

西尼地平缓释片的处方优化及释药机制研究

王学霞*,刘庆娜,庞淑慧(山东大学第二医院门诊药房,济南 250033)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3565-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.29

摘要 目的:优化西尼地平缓释片处方,研究其释药机制。方法:采用溶剂法制备西尼地平固体分散体,再以羟丙甲纤维素K4M(HPMC K4M)为缓释材料制备西尼地平缓释片。利用单因素法和Box-Behnken响应面法,以2、6、12 h累积释放度的综合评分为指标,筛选西尼地平缓释片处方中HPMC K4M用量、乙基纤维素(EC)用量、乳糖-微晶纤维素(MCC)比例,并进行验证。通过模型拟合的方式考察西尼地平缓释片的释药机制。结果:最优处方为西尼地平固体分散体25%、HPMC K4M 30%、EC 10%、乳糖-MCC(1:1, *m/m*),黏合剂为5%的聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液,润滑剂为0.5%的硬脂酸镁。所制缓释片2、6、12 h时的累积释放度分别为(21.4±3.3)%、(62.9±2.8)%、(85.4±0.5)% (*n*=3),与预期值25%、60%、90%的相对误差分别为14.4%、4.8%、5.1%;释放曲线与一级释药模型拟合度最高,符合non-Fick扩散机制。结论:按优化后的处方成功制得具有缓释作用的西尼地平缓释片。
关键词 西尼地平;缓释片;Box-Behnken响应面法;释药机制

Study on Formulation Optimization and Drug-release Mechanism of Cilnidipine Sustained-release Tablet
WANG Xuexia, LIU Qingna, PANG Shuhui (Dept. of Outpatient Pharmacy, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of Cilnidipine sustained-release tablet, and study its drug-release mechanism. METHODS: Solvent method was adopted to prepare the cilnidipine solid dispersion, then Cilnidipine sustained-release tablet was prepared by using hypromellose K4M (HPMC K4M) as release material. Using comprehensive scores of cumulative release degree in 2, 6, 12 h as indexes, single factor method and Box-Behnken response surface method were used to screen the amounts of HPMC K4M and ethyl cellulose (EC), lactose-microcrystalline cellulose (MCC) ratio in formulation of Cilnidipine sustained-release tablet, and verification test was conducted. The drug-release mechanism of Cilnidipine sustained-release tablet was investigated by model fitting way. RESULTS: The optimal formulation was as follow as 25% of cilnidipine solid dispersion, 30% of HPMC K4M, 10% of EC, lactose-MCC ratio of 1:1 (*m/m*). The adhesive was 5% PVPP ethanol solution and the lubricant was 0.5% magnesium stearate. The cumulative release degrees of prepared sustained-release tablet in 2, 6, 12 h were (21.4±3.3)%, (62.9±2.8)%, (85.4±0.5)% (*n*=3), relative error of which to predicted value 25%, 60%, 90% were 14.4%, 4.8% and 5.1%. Release curve showed the highest fitting degree with the first-order release model, conforming to non-Fick diffusion. CONCLUSIONS: Cilnidipine sustained-release tablet with sustained-release effect is successfully prepared by optimized formulation.
KEYWORDS Cilnidipine; Sustained-release tablet; Box-Behnken response surface method; Drug-release mechanism

[2] Wang X, Lu J, Khaidakov M, et al. Aspirin suppresses cardiac fibroblast proliferation and collagen formation through downregulation of angiotensin type 1 receptor transcription[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 259(3): 346-354.

[3] 安敏,张振玉.阿司匹林对肠上皮细胞的损伤作用及机制[J].*世界华人消化杂志*, 2009, 17(13): 1355-1358.

[4] 程艳丽,林静,刘晋红,等. COX-1、COX-2在小剂量阿司匹林相关性胃黏膜病变中的表达和意义[J].*胃肠病学*, 2012, 17(10): 597-600.

[5] 史亚军,吴品江,许润春,等.黄芩苷磷脂复合物基本性质研究[J].*中草药*, 2012, 43(1): 78-82.

