

盐酸环苯扎林缓释微丸的制备及体外释放度考察

于佳*(大连医科大学附属第二医院药学部,辽宁大连 116027)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4855-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.32

摘要 目的:制备盐酸环苯扎林缓释微丸,并考察其体外释放度。方法:采用流化床底喷上药技术制备盐酸环苯扎林载药微丸,再以Surelease®水分散体作为缓释包衣剂制成盐酸环苯扎林缓释微丸。以包衣时间、包衣效率和微丸粘连率为因变量,通过Box-Behnken响应面法优化包衣工艺中的进风温度、雾化压力、供液速度。利用 f_2 相似因子法对自制制剂和市售制剂(AMRIX®)在不同介质(水、pH 1.2 盐酸水溶液和pH 4.5 醋酸盐缓冲液、6.8 磷酸盐缓冲液)中的体外释放度进行比较。结果:缓释包衣工艺中包衣增质量为7%,进风温度为55℃,雾化压力为0.36 MPa,供液速度为12.5 ml/min;包衣时间为 (47.1 ± 2.1) min,包衣效率为 $(88.4 \pm 1.6)\%$,微丸粘连率为 $(2.7 \pm 0.3)\%$,与其相应预测值(44.5 min、90.0%、2.9%)的相对误差分别为5.8%、1.8%、6.9%;在4种介质中自制制剂与市售制剂的 f_2 分别为77.7、85.9、83.5、84.6。结论:制得体外释放较好的盐酸环苯扎林缓释微丸。

关键词 盐酸环苯扎林;缓释微丸;体外释放度;Box-Behnken响应面法;包衣工艺;优化

Preparation and *in vitro* Release Rate Study of Cyclobenzaprine Hydrochloride Sustained-release Pellets

YU Jia (Dept. of Pharmacy, the Second Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116027, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare cyclobenzaprine hydrochloride extended-release pellets, and to investigate its release rate *in vitro*. METHODS: The core pellets were prepared by fluid bed coating technology, and sustained-release pellets were prepared using Surelease® aqueous dispersion as sustained-release coating film material. Box-Behnken response surface methodology was used to optimize inlet air temperature, atomization pressure and liquid feed rate using coating time, coating efficiency and pellets adhesion rate as dependent variables. The release rate of prepared pellets and commercially available pellets (AMRIX®) in different mediums (water, pH 1.2 hydrochloric acid solution, pH 4.5 acetate buffer solution, 6.8 phosphate buffer solution) were compared by f_2 similarity factor. RESULTS: The weight gain of coating material was 7%; inlet air temperature was 55℃; atomization pressure was 0.36 MPa; liquid feed rate was 12.5 ml/min. The relative error of coating time [(47.1 ± 2.1) min], coating efficiency [$(88.4 \pm 1.6)\%$] and pellets adhesion rate [$(2.7 \pm 0.3)\%$] to corresponding predicted value (44.5 min, 90.0%, 2.9%) were 5.8%, 1.8%, 6.9%, respectively. The f_2 for prepared pellets and commercially available pellets in 4 kinds of medium were 77.7, 85.9, 83.5, 84.6, respectively. CONCLUSIONS: Cyclobenzaprine hydrochloride sustained-release pellets have been prepared, and have good drug release *in vitro*.

KEYWORDS Cyclobenzaprine hydrochloride; Sustained-release pellets; Release rate *in vitro*; Box-Behnken response surface methodology; Coating technology; Optimization

盐酸环苯扎林最早是由默克公司研制开发的一种三环类肌肉松弛剂,于20世纪80年代在美国等十多个国家批准上市销售,临床上主要用于治疗伴有疼痛症状的骨骼肌肉系统不适或者肌肉痉挛,能够明显缓解肌肉痉挛并缓解相关的症状(包括疼痛、触痛、运动限制、日常活动限制等)^[1-3]。然而,由于盐酸环苯扎林在生物体内半衰期较短,其普通剂型每日需服药3次,用药较为频繁,影响了患者用药的顺应性^[4]。

盐酸环苯扎林缓释微丸胶囊是由美国Anesta制药公司首先研制成功的缓释制剂,并于2007年2月在美国获准上市,商品名为AMRIX®。盐酸环苯扎林缓释微丸胶囊每日仅需服药1次,显著提高了患者用药的顺应性。仿制开发盐酸环苯扎林缓释微丸胶囊将具有很好的市场前景,因此本研究将以上市销售的盐酸环苯扎林缓释微丸胶囊作为参比制剂进行仿制开发。

