

复方呋塞米螺内酯片的处方优化研究

刘 方, 魏丽曼, 王 晨*

天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

摘要: 目的 优化复方呋塞米螺内酯片的处方。方法 以溶出度为指标, 采用单因素试验优选复方呋塞米螺内酯片的最佳处方影响因素。结果 优选出最佳处方为: 以 3%十二烷基硫酸钠 (SDS) 为表面活性剂, 10%微晶纤维素为填充剂, 5%交联聚维酮 (PVPP) 为崩解剂以内 3%外 2%法加入的方式制备复方呋塞米螺内酯片。结论 制备的复方呋塞米螺内酯片表面光洁, 硬度适宜, 溶出度较好, 工艺简便可行。

关键词: 复方呋塞米螺内酯片; 螺内酯; 呋塞米; 处方优化; 溶出度

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2016)07- 0949 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.005

Formulation optimization of Compound Furosemide and Spironolactone Tablets

LIU Fang, WEI Li-man, WANG Chen

Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To optimize the formulation of Compound Furosemide and Spironolactone Tablets. **Methods** Dissolution was used as index, and factors of the best prescription carried out by single factor test. **Results** The best prescription was selected as following: 3% SDS was as surfactant, 10% MCC was as filler, and 5% PVPP was as disintegrating agent with adding ways of internal 3% external 2%. **Conclusion** Compound Furosemide and Spironolactone Tablets has smooth surface, suitable hardness, and good dissolution, and the process is simple and feasible.

Key words: Compound Furosemide and Spironolactone Tablets; spironolactone; furosemide; optimization of formulation; dissolution

螺内酯属于醛固酮竞争性抑制剂, 与高效利尿药物 (如噻嗪类) 联合应用, 既能提高药物的疗效, 又能减少钾的排出, 防止电解质紊乱^[1]。螺内酯联合呋塞米用于治疗舒张性心力衰竭^[2]及肝硬化复发性腹水^[3], 其作用机制为能促进水、钠、氯排除, 缓解腹水, 避免低血钾症或高血钾症^[4]。Lasilactone 是由法国赛诺菲安万特制药公司开发的保钾利尿剂, 用于原发性高血压、慢性充血性心力衰竭和肝硬化导致的水肿等疾病的治疗^[5]。本研究以螺内酯和呋塞米的溶出度为指标, 采用单因素试验优选复方呋塞米螺内酯片的最佳处方。

1 仪器与试剂

UV-1801 紫外-可见分光光度计 (北京瑞利分析仪器公司), pH5-2C 酸度计 (上海理达仪器厂),

KQ-100 超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司), ZRS-8G 智能溶出仪 (天津大学无线电厂), TDP 单冲压片机 (上海第一制药机械厂), ZB-IE 智能崩解仪 (天津市天大天发科技有限公司)。

呋塞米对照品、原料药 (东北制药厂有限公司提供, 质量分数 > 99.72%), 螺内酯对照品、原料药 (浙江新华制药有限公司提供, 质量分数 > 99.47%); 微晶纤维素 PH101 (批号 140301)、乳糖 (批号 140506)、交联聚维酮 (批号 140603)、淀粉 (批号 130511)、硬脂酸镁 (批号 140407) 均由安徽山河辅料有限公司提供; 其他化学试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶出度的测定

2.1.1 色谱条件^[6] Thermo Synchronis C₁₈ 色谱柱

收稿日期: 2016-02-26

作者简介: 刘 方, 女, 药师, 研究方向为肿瘤防治药物。Tel: 15922220339 E-mail: 13192213@qq.com

*通信作者: 王 晨, 女, 主任药师, 研究方向为肿瘤防治药物。E-mail: jiejy789@126.com

(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-1%冰醋酸水(60:40); 检测波长: 238 nm; 体积流量 1.0 mL/min, 柱温: 30℃; 进样量: 20 μL。

2.1.2 专属性试验 称取螺内酯对照品 12.5 mg, 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 加溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 即得 500 μg/mL 贮备液。精密量取上述母液 1.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用溶出介质(pH 1.0 盐酸溶液且含有 0.1% 十二烷基硫酸钠的缓冲溶液) 稀释至刻度, 摇匀, 作为螺内酯对照品溶液。称取呋塞米对照品 5.0 mg, 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 以 pH 5.8 磷酸盐缓冲溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得 200 μg/mL 的贮备液。精密量取上述母液 1.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 作为呋塞米对照品溶液。按处方比例称取空白辅料适量, 用溶出介质配制成一定浓度的溶液, 滤过, 取续滤液作为空白辅料溶液。精密吸取溶剂、空白辅料溶液、螺内酯和呋塞米对照品溶液各 20 μL, 注入液相色谱仪, 记录色谱图。结果溶剂和辅料对螺内酯和呋塞米的测定无干扰。

