

6种骨架材料对维拉帕米的缓释效果研究

王秀丽*,袁瑞娟,高叶丽,徐焕焕,党晓芳,王玉蓉[#](北京中医药大学中药学院,北京 100102)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3481-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.08

摘要 目的:为维拉帕米选择不同的骨架材料制备缓释片提供参考。方法:分别以羟丙基甲基纤维素K100M、海藻酸钠420、乙基纤维素M70、复配辅料聚醋酸乙烯酯/聚乙烯吡咯烷酮混合物、硬脂酸、氢化蓖麻油为骨架材料,按《中国药典》盐酸维拉帕米缓释片项下对累积释放度的相应要求确定上述6种缓释骨架材料对应的载药量,制备盐酸维拉帕米缓释片;以蒸馏水为介质,桨法释放,紫外分光光度法在229 nm波长处测定6种缓释片12 h内的累积释放度。结果:6种缓释片的载药量分别为50%、50%、25%、50%、18%、37.5%,12 h的累积释放度分别为81.3%、89.3%、82.7%、88.1%、92.8%、83.5%。结论:6种骨架材料均有缓释作用,综合载药量和累积释放度考虑,海藻酸钠420作为维拉帕米的缓释骨架材料效果更为理想。

关键词 维拉帕米;缓释制剂;亲水凝胶骨架;不溶性骨架;溶蚀性骨架

Study on 6 Kinds of Framework Materials on Sustained-release Effects of Verapamil

WANG Xiu-li, YUAN Rui-juan, GAO Ye-li, XU Huan-huan, DANG Xiao-fang, WANG Yu-rong (School of TCM, Beijing University of TCM, Beijing 100102, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the selection of different framework materials in the preparation of verapamil sustained-released tablet. METHODS: HPMC K100M, sodium alginate 420, ethyl cellulose M70, compound excipients polyvinyl acetate/polvidone mixture, stearic acid and hydrogenated castor oil as framework material, the drug-loading amount of above 6 kinds of sustained-release framework material were determined according to the requirements of accumulative release of Verapamil hydrochloride sustained-release tablet stated in *Chinese Pharmacopeia*. The verapamil was released by paddle method using distilled water as medium. Accumulative release rate of 6 kinds of sustained-release tablets were determined by UV spectrophotometry in 229 nm within 12 h. RESULTS: The drug-loading amount of 6 kinds of sustained-release tablets were 50%, 50%, 25%, 50%, 18% and 37.5%, respectively; accumulative release rate at 12 h of them were 81.3%, 89.3%, 82.7%, 88.1%, 92.8% and 83.5%, respectively. CONCLUSIONS: 6 kinds of framework material all show the property of sustained-release effects. Sodium alginate 420 is the best for verapamil as framework material according to drug-loading amount and accumulative release rate.

KEYWORDS Verapamil; Sustained-release preparation; Hydrophilic gel framework; Insoluble framework; Erodible framework

与传统多剂量给药的常释制剂的临床疗效相比,口服缓释制剂能够提供更好的药物疗效并降低副作用,提高患者的用药依从性;同时,口服缓释制剂开发周期短、技术含量高、经济风险小且回报丰厚,能为制药企业提供控制其产品生命周期的机会,是制剂开发中比较活跃的领域^[1]。

缓释制剂对药物释放速率、释放时间以及释放部位的控制,在很大程度上依赖于骨架材料的合理选择和应用。常见的缓释骨架材料有亲水凝胶骨架材料、溶蚀性骨架材料、不溶性骨架材料和混合骨架材料等。本文以水溶性药物盐酸维拉帕米为模型药物,分别选择亲水凝胶骨架羟丙基甲基纤维素(HPMC)K100M和海藻酸钠(NaAlg)420、不溶性骨架乙基纤维素(EC)M70和复配辅料聚醋酸乙烯酯/聚乙烯吡咯烷酮混合物(Kollidon SR)、溶蚀性骨架硬脂酸(SARg)和氢化蓖麻油(COH)作为骨架材料,经过一系列单因素筛选试验,确定其用量后并优化处方工艺,比较不同骨架材料对维拉帕米的缓释效果。

