_2D_3A_1$ 。影响盐酸决奈达隆片溶出度最主要的因素是泊洛沙姆 188,用量为 2%、3%无明显差异,考虑到降低毒副作用,用量选为 2%;其次为黏合剂种类,选用 5% PVP K30 40%乙醇溶液为

表 2 正交试验安排和结果

Table 2 Arrangement and results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	溶出度/%
1	1	1	1	1	74.6
2	1	2	2	2	94.7
3	1	3	3	3	96.7
4	2	1	2	3	87.9
5	2	2	3	1	90.5
6	2	3	1	2	80.3
7	3	1	3	2	86.4
8	3	2	1	3	84.9
9	3	3	2	1	88.6
K_1	88.67	82.97	79.93	84.57	
K_2	86.23	90.03	90.40	87.13	
K_3	86.63	88.53	91.20	89.83	
R	2.44	7.06	11.27	5.26	

表 3 方差分析

Table 3 Analysis of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	P 值
A (误差)	10.216	2	1.000	
B	83.176	2	8.142	
C	237.129	2	23.212	$P < 0.05$
D	41.616	2	4.074	

$F_{0.05}(2, 2) = 19.0$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

黏合剂;再次为崩解剂用量,交联聚维酮用量为 3%、5%对溶出度无明显影响,考虑颗粒的流动性 (休止角 $\theta \leq 30^\circ$) 选用 3%,填充剂的比例对溶出度无显著影响,考虑到颗粒的流动性、片面的光洁度和成本选用填充剂比例 2 : 1。故确定本品的最佳处方组成为盐酸决奈达隆 426 g,乳糖 140 g,淀粉 70 g,波洛沙姆 13 g,交联聚维酮 20 g,硬脂酸镁 3.5 g,共制成 1 000 片。

2.5 自制制剂与参比制剂在不同溶出介质中的溶出曲线比较

溶出介质体积为 1 000 mL,照溶出度测定法 (《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第二法),比较自制制剂 (批号 110401) 与参比制剂迈达龙 (赛诺菲-安万特公司,批号 58) 在水、0.1 mol/L 盐酸溶液、醋酸-醋酸钠缓冲液 (pH 4.5)、磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 4 种溶出介质中的溶出曲线。取样时间分别为 5、10、15、20、30、45 min,转速为 75 r/min,测定结果见图 2。可见自制制剂与参比制剂以醋

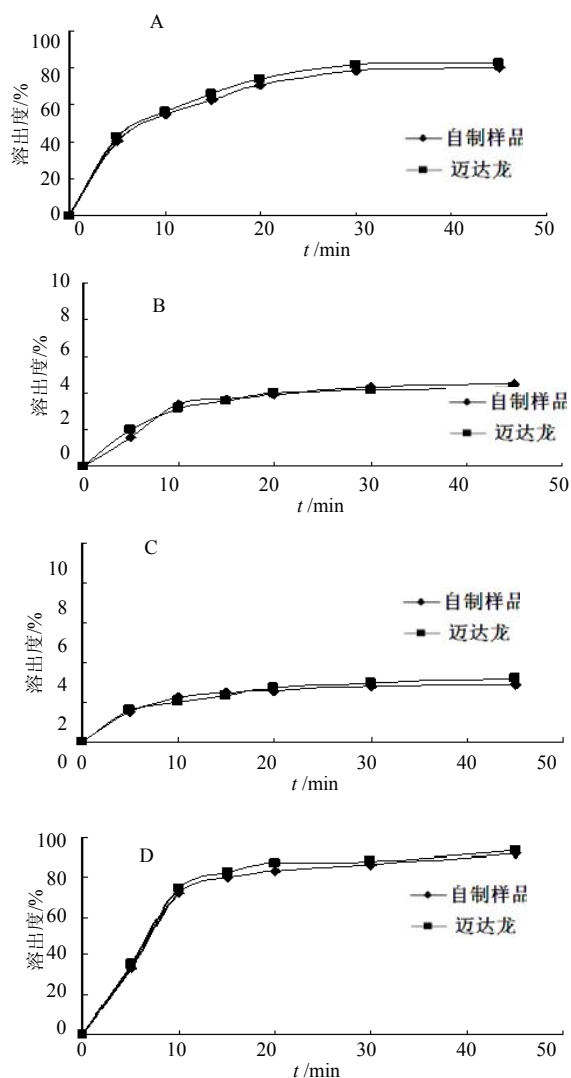


图 2 盐酸决奈达隆片在水 (A)、0.1 mol/L 盐酸 (B)、磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) (C)、醋酸-醋酸钠缓冲液 (pH 4.5) (D) 介质中的溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of Dronedarone Hydrochloride Tablets in water (A), 0.1 mol/L HCl (B), phosphate buffer (pH 6.8) (C), and acetic acid sodium acetate buffer (pH 4.5) (D) as media

酸 - 醋酸钠缓冲液 (pH 4.5) 和水作为介质溶出较好, 以 0.1 mol/L 盐酸溶液和醋酸盐缓冲液 (pH 6.8) 作为介质溶出不到 10%。

2.6 自制制剂与参比制剂溶出曲线的评价

采用美国 FDA 有关口服固体药物利用度和生物等效性研究指南中推荐的 f_2 相似因子法评价

自研制剂与参比制剂的溶出度差异。 f_2 因子法是用来考察两种制剂之间溶出度的差异, FDA 规定, 如两种制剂溶出曲线间的 f_2 值不小于 50, 则认为两者相似。

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{0.5} \right] \times 100 \right\}$$

R_t 与 T_t 分别代表参比和受试制剂第 t 时间点的平均累积溶出度, n 为测试点数。若 $50 < f_2 < 100$, 则表示自研制剂与参比制剂溶出行为相似。

在 4 种溶出介质水、0.1 mol/L 盐酸溶液、醋酸 - 醋酸钠缓冲液 (pH 4.5) 和磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 中, 自制制剂与参比制剂溶出曲线 f_2 相似因子分别为 78、100、80、100。通过溶出曲线相似性 f_2 因子法评价, 自制制剂与参比制剂迈达龙的体外溶出曲线均相似。

3 讨论

本实验以制剂溶出度为指标, 对方剂制剂工艺进行优选。盐酸决奈达隆的水溶性较差, 为提高溶解度, 先将原料过 100 筛, 使粒度达到 150 μm ; 处方中使用增溶剂泊洛沙姆 188, 有助于提高药物溶出度。

通过对原料的溶解性的考察, 选用溶解度最佳的溶剂进行溶出度方法学考察, 并确定溶出介质, 为处方筛选提供评价依据。

自制制剂和参比制剂在不同 pH 值的溶出介质中溶出曲线 f_2 相似因子均大于 50, 自制制剂与参比制剂的体外溶出行为具有相似性, 但自制制剂和参比制剂的体内生物利用度是否等效还需进一步考察。

参考文献

- [1] European Medicines Agency. Assessment report for Multaq International Non-proprietary Name: dronedarone [R]. Procedure No. EMEA/H/C/001043, 2009.
- [2] 张 杰, 张 楠, 葛海涛. 心房颤动治疗药物决奈达隆 [J]. 世界临床药物, 2009, 30(12): 765-768.
- [3] 贺鹏康, 周 菁. 抗心律失常新药决奈达隆 [J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(2): 58-61.
- [4] 孟祥业, 金仲品. 决奈达隆的药理学及临床研究概况 [J]. 当代医学, 2010, 16(33): 32-33.
- [5] 李世军, 杨延宗. 决奈达隆在心房颤动药物治疗中的现状 [J]. 中国处方药, 2010(6): 30-32.