[6] 林密真,张美敬,房盛楠,等.磷脂复合物技术与制剂新技术在中药中联合应用的研究进展[J].*中国药房*, 2016, 27(34): 4861-4867.

[7] 余凤玮,聂绩,袁野.穿心莲内酯磷脂复合物的制备及表征[J].*中国药房*, 2016, 27(10): 1409-1411.

[8] Singh C, Bhatt TD, Gill MS, et al. Novel rifampicin-phospholipid complex for tubercular therapy: synthesis, physicochemical characterization and in-vivo evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2014, 460(1/2): 220-227.

[9] 罗娅君,张琦,李辉容,等.染料木素磷脂复合物的制备及其光谱性质研究[J].*中国药学杂志*, 2010, 45(20): 1562-1566.

[10] Giraud MN, Sanduja SK, Felder TB, et al. Effect of omeprazole on the bioavailability of unmodified and phospholipid-complexed aspirin in rats[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11(5): 899-906.

* 药师。研究方向:药剂学。电话:0531-85875327。E-mail: 811189636@qq.com (收稿日期:2017-02-04 修回日期:2017-04-05)
(编辑:邹丽娟)

钙通道阻滞药是一类应用广泛的降压药物。西尼地平作为新一代的二氢吡啶类钙通道阻滞药,能同时阻滞L型和N型通道,是强效双通道阻滞药^[1]。西尼地平于1995年首先在日本上市,国内现有剂型主要为普通片剂和胶囊剂。但由于西尼地平水溶性差、生物利用度低,严重影响了其临床应用。为了提高西尼地平的水溶性、延长其作用时间,本研究先将西尼地平制成了固体分散体,再将其制备成了西尼地平缓释片,并采用Box-Behnken响应面法优化了其处方,研究了其释药机制。

1 材料

1.1 仪器

LC-10A型高效液相色谱仪、CP114型电子分析天平、DSC-60型自动差示扫描量热(DSC)仪(日本岛津公司);RC-806D型溶出度测定仪(天津市天大天发科技有限公司);ZDY型重型单冲压机(上海制药机修三厂)。

1.2 药品与试剂

西尼地平对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100993-200701,纯度:100%);西尼地平原料药(武汉大华伟业医药化工有限公司,批号:1102856,纯度:99%);羟丙甲纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)均购自上海卡乐康包衣技术有限公司;聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)均购自德国BASF公司;聚山梨酯80(北京益利精细化工有限公司);乳糖(北京凤礼精求商贸有限责任公司);微晶纤维素(MCC,日本旭化成公司);硬脂酸镁(辽宁奥达制药有限公司);甲醇为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 西尼地平的含量测定

2.1.1 色谱条件 采用十八烷基键合硅胶色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液(75:25, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:240 nm;柱温:30℃;进样量:20 μL。

2.1.2 方法学考察 按相关方法进行考察。在“2.1.1”项色谱条件下,西尼地平的出峰时间为7.561 min,与其他杂质分离良好;其峰面积(y)与质量浓度(x)的回归方程为 $y=3\,332.3x-750.49$ ($r=0.999\,1$, $n=5$),线性范围为1.27~7.59 μg/mL;精密度的RSD为1.25% ($n=6$),回收率为98.5%~100.6% ($RSD=1.13\%$, $n=3$),均符合相关规定要求。

2.2 溶出度与释放度的测定

按照2015年版《中国药典》(四部)0931“溶出度与释放度第二法”^[2],以含0.1%聚山梨酯80的pH 6.8磷酸盐缓冲液(PBS)900 mL为溶剂,设转速为75 r/min,温度为(37±0.5)℃。固体分散体分别于5、10、15、30、45、60 min取样10 mL,缓释片分别于1、2、4、6、8、12 h取样10 mL,取样同时补加等温等量溶剂。按“2.1”项下方法测定西尼地平浓度,计算累积溶出度或累积释放度(Q)。

2.3 西尼地平固体分散体的制备与鉴定

2.3.1 制备工艺 参考文献[3]方法,精密称取处方量的

西尼地平原料药和聚山梨酯80于烧杯中,加入30倍体积的无水乙醇使其完全溶解,加入5倍主药量的PVPP作为吸附剂,搅拌均匀后转移至250 mL圆底烧瓶内,蒸发除去溶剂,干燥24 h,粉碎后过100目筛备用。