* 副研究员,博士。研究方向:中药复方新型给药系统。电话:010-84738657。E-mail:lnwangxiuli@163.com

通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:中药复方新型给药系统。电话:020-84738657

1 材料

1.1 仪器

BS124S型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);DHG-9070A电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);ZP10型压片机(上海信源制药设备公司);ZRS-8G智能释放实验仪(天大天发科技有限公司);WFZ UV-280H型紫外-可见分光光度计[尤尼柯(上海)仪器有限公司];Millex-GP一次性针头式过滤器(美国Millipore公司,规格:0.45 μm)。

1.2 药品与试剂

维拉帕米对照品(中国食品药品检定研究院,批号:20101115,纯度:99%);HPMC K100M(批号:P110711346)、微晶纤维素101(批号:P110821425)均购自上海昌为医药辅料技术有限公司;NaAlg 420(批号:A110925413)、盐酸维拉帕米(批号:A 114110706)均购自北京世纪博康医药科技有限公司;EC M70(国药集团化学试剂有限公司,批号:F20070130);Kollidon SR(批号:07483256P0)、COH(批号:CG01280001)、SARg(批号:CG10070082)均购自巴斯夫(中国)有限公司;水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 盐酸维拉帕米缓释片的释放度测定

2.1.1 对照品溶液的制备。精密称取120℃干燥至恒重的维拉帕米对照品6.25 mg,置于25 ml量瓶中,加去离子水溶解摇匀,制成每1 ml中含0.25 mg的对照品溶液。

2.1.2 检测波长的确定。经过紫外光谱扫描,确定盐酸维拉帕米在229 nm波长处有最大吸收,而试验中涉及到的所有辅料在229 nm均无吸收,故确定229 nm为检测波长。

2.1.3 标准曲线的绘制。精密称取干燥至恒重的盐酸维拉帕米对照品12.0 mg,置于100 ml量瓶中,加去离子水溶解并定容,制得贮备液。精密吸取贮备液1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 ml,分别置于10 ml量瓶中,用去离子水稀释至刻度,取溶液3 ml于比色皿中,在229 nm波长处测定吸光度(A)。以A与对应的质量浓度(c)进行线性回归分析,得标准曲线方程为: $c=33.34A+0.008$ ($r=0.9997$)。结果表明,盐酸维拉帕米的检测质量浓度的线性范围为0.012~0.06 mg/ml。

2.1.4 精密度试验。制备维拉帕米对照品溶液6份,在229 nm波长处测定其吸收度,计算维拉帕米含量。结果RSD为1.57%($n=6$),表明精密度良好。

2.1.5 回收率试验。精密称取盐酸维拉帕米6份,分别为1.446、1.339、1.365、1.426、1.398、1.394 mg,置于10 ml量瓶中,分别精密加入1.250 mg维拉帕米对照品,加入纯水,超声溶解,定容,测定吸光度。计算得平均回收率为97.00%,RSD为1.23%($n=6$)。

2.1.6 释放度的测定。取缓释片,按2010年版《中国药典》释放度测定法(附录XD第一法),采用溶出度测定法(附录XC第二法)的装置测定。释放介质为蒸馏水900 ml,温度为(37±0.5)℃,转速为50 r/min,在2、6、12 h分别取溶液5 ml(同时补加等量介质);精密量取释放液1 ml至10 ml量瓶中,加去离子水定容至刻度,经0.8 μm微孔滤膜滤过;取续滤液3 ml于比色皿中,在229 nm波长处测定吸光度,根据标准曲线计算缓释片的累积释放度。

2.2 盐酸维拉帕米缓释片的制备

经过系列单因素筛选试验,分别确定了6种骨架缓释片的优化处方工艺,片质量均为240 mg,且均符合2010年版《中国药典》盐酸维拉帕米缓释片项下累积释放度要求^[2]。其中,HPMC K100M骨架缓释片、NaAlg 420骨架缓释片、COH骨架缓释片、Kollidon SR骨架缓释片采用湿法制粒压片工艺;EC M70骨架缓释片、SARg骨架缓释片采用全粉末直压工艺。其载药量分别为50%、50%、37.5%、50%、25%、18%。

