# 粉末直接压片法制备盐酸曲美他嗪固体分散体片

唐　寒，孙雅妮，明　圆，葛月宾*
（中南民族大学药学院，湖北武汉 430074）

**摘要**：以多孔性球形硅酸铝镁（Neusilin® US2）为载体，采用溶剂分散法制备了不同载药量的盐酸曲美他嗪固体分散体，并用粉末X射线衍射法、差示扫描量热法、扫描电镜、动态水吸附法进行表征。考察了物理混合物、不同比例固体分散体及与其他辅料混合物的稳定性、流动性及可压性。结果显示，以多孔性球形硅酸铝镁为载体制备的固体分散体中，药物以无定形形式存在，且加速条件放置1个月和室温长期放置18个月，未见药物析晶。相较于原料药，固体分散体的流动性明显改善，且与其他辅料（如微晶纤维素）混合后可压性也得到改善。将药物质量占比为3 ∶ 10的固体分散体与不同用量的交联羧甲纤维素钠（崩解剂）等混合后，以粉末直接压片法制成片剂。结果表明，崩解剂用量为2%的固体分散体片的溶出行为与市售盐酸曲美他嗪片相似（相似因子$f_2$为59.94）。

**关键词**：盐酸曲美他嗪；硅酸铝镁；固体分散体；片剂；粉末直接压片法
**中图分类号**：R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)04-0-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.011

# Preparation of Trimetazidine Hydrochloride Solid Dispersible Tablets by Direct Powder Compression

TANG Han, SUN Yani, MING Yuan, GE Yuebin*
(*School of Pharmaceutical Science, South-central Minzu University, Wuhan 430074*)

**ABSTRACT**: Using spherical porous aluminum magnesium silicate (Neusilin® US2) as the carrier, the solid dispersions of trimetazidine hydrochloride with different drug loadings were prepared by solvent dispersion method. Then, these products were characterized by powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, scanning electron microscopy and dynamic water adsorption. The stability, flowability and compressibility of physical mixtures, different solid dispersions and their mixtures with other excipients were investigated. The results showed that the drug in the solid dispersion prepared with spherical porous aluminum magnesium silicate existed in an amorphous form, and no crystalline form was found in the solid dispersions under the accelerated conditions for 1 month and room temperature for 18 months. Compared with the bulk drug, the fluidity of the solid dispersion was significantly improved, and the compressibility after mixing with other excipients (such as microcrystalline cellulose) was also increased. After mixing the solid dispersion with a drug-carrier ratio of 3∶10 and different amounts of croscarmellose sodium (as a disintegrant), the title tablets were prepared by direct powder compression. The results showed that the dissolution behavior of the solid dispersible tablets with the 2% disintegrant was similar to that of the commercially available trimetazidine hydrochloride tablets (the similarity factor $f_2$ was 59.94).

**Key Words**: trimetazidine hydrochloride; aluminum magnesium silicate; solid dispersion; tablet; direct powder compression

盐酸曲美他嗪（trimetazidine hydrochloride，**1**）是首个作用于心肌细胞代谢的药物，也是首个作用于 3- 酮脂酰基辅酶 A 硫解酶的抑制剂，可显著减轻细胞内酸中毒以及阻止心肌细胞内钠和钙的聚集，保持细胞内环境的稳定[1]。临床上 **1** 主要用于治疗冠心病、心绞痛、不稳定型心绞痛[2]，同时还可保护急性缺血心肌细胞[3]、改善慢性心力衰竭患者的心脏功能[4—5]。

目前，市售 **1** 有普通片和缓释片，均为湿法制粒压片制得[6—10]。其引湿性结果表明，**1** 在 25 ℃ / 相对湿度（RH）80％条件下存放 24 h，增重为 0.58％，介于 0.2％～ 2％，说明存在引湿性。湿法制粒压片的制备工序步骤多，对不耐湿热药物的稳定性影响较大。相比于传统的湿法制粒压片技术，粉末直接压片法能减少工序、制备简单、节省原料，具有较大的产业化优势，还有利于解决药物在制备过程中的引湿性问题。因此，粉末直接压片法在片剂的研发中正逐渐取代湿法制粒压片，采用该工艺的上市产品明显增多，在国外的市售片剂产品中占 40％以上[11—12]。