1 材料

1.1 仪器

LC-6A型高效液相色谱系统(日本岛津公司);Mini-DPL

*主管药师。研究方向:医院制剂。电话:0411-84671291-5338。

E-mail: songlidr@163.com

型流化床包衣设备(重庆精工制药机械公司);RDB-8A型蠕动泵(天津大学无线电厂);RC806型溶出仪(天津天大天发科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸环苯扎林原料药和盐酸环苯扎林对照品(山东新时代药业有限公司,批号:CBZ150411、CBZ-S150615,纯度: $>99.0\%$ 、 $>99.5\%$);盐酸环苯扎林缓释微丸胶囊(商品名:AMRIX®,美国Anesta制药公司,批号:M29817302,规格:每粒15 mg);药用丸芯(蔗糖型,杭州高成生物营养技术有限公司,批号:140218,规格:20~30目);羟丙甲基纤维素E5(HPMC E5,陶氏化学公司惠赠,批号:3897286N004);Surelease®水分散体(上海卡乐康包衣技术有限公司惠赠,批号:2861837911);乙腈(默克化学试剂有限公司);氢氧化钠、磷酸二氢钾均由国药集团化学试剂有限公司提供;水为蒸馏水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 盐酸环苯扎林含量的测定

2.1.1 色谱条件和专属性试验 色谱柱: Hypersil C₁₈ (250

mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.05 mol/L 磷酸二氢钾缓冲液 (pH 7.0)-乙腈 (70:30), 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 290 nm; 柱温: 20 ℃; 进样量: 20 μl。该色谱条件下, 空白辅料不干扰盐酸环苯扎林的测定, 分离良好。空白辅料溶液、对照品溶液和供试品溶液的色谱图见图 1。

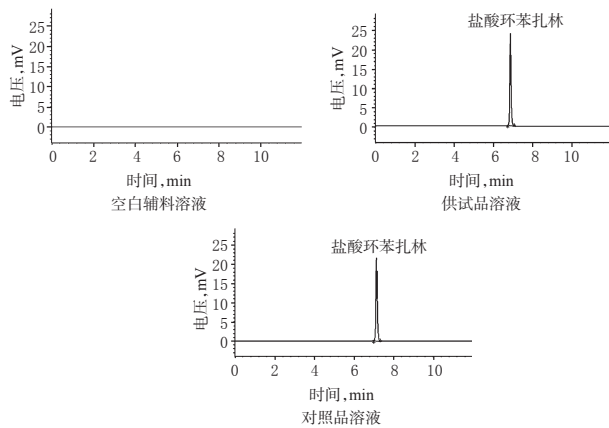


图 1 高效液相色谱图
Fig 1 HPLC chromatograms

2.1.2 方法学考察 用流动相制备含盐酸环苯扎林质量浓度分别为 0.4、1.0、2.0、4.0、10.0、20.0 μg/ml 的系列对照品溶液, 进样测定, 记录峰面积。以峰面积(A)对质量浓度(c)进行线性回归, 得方程为 $A=23\ 683c-3\ 526.8(r=0.999\ 9)$, 盐酸环苯扎林质量浓度的线性范围为 0.4~20.0 μg/ml。仪器精密密度 RSD=0.77% (n=6); 方法精密密度 RSD=1.01% (n=6); 平均方法回收率为 99.6% (RSD=1.21%, n=9)。

2.2 盐酸环苯扎林缓释微丸的制备

2.2.1 载药微丸的制备 采用空白蔗糖丸芯上药法制备盐酸环苯扎林缓释微丸^[5-8]。称取处方量的盐酸环苯扎林原料药, 溶解于含有 5.0% HPMC E5 的水溶液中, 搅拌均匀, 备用; 称取空白蔗糖丸芯置于 Mini-DPL 型流化床内, 采用底喷装置包载药层。包载药层的工艺参数: 进风温度为 55 ℃, 雾化压力为 0.30 MPa, 供液速度为 10 ml/min。在载药过程中随时调整进风温度和供液速度直至载药结束, 将载药微丸置于 40 ℃烘箱中干燥 20 min, 控制水分<2.0%, 备用。

