

粉体学性质对替米沙坦氨氯地平双层片制备的影响

孙歆慧^{1,2}, 王 征¹, 刘 欢^{3*}, 王成港³

1. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天津康鸿医药科技发展有限公司, 天津 300193

3. 天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: **目的** 考察粉体学性质对替米沙坦氨氯地平双层片制备的影响。**方法** 选择苯磺酸氨氯地平、替米沙坦以固定剂量组成的复方制剂为研究对象。从粉体学角度考察了粒度分布、休止角、堆密度、固密度等对双层片剂可压性、流动性和成型性的影响。**结果** 湿法制粒筛网目数对氨氯地平层颗粒粉体学参数影响显著, 随着制粒目数增加, 休止角明显减小, 固密度和压缩度明显增大, 含量均一性增加, 片质量差异减小; 粉末直接压片工艺与湿法 40 目筛制粒得到氨氯地平层的颗粒的粒度分布基本一致。**结论** 替米沙坦氨氯地平双层片的制备中各层物料的粉体学性质会影响制剂的成型性和含量均一性。

关键词: 替米沙坦氨氯地平双层片; 替米沙坦; 氨氯地平; 制备; 粉体学性质

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)03-0290-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.03.005

Effects of powder properties on preparation of Telmisartan and Amlodipine Bilayer Tablets

SUN Xin-hui^{1,2}, WANG Zhen¹, LIU Huan³, WANG Cheng-gang³

1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Tianjin Kanghong Pharmaceutical Technology Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the influence of powder properties on preparation of Telmisartan and Amlodipine Bilayer Tablets.

Methods Fixed dose containing benzene sulfonic acid and telmisartan in compound preparation were chosen as the research object. Effects of particle size distribution, angle of repose, bulk density, and tap density on the compressibility, flowability, and moldability of bilayer tablets were investigated. **Results** The effect of sieve mesh of wet granulation on powder properties of amlodipine was significant. As the mesh size of wet granulation increased, the angle of repose decreased, bulk density and compression degree increased obviously, and the uniformity of content increases and the variation of weight decreased. Amlodipine layer distribution of amlodipine particle prepared by the technique of direct powder compression or wet granulation by 40 mesh sieve was basically consistent. **Conclusion** The powder properties of the materials in the preparation of the bilayer tablets can affect the formability and the content uniformity of Telmisartan and Amlodipine Bilayer Tablets.

Key words: Telmisartan and Amlodipine Bilayer Tablets; telmisartan; amlodipine; preparation; powder property

替米沙坦是一种特异性血管紧张素 II 受体 (AT₁ 型) 拮抗剂^[1], 苯磺酸氨氯地平为二氢吡啶类钙拮抗剂, 阻滞心肌和血管平滑肌细胞外钙离子通过细胞膜的钙离子通道 (慢通道) 进入细胞, 直接舒张血管平滑肌^[2]。替米沙坦氨氯地平复方制剂既能有效地阻滞血管紧张素 II 的收缩血管作用, 又能

扩张外周动脉平滑肌、降低外周血管阻力, 进而减少单独使用两者时的用药剂量, 降低各自的毒副作用, 以达到降低血压和广泛靶器官保护的双重效果。粉体学是研究具有各种形状的粒子集合体的性质的科学。药物制剂生产中剂量的准确性受粉体的相对密度、流动性等性质的影响, 粉体的性质对片剂成

收稿日期: 2015-11-12

作者简介: 孙歆慧, 女, 高级工程师, 研究方向为化学药新药研发。Tel: (022)23003022 E-mail: sunxinhui@sina.com

*通信作者 刘 欢, 女, 硕士, 副研究员, 从事新型药物制剂的开发。E-mail: liuh@tjipr.com

型性和片剂崩解有重要的影响^[3-5]。替米沙坦氨氯地平双层片中替米沙坦层质量约为 500 mg, 氨氯地平层约为 200 mg, 两层片质量相差 1.5 倍; 双层片中两种主药的质量相差 16 倍, 因此对于双层片制备而言, 两层片质量差异越大越影响片剂成形性和质量均一性^[6]。本实验以替米沙坦氨氯地平双层片的外观、含量均匀度和片质量差异为评价指标来考察粉体学性质对替米沙坦氨氯地平片制备的影响。

1 仪器与材料

1.1 仪器

LM-300 振动筛分机(新乡市开祥机械有限公司); BT-1000 粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司); 美国 Waters 2487 高效液相色谱仪。

1.2 材料

替米沙坦(质量分数 99.8%, 产品批号 M100401)、苯磺酸氨氯地平(质量分数 99.9%, 产品批号 M100205)均由常州亚邦制药有限公司提供; PH302 型微晶纤维素(日本旭化成工业株式会社); 磷酸氢钙(湖州展望药业股份有限公司); 硬脂酸镁(营口奥达制药有限公司)。

