

盐酸贝那普利分散片的制备处方研究

果秋婷

(咸阳职业技术学院医学系, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 目的 考察盐酸贝那普利分散片制备工艺并优化处方, 确定适合工业生产的最佳处方。方法 采用单因素法分别考察崩解剂及用量、填充剂种类对盐酸贝那普利分散片崩解时间、分散均匀性、溶出度的影响, 得到最优处方。结果 盐酸贝那普利分散片的处方组成为: 填充剂为微晶纤维素, 崩解剂为5%羧甲基纤维素钠(cCMC-Na), 黏合剂为5%羟丙基纤维素(HPC)的水溶液, 助流剂为滑石粉, 润滑剂为硬脂酸镁。结论 制备的盐酸贝那普利分散片各项指标均符合规定, 工艺稳定可靠。

关键词: 盐酸贝那普利; 分散片; 崩解时间; 分散均匀性; 溶出度

中图分类号: R944.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 94047-(2014)04-029-04

盐酸贝那普利(Benazepril Hydrochloride)是由Ciba-Geigy制药公司研究开发的抗高血压药, 该药于1990年首次在丹麦上市, 并先后在美国、日本、德国、法国等几十个国家上市销售。贝那普利在体内可迅速代谢为活性代谢产物贝那普利拉, 从而更好地抑制血管紧张素转换酶(ACE), 阻止血管紧张素I转化成血管紧张素II, 使全身外周血管舒张, 降低血管阻力而产生降压作用^[1]。亦批准用于治疗心力衰竭, 作为洋地黄和利尿剂反应不佳的充血性心力衰竭病人的辅助治疗^[2]。

分散片系指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂。这是一种新型固体制剂, 生产工艺简单, 对生产条件无特殊要求, 制造工艺与普通片剂基本相同, 生产成本低, 同时还具有服用方便、崩解迅速、吸收快和生物利用度高等特点, 可吞服、咀嚼、含吮也可用少量水制成混悬液后服下, 尤其适用老、幼和吞服药片或胶囊有困难的患者^[3]。

根据临床用药的特点以及作为血管紧张素转化酶抑制剂的给药方式, 由于盐酸贝那普利为难溶性药物, 溶解度差, 生物利用度低下。为了改善药物的溶解是吸收的限速步骤, 我们开发了盐酸贝那普利分散片, 主要目的是: (1)在早期治疗高血压及心功能不全时, 口服给药以尽快发挥疗效, 抢救生命, 方便临床使用; (2)临床用药剂型多样化。

1 仪器与材料

HPLC安捷伦1200(美国安捷伦); RCZ-6B型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂); ZPS-D8型旋转压片机(上海天九机械制造有限公司); LB-2D型崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器有限公司); CJY-300B型片剂脆碎度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司)

盐酸贝那普利(苏州东瑞制药有限公司); 盐酸贝那普利对照品(中国药品生物制品鉴定所); 微晶纤维素(上海昌为辅料公司); 乳糖(上海昌为辅料公司); 预胶化淀粉(上海运宏化工有限公司); 羧甲基纤维素钠(上海昌为辅料公司); 低取代羟丙基纤维素(上海昌为辅料公司); 交联聚乙烯吡咯烷酮(上海昌为辅料公司); 羧甲淀粉钠(上海昌为辅料公司); 滑石粉(广州人民化工厂); 硬脂酸镁(浙江湖州展望化学药业有限公司); 羟丙基纤维素(上海昌为辅料公司); 阿司巴甜(湖州展望辅料公司)

2 方法与结果

2.1 制备工艺

称取处方量的盐酸贝那普利、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠, 混合均匀过100目筛, 缓缓加入5%HPC水溶液, 捏合成团, 制软材, 过筛20目筛制颗粒, 60℃干燥, 过筛18目筛整粒, 整粒后加入