2.2.2 缓释微丸的制备 将乙基纤维素浓度为 25% 的 Surelease® 水分散体加水稀释成固含量为 10% 的包衣液, 搅拌分散均匀。将载药微丸置于 Mini-DPL 型流化床内进行包衣。包衣工艺参数: 进风温度为 45~60 ℃, 雾化压力为 0.1~0.5 MPa, 供液速度为 5~15 ml/min。在包衣过程中随时调整进风温度和供液速度直至缓释层包衣结束, 将缓释微丸置于 40 ℃烘箱中过夜熟化。

2.3 释放度测定方法

参照美国 FDA 溶出度数据库公布的盐酸环苯扎林缓释微丸释放度测定方法进行体外释放试验。采用浆法, 转速为 50 r/min, 释放介质为 0.1 mol/L 盐酸溶液, 体积为 900 ml, 温度为 (37±0.5) ℃。分别在 1、2、4、6、8、12、16 h 取样 5 ml (同时补加等温释放介质 5 ml), 过 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 采用高效液相色谱法测定盐酸环苯扎林的含量, 计算累积释放度。

2.4 盐酸环苯扎林缓释微丸包衣处方考察

以 Surelease® 水分散体为缓释包衣液^[9], 按“2.2”项下盐酸

环苯扎林缓释微丸的制备方法进行操作。缓释衣层包衣增质量分别控制在 3%、5%、7%、10%, 按“2.3”项下方法考察缓释微丸的体外释放度。结果显示, 随着包衣增质量的增大, 盐酸环苯扎林释放速率逐渐减慢; 当包衣增质量为 7% 时, 释放曲线比较合理且释药完全, 故选择包衣增质量为 7%。不同包衣增质量对药物释放的影响见图 2。

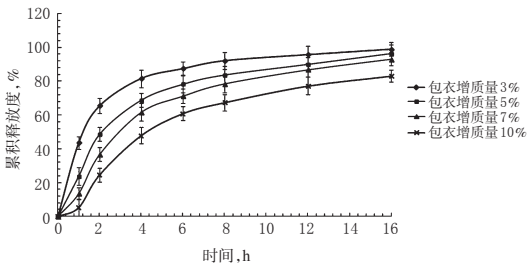


图 2 不同包衣增质量对药物释放的影响 (n=6)

Fig 2 Effects of different coating weight on the drug release (n=6)

2.5 盐酸环苯扎林缓释微丸包衣工艺优化

2.5.1 自变量、因变量与试验设计 在盐酸环苯扎林缓释微丸包衣过程中发现, 进风温度、雾化压力和供液速度 3 个参数对微丸的包衣时间、包衣效率和微丸粘连率影响较大。因此, 本研究以进风温度(X₁, ℃)、雾化压力(X₂, MPa)、供液速度(X₃, ml/min)为自变量, 以包衣时间(Y₁, min)、包衣效率[Y₂, 包衣效率(%)=(包衣后微丸质量-包衣前微丸质量)/喷入包衣材料质量×100%]和微丸粘连率[Y₃, 微丸粘连率(%)=在 16~24 目筛范围外的微丸质量/微丸总质量×100%]为因变量, 采用 Box-Behnken 响应面法优化盐酸环苯扎林缓释微丸包衣工艺参数。自变量与水平见表 1, Box-Behnken 试验设计与结果见表 2。

表 1 自变量与水平
Tab 1 Independent variables and levels

自变量	水平		
	低(-1)	中(0)	高(+1)
X ₁ (进风温度), ℃	45.0	52.5	60.0
X ₂ (雾化压力), MPa	0.1	0.3	0.5
X ₃ (供液速度), ml/min	5.0	10.0	15.0

表 2 Box-Behnken 试验设计与结果
Tab 2 Box-Behnken experimental design and results

序号	自变量			因变量		
	X ₁ , ℃	X ₂ , MPa	X ₃ , ml/min	Y ₁ , min	Y ₂ , %	Y ₃ , %
1	52.5	0.3	10.0	55	93.2	3.7
2	45.0	0.3	5.0	86	83.5	6.9
3	52.5	0.1	15.0	47	87.8	10.5
4	52.5	0.3	10.0	58	91.4	3.9
5	60.0	0.1	10.0	58	92.1	6.1
6	45.0	0.3	15.0	47	84.5	9.1
7	45.0	0.1	10.0	63	93.1	12.5
8	52.5	0.1	5.0	85	89.2	5.7
9	60.0	0.3	5.0	83	78.5	0
10	45.0	0.5	10.0	52	79.3	3.1
11	52.5	0.5	5.0	70	71.4	1.7
12	60.0	0.3	15.0	35	87.5	5.3
13	52.5	0.5	15.0	41	84.4	3.2
14	60.0	0.5	10.0	50	75.3	0
15	52.5	0.3	10.0	52	92.9	2.7