2.3.2 处方确定 分别考察西尼地平-聚山梨酯80质量比为1:2、1:3、1:4、1:5时对西尼地平固体分散体溶出行为的影响。结果显示,当西尼地平-聚山梨酯80质量比为1:4时,所制西尼地平固体分散体在45 min时的溶出度达85%以上,再增加聚山梨酯80的量对溶出度没有明显影响,因此确定西尼地平-聚山梨酯80的质量比为1:4。不同质量比西尼地平-聚山梨酯80对西尼地平固体分散体溶出曲线的影响见图1。

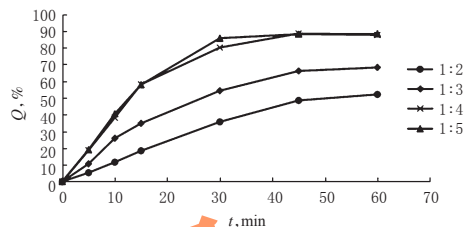


图1 不同质量比西尼地平-聚山梨酯80对西尼地平固体分散体溶出曲线的影响

Fig 1 Effects of chernididine-polysorbate 80 with different mass ratios on dissolution profiles of solid dispersion of cilnidipine

2.3.3 DSC鉴定 分别检测西尼地平、聚山梨酯80和PVPP的混合物、西尼地平固体分散体以及其处方量原辅料的物理混合物的DSC图谱。测试条件:以空铝坩锅为参比物,另一铝坩锅中放入约3 mg样品,升温速率10℃/min,扫描范围20~200℃。结果显示,与西尼地平比较,物理混合物的吸热峰位置未发生明显变化,只是强度减弱,说明在物理混合物中西尼地平与PVPP、聚山梨酯80并未发生本质上的相互作用,西尼地平仍以晶体形式存在;而西尼地平固体分散体在相同位置并没有吸热峰,表明西尼地平在固体分散体中以非结晶或无定形态存在。4种样品的DSC图谱见图2。

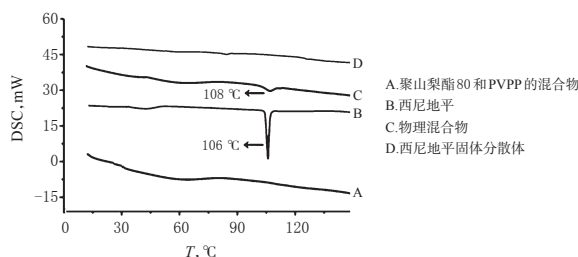


图2 4种样品的DSC图谱

Fig 2 DSC characterization of 4 kinds of samples

2.4 西尼地平缓释片的制备

2.4.1 制备工艺 按处方量称取西尼地平固体分散体、HPMC、EC、乳糖和MCC,以PVP乙醇溶液作为黏合剂,28目制粒,50℃烘干,24目整粒,再加入0.5%的硬脂酸镁,混匀后压片。片剂规格为每片5 mg,片质量为200 mg。

2.4.2 单因素法筛选处方 以缓释片的外观、 Q 为评价指标,采用单因素法分别考察HPMC型号(K4M、K15M、K30M)及其用量(处方量的20%、30%、40%)、EC用量(处方量的5%、10%、15%)、乳糖-MCC比例(4:0、3:1、2:2、1:3、0:4, m/m)以及PVP乙醇溶液浓度(2%、5%、10%)对西尼地平缓释片的影响。结果显示,HPMC的型号对西尼地平缓释片的 Q 影响较小,但当HPMC黏度增大时所制缓释片易糊筛网,且影响黏合剂的加入,因此选择HPMC K4M作为骨架材料。随着黏合剂浓度增加,西尼地平缓释片的释放减缓,但趋势不明显,因此折中考虑选择5%作为黏合剂的浓度。HPMC K4M、EC用量和乳糖-MCC比例对西尼地平缓释片的 Q 有明显影响,采用Box-Behnken响应面法进一步筛选。