粉末直接压片技术需要使用大量的直压型辅料组合来改善原料药的流动性及可压性；此外，将原料药与球形或类球形载体通过固体分散技术制成固体分散体，也可显著提高粉体的流动性和可压性，有利于直接压片。其中，球形载体多孔性硅酸铝镁（商品名：Neusilin® US2，分子式为 $Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1.7SiO_2 \cdot xH_2O$）是一种完全人工合成的赋形剂，作为药用辅料在日本市场已有超过 60 年的应用历史，目前在全球范围内也被广泛应用。与传统的晶态硅酸铝镁相比，二者在化学组成上相同，但 Neusilin® US2 因具有多孔性结构和较大的比表面积（约 300 $m^2/g$），在性能上有很大区别。Neusilin® US2 具有强吸附性及良好的流动性和稳定性[13—14]，能在较低压力下制备高硬度的片剂，有效改善药物释放性能，提高制剂产品的质量。

本试验中 **1** 为柱状结晶性粉末，流动性较差，因此选择多孔性球形载体 Neusilin® US2 制备固体分散体，拟提高药物粉体的流动性和可压性，再进行粉末直接压片，得到与市售 **1** 片（原研制剂）溶出行为相似的处方工艺。

## 1 仪器与试药

RST-XS 型环剪切测试仪（德国 Dietmar Schulze 公司）；Matrial Prufung 1485 型万能材料试验机（德国 Zwick-Roell 公司）；TA-XT2i 型质构仪（英国 Stable Micro System 公司）；X'pert PRO X 射线衍射仪（荷兰 PANalytical 公司）；SU8010 型冷场扫描电镜（日本 Hitachi 公司）；ZRS-8GD 型智能溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）；Intrinsic DVS 型动态蒸汽吸附仪（英国 SMS 公司）；DP30A 型单冲压片机（北京新龙立科技有限公司）；200 F3 型差示扫描量热仪（德国 Netzsch 公司）。

**1** 原料药（武汉武药制药有限公司，含量≥ 99.8％，批号 C44-L141120）；市售 **1** 片（原研制剂，施维雅制药有限公司，商品名为万爽力，规格 20 mg，批号 H20055465）；硅酸铝镁（日本 Fuji Chemical 公司，商品名为 Neusilin® US2）；微晶纤维素（MCC，美国 FMC 公司，型号 PH102）；乳糖一水合物（美国 Foremost Farms 公司）；硬脂酸镁（爱尔兰 Covidien 公司）；交联羧甲纤维素钠（CCMC-Na，美国 FMC 公司，商品名为 Ac-Di-Sol）。

## 2 方法与结果

### 2.1 1- 硅酸镁铝固体分散体的制备

精密称取 **1** 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 和 1.2 g，分别溶于 60％甲醇 2 ml 中，搅拌使溶解，分别缓慢加入硅酸铝镁 1.8、1.6、1.4、1.2、1.0 和 0.8 g，边加边搅拌，将各体系在 40 ℃下干燥过夜，制得 **1** 质量占比分别为 1 ∶ 10、2 ∶ 10、3 ∶ 10、4 ∶ 10、5 ∶ 10、6 ∶ 10 的固体分散体，记作 S1 ～ S6。

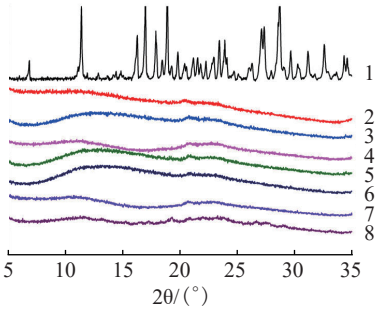
### 2.2 固体分散体的性能表征

#### 2.2.1 粉末 X 射线衍射（PXRD）研究

将 **1** 原料药、硅酸镁铝及固体分散体粉末 S1 ～ S6 分别均匀平铺于样品槽内，进行 PXRD 分

**收稿日期**：2021-05-14
**基金项目**：湖北省卫生健康委员会科研项目（ZY2021M091）
**作者简介**：唐　寒（1996—），女，硕士，从事难溶性药物制剂研究。
**通信作者**：葛月宾（1979—），女，博士，教授，从事新剂型技术和改良新制剂研究。
E-mail：duckygreen@163.com