收稿日期: 2014-08-10

作者简介: 果秋婷(1984—), 女, 陕西咸阳人, 助教, 硕士, 医学技术研究所干事, 主要从事药物新剂型及给药系统研究。

阿斯巴甜、滑石粉、硬脂酸镁混合均匀,在旋转式压片机上进行压片,冲模用 $\Phi 7$ mm,片重为140 mg/片,调节片子硬度为5~7 kg。

2.2 方法学考察

2.2.1 色谱条件 色谱柱: Diamonsil C18 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m); 流动相: 甲醇-乙腈-水-三乙胺 (29:27:44:0.08, 用磷酸调节pH值至4.2~4.3); 流速: 1 ml/min; 检测波长: 240 nm; 柱温: 25 $^{\circ}$ C; 进样量: 20 μ l。

2.2.2 对照品溶液的制备 称取盐酸贝那普利对照品50 mg, 置50 ml容量瓶中, 加入流动相使溶解, 并稀释至刻度, 作对照品贮备液 (1000 μ g/ml)。

2.2.3 标准曲线 分别精密量取储备液0.2 ml、0.5 ml、1.0 ml、2.0 ml、5.0 ml、10.0 ml, 置同一20 ml量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 分别精密吸取上述溶液20 μ l注入液相色谱仪, 测定。以峰面积(A)为纵坐标, 以质量浓度(C)为横坐标进行线性回归, 绘制标准曲线, 得回归方程为 $A=43204C-385.2$ ($r=0.9999$)。高、中、低3个浓度的平均回收率为101.1%, RSD 1.2%; 日内精密度RSD 0.5%; 日间精密度RSD 1.3%。

2.3 分散均匀性

根据《中华人民共和国药典》2010年版二部附录I A片剂项下关于分散片的检查, 取优化处方的盐酸贝那普利分散片3片, 置 20 ± 1 $^{\circ}$ C的100 ml水中, 振摇, 均在3 min内崩解并通过2号筛。

2.4 崩解度测定

根据《中华人民共和国药典》2010年版附录X A崩解仪的装置, 将吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于金属支架上, 浸入1000 ml烧杯中, 并调节吊篮位置使其下降时筛网距烧杯底部25 mm, 烧杯内盛有温度为 37 ± 1 $^{\circ}$ C的水, 调节液面高度使吊篮上升时筛网在液面下15 mm处。取供试品6片, 分别置上述吊篮的玻璃管中, 每管各加1片, 立即启动崩解仪进行检查。

2.5 溶出度测定

根据《中华人民共和国药典》2010年版附录X C溶出度测定法第二法的装置, 参照FDA批准的药物溶出度数据库中关于盐酸贝那普利片溶出度要求[4]: 溶出介质为水溶液 (经脱气处理), 体积为900 ml, 转速为 75 ± 1 r/min, 温度为 37 ± 0.5 $^{\circ}$ C。在45

min时取样5 ml, 过0.45 μ m微孔滤膜, 测定盐酸贝那普利的含量, 并计算盐酸贝那普利溶出度。要求盐酸贝那普利溶出度在45 min不少于标示量的85%。

2.6 处方筛选

2.6.1 崩解剂的选择 羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)和低取代羟丙纤维素(L-HPC)是近年来国内外应用较多的高效崩解剂。以崩解时间和分散均匀性为指标评价4种崩解剂的崩解效果。各崩解剂的用量固定为片重的5%, 按“2.1”项下制备工艺湿法制粒, 压片, 观察各种片的分散均匀性和崩解时间, 结果见表1。

表1 片剂崩解剂的选择试验结果($X \pm S$, n=6)

处方	崩解剂	崩解时间 (S)	分散均匀性
1	cCMC-Na	55 \pm 5	全部通过 2 号筛
2	PPVP	75 \pm 6	全部通过 2 号筛
3	CMS-Na	95 \pm 10	全部通过 2 号筛
4	L-HPC	128 \pm 16	全部通过 2 号筛

由结果可知, 使用cCMC-Na作崩解剂崩解性能较好, 且分散均匀性符合要求, 拟选用cCMC-Na作崩解剂。

2.6.2 崩解剂用量的选择 选择不同用量的cCMC-Na作崩解剂, 主药的剂量及其他辅料用量不变, 按“2.1”项下制备工艺压片, 观察各片的崩解时间、分散均匀性, 结果见表2。