2.4.3 Box-Behnken响应面法优化处方 根据“2.4.2”项下结果,以HPMC K4M用量(X_1 ,%)、EC用量(X_2 ,%)和乳糖-MCC的比例(X_3 , m/m)为自变量,以 Q_{2h} 、 Q_{6h} 、 Q_{12h} 的综合评分(Y)为响应值,采用Box-Behnken响应面法优化西尼地平缓释片处方。 $Y=|Q_{2h}-25\%|\times100+|Q_{6h}-60\%|\times100+|Q_{12h}-90\%|\times100^{[1]}$ 。自变量与水平见表1,试验设计与结果见表2。

表1 自变量与水平

Tab 1 Independent variable and levels

水平	自变量		
	X_1 , %	X_2 , %	X_3
-1	20	5	3:1
0	30	10	1:1
1	40	15	1:3

表2 试验设计与结果

Tab 2 Design and results of test

标准顺序	试验顺序	X_1 , %	X_2 , %	X_3	Y
3	1	-1	1	0	41.9
8	2	1	0	1	25.4
15	3	0	0	0	13.0
11	4	0	-1	1	26.4
2	5	1	-1	0	35.9
9	6	0	-1	-1	29.7
12	7	0	1	1	21.9
1	8	-1	-1	0	34.7
10	9	0	1	-1	19.4
14	10	0	0	0	15.4
13	11	0	0	0	13.9
6	12	1	0	-1	47.4
4	13	1	1	0	39.4
16	14	0	0	0	14.2
7	15	-1	0	1	31.1
17	16	0	0	0	13.7
5	17	-1	0	-1	32.4

采用Design-Expert 8.0软件进行分析,对 Y 和 X_1 、 X_2 、 X_3 进行多元线性拟合,拟合方程为 $Y=14.04+X_1-0.51X_2+3.01X_3-0.93X_1X_2+5.18X_1X_3-1.45X_2X_3+16.83X_1^2+7.11X_2^2+3.21X_3^2$ ($R^2=0.9155$, $P=0.0052$)。方差分析结果见表3, X_1 、 X_2 、 X_3 与 Y 的等高线图和响应面图见图3。

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

方差来源	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
模型	1 750.98	9	194.55	8.42	0.005 2
X_1	8.00	1	8.00	0.35	0.574 7
X_2	2.10	1	2.10	0.091	0.771 7
X_3	72.60	1	72.60	3.14	0.119 5
X_1X_2	3.42	1	3.42	0.15	0.711 7
X_1X_3	107.12	1	107.12	4.64	0.068 3
X_2X_3	8.41	1	8.41	0.36	0.565 3
X_1^2	1 192.63	1	1 192.63	51.63	0.000 2
X_2^2	212.55	1	212.55	9.20	0.019 0
X_3^2	43.25	1	43.25	1.87	0.213 5
残差	161.70	7	23.10		
失拟项	158.61	3	52.87	68.39	0.000 7
纯误差	3.09	4	0.77		
总和	1 912.68	16			

