

他达拉非口腔膜剂的制备与质量评价

丁盛*, 黄健, 乔玉清, 殷学治, 王兵(常州制药厂有限公司, 江苏常州 213018)

中图分类号 R943;R322.4*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1845-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.34

摘要 目的:制备他达拉非口腔膜剂并对其进行质量评价。方法:以羟丙甲纤维素E5为成膜材料,采用溶剂浇铸法制备他达拉非口腔膜剂,并以成形性、厚度、崩解时间、耐折度和抗张强度作为指标筛选辅料类型和用量。比较所制他达拉非口腔膜剂与市售片的体外溶出行为,同时考察成品在(30±2)℃、(65±5)%湿度条件下6个月的稳定性(性状、含量及溶出度)。结果:确定他达拉非口腔膜剂的处方为0.45%他达拉非、2.5%羟丙甲纤维素E5、1.2%聚乙二醇400、1.2%甘油、0.3%甘露醇、0.045%薄荷油、加水至100 g。所制备的他达拉非口腔膜剂呈乳白色半透明,厚度为(183.5±4.2)~(190.5±5.1) μm,崩解时限为35~38 s,耐折度为11~12,抗张强度为4.273 1~4.410 5 kg/mm²,含量为99.2%~99.5%;其在0.5%十二烷基硫酸钠溶液中药物溶出速率快于市售片(10 min的累积溶出度为90.9% vs. 72.3%),在6个月加速条件下性状、含量和溶出度均无明显变化。结论:他达拉非口腔膜剂处方合理可行,质量稳定可控。

关键词 他达拉非;羟丙甲纤维素E5;口腔膜剂;溶出

Preparation and Quality Evaluation of Tadalafil Oral Films

DING Sheng, HUANG Jian, QIAO Yuqing, YIN Xuezhì, WANG Bing (Changzhou Pharmaceutical Factory Company Limited, Jiangsu Changzhou 213018, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Tadalafil oral films and to evaluate its quality. METHODS: Tadalafil oral films were prepared by solvent casting method with HPMC E5 as the film materials. The formability, thickness, disintegration time, folding strength and tensile strength were used as index to screen and optimize the type and amount of excipients. The *in vitro* dissolution behavior of the films was compared with that of commercial Tadalafil tablets. The stability (property, content & dissolution) of the films was studied at the temperature of (30±2) °C and the humidity of (65±5)% for 6 months. RESULTS: The formulation of tadalafil was as follows as 0.45% tadalafil, 2.5% HPMC E5, 1.2% PEG 400, 1.2% glycerine, 0.3% mannitol, 0.045% menthene, added water to 100 g. Prepared Tadalafil oral films were ivory-white and semitransparent with thickness of (183.5±4.2)-(190.5±5.1) μm, disintegration time of 35-38 s, folding strength of 11-12, tensile strength of 4.273 1-4.410 5 kg/mm² and content of 99.2%-99.5%. The *in vitro* dissolution of the films in 0.5% SDS-Na medium was faster than that of commercial drug (cumulative dissolution of 10 min were 90.9% vs. 72.3%), and the films did not show any significant change in property, content or dissolution under accelerated temperature conditions for 6 months. CONCLUSIONS: Tadalafil oral films are reasonable, feasible in preparation process and stable, controllable in quality.

KEYWORDS Tadalafil; HPMC E5; Oral film; Dissolution

口腔膜剂^[1]系指药物与适宜的成膜材料经加工制成的膜状制剂。其结合了片剂(剂量准确、自身给药)和液体制剂(易吞咽、起效快)的优点,若药物通过舌下黏膜吸收,还可避免首关效应、提高生物利用度^[2]。

他达拉非(Tadalafil)是由礼来公司开发治疗男性勃起功能障碍(ED)的新药,商品名为希爱力®(Cialis®),2003年11月23日经美国FDA批准上市,上市剂型为速释片剂^[3]。相对于普通片剂,膜剂具有携带和服用更方便、口感好、能提高患者依从性等优点^[4]。本文采用溶剂浇铸法^[5]制备他达拉非口腔膜剂,考察成膜材料、增塑剂等对其性质的影响,并对优选处方的口腔膜剂进行质量评价。

1 材料

1.1 仪器

LC-20AD高效液相色谱仪(日本岛津公司);RCZ-8A智能药物溶出仪(天津天大天发科技有限公司);数显游标卡尺(美

*工程师,硕士。研究方向:新药与仿制药开发。电话:0519-88251312。E-mail:tynsen@126.com

国 Standard Gage 公司);DSC822 差示扫描量热仪(瑞士梅特勒-托利多国际股份有限公司);Instron3365 万能材料试验机(美国 Instron 公司);FDV 气流粉碎机(台湾佑崎有限公司);Mastersizer 2000 激光粒度仪(英国马尔文仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