析，工作参数为：用铜靶作为 X 射线源，工作电压 45 kV，工作电流 40 mA，粉末样品的扫描步长 0.017 °，每步停留时间 1 s，扫描角度范围 5 ～ 35 °。各样品的 X 射线衍射图谱见图 1。




曲线 1 ～ 8：分别为 **1** 原料药、硅酸镁铝、固体分散体 S1 ～ S6

**图 1　不同样品的 PXRD 图谱**

Fig.1　PXRD Patterns of Different Samples

由图 1 可见，**1** 原料药在 6.81、11.34、16.24、16.92、18.84、23.40、28.65、32.54 ° 处有高强度的晶体衍射峰，硅酸铝镁为非晶态物质，无衍射峰。二者形成的固体分散体 S1 ～ S6 的图谱中，均没有观察到对应的 **1** 特征衍射峰，说明由于硅酸铝镁具有强吸附性及多孔性结构，**1** 原料药进入了硅酸铝镁颗粒孔隙中，以无定形状态存在。

**2.2.2**　差示扫描量热（DSC）分析

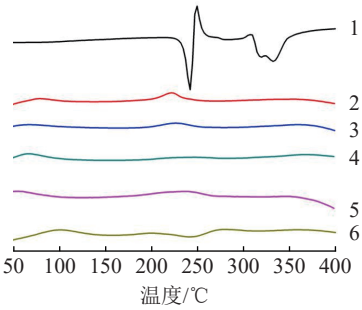
称取 **1** 原料药 1 ～ 3 mg、硅酸镁铝及固体分散体 S1、S3、S4 和 S6，装入 DSC 仪的铝坩埚中，在静态氮气环境下测定，升温速度为 10 ℃ /min，温度范围为 30 ～ 400 ℃。结果见图 2。

DSC 分析表明，固体分散体 S1、S3、S4 和 S6 图谱中未观察到药物的特征峰，提示药物是以无定形形式存在，而不是以晶体形式存在，与 PXRD 分析结果一致。

**2.2.3**　扫描电镜（SEM）分析

采用 SEM 观察粉末的表面形态，将 **1** 原料药、硅酸镁铝及固体分散体 S3 分别黏附在双面胶上，SEM 操作电压为 2.0 kV，电流为 20 mA，所得 SEM 见图 3。

由图 3 可见，**1** 原料药呈长棱柱状，硅酸铝镁呈球形，二者形成的固体分散体 S3 是球形的，表面未观察到明显的结晶物，也说明药物以无定形形式分散于硅酸铝镁中，与上述试验结果一致。与长棱柱状 **1** 原料药相比，固体分散体 S3 的流动性得到了明显改善。




曲线 1 ～ 6：分别为 **1** 原料药，硅酸镁铝，以及固体分散体 S1、S3、S4 和 S6

**图 2　不同样品的 DSC 曲线**

Fig.2　DSC Curves of Different Samples

**2.2.4**　流动性比较研究

使用环剪切测试仪测试粉体的流动性，以获得粉体开放屈服强度（$f_c$）和压实强度（σ），再根据下式计算流动函数系数 $ff_c$，$ff_c$ 值越大，表明粉体的流动性越好 [15]。

$$ff_c = \sigma / f_c$$

图 4 为 **1** 原料药、硅酸铝镁及各固体分散体的流动函数系数计算结果。**1** 原料药的 $ff_c$ 值为 4.60，说明 **1** 流动性不好；硅酸铝镁的 $ff_c$ 值为 34.11，是可自由流动的粉体。**1** 与硅酸铝镁以不同比例制成固体分散体后，$ff_c$ 值均相较 **1** 原料药明显增大，但固体分散体 S6 相对于其他固体分散体的流动性明显下降，推测原因是此时达到了硅酸铝镁的最大载药量。