2 方法与结果

替米沙坦氨氯地平双层片中替米沙坦层为流化床一步制粒得到含药层颗粒。经过工艺参数优化, 以最优工艺得到的替米沙坦层颗粒粉体学性质为固定值, 考察不同制备方法得到的氨氯地平层颗粒的粉体学性质。将替米沙坦层颗粒与不同制备方法得到的氨氯地平层颗粒以双层压片机进行压片, 考察颗粒的粉体学性质对双层片制备的影响。

2.1 替米沙坦层的制备和粒度分布

采用流化床一步制粒工艺得到替米沙坦层颗粒。称取颗粒约 140 g, 放入振动筛分机中 16 目筛网上, 振动 300 s 结束后, 分别称取各个筛网上面截留的颗粒质量, 结果见图 1。

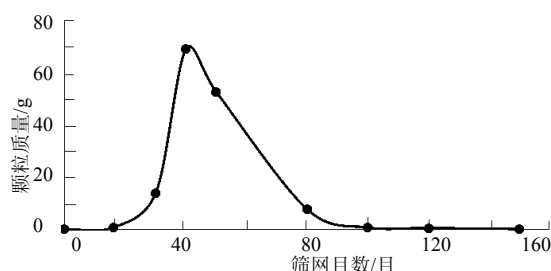


图1 替米沙坦层颗粒的粒度分布

Fig. 1 Particle size distribution of telmisartan layer

2.2 氨氯地平层的湿法制粒工艺制备和粉体学参数

2.2.1 湿法制粒工艺 采用氨氯地平层的同一处方, 分别以 20、24、30、40 目筛网采用湿法制粒工艺得到不同的颗粒。

2.2.2 粒度分布 分别称取不同目数的颗粒约 140 g, 放入振动筛分机中 16 目筛网上, 振动 300 s 结束后, 分别称取各个筛网上面截留的颗粒质量。以筛网目数与颗粒质量作图, 得到湿法制粒不同筛网目数对氨氯地平层粒度分布的影响, 见图 2。可见采用湿法制粒工艺时, 24~40 目筛网对颗粒粒度分布形态无显著影响, 基本呈正态分布, 粒度分布主要集中在 30~40 目; 20 目制备的颗粒中含大颗粒较多, 粒度分布范围较宽, 表现为 20~30 目的颗粒占总颗粒质量的 76.29%, 80~<200 目的颗粒占总颗粒质量的 10.92%。

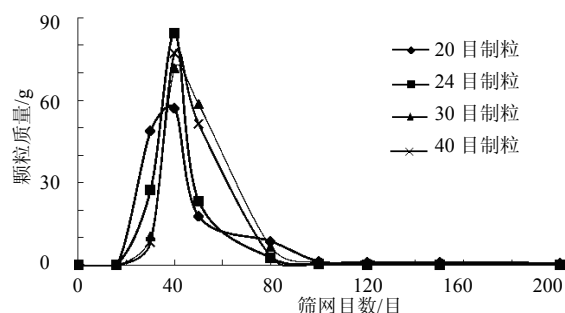


图2 湿法制粒筛网目数对氨氯地平层粒度分布的影响

Fig. 2 Effects of sieve size on particle size distribution of amlodipine layer by wet granulation

2.2.3 粉体学参数 分别称取不同目数的颗粒约 140 g, 以粉体综合特性测试仪测定休止角、崩溃角、堆密度、固密度和压缩度, 以 Carr 氏流动性指数^[7-8]作为粉体学参数的评价指标, 结果见表 1。可见湿法制粒筛网目数对于氨氯地平层颗粒粉体学参数影响显著, 随着制粒目数增加, 休止角明显减小, 固密度明显增大, 压缩度也增大。Carr 氏流动性指数数值表明 4 种目数的颗粒均符合压片要求。

2.3 氨氯地平层的粉末直接压片工艺制备和粉体学参数

2.3.1 粒度分布 采用粉末直接压片工艺制备氨氯地平层颗粒, 测定其粒度分布, 并与湿法制粒工艺得到颗粒的粒度分布进行比较, 见图 3。可见粉末直接压片工艺与湿法 40 目筛制粒得到氨氯地平层的颗粒的粒度分布基本一致。

表 1 湿法制粒筛网目数对氨氯地平层粉体学参数的影响

Table 1 Effects of sieve size on powder parameters of amlodipine layer by wet granulation

目数	休止角/(°)	崩溃角/(°)	堆密度/(g·mL ⁻¹)	固密度/(g·mL ⁻¹)	压缩度/%
20 目筛	40.5	37.8	0.505	0.639	20.97
24 目筛	39.0	36.2	0.505	0.677	25.41
30 目筛	37.2	30.0	0.562	0.771	27.10
40 目筛	36.5	25.7	0.558	0.763	26.87

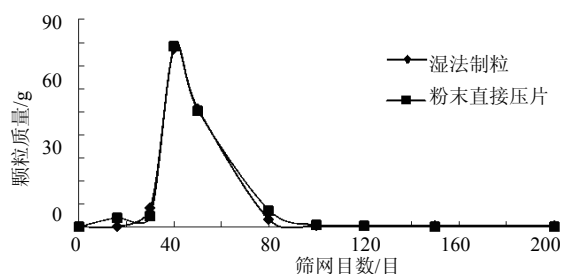


图 3 不同制备方法对氨氯地平层粒度分布的影响

Fig. 3 Effects of preparation method on particle size distribution of amlodipine layer