2.5.2 数据处理与方差分析 采用Design Expert 8.0.1软件对表2中的数据进行处理,以评价指标(因变量)分别对各因素(自变量)进行多元线性回归和二次多元方程拟合,对二次多元方程中的各项系数进行F检验;绘制各因素(自变量)与评价指标(因变量)的等高线图。二次多元方程的方差分析见表3,等高线图见图3、图4、图5。

表3 二次多元方程的方差分析结果

Tab 3 Analysis results of variance for two multivariate					
因变量	来源	平方和	平均值	F	P
Y ₁	模型	3 425.90	380.66	24.88	0.001 2
	X ₂	200.00	200.00	13.07	0.015 3
	X ₃	2 964.50	2 964.50	193.76	<0.000 1
	X ₂ ²	150.06	150.06	9.81	0.025 9
	残差	76.50	15.30		
	失拟项	58.50	19.50	2.17	0.331 3
	纯误差	18.00	9.00		
	总和	3 502.40			
	模型	655.14	72.79	25.36	0.001 2
	X ₂	335.41	335.41	116.87	0.000 1
Y ₂	X ₃	58.32	58.32	20.32	0.006 4
	X ₂ X ₃	51.84	51.84	18.06	0.008 1
	X ₁ ²	48.52	48.52	16.91	0.009 2
	X ₂ ²	56.88	56.88	19.82	0.006 7
	X ₃ ²	106.67	106.67	37.17	0.001 7
	残差	14.35	2.87		
	失拟项	12.49	4.16	4.48	0.188 0
	纯误差	1.86	0.93		
	总和	669.49			
	模型	181.22	20.14	29.68	0.000 8
Y ₃	X ₁	51.00	51.00	75.19	0.000 3
	X ₂	89.78	89.78	132.35	<0.000 1
	X ₃	23.80	23.80	35.09	0.002 0
	残差	3.39	0.68		
	失拟项	2.57	0.86	2.07	0.342 3
	纯误差	0.83	0.41		
	总和	184.62			