**2.2.5**　吸湿性分析

精密称取 **1** 原料药和固体分散体 S3 放入动态蒸汽吸附仪的样品盘上，设定试验温度为 25 ℃，载气为氮气，氮气流量为 50 ml/min，以每步 5% 的湿度变化步进，RH 从 5% 逐渐增加到 95%，之后再逐渐降到 5%。每个梯度的控制模式设置为质量变化率下限 $dm/dt$=0.003%，当质量几乎不随时间而改变时，样品达到吸湿平衡。

**1** 原料药与固体分散体 S3 的吸附与解吸附曲线

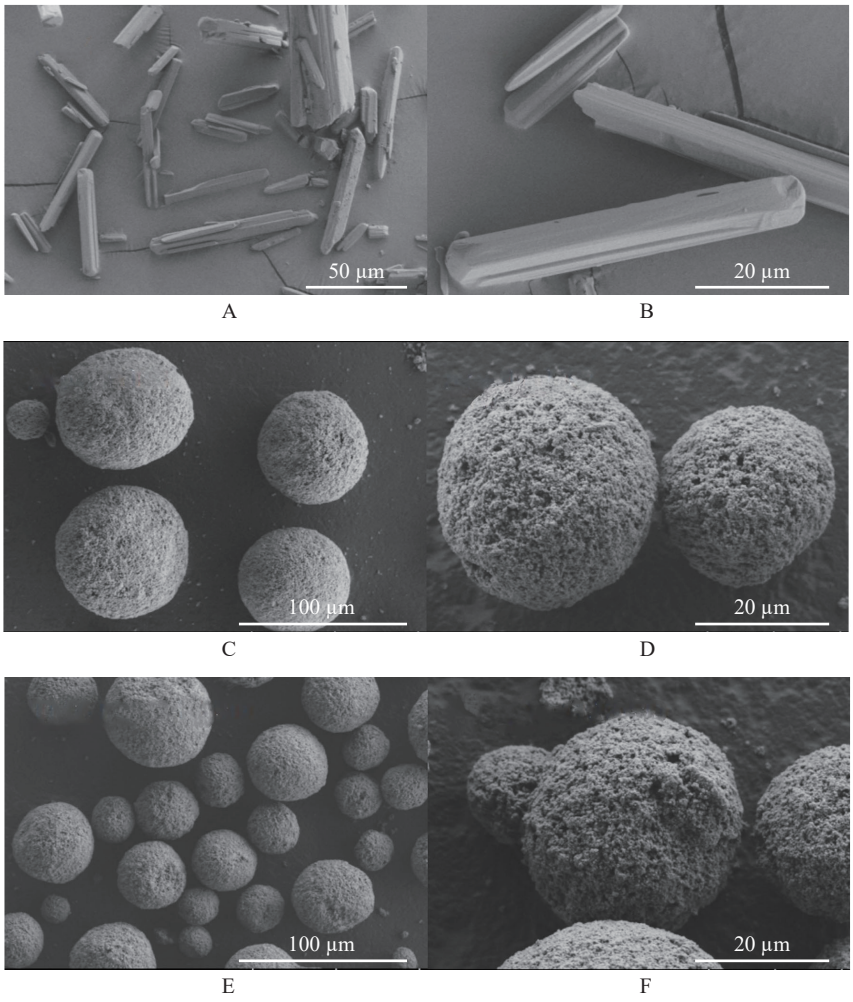
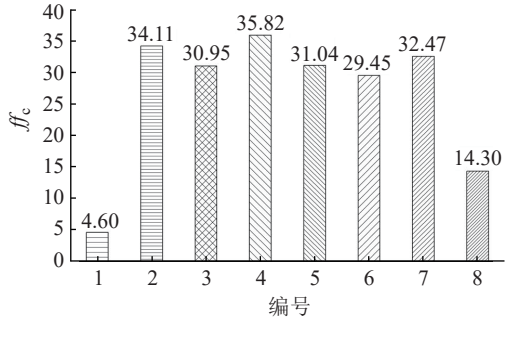