2.2.1 HPMC K100M骨架缓释片处方。120 g盐酸维拉帕米,100.8 g HPMC K100M,7.2 g EC M70,7.2 g微粉硅胶,4.8 g硬脂酸镁,适量PVP-乙醇(5:95)溶液。

2.2.2 NaAlg 420骨架缓释片处方。120 g盐酸维拉帕米,73.2 g NaAlg 420,42 g EC M70,4.8 g微粉硅胶,适量PVP-乙醇(5:95)溶液。

2.2.3 COH骨架缓释片处方。90 g盐酸维拉帕米,90 g COH,48 g微晶纤维素,4.8 g微粉硅胶,7.2 g硬脂酸镁,适量95%乙醇溶液。

2.2.4 Kollidon SR骨架缓释片处方。120 g盐酸维拉帕米、60 g Kollidon SR,60 g HPMC K100M,适量95%乙醇溶液。

2.2.5 EC M70骨架缓释片处方。60 g盐酸维拉帕米,168 g EC M70,7.2 g硬脂酸镁,4.8 g微粉硅胶。

2.2.6 SARg骨架缓释片处方。43.2 g盐酸维拉帕米,129.6 g SARg,36 g微晶纤维素,31.2 g微粉硅胶。

2.2.7 湿法制粒压片工艺。按照处方用量精密称取盐酸维拉帕米以及各种辅料,通过等量递增法在研钵中混合均匀。加入润湿剂制备软材,20目筛制粒,颗粒于烘箱(80℃)烘干,18目筛整粒。整粒后加入助流剂微粉硅胶和润滑剂硬脂酸镁,混合均匀,压片。

2.2.8 全粉末直压工艺。按照处方用量精密称取盐酸维拉帕米以及各种辅料,通过等量递增法在研钵中混合均匀,过80目筛,总混物压片。

2.3 体外释放行为

6种骨架材料均对盐酸维拉帕米有缓释作用,盐酸维拉帕米释放度符合2010年版《中国药典》盐酸维拉帕米缓释片项下要求,2 h累积释放20%~45%、6 h累积释放45%~70%、12 h累积释放>70%。HPMC K100M、NaAlg 420、EC M70、Kollidon SR、COH、SARg骨架缓释片12 h的累积释放度分别为81.3%、89.3%、82.7%、88.1%、92.8%、83.5%,释放曲线见图1。

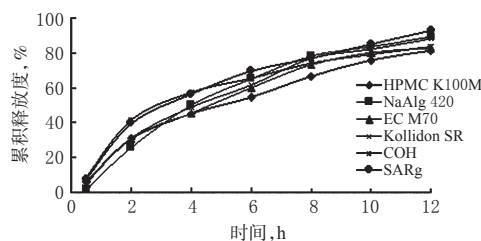


图1 6种骨架材料制备盐酸维拉帕米缓释片的释放曲线
Fig 1 Release curves of Verapamil hydrochloride sustained-release tablet prepared by 6 kinds of framework material

3 讨论

3.1 制备方法

关于制备方法,文中HPMC K100M、NaAlg 420、Kollidon SR和COH骨架缓释片选择湿法制粒压片方法,而EC M70与SARg骨架缓释片选择全粉末直压方法。其中EC M70、COH和SARg 3种骨架缓释片的制备方法与其常用方法相比有所创新。EC M70骨架缓释片,通常是以乙醇作为润湿剂进行湿法制粒,但试验中发现,因EC M70溶于乙醇,湿法制粒不易控制乙醇用量,诱发EC M70自身黏性后不利于制粒;尝试EC M70外加,因分层现象较为明显而不适合大量生产。考虑到EC M70自身流动性好,所以本文选择全粉末直压工艺制备EC M70骨架缓释片。