他达拉非原料药(批号:ZS20140220,纯度:99.5%)和他达拉非对照品(批号:20131011,纯度:99.3%)均为自制;他达拉非原研片(商品名:希爱力®,美国礼来制药有限公司,批号:C165886,规格:每片10 mg);羟丙甲纤维素(HPMC)E5(美国陶氏化学公司,批号:3A290124L1);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,批号:101420140606)、聚乙二醇400(PEG400,批号:20140601)均购自湖南尔康制药股份有限公司;甘露醇(美国默克公司,批号:M774694);水为蒸馏水,乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 检测指标

2.1.1 厚度 用分辨率为0.001 mm的数显游标卡尺分别对10

枚膜剂进行厚度测量并计算均值和标准偏差。

2.1.2 机械性能 采用2个指标来衡量膜剂的机械性能^[6]:抗张强度、耐折度。采用万能材料试验机检测面积为2.0 cm×2.0 cm的膜剂的抗张强度(kg/mm²)。在膜剂同一部位反复折叠至其断裂,记录折叠次数来表示膜剂的耐折度。

2.1.3 崩解时间 将膜剂放入装有50 ml pH 6.8磷酸盐缓冲液、温度(37±0.5)℃的烧杯中,轻轻振摇并记录膜剂溶解崩散的时间(s)。

2.1.4 含量 采用高效液相色谱法测定他达拉非的含量。色谱柱:Agilent RX-C_s(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水-三氟乙酸(35:65:0.01, V/V/V);检测波长:285 nm;流速:1.0 ml/min;柱温:30℃;进样量:10 μl。他达拉非检测质量浓度(c)在4.49~12.84 μg/ml范围内与峰面积(A)线性关系良好,回归方程为A=20 088c-543.13(r=0.999 9);日内精密度试验的RSD为0.2%(n=6),平均回收率为100.6%(RSD=2.5%,n=9),定量限为0.06 μg/ml。以上表明本法可用于他达拉非的含量测定。

精密称取他达拉非对照品适量,用流动相溶解并稀释成10 μg/ml的溶液,进样测定,记录峰面积。另取他达拉非口腔膜剂10枚,剪碎后置于100 ml量瓶中,加流动相充分振摇10 min,定容,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜过滤;移取续滤液1 ml,置于100 ml量瓶中,用流动相定容,摇匀,作供试品溶液。进样测定,记录峰面积,按外标法以峰面积计算供试品含量。

2.1.5 含量均匀度 按《中国药典》中“含量均匀度检查法”^[7]操作,以A+1.8S计算含量均匀度。式中,A为标示量与测定量均值之差的绝对值,S为标准差。

2.2 空白膜剂

2.2.1 空白膜剂的制备 80℃纯化水搅拌状态下,慢慢加入处方量的辅料,持续搅拌并冷却至室温,静置除去气泡后缓缓倒入涂布有液体石蜡的玻璃培养皿中,40℃减压干燥,然后小心将干燥的膜剂切割成2.0 cm×2.0 cm大小并密封保存。

2.2.2 空白膜剂的处方筛选 HPMC具有很好的成膜性和生物相容性,其中HPMC E5在制药行业被广泛应用于片剂包衣和口腔膜剂的膜材^[8-10]。因此本文以HPMC E5作为成膜材料,考察高分子材料CMC-Na、聚维酮K30(PVP K30)、PEG400含量和甘油、甘露醇含量对膜剂成形性、厚度、崩解时限、耐折度、抗张强度的影响。不同处方空白膜剂的组成见表1,评价结果见表2。

表1 不同处方空白膜剂的组成

Tab 1 Composition of blank films of different formulations

组分	比例或量	处方号					
		F1	F2	F3	F4	F5	F6
HPMC E5	2.4%	√	√	√	√	√	√
CMC-Na	1.2%		√				
PVP K30	1.2%			√			
PEG400	1.2%				√	√	√
甘油	1.2%	√	√	√	√		
甘油	2.4%					√	√
甘露醇	0.3%	√	√	√	√	√	
甘露醇	0.6%						√
加水至	100 g	√	√	√	√	√	√

由表2可知,以HPMC E5和PEG400为复合膜材制备的膜

表2 空白膜剂的评价

Tab 2 Evaluation of blank films

处方号	成形性	厚度(̄±s), μm	崩解时限,s	耐折度(折叠次数)	抗张强度,kg/mm ²
F1	较好	142.5±5.3	28	5	3.213 6
F2	较好	183.8±6.7	55	6	3.682 3
F3	差,易碎			1	
F4	好	175.7±3.8	36	12	4.567 6
F5	好	179.5±4.9	36	12	4.894 0
F6	一般	192.3±4.3	32	8	2.458 9