**图 3　1 原料药（A：×600；B：×2 000）、硅酸铝镁（C：×500；D：×2 000）、固体分散体 S3（E：×500；F：×2 000）的 SEM 照片**

Fig.3　SEM Images of **1** Bulk Drug (A: ×600; B: ×2 000), Aluminum Magnesium Silicate (C: ×500; D: ×2 000) and Solid Dispersion S3 (E: ×500; F: ×2 000)




1 ～ 8：分别为 **1** 原料药，硅酸镁铝，以及固体分散体 S1、S2、S3、S4、S5 和 S6

**图 4　不同样品的 $ff_c$ 测定结果**

Fig.4　Determination Results of $ff_c$ for Different Samples

测定结果（图 5）表明，在 RH 5%～ 95%内，**1** 原料药的吸附与解吸附曲线之间差异明显，表面失水速率远小于吸水速率，容易吸湿，而固体分散体 S3 的吸附与解吸附曲线之间的迟滞效应较小，表面失水速率略小于吸水速率。在生产环境 RH 为 45%～ 65%时，固体分散体 S3 的吸湿质量小于 10%，可能与硅酸铝镁的多孔性和表面疏水性能有关。

**2.2.6**　稳定性试验

称取适量固体分散体 S3 和 S4，进行加速试验（于 40 ℃、RH 75%的条件放置 1 个月）和长期试验（室温留样 18 个月）。分别于试验开始和结束时取样进行 PXRD 分析，所得图谱的比较结果见图 6。

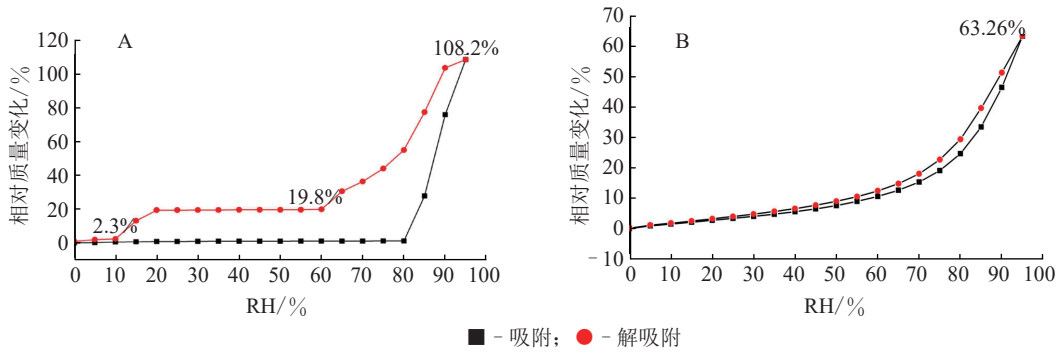
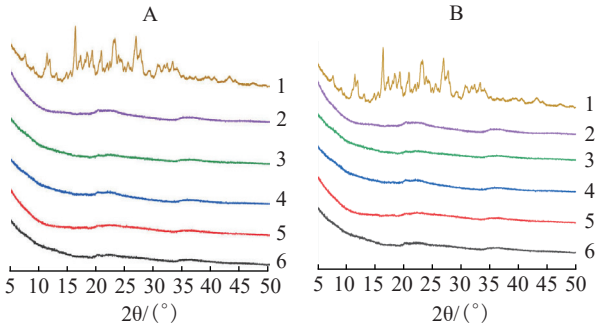



**图 5　1 原料药（A）和固体分散体 S3（B）的动态吸附行为**

Fig.5　Dynamic Adsorption Behaviors of **1** Bulk Drug (A) and Solid Dispersion S3 (B)

结果表明，与 0 d 相比，加速试验和长期试验结束时固体分散体 S3 和 S4 的 PXRD 图谱均无明显变化，说明药物仍呈无定形分散状态，具有良好的稳定性。推测药物维持无定形的原因如下：药物的稳定性受限于无定形态药物分子动力学的变化；硅酸铝镁的孔壁对部分药物有固定作用，且其孔隙小于药物晶核临界尺寸[16—17]。