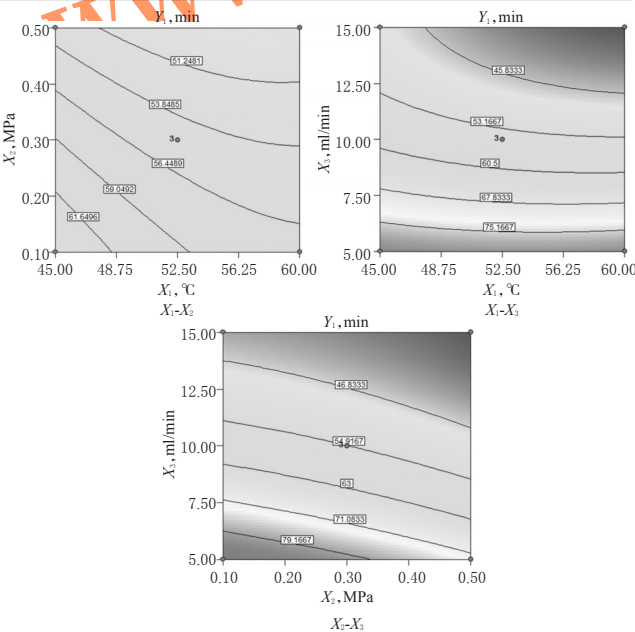


图3 X₁、X₂、X₃与Y₁的等高线图

Fig 3 Contour plot of X₁, X₂, X₃ on Y₁

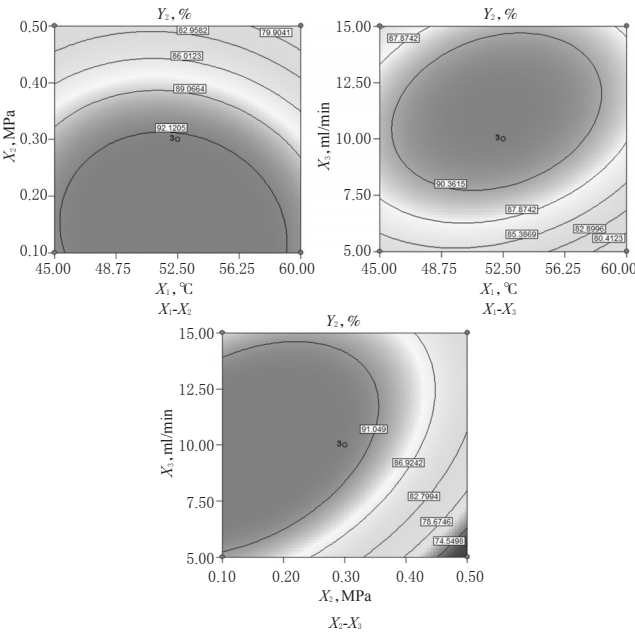


图4 X₁、X₂、X₃与Y₂的等高线图

Fig 4 Contour plot of X₁, X₂, X₃ on Y₂

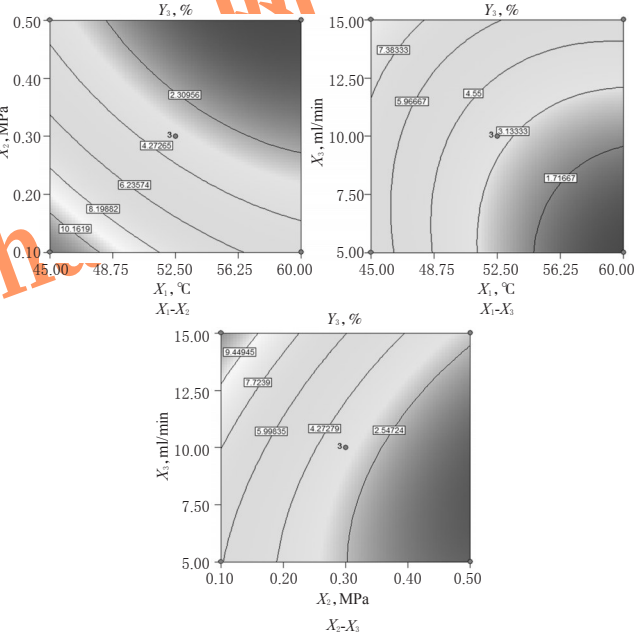


图5 X₁、X₂、X₃与Y₃的等高线图

Fig 5 Contour plot of X₁, X₂, X₃ on Y₃

由方差分析结果与等高线图可知,在设定的参数范围内,雾化压力和供液速度对包衣时间、包衣效率影响较大;进风温度、雾化压力和供液速度对微丸粘连率影响均较大;而进风温度对包衣时间、包衣效率影响相对较小,甚至几乎没有影响。随着雾化压力的提高,包衣时间、包衣效率显著降低;随着供液速度的提高,包衣时间显著降低,包衣效率呈先增加、后降低趋势;随着进风温度、雾化压力和供液速度的提高,微丸粘连率显著降低。

2.5.3 优化工艺参数验证 根据包衣时间最短、包衣效率最高、微丸粘连率最小为标准,由Design Expert 8.0.1软件分析得出最优包衣工艺:进风温度为55℃,雾化压力为0.36 MPa,供液速度为12.5 ml/min。根据该工艺参数软件给出了各评价指标的预测值:包衣时间为44.5 min,包衣效率为90.0%,微丸粘

连率为2.9%。按最优包衣工艺参数重复包衣3批样品进行验证,实测值与预测值的测定结果见表4[表中相对误差(%)=(观测值-预测值)/预测值×100%]。

表4 实测值与预测值的测定结果

Tab 4 Predicted values and measured values

因变量	观测值($\bar{x} \pm s$)	预测值	相对误差, %
Y_1, min	47.1 ± 2.1	44.5	+5.8
$Y_2, \%$	88.4 ± 1.6	90.0	-1.8
$Y_3, \%$	2.7 ± 0.3	2.9	-6.9