2.3.2 粉体学参数测定 采用粉末直接压片工艺得到的氨氯地平层颗粒,其粉体学参数测定结果为:休止角 39.5°、崩溃角 35.2°、堆密度 0.548 g/mL、固密度 0.723 g/mL,压缩度 24.20%。与湿法制粒得到氨氯地平层颗粒的粉体学参数相似。

2.4 双层片的含量均匀度

将湿法制粒工艺(不同目数筛网制备)和粉末直接压片工艺得到的 5 种氨氯地平层颗粒分别与替米沙坦层颗粒进行压制双层片后,测定双层片中氨氯地平的含量均匀度,结果见表 2。按照《中国药典》2015 年版含量均匀度的规定($A+2.2S \leq 15$),除去湿法制粒 20 目筛制得颗粒的含量均匀度略微超过限度要求,随着制粒筛网目数的增加,颗粒的含量均匀度数值明显减小,表明颗粒中药物的含量均一性增加。

表 2 复方替米沙坦氨氯地平片中氨氯地平的含量均匀度
Table 2 Content uniformity of amlodipine in Telmisartan and Amlodipine Bilayer Tablets

工 艺	$A+2.2S$
湿法制粒(20 目筛)	15.13
湿法制粒(24 目筛)	13.95
湿法制粒(30 目筛)	10.69
湿法制粒(40 目筛)	7.86
粉末直接压片	8.93

2.5 双层片的外观及片质量差异

将湿法制粒工艺(不同目数筛网制备)和粉末直接压片工艺得到的 5 种氨氯地平层颗粒分别与替米沙坦层颗粒进行压制双层片,观察双层片的外观,测定其片质量差异,结果见表 3。可见随制粒筛网目数的增加,片质量差异逐渐减小,氨氯地平层面逐渐变得光洁细腻。

表 3 复方替米沙坦氨氯地平片的外观和片质量差异测定
Table 3 Appearance and tablet weight difference of Telmisartan and Amlodipine Bilayer Tablets

工艺	外观	片质量差异/%
湿 法 制 粒 (20 目筛)	氨氯地平层面为橘皮状, 替米沙坦层面光洁	4.87
湿 法 制 粒 (24 目筛)	氨氯地平层面无光泽,替 米沙坦层面光洁	3.54
湿 法 制 粒 (30 目筛)	氨氯地平层面光洁,替米 沙坦层面光洁	2.69
湿 法 制 粒 (40 目筛)	氨氯地平层面光洁,替米 沙坦层面光洁	2.06
粉末直接压 片	氨氯地平层面光洁,替米 沙坦层面光洁	2.38

3 讨论

粉体学性质对于固体制剂的制备具有重要的指导作用。对于替米沙坦氨氯地平双层片而言,两种主药剂量相差悬殊,片质量相差较大,每一层药物的粉体学性质对于双层片成型性有着重要的影响。采用适宜的制备工艺制得两层颗粒的粉体学性质相似最有利于双层片的压制,以及保证制剂中药物含量的均一性。

通常认为颗粒大,其休止角小,但本实验结果并不符合这一规律。可能的原因:(1)处方因素。处方中辅料种类和辅料比例影响颗粒的密度进而影响休止角;(2)粒度分布。本实验中湿法制粒 20 目筛制得的颗粒与 40 目筛制得的颗粒相比粒度分

布范围更宽,使得 20 目筛制得的颗粒大小不一,导致其休止角不如粒度分布范围窄的 40 目筛制得的颗粒的休止角好。

本实验中,湿法制粒 40 目筛制得的颗粒与粉末直接压片工艺得到的混合粉末的粉体学性质和粒度分布情况基本一致,为简化生产工艺,可以优先选择粉末直接压片工艺进行制备。

参考文献

- [1] 卢守慈. 粉体技术手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 604-624.
- [2] 章波, 冯怡, 徐德生, 等. 粉体流动性的研究及其在中药制剂中的应用 [J]. 中成药, 2008, 30(6): 904-907.
- [3] 邱海霞, 梅兴国. 复方新药发展趋势 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(10): 725-729.
- [4] 毕殿洲. 药剂学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 72-77.
- [5] 钟玉绪. 现代药物粉体微粒学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 204-205.
- [6] 李超, 刘欢, 王成港, 等. 愈创木酚甘油醚缓释片不同湿度下颗粒的流动性变化与片剂质量间的关系 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(5): 358-361.
- [7] Murata Y. Photoelectric emission and contact charging of some synthetic high polymers. [J]. *Jpn J Appl Phys*, 1979, 18(1): 1-8.
- [8] Henniker J. Triboelectricity in polymers. [J]. *Nature*, 1962, 196(4853): 474.