COH和SARg作为蜡质溶蚀性骨架,常用制备技术有溶剂蒸发法、熔融法、高温制粒法3种^[3],均需加热,给大量生产增加了麻烦。笔者以常规湿法制粒、干法制粒及全粉末直压工艺进行尝试,合适的处方条件下均可以实现片剂压制,但COH自身流动性和可压性均不好,全粉末直压工艺的条件不适合大量生产,故而选择湿法制粒压片制备COH骨架缓释片。SARg在降低主药含量(18%)、增加助流剂的前提下,可以实现较为理想的全粉末直压工艺,故而选择全粉末直压工艺制备SARg骨架缓释片。

而关于Kollidon SR,虽然其休止角小于30°,具有显著的流动性,也可以增加片剂其他添加组分的流动性,但预试验中

单纯的 Kollidon SR 骨架按照其产品说明的指导有效用量 40%~55% 作为可溶性主药的骨架,并没有实现有效缓释,故而选择以湿法制粒的形式与 HPMC K100M 混合制备骨架。

3.2 主药与骨架用量

从制备方法的角度出发,全粉末直压工艺要满足粉末流动性要求,所以主药含量受到限制,仅 20% 左右;而湿法制粒载药量较大,主药含量达 50% 及以上。HPMC K100M 和 COH 用量 30%~40% 即可达到较好的缓释效果;NaAlg 420 和 Kollidon SR 则无法单独实现缓释,需与 EC M70 或 HPMC K100M 配伍应用。

3.3 释放原理及药物释放

HPMC K100M 和 NaAlg 420 属于亲水凝胶骨架,其缓释片释药过程大致包括 3 个阶段:(1)亲水凝胶骨架片遇消化液表面润湿形成凝胶层,表面药物向凝胶层扩散;(2)凝胶层继续水化,骨架溶胀,凝胶层增厚,延缓药物释放;(3)骨架溶蚀,水分向片芯渗透至骨架完全溶蚀,药物释放。亲水凝胶骨架缓释片的释药行为与亲水凝胶骨架的相转变、凝胶层形成、结构区域及其前沿移动密切相关^[4]。HPMC K100M 相对 NaAlg 420 而言,溶蚀现象不明显,12 h 后仍可保持水化骨架,而 NaAlg 420 则溶蚀较为明显,骨架溶胀与溶蚀并存,骨架逐渐缩小、破碎。可见,HPMC K100M 骨架缓释片到达结肠段时,容易出现片芯尚未水化形成凝胶的现象,从而很难完全释放药物。本文中 HPMC K100M 骨架缓释片的 12 h 累积释放度为 81.3%,而溶蚀现象较为明显的 NaAlg 420 骨架片 12 h 累积释放度为 89.3%。

EC M70 作为不溶性骨架,自身骨架形态不变,随着致孔剂的溶解形成大量毛细孔道,逐渐释放药物。致孔剂的溶出速度直接影响药物的释放,对于水溶性药物,药物自身也起着致孔剂的作用。因为骨架形态始终不变,当周边的药物释放后,片剂内部的药物溶出经过的通道越来越长,不利于释放,所以后期药物释放速率降低,并且 12 h 累积释放度也受到影响,为 82.7%。

Kollidon SR 是复合辅料,是由 80% 聚醋酸乙烯酯与 20% 聚乙烯吡咯烷酮 Kollidon 30 喷干形成的混合物(约 0.8% 的十二烷基硫酸钠与 0.6% 的轻质无水硅酸作为稳定剂使混合物分布均匀)。其中水溶性聚乙烯吡咯烷酮遇水形成孔道,使药物从孔道中缓慢向外扩散、释放。按照其说明书介绍,药物的溶出与 pH、压缩力和片硬度无关,释放速度易于调节,对于可溶性、易溶性药物,40%~55% 的 Kollidon SR 可以有效实现缓释。但在本文的试验中,Kollidon SR 没有实现控释效果,在添加了一定比例的 HPMC K100M 后,才制备出符合 2010 年版《中国药典》盐酸维拉帕米缓释片项下要求的骨架片。