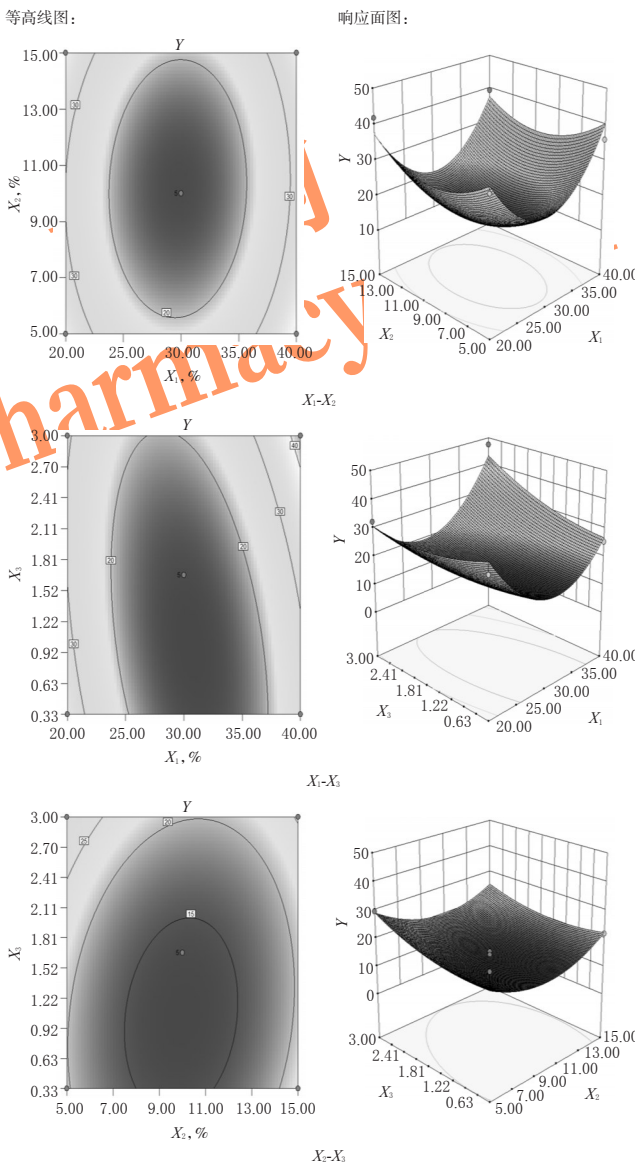


图3 X_1 、 X_2 、 X_3 与 Y 的等高线图和响应面图

Fig 3 Contours and response surface plot of X_1 , X_2 , X_3 and Y

软件显示,最优处方为 X_1 30.49%、 X_2 9.94%、 X_3

0.98:1。为了方便处方设计与实际操作,最终确定西尼地平缓释片的处方为西尼地平固体分散体25%、HPMC K4M 30%、EC 10%,其余用乳糖-MCC(1:1)填充,黏合剂为5%的PVP乙醇溶液,润滑剂为0.5%的硬脂酸镁。

2.4.4 验证试验 按最终处方制备3批西尼地平缓释片,考察其释放曲线。结果显示,3批缓释片的释放曲线较为平行,其中 Q_{2h} 、 Q_{6h} 、 Q_{12h} 分别为 $(21.4 \pm 3.3)\%$ 、 $(62.9 \pm 2.8)\%$ 、 $(85.4 \pm 0.5)\%$ ($n=3$),与预期值25%、60%、90%的相对误差分别为14.4%、4.8%、5.1%,表明实际释放行为与预期释放行为相似。

2.5 释药机制

对西尼地平缓释片的释放数据进行释放模型拟合。结果显示,一级释放模型的 r 最大,表明西尼地平缓释片与一级动力学释放拟合程度最好;根据Ritger-Peppas方程($\ln M_{\infty} = n \ln t + k$)中, n 为0.773 7(介于0.45~0.89), $r=0.991 1$,说明西尼地平缓释片的释放符合non-Fick扩散,即扩散和骨架溶蚀相结合的非扩散机制。西尼地平缓释片的释放模型拟合结果见表4(表中 M_t 表示各时间点的 Q , M_{∞} 表示最大药物释放度)。

表4 西尼地平缓释片的释放模型拟合结果

Tab 4 Release model fitting results of Cilnidipine sustained-release tablet

拟合模型	拟合曲线	
零级释放模型	$M_t/M_{\infty}=0.072 9t+0.095 3$	0.962 2
一级释放模型	$\ln(M_{\infty}-M_t)-\ln M_{\infty}=-0.163 7t+0.009 8$	0.997 1
Higuchi释放模型	$M_t=0.271 2t^{1/2}-0.070 6$	0.983 9
Ritger-Peppas释放模型	$\ln M_{\infty}=0.773 7 \ln t-1.936 9$	0.991 1

