

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

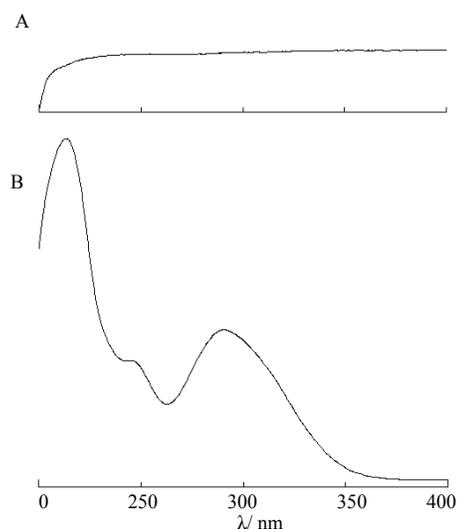


图 1 空白辅料(A)和对照品(B)紫外光谱扫描图

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

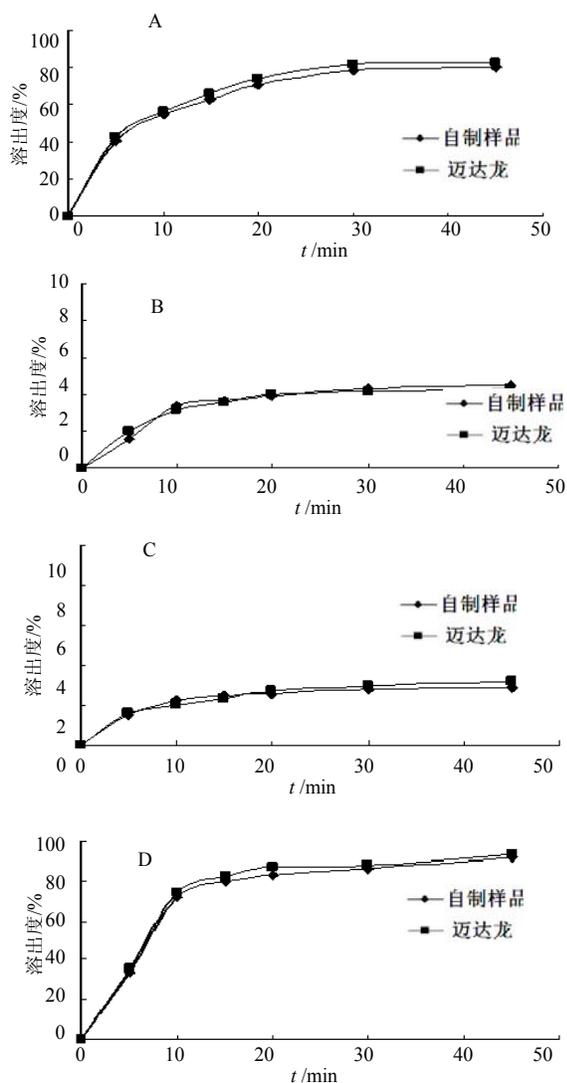


图 2 盐酸决奈达隆片在水 (A)、0.1 mol/L 盐酸 (B)、磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) (C)、醋酸-醋酸钠缓冲液 (pH 4.5) (D) 介质中的溶出曲线

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使用的 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.