剂成形性好、机械性能良好、崩解时间较短,但处方F6所制膜剂的抗张强度较低。甘油与HPMC E5有很好的相容性,是HPMC E5常用的增塑剂和保湿剂^[11],其处方量以2.4%为佳。加入甘露醇后口感较好并且0.3%的用量不会影响膜剂的机械性能。综上,F5为最优处方。

2.3 他达拉非口腔膜剂的制备

取他达拉非原料药进行气流粉碎,检测其粒径D₉₀=11.9 μm。他达拉非粒径分布图见图1。

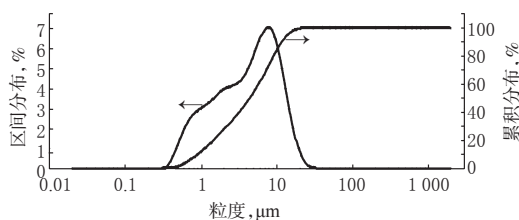


图1 他达拉非粒径分布图

Fig 1 Particle size distribution of tadalafil

将粉碎后的他达拉非原料药加入空白膜剂溶液中,持续搅拌20 min,加入薄荷油,后续铺膜步骤同“2.2.1”项。其中他达拉非占膜剂的比例为8.5%(m/m),每枚膜剂的载药量为10 mg,制备3批,批号分别为N150301、N150302、N150303。他达拉非口腔膜剂的处方见表3(表中*表示他达拉非占整个溶液的比例)。

表3 他达拉非口腔膜剂的处方

Tab 3 Composition of Tadalafil oral films

组分	比例(m/m)或量
他达拉非	0.45%*
HPMC E5	2.4%
PEG400	1.2%
甘油	2.4%
甘露醇	0.3%
薄荷油	0.045%
加水至	100 g

2.4 他达拉非口腔膜剂的质量评价

2.4.1 差示扫描量热法(DSC) 将他达拉非原料药(A)、空白膜剂(B)和他达拉非口腔膜剂(C)分别进行DSC检测。测试条件:以一空铝坩埚为参比池,另一空铝坩埚为样品池放入大约4 mg的样品,升温速率10℃/min,扫描温度范围50~350℃。结果显示,他达拉非原料药在300℃左右存在吸热峰,此峰为他达拉非的熔点峰;他达拉非口腔膜剂中原料药的熔点峰消失,提示原料药在膜剂中可能以无定形态存在,并没有形成新的峰,说明药物与辅料间无相互作用。3种样品的DSC分析图见图2。

2.4.2 膜剂性质 取3批他达拉非口腔膜剂,按“2.1”项下方

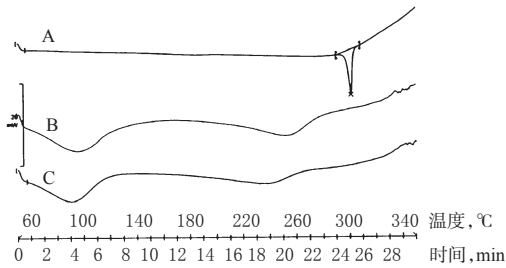


图2 3种样品的DSC分析图
Fig 2 DSC of 3 kinds of samples

法检测其厚度、崩解时限、耐折度、抗张强度、含量和含量均匀度。结果显示,3批样品均为乳白色半透明膜剂,厚度均匀性较好,机械性能良好,重量差异、含量和含量均匀度均较好,提示本品处方和工艺重现性较好。他达拉非口腔膜剂的质量评价结果见表4。

表4 他达拉非口腔膜剂的质量评价结果

Tab 4 Quality evaluation results of Tadalafil oral films

批号	性状	厚度($\bar{x} \pm s$), μm	崩解时 限,s	耐折度 (折叠次数)	抗张强度, kg/mm^2	含量,%	含量均 匀度
N150301	乳白色半透明膜剂	189.2 \pm 4.8	35	11	4.273 1	100.8	4.5
N150302	乳白色半透明膜剂	183.5 \pm 4.2	36	12	4.410 5	100.6	4.8
N150303	乳白色半透明膜剂	190.5 \pm 5.1	38	12	4.235 8	100.7	5.1