表2 崩解剂用量的选择试验结果($X \pm S$, n=6)

处方	崩解剂 (%)	崩解时间 (S)	分散均匀性	溶出度
5	1	345 \pm 37	部分通过 2 号筛	65.6 \pm 7.1
6	3	139 \pm 25	全部通过 2 号筛	83.1 \pm 6.2
7	5	53 \pm 4	全部通过 2 号筛	93.3 \pm 4.4
8	8	52 \pm 4	全部通过 2 号筛	93.0 \pm 3.8

由试验结果可知, 分散片中随着崩解剂用量的增加, 崩解时间显著缩短, 当用量继续增到8%加时, 崩解时间无明显变化, 故将崩解剂的用量确定为片重5%。

2.6.3 填充剂的选择 微晶纤维素、可压性淀粉、乳糖为片剂常用的填充剂。微晶纤维素为高度多孔性颗粒或粉末, 具有海绵状多孔管状结构。受压时MCC塑性变形, 使MCC遇水后水分子进入片剂内部, 使片子速崩。乳糖作填充剂能使成品光洁美观, 且有良好的溶出速率。可压性淀粉流动性、可

压性较好, 且具有较好的促进崩解和溶出性能。以MCC、可压性淀粉、乳糖为填充剂, 以片剂崩解时间及分散均匀性为评价指标, 考察填充剂的影响, 结果见表3。

表3 填充剂用量选择试验结果($X \pm S$, $n=6$)

处方	填充剂	用量 (mg)	崩解时 (S)	分散均匀性	溶出度
9	MCC	125	54 ± 4	全部通过 2 号筛	93.6 ± 32
	乳糖	0			
	预交化淀粉	0			
10	MCC	0	57 ± 6	全部通过 2 号筛	91.6 ± 56
	乳糖	125			
	预交化淀粉	0			
11	MCC	0	57 ± 8	全部通过 2 号筛	91.6 ± 41
	乳糖	0			
	预交化淀粉	9			
12	MCC	42	56 ± 5	全部通过 2 号筛	94.6 ± 19
	乳糖	42			
	预交化淀粉	42			

由上表可见, 当填充剂为MCC、乳糖、可压性淀粉或MCC:乳糖:可压性淀粉(1:1:1)时, 崩解均较快, 且分散均匀性良好, 综合考虑经济成本及稳定性, 选择MCC为填充剂。2.6.4 矫味剂的选用

阿司帕坦(亦称阿司巴甜)甜度是蔗糖的100倍, 成本低廉, 为常用的甜味剂, 本品选用阿司帕坦为甜味剂以改善分散片的口感。

2.7 影响因素实验考察^[4]

表4 影响因素试验测定结果($X \pm S$, $n=6$)

影响因素	时间 (d)	贮存条件	外观	崩解时间 (S)	分散均匀性	溶出度
高温 试验	0	$60\text{ }^{\circ}\text{C}$	白色片芯	55 ± 4	全部通过 2 号筛	93.5 ± 27
	5		白色片芯	57 ± 3	全部通过 2 号筛	94.3 ± 32
	10		白色片芯	56 ± 4	全部通过 2 号筛	94.5 ± 47
高湿 试验	0	$25\text{ }^{\circ}\text{C}$ RH 75 %	白色片芯	55 ± 4	全部通过 2 号筛	93.5 ± 27
	5		白色片芯	63 ± 7	全部通过 2 号筛	90.0 ± 47
	10		白色片芯	77 ± 10	全部通过 2 号筛	87.2 ± 50
光照 试验	0	4500 ± 500 Lx	白色片芯	55 ± 4	全部通过 2 号筛	93.5 ± 27
	5		白色片芯	53 ± 5	全部通过 2 号筛	92.1 ± 36
	10		白色片芯	54 ± 3	全部通过 2 号筛	92.5 ± 39