2.1.3 线性关系考察 取以上制备的 500 μg/mL 螺内酯对照品贮备液适量, 以溶出介质稀释, 配制 5.0、10.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0 μg/mL 螺内酯系列对照品溶液。精密吸取上述各溶液 20 μL, 注入液相色谱仪, 记录峰面积。以峰面积对质量浓度进行线性回归, 得回归方程 $Y=47\ 459.4 X+51\ 632.9$, $r=1.000$ 。结果表明呋塞米在 5.0~60.0 μg/mL 与峰面积呈良好的线性关系。

取 200 μg/mL 呋塞米对照品贮备液适量。以溶出介质稀释, 配制 2.0、4.0、8.0、10.0、12.0、16.0、20.0 μg/mL 呋塞米系列对照品溶液。精密吸取上述各对照品溶液 20 μL, 注入液相色谱仪, 记录峰面积。以峰面积对质量浓度进行线性回归, 得回归方程 $Y=94\ 279.75 X+34\ 727.6$, $r=0.999\ 9$, 结果表明呋塞米在 2.0~20.0 μg/mL 时与峰面积呈良好的线性关系。

2.1.4 溶出均一性试验 取复方呋塞米螺内酯片 6 片, 以 0.1% SDS、0.1 mol/L HCl 为溶出介质, 平行操作 6 次, 测定螺内酯和呋塞米溶出度, 结果 RSD 值分别为 1.55%、2.51%; 结果表明, 此方法溶出均一性良好。

2.1.5 稳定性试验 取复方呋塞米螺内酯片溶出样品溶液, 于室温下避光放置, 分别于 0、1、2、4、6、8、10 h 进样测定, 记录螺内酯和呋塞米峰面积,

结果螺内酯峰面积 RSD 值 < 2.0%, 呋塞米峰面积 RSD 值 < 2.0%, 表明溶液 8 h 内稳定。

2.1.6 回收率试验 称取螺内酯对照品 25.0、40.0、50.0 mg, 各 3 份, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 加入处方量混合空白辅料, 以溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 滤过。分别精密移取上述溶液 1.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 溶出介质稀释至刻度, 作为供试品溶液。精密称取螺内酯对照品适量, 用流动相配制成 50 μg/mL 溶液, 作为对照品溶液。精密吸取供试品、对照品溶液各 20 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 计算回收率, 结果平均回收率为 101.86%, RSD 值为 1.24% ($n=9$)。

称取呋塞米对照品约 10.0、16.0、20.0 mg, 各 3 份, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 加入处方量混合空白辅料, 溶出介质稀释至刻度, 超声使其完全溶解, 滤过; 分别精密移取上述溶液 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 溶出介质稀释至刻度, 作为供试品溶液; 精密称取呋塞米对照品适量, 用流动相配制 20 μg/mL 溶液, 作为对照品溶液。精密吸取供试品和对照品溶液各 20 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 计算回收率, 结果平均回收率为 101.31%, RSD 值为 1.58% ($n=9$)。

2.1.7 测定法^[7] 按照《中国药典》2015 年版二部附录 XC 第三法, 以 pH 1.0 盐酸溶液且含有 0.1% 十二烷基硫酸钠的缓冲溶液为溶出介质, 转速为 75 r/min, 分别于 5、10、15、20、30、45、60 min 量取溶液 10 mL, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液; 另取螺内酯对照品溶液, 分别精密移取上述两种溶液各 20 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以外标法计算螺内酯的溶出度。

按照《中国药典》2015 年版二部附录 XC 第三法, 以 pH 5.8 磷酸盐缓冲溶液为溶出介质, 转速为 50 r/min, 依法操作, 经 30 min 后, 取溶液 10 mL, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液; 另取呋塞米对照品溶液, 分别精密移取上述两种溶液各 20 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以外标法计算呋塞米的溶出度。

2.2 制备工艺流程

参考 lasilactone 胶囊的说明书^[4], 制定制剂制备工艺: 称取处方量的呋塞米、螺内酯原料药, 备用; 称取处方量微晶纤维素、乳糖、交联聚维酮、十二烷基硫酸钠, 与呋塞米、螺内酯原料药混合均匀; 以 8% 淀粉浆制软材, 并过 20 目筛网进行制粒;