3 讨论

固体分散技术是将难溶性药物以分子、微晶、胶体或无定形等状态均匀分散在适宜载体中,形成药物-载体固体分散体系^[4]。固体分散体的分散度大,能促进药物的吸收,是目前提高难溶性药物生物利用度的常用方法^[3-5]。西尼地平是一种难溶性药物,制成的普通片剂溶出度较低、生物利用度差;且作为一种需长期服用的降压药物,患者的依从性差。故笔者以聚山梨酯80为载体、PVPP为吸附剂,采用溶剂法首先制备西尼地平固体分散体,使药物高度分散在亲水性载体中,改变其溶解特性,显著提高了药物的溶出度和生物利用度;继而制备西尼地平缓释片,使其释药平稳,可改善患者依从性。

经查阅相关文献,已有采用正交设计法优化西尼地平缓释片的处方研究^[6]。但响应面法成为制剂优化工艺和处方筛选的新型工具^[7-9],与常用的正交设计和均匀设计法相比,具有试验次数少、精度高等优点。本文采用Box-Behnken响应面法优化西尼地平缓释片处方,高效精准地确定了各关键辅料用量,得到释药行为满足预期标准的制剂。

缓释制剂常用的释放机制拟合模型包括零级释放模型、一级释放模型、Higuchi释放模型等^[10]。本研究在上述几个模型拟合的基础上,还选择了Ritger-Peppas模

型对释药机制作进一步考察^[11]。Ritger-Peppas是将药物释放的扩散项与溶蚀项二者相结合而提出的释药机制模型,其方程 $\ln M_{\infty} = n \ln t + k$ 中的 n 值用以评价药物的释放特征^[12]:当 $n \leq 0.45$ 时,药物释放主要为Fick扩散;当 $0.45 < n < 0.89$ 时,药物释放为扩散和骨架溶蚀结合的非扩散机制;当 $n \geq 0.89$ 时,药物的释放机制为骨架溶蚀作用。本研究采用HPMC K4M作为主要骨架材料,并以EC作为阻滞剂,二者结合形成复合型的骨架材料,共同控制药物的释放。所制备的西尼地平缓释片经过各释放模型的拟合,初步判定为一级动力学释放,药物以扩散和骨架溶蚀相结合的双重机制进行释放。

参考文献

[1] 孔群钰,余金明,胡大一,等.西尼地平和氨氯地平降压疗效与安全性的荟萃分析[J].中华高血压杂志,2012,20(9):867-871.

[2] 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,2015:121-124.

[3] 靖博宇,王志远,李燕,等.非洛地平固体分散体的制备和体外溶出度考察[J].沈阳药科大学学报,2010,27(3):185-190.

[4] 王美荣,王利珍,林建英.坎地沙坦固体分散体的制备及溶出度、稳定性研究[J].中国现代应用药学,2011,28(7):654-658.

[5] 胡蓉,陈双喜,钟海军,等.艾地苯醌固体分散体的制备及体外溶出度研究[J].中国药房,2015,26(34):4831-4833.

[6] 侯文.西尼地平缓释片的制备工艺研究及质量评价[D].合肥:安徽中医药大学,2013.

[7] Prakash Maran J, Manikandan S, Thirugnanasambandham K, et al. Box-Behnken design based statistical modeling for ultrasound-assisted extraction of corn silk polysaccharide[J]. Carbohydr Polym, 2013, 92(1):604-611.

[8] 马银玲,赵峰,庞国勋,等. Box-Behnken法优化盐酸氨氯索夹心渗透泵片的处方[J].中国药学杂志,2016,51(12):1006-1013.

[9] 伏东宁,李祥永,常志惠,等. Box-Behnken效应面法优化黄芩素纳米胶束制备工艺研究[J].南京中医药大学学报,2016,32(5):491-494.

[10] 林巧平,桂彬,谈颖,等.盐酸二甲双胍1000 mg缓释片制备及其体外释药机制考察[J].中国药房,2013,24(13):1191-1193.

[11] 胡瑾,郭红,王成港,等.载盐酸普萘洛尔的SWELSTAR-(TM) MX-1骨架片及羟丙甲纤维素骨架片体外释药的比较[J].中国医药工业杂志,2013,44(3):249-253.

[12] Ritger RL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release II: fickian and anomalous release from swellable devices[J]. J Controlled Release, 1987, 5(1):37-42.

(收稿日期:2016-11-27 修回日期:2017-02-06)

(编辑:邹丽娟)