1－**1** 原料药；2－硅酸铝镁；3－固体分散体 S4，0 d；4－固体分散体 S3，0 d；5－固体分散体 S4，试验结束（A 图中为 1 个月，B 图中为 18 个月）；6－固体分散体 S3，试验结束（A 图中为 1 个月，B 图中为 18 个月）

**图 6　固体分散体 S3 和 S4 在加速试验（A）和长期试验（B）中的 PXRD 图谱**

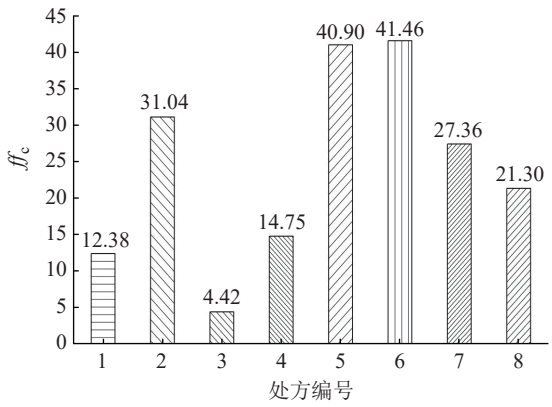
Fig.6　PXRD Patterns of Solid Dispersions S3 and S4 in Accelerated Testing (A) and Long-term Testing (B)

### 2.3　1 固体分散体片的制备

#### 2.3.1　处方流动性测试

采用“**2.2.4**”项下的流动性测试方法，评价不同固体分散体（S3 ～ S6）和 MCC 混匀后的 $ff_c$，并进行比较分析。结果见图 7。

结果表明，相同组分的物理混合物与固体分散体（处方 1 和 2）相比，后者流动性（$ff_c$ 值为 31.04）明显提高；处方 3 的 $ff_c$ 值仅有 4.42，表明未加入硅酸铝镁时混合物料的流动性基本没有得到改善；与用作参照的处方 4（**1** 原料药、硅酸铝镁和 MCC 的物理混合物）和处方 2 相比，处方 5 的流动性进一




处方 1－**1** 原料药与硅酸铝镁（3 ∶ 10）物理混合物；处方 2－固体分散体 S3；处方 3－**1** 原料药、MCC 和乳糖（1 ∶ 2 ∶ 2）的物理混合物；处方 4－**1** 原料药与硅酸铝镁（3 ∶ 10）的物理混合物与 MCC（2 ∶ 1）的物理混合物；处方 5－固体分散体 S3 与 MCC（2 ∶ 1）的物理混合物；处方 6－固体分散体 S4 与 MCC（1 ∶ 1）的物理混合物；处方 7－固体分散体 S5 与 MCC（2 ∶ 3）的物理混合物；处方 8－固体分散体 S6 与 MCC（1 ∶ 2）的物理混合物

**图 7　不同组成物料的 $ff_c$ 测定结果**

Fig.7　Determination Results of $ff_c$ for Materials with Different Compositions

步提高（$ff_c$ 值为 40.90）；处方 6 的 $ff_c$ 结果提示固体分散体 S4 与 MCC 混合后流动性同样很好，但处方 7 和 8 的结果提示固体分散体 S5 和 S6 与 MCC 混合后，流动性却有所降低，其原因是载药量过大，粉体的流动性降低。

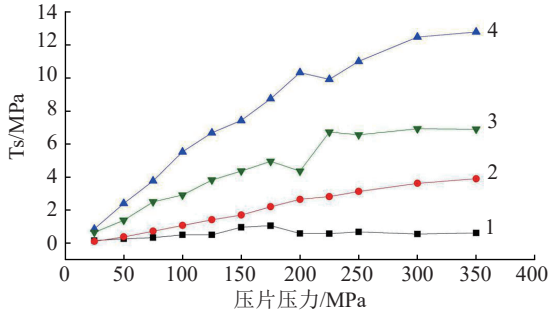
**2.3.2** 成片性能研究

使用万能材料试验机研究不同组成物料的成片性。根据试验需要选择 6 或 8 mm 的圆柱形模具，控制压力为 25 ～ 350 MPa，再根据片剂的压片情况控制片重为 100 或 200 mg。以 0.01 mm/s 的速度测量片剂的硬度，用游标卡尺准确测量片剂的厚度及直径，照下式计算片剂的抗张强度（Ts）。