2.4.3 体外溶出试验 照美国FDA溶出方法数据库(Dissolution Methods Database)于2006年公开的他达拉非片的溶出方法考察本品与市售片的体外溶出曲线。以(37 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 的0.5%十二烷基硫酸钠水溶液1 000 ml为溶出介质,采用桨法(50 r/min)。其中膜剂用回形针夹住,分别于5、10、15、20、30、45 min取样5 ml(及时补充等量溶出介质),用0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液照“2.1.4”项下方法测定药物含量,并绘制溶出曲线。结果显示,3批他达拉非口腔膜剂10 min的累积溶出度分别为91.2%、90.5%、91.0%,平均为90.9%,市售片10 min的累积溶出度为72.3%,表明本品的体外溶出速率快于市售片。他达拉非口腔膜剂与市售片的溶出曲线见图3。

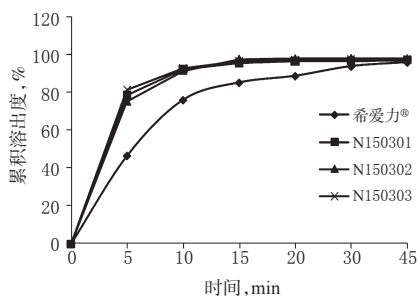


图3 他达拉非口腔膜剂与市售片的溶出曲线

Fig 3 Dissolution curves of Tadalafil oral films and commercial tablets

2.4.4 稳定性研究 取3批样品,采用双铝袋热压包装后置于温度(40 \pm 2) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度(75 \pm 5)%条件下放置6个月,于第0、3、6月取样,观察膜剂外观、检测膜剂含量和溶出度。对比样品至第6月时均仍为乳白色半透明膜剂,各批次样品第6月含量及溶出度均未见明显变化,可见他达拉非口腔膜剂质量稳定性较好。加速稳定性考察结果见表5。

3 讨论

表5 加速稳定性考察结果

Tab 5 Results of accelerated stability test

批号	时间点	性状	含量,%	30 min累积溶出度,%
N150301	第0月	乳白色半透明膜剂	100.8	98.0
	第3月	乳白色半透明膜剂	99.9	97.9
	第6月	乳白色半透明膜剂	99.5	98.8
N150302	第0月	乳白色半透明膜剂	100.6	97.3
	第3月	乳白色半透明膜剂	99.9	98.2
	第6月	乳白色半透明膜剂	99.5	97.9
N150303	第0月	乳白色半透明膜剂	100.7	99.0
	第3月	乳白色半透明膜剂	99.8	98.2
	第6月	乳白色半透明膜剂	99.3	97.9

他达拉非为难溶性药物,将原料进行微粉化处理,可以增加原料的溶出速率,以保证药物在空白基质中的悬浮稳定性,从而保证膜剂的含量均匀度。

采用口感良好的甘露醇作为填充剂,并且在处方中添加了薄荷油,具有很好的矫味作用,从而保证使他达拉非口腔膜剂口感良好。

本研究采用溶剂浇铸法成功制备了他达拉非口腔膜剂。本品无需用水送服,口感好。目前,国内外尚无他达拉非口腔膜剂上市,因此本品的产业化有较好的市场前景。

参考文献

- [1] 肖璐,易涛,刘颖,等.效应面法优化新型自微乳化口腔速溶膜[J].药学学报,2011,46(5):586.
- [2] Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(3):299.
- [3] 刘凯峰.他达拉非每日一次口服治疗男性勃起功能障碍[J].中华男科学杂志,2012,18(6):571.
- [4] 刘宪勇,刘世军,孙克明,等.口腔膜剂的研究与应用进展[J].中国药房,2015, 26(10):1 420.
- [5] 史宁,吴久鸿,张捷,等.两种制粒方法制备口腔速溶片的工艺比较[J].解放军药学学报,2008,24(4):355.
- [6] Mashru RC, Sutariya VB, Sankalia MG, et al. Development and evaluation of fast-dissolving film of salbutamol sulphate[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, 31(1):25.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:124.
- [8] Nishigaki M, Kawahara K, Nawa M, et al. Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: clinical usefulness[J]. *Int J Pharm*, 2012, 424(1/2):12.
- [9] Yellanki SK, Jagtap S, Masareddy R. Dissofilm: a novel approach for delivery of phenobarbital; design and characterization[J]. *J Young Pharm*, 2011, 3(3):181.
- [10] Ding A, Nagarsenker M. Formulation and evaluation of fast dissolving film for delivery of triclosan to the oral cavity[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9(2):349.
- [11] 刘福利,杨丽英,赵晓雷,等.一种特拉唑嗪膜剂及其制备方法,中国:102018685[P]. 2011-04-20.

(收稿日期:2015-09-23 修回日期:2015-12-28)

(编辑:邹丽娟)