COH 与 SARg 骨架片属于蜡质溶蚀性骨架,不会形成水化层阻碍药物释放,而且骨架会随着时间推移而体积减小,有利于药物的后续释放,所以与亲水凝胶骨架和不溶性骨架相比,释放速率相对要快些,释放药物要更加彻底。在预试验中,采用全粉末直接压片的方法制备的 COH 与 SARg 骨架缓释片释放曲线非常接近,但因为 COH 骨架缓释片的全粉末直压工艺不适合大量生产,所以文中选用了湿法制粒压片工艺。

3.4 不同缓释骨架的比较分析

从释放曲线来看,SARg 骨架的效果最为理想,但其载药量也是最低的,仅为 18%。综合载药量、累积释放度等因素,NaAlg 420 作为骨架的缓释片缓释效果最为理想,载药量高达 50%,累积释放度为 89.3%;其次为 HPMC K100M,载药量为 50%,累积释放度为 81.3%。

本文选择水溶性模型药物考察不同骨架材料的缓释效果。药物溶解度是制备缓释片时应最先考虑的因素,设计水溶性药物的缓释片时,要解决的主要问题是避免突释,获得平稳的血药浓度。文中 6 种骨架材料 2 h 的累积释放度为 25.8%~41.6%,均有效避免了突释。其中亲水凝胶 HPMC K100M 和 NaAlg 420 骨架因表层形成水化凝胶层,避免突释的效果比较明显,文中处方工艺条件下 2 h 的累积释放度分别为 25.8% 和 31.1%,这与不同骨架的释药机制相关。

相比较而言,亲水性骨架片是最常用的口服缓释系统,因为对很多药物而言,将其制备成亲水性骨架片都能获得所期望的释放曲线、配方的粗放性、成本效益较优的制备方法和众多聚合物的法规许可性。本文对比了不同类型的骨架材料,也探索了部分材料的非常规制备方法,认为亲水凝胶骨架片虽然具备上述优点,但药物残留于骨架中无法释放的比例相对要高些。

3.5 其他

COH 与 SARg 作为蜡质溶蚀骨架,除常规的溶剂蒸发法、熔融法、高温制粒法 3 种需加热的制备方法之外,本文证明其亦适用于湿法制粒压片工艺和全粉末直压工艺,但不同制备方法的释放曲线会有所变化。Kollidon SR 对于水溶性盐酸维拉帕米的缓释效果不佳,需要添加 HPMC K100M 来实现缓释。无论内加还是外加,EC M70 均不适合于湿法制粒,可以考虑干法制粒或全粉末直压工艺。

我国缓释控释制剂的开发研究起步于 80 年代中后期,近十年发展比较迅速,而新辅料的研究和应用,在促进缓释控释剂的发展中起着举足轻重的作用。考虑缓释剂生产的可操作性,成熟的工艺应具有良好的重现性、稳定性和质量均一性,应以严格的经过验证的操作规程及中控手段来实现而不是强调操作技巧来控制。本文在考察各缓释骨架片的处方工艺过程中,均充分考虑到其放大生产的可行性,为水溶性药物选择不同的骨架材料制备缓释片提供了一定的参考,有助于合理设计和预测骨架系统中水溶性药物的释放速度,使其最终达到临床需要的体外释药行为。

参考文献

- [1] 王玉鹏,赵丽华,胡容峰.缓释骨架材料在药物制剂中的应用[J].中国药房,2007,18(25):1987.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010 年版.北京:中国医药科技出版社,2010:780.
- [3] 方平飞,赵绪元,李焕德,等.时间因素对蜡质骨架型缓释片释放度的影响研究[J].中南药学,2004,2(1):23.
- [4] 王博,张来华,李苑新,朱盛山.亲水凝胶骨架缓释片释药机制评价方法的研究进展[J].中国医药工业杂志,2009,40(10):782.

(收稿日期:2013-11-11 修回日期:2014-01-06)