$$Ts=2F/(\pi DL)$$

式中，$F$ 为片剂硬度 /N；$D$ 为片剂直径 /mm；$L$ 为片剂厚度 /mm。

采用上述方法制备不同处方（处方 A ～ D）片剂，并考察其成片性能。处方 A：仅含 **1** 原料药；处方 B：**1** 原料药 20 mg 和 MCC 80 mg；处方 C：**1** 原料药 20 mg、硅酸铝镁 47 mg 和 MCC 33 mg；处方 D：固体分散体 S3 67 mg 和 MCC 33 mg。每片均含 **1** 20 mg。成片性考察结果（图 8）表明，与处方 A 相比，处方 B、C 和 D 的成片性能均有所提高，其中以处方 4 最优。




1 - 处方 A；2 - 处方 B；3 - 处方 C；4 - 处方 D

**图 8 物料可压性的测定结果**

Fig.8 Determination Results of Material Compressibility

**2.3.3** 固体分散体片的制备和溶出度测定

精密称取固体分散体 S3 8.7 g，分别加入 CCMC-Na 0、0.2 和 0.4 g，再加入 MCC 补足至 10 g，混匀后过 80 目筛（孔径 180 μm），使用 6 号冲头、单冲压片，制备片重为 100 mg 的 **1** 片（每片含 **1** 20 mg），即得。另外，用 **1** 原料药与硅酸铝镁（0.6 ∶ 1.4）的混合物代替固体分散体 S3，同法制备，得 PM 片。

采用 UV 法在 234 nm 处测定样品中 **1** 浓度。本法线性范围在 2 ～ 32 μg/ml，线性关系良好（$r$=0.999 5）；日内和日间 RSD 为 0.07%和 0.58%；回收率为 95%～ 105%，RSD（$n$=3）均在 2%以内。

照《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931，采用桨法测定各片的溶出曲线。溶出介质为 pH 1.2 盐酸，体积 900 ml，在 37 ℃、转速 50 r/min 的条件下试验。分别于 2、5、10、15、20、30、45 和 60 min 时取样 5 ml（立即补充同温等量介质），经 0.45 μm 滤膜过滤后采用 UV 法在 234 nm 测定吸光度，计算浓度及溶出率，并绘制溶出曲线。结果见图 9。

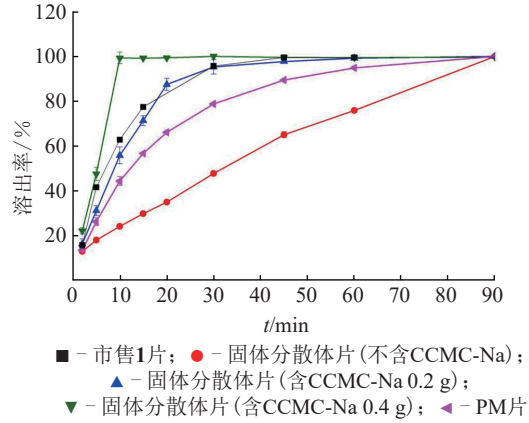



**图 9 溶出曲线（$n$=3）**

Fig.9 Dissolution Curves（$n$=3）

向固体分散体 S3 中加入不同用量的崩解剂（CCMC-Na），所得片剂的溶出速率随崩解剂用量的增大而增大；当崩解剂用量为 2%时，所得固体分散体片的溶出曲线与市售 **1** 片相似（相似因子为 59.94）。

## 3 讨论

本研究显示 **1** 为棱柱状结晶性药物，粒径小、密度低，自身流动性及可压性均较差，不能满足粉末直接压片的要求；采用溶剂法以硅酸铝镁为载体

制成固体分散体后，经 PXRD、DSC 和 SEM 表征可见，**1** 被吸附进入球形硅酸铝镁的孔隙中以无定形形式存在，因而固体分散体的流动性、吸湿性得到显著提高，并可长时间保持稳定。试验中曾对物理混合物进行表征，所得 PXRD、DSC 和 SEM 结果均显示只是物料的简单加和，未见衍射峰和熔点峰的消失或增加以及表观形态的改变。