由影响因素实验结果可知, 分散片在高湿条件下容易吸潮, 导致崩解时间延长, 溶出度降低。高温和光照对分散片的性质影响较小。

3 讨论

改善难溶性药物的生物利用度, 以最小的剂量发挥最大药效, 降低药物的毒副作用是研制分散片的目的^[5]。分散片应在尽可能短的时间里崩解并溶

出, 因此片剂硬度要比普通片小, 以保证片子有足够的孔隙率而快速崩解, 但又要能维持外观、改善光洁度等。有时为避免分散片吸潮, 还要进行薄膜包衣处理, 这就要求片剂具有适当硬度。因此要综合考虑压片压力和各辅料的配比, 以获得崩解时间和硬度都符合要求的分散片, 本文研制的分散片硬度在5~7 kg之间。

为了进一步确证处方设计的合理性, 将自制片剂进行影响因素试验。试验方法及检验项目如下: 将一定数量分散片片分别在 $60 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温度条件下; 在含有饱和NaCl溶液的干燥器中($\text{RH}=75 \pm 5\%$); 以及在光照为 $4500 \pm 500\text{Lx}$ 条件下放置10天, 分别在0、5、10天取样检测。主要检测项目为: 外观性状变化、崩解时间、分散均匀性、溶出度。各试验结果见表4。

崩解剂的种类及用量对分散片的崩解、溶出效

果至关重要,是首先要考虑的因素。如cCMC-Na作为一种高效的快速崩解剂,具有良好的吸水性和膨胀性,充分膨胀后体积可增大200~300倍。当控制其用量在5%以内时,可发挥最佳崩解作用,且不在水中形成黏性溶液而阻碍片剂继续崩解;而高于10%的用量会使cCMC-Na在水中粘结并在片子表面形成水化膜,反而阻止了水分的渗入,减缓片剂的崩解。本文研制的分散片中cCMC-Na占片重的5%,崩解效果较好。

参考文献

- [1]G.Ksiser,R. Ackerman,er al. Pharmacokinetics of the Angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril HCL in healthy volunteers after single and repeated administration[J]. Biopharmaceutics & Drug Disposition. 1989,10:365-376.
- [2]颜士茹,邓丽新,柳杨,刘淑兰. 贝那普利/地高辛/利尿剂联合治疗慢性充血性心衰的临床观察[J].中华今日医学杂志. 2004,(4): 26-27.
- [3]Fini A, Bergamante V, Ceschel GC, et al. Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets[J]. Eur J Pharm Biopharm. 2008, 69: 335-341.
- [4]《化学药物稳定性研究技术指导原则》.
- [5]Van dercam B, Gibbs D, Valtonen M, et al. Fluconazole Orally dispersible tablets for the treatment of patients with oropharyngeal candidiasis[J]. J Int Med Res, 1998, 26(4): 209-218.

[责任编辑、校对:王军利]

The Preparation of Benazepril Hydrochloride Dispersible Tablets and Investigation of influencing factors

GUO qiu-ting

(Xianyang Vocational & Technical College, Xianyang Shaanxi 712046)

Abstract: objective Investigate Benazepril Hydrochloride dispersible tablets preparation process and optimize the prescription, determine the best prescription of which suitable for industrial production. Method Using single factor method respectively to investigate the disintegrating agent and its dosage, filler type influence of Benazepril Hydrochloride dispersible tablet disintegration time, dispersion uniformity, dissolution, get the optimal prescription. Results The prescription of Benazepril Hydrochloride dispersible tablets: microcrystalline cellulose as filling agent, 5% sodium carboxymethyl cellulose (cCMC - Na) as disintegrating agent, 5% hydroxypropyl cellulose (HPC) in aqueous solution as bonding agent, talcum powder as flow agent, magnesium stearate as lubricant agent. Conclusion The preparation of Benazepril Hydrochloride dispersible tablets of indicators are provisions, the preparation process is stable and reliable.

Keyword: Benazepril Hydrochloride; Dispersible tablets; Disintegration time; Homogeneity; Solubility