由表4可知,观测值与预测值比较接近,相对误差均小于10%,说明模型预测性良好。

2.6 与市售制剂的体外释放度进行比较

参照《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》^[10]规定,需对盐酸环苯扎林缓释微丸进行多介质释放度对比研究,以评价自制的盐酸环苯扎林缓释微丸与市售制剂的差异。采用“2.3”项下体外释放度测定方法,分别考察在4种释放介质(pH 1.2 盐酸水溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、水)中自制盐酸环苯扎林缓释微丸与市售制剂(AMRIX®)的释放曲线,采用 f_2 相似因子法^[11-12]比较其相似性。自制制剂与市售制剂在不同介质中的释放曲线相似性比较见表5。

表5 自制制剂与市售制剂在不同介质中的释放曲线相似性比较

Tab 5 The similarity comparison of release curves between prepared pellets and commercially available pellets in different mediums

溶出介质	制剂类型	累积释放度, %						f_2
		2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	
pH 1.2 盐酸水溶液	自制制剂	35.7	60.7	71.2	78.5	86.8	92.8	77.7
	市售制剂	39.2	62.9	74.1	80.3	89.2	95.3	
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	自制制剂	37.7	61.7	74.2	80.5	88.8	95.0	85.9
	市售制剂	39.2	60.9	72.1	78.3	87.2	93.9	
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	自制制剂	35.0	58.7	72.2	79.5	87.8	93.1	83.5
	市售制剂	33.2	56.9	70.1	77.3	86.2	91.3	
水	自制制剂	30.5	53.7	68.2	76.5	85.8	93.7	84.6
	市售制剂	31.2	54.9	67.1	75.3	84.2	90.3	

由表5可见,在4种释放介质中自制盐酸环苯扎林缓释微丸与市售制剂的 f_2 均大于50,说明自制制剂与市售制剂在4种释放介质中药物释放行为相似。

3 讨论

Surelease®水分散体是卡乐康包衣技术有限公司开发的一个由乙基纤维素、增塑剂和稳定剂构成的完全配方的缓释型水性包衣系统,药物的释放速率可以通过增加或者减少包衣增质量(衣膜厚度)来调节。Surelease®水分散体释药性能不受

外界pH的影响,且能够保证药物释放的可重现性。本研究参照原研制剂的处方采用Surelease®水分散体作为盐酸环苯扎林缓释微丸的缓释包衣材料,并通过Box-Behnken响应面法优化盐酸环苯扎林缓释微丸包衣工艺中参数,最终制备的盐酸环苯扎林缓释微丸胶囊与参比制剂体外释放一致性良好,有望应用于工业化生产。

参考文献

[1] Sharon S, Regina G. Skeletal muscle relaxants[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(2): 207.

[2] Toth PP, Urtis J. Commonly used muscle relaxant therapies for acute low back pain: a review of carisoprodol, cyclobenzaprine hydrochloride, and metaxalone[J]. *Clin Ther*, 2004, 26(9): 1 355.

[3] 胡廷熹. 2000—2005年美国市场最热销的药物[J]. *药学进展*, 2006, 30(10): 473.

[4] Landy S, Altman CA, Xie F. Time to recovery in patients with acute painful musculoskeletal conditions treated with extended-release or immediate-release cyclobenzaprine[J]. *Adv Ther*, 2011, 28(4): 295.

[5] 余凤玮, 龚涛, 刘福. 扎托布洛芬缓释微丸的制备及释放特性[J]. *华西药学杂志*, 2013, 28(1): 32.

[6] 罗军波, 徐雄良, 秦应飞, 等. 艾司奥美拉唑镁肠溶多颗粒释药胶囊的研究[J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(9): 789.

[7] 陈眉眉, 王成润, 金一. 泮托拉唑钠肠溶微丸型片剂的制备[J]. *药学报*, 2011, 46(1): 96.

[8] 鱼江, 封家福, 肖隆祥, 等. 伊拉地平缓释胶囊的制备工艺及体外释药研究[J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(3): 512.

[9] 潘冬梅, 王阿强. 克拉霉素缓释胶囊的制备与体外释放度研究[J]. *中国药房*, 2014, 25(29): 2 747.

[10] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. (2012-11-19) [2016-04-23]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=177>.

[11] 戴领, 申宝德, 吕青远, 等. 基于生物效价-多成分整合的中药固体制剂体外溶出度研究[J]. *中草药*, 2013, 44(19): 2 666.

[12] 程怡, 裘建设, 胡瑞标, 等. f_2 因子法评价头孢克洛干混悬剂溶出曲线的相似性[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(20): 2 437.

(收稿日期: 2016-05-09 修回日期: 2016-06-13)

(编辑: 邹丽娟)