将 **1** 原料药直接与直压型辅料 MCC、乳糖混合，流动性仍然很差，抗张强度不高，成片性较差。而球形硅酸铝镁与 **1** 制成的固体分散体的流动性显著提高，与 MCC 混合后可压性也显著提高。并且，通过控制崩解剂的比例，可使基于固体分散体 S3 的 **1** 片具有与市售 **1** 片相似的溶出行为。这表明利用多孔载体吸附原料药形成无定形粉末，使得流动性差、可压性差的原料药进行粉末直接压片成为可能，相比于传统的大量筛选新型直压辅料的过程，本试验大大节省了时间和原料，为粉末直接压片工艺提供了新技术思路。

**参考文献：**


[1] 罗先虎, 罗　勇. 曲美他嗪的临床应用与研究进展[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2009, **17**(12): 1114-1117.

[2] 梁丽丽, 谢旭斐, 谢立勇. 曲美他嗪临床应用合理性与规范分析[J]. 中国药业, 2019, **28**(21): 92-95.

[3] 王晓玉, 江　玲, 陈日锦. 曲美他嗪在缺血性心肌病心力衰竭治疗中的效果[J]. 吉林医学, 2021, **42**(12): 2851-2852.

[4] 张小勇, 王世宇. 老年高血压性心脏病慢性心力衰竭患者应用曲美他嗪的临床价值[J]. 临床医学研究与实践, 2018, **3**(12): 19-20.

[5] 余　浩, 李　姣. 盐酸曲美他嗪对急性病毒性心肌炎的心肌保护作用观察[J]. 心脏杂志, 2010, **22**(3): 406-407.

[6] 王瀚斌, 武广俣, 闫艳立. 盐酸曲美他嗪缓释片的制备方法及其应用: 中国, 101455668A [P]. 2009-06-17.

[7] 王晶翼, 王婧璨, 杨清敏, 等. 一种盐酸曲美他嗪缓释片及其制备方法: 中国, 102670537A [P]. 2012-09-19.

[8] 鲁艳清, 梁鹏娟. 一种盐酸曲美他嗪缓释片及其制备方法: 中国, 105878200A [P]. 2016-08-24.

[9] 颜贻意, 周小梅, 郝天云, 等. 使用羟丙基纤维素制备的高稳定性的缓释片: 中国, 102824644A [P]. 2012-12-19.

[10] ALAM N, BEG S, RIZWAN M, *et al*. Mucoadhesive elementary osmotic pump tablets of trimetazidine for controlled drug delivery and reduced variability in oral bioavailability [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, **41**(4): 692-702.

[11] 胡传良, 徐　成, 秦　勇, 等. 盐酸曲美他嗪分散片及其制备方法: 中国, 101283992 [P]. 2008-10-15.

[12] 黎玄哲. 粉末直接压片技术在我国医药工业中的现状[J]. 名医, 2020, (12): 337.

[13] 韩永春, 姚艳涛. 一种盐酸曲美他嗪分散片及其制备方法: 中国, 105708816A [P]. 2016-06-29.

[14] MANIRUZZAMAN M, NAIR A, SCOUTARIS N, *et al*. One-step continuous extrusion process for the manufacturing of solid dispersions [J]. *Int J Pharm*, 2015, **496**(1): 42-51.

[15] WANG C, SUN C C. The efficient development of a sildenafil orally disintegrating tablet using a material sparing and expedited approach [J]. *Int J Pharm*, 2020, **589**: 119816.

[16] KNAPIK J, WOJNAROWSKA Z, GRZYBOWSKA K, *et al*. Stabilization of the amorphous ezetimibe drug by confining its dimension [J]. *Mol Pharm*, 2016, **13**(4): 1308-1316.

[17] VRANÍKOVÁ B, NIEDERQUELL A, ŠKLUBALOVÁ Z, *et al*. Relevance of the theoretical critical pore radius in mesoporous silica for fast crystallizing drugs [J]. *Int J Pharm*, 2020, **591**: 120019.