将湿颗粒在 60 °C 条件下,干燥 1.5~2 h; 取干燥后的颗粒以 16 目筛网进行整粒;加入处方量的硬脂酸镁,混合均匀,以 8 mm 浅凹冲压片,即得。

2.3 表面活性剂用量筛选

本制剂中螺内酯静电作用强,且为难溶性药物,因此需要加入表面活性剂 SDS 以消除静电作用,同时促进螺内酯的溶出释放。以 SDS 为表面活性剂,按照工艺制备片剂,考察其在处方中所占的比例为 1%、2%、3%时对溶出度的影响,结果见图 1。结果表明,当 SDS 的用量为 1%、2%时,消除静电作用较弱,用量为 3%时能够达到消除静电的作用,且能够促进螺内酯的溶出。因此将表面活性剂 SDS 的用量定为 3%。

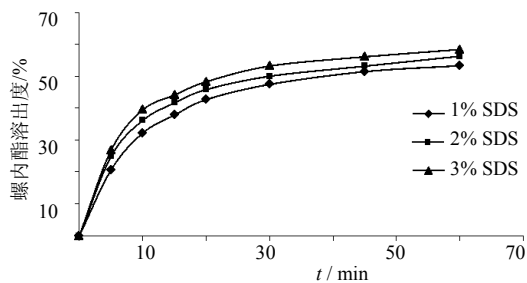


图 1 SDS 不同用量对螺内酯溶出度的影响

Fig. 1 Effect of different amounts of SDS on dissolution

2.4 填充剂的选择

选择微晶纤维素和乳糖作为填充剂,调节两者的比例,考察混合填充剂对压片成形性的影响,见表 1,对螺内酯溶出度的影响见图 2。结果表明,当微晶纤维素的比例为 0、5%时,压片过程中出现黏冲现象,片剂成型性较差,因此不再考察其溶出度情况。随着微晶纤维素比例的增加,处方可压性和外观亮泽度均上升,崩解时间随微晶纤维素量的增加,崩解时间变长,且随微晶纤维素比例的增加,螺内酯溶出度降低,因此选定微晶纤维素的比例为 10%。

表 1 微晶纤维素与乳糖在处方中的比例

Table 1 Proportion of MCC and lactose in prescription

处方	微晶纤维素/%	乳糖/%
1	0	59.5
2	5	54.5
3	10	49.5
4	15	44.5
5	18	41.5

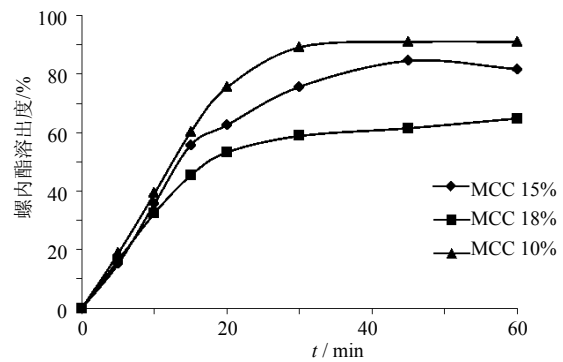


图 2 微晶纤维素的对比对螺内酯溶出度的影响

Fig. 2 Effect of proportion of MCC in prescription on dissolution of spironolactone

2.5 崩解剂的选择

片剂常用的崩解剂有交联聚维酮 (PVPP)、低取代羟丙甲纤维素 (L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠 (CCNa)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)。实验以崩解时限为指标考察 L-HPC、PVPP、CCNa、CMS-Na 在相同用量 (5%) 情况下的崩解行为,比较片剂的崩解效果,结果见表 2。

表 2 不同崩解剂的崩解效果比较 (n = 6)

Table 2 Comparison of various types of disintegrates on disintegrate time (n = 6)

微晶纤维素/%	崩解时间/min
L-HPC	7.12 ± 0.42
PVPP	3.08 ± 0.28
CCNa	5.55 ± 0.43
CMS-Na	3.40 ± 0.26

结果表明, L-HPC 崩解较慢, PVPP 崩解性能最为优越, CCNa、CMS-Na 较 PVPP 稍差。因此选用 PVPP 作为崩解剂并考察其加入方法。

将崩解剂分别以全部外加法、内 1%外 4%法、内 3%外 2%法、全部内加法制备制剂,考察崩解剂不同的加入方法对压片和螺内酯溶出度的影响,见图 3。结果表明,当崩解剂 PVPP 全部外加法时,片剂可压性差,压力不合格;当崩解剂 PVPP 内 1%外 4%法时,片剂出现裂片情况;当 PVPP 加入方法为内 3%外 2%时,制剂溶出完全,溶出效果较好。因此最终选择 5% PVPP 并且以内 3%外 2%法加入作为崩解剂。

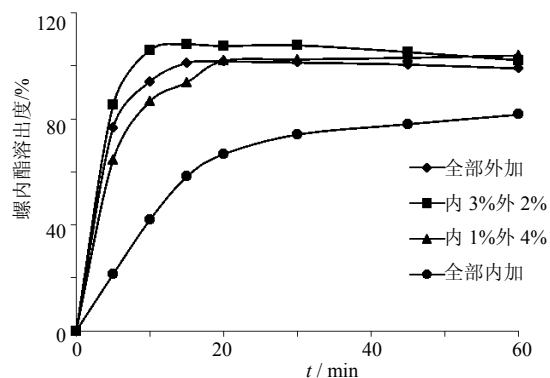


图 3 PVPP 不同加入方式对螺内酯溶出度的影响

Fig. 3 Effect of various adding ways of PVPP on dissolution

2.6 最优处方条件

将各辅料分别过 80 目筛, 备用; 称取处方量呋塞米、螺内酯原料药, 备用; 称取 3%处方量十二烷基硫酸钠与呋塞米、螺内酯原料药混合均匀; 称取处方量微晶纤维素、乳糖 (10% : 46.5%) 以及 3/5 处方量的交联聚维酮与前一步混合物进行混合; 以 8%淀粉浆制软材, 过 20 目筛网进行制粒; 将湿颗粒在 60 °C, 干燥 1.5~2 h; 取干燥后的颗粒以 16 目筛网进行整粒; 将 0.5%处方量的硬脂酸镁和 2/5 处方量的 PVPP 加入上述干颗粒中, 混合均匀, 以 8 mm 浅凹冲, 压片即得。按最优处方工艺制备 3 批片剂, 考察外观、硬度、溶出度, 见表 3。结果表明样品外观光洁, 硬度较好, 溶出度符合要求。

表 3 验证试验结果

Table 3 Result of verification test

批号	外观	硬度/ (kg·cm ⁻²)	溶出度/%	
			呋塞米	螺内酯
150406	淡黄	5.46	99.3	98.6
150407	淡黄	5.63	98.7	98.2
150408	淡黄	5.32	98.6	99.2

2.7 稳定性考察

将批号 150406 复方呋塞米螺内酯片置于适宜的密封洁净容器中, 分别在 40、60 °C 恒温干燥箱内放置 10 d, 在 0、5、10 d 取样, 进行外观性状、溶出度的检测, 见表 4。结果表明, 复方呋塞米螺内酯片在 40、60 °C 恒温加速考察 10 d, 外观性状未发

生改变, 溶出情况稳定。

表 4 稳定性试验结果

Table 4 Results of stable test

温度/°C	t/d	外观	溶出度/%	
			呋塞米	螺内酯
40	0	淡黄	99.6	98.2
	5	淡黄	101.5	98.8
	10	淡黄	100.6	99.4
60	0	淡黄	100.4	98.2
	5	淡黄	100.8	98.8
	10	淡黄	100.7	99.5

3 讨论

实验以溶出度为指标, 对复方呋塞米螺内酯片处方工艺进行优化。螺内酯的水溶性较差, 为提高溶解度, 将原料过 80 筛。处方中使用了十二烷基硫酸钠, 有助于提高药物的溶出度, 并消除部分静电作用。通过筛选微晶纤维素与乳糖的比例, 优选出适宜的比例进行压片, 使片剂成型性、可压性良好, 溶出度符合要求。

对复方呋塞米螺内酯片进行初步稳定性考察结果表明, 其稳定性良好, 但还需要对其进行加速试验及长期试验, 考察其质量的稳定性, 为进一步放大研究提供参考。

参考文献

- [1] Pitt B, Zannad F, Remme W J, et al. The effect of spironolactone on the morbidity and mortality in patients with severe heart failure [J]. *N Eng J Med*, 1999, 341(10): 709-717.
- [2] 赵晓雪, 李卉, 杨玲, 等. 合适剂量呋塞米和螺内酯联合治疗老年舒张性心力衰竭的临床疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(22): 6394-6396.
- [3] 林兴达. 螺内酯联合呋塞米治疗肝硬化复发性腹水的疗效观察 [J]. *医学信息*, 2012, 25(9): 390-391.
- [4] 刘建军. 如何理解肝硬化腹水患者限钠与补钠问题 [J]. *临床肝胆杂志*, 2009, 25(3): 163-166.
- [5] Lasilactone. The Royal Society of Medicine, January 2002. p325.
- [6] 颜雨, 张勉, 李超. 高效液相色谱法测定螺内酯的含量 [J]. *中国药业*, 2010, 19(17): 27-28.
- [7] 中国药典 [S]. 二部. 2015: 1588.