

水溶性药物羟丙基甲基纤维素骨架缓释片的制备规律探讨

王秀丽¹, 刘晓涵², 张园园¹, 赵保胜^{3*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 广东药学院, 广州 510006;
3. 北京中医药大学科研实验中心, 北京 100029)

[摘要] **目的:**探索羟丙基甲基纤维素(HPMC)作为水溶性药物的缓释骨架时,各处方因素对药物释放的影响。**方法:**以紫外分光光度法为检测方法、以累积释放度为检测指标,通过单因素实验,考察各处方因素对 4 种水溶性药物的 HPMC 骨架缓释片的药物释放的影响。**结果:**药物的溶解度、HPMC 用量对药物释放的影响最为明显,其次是 HPMC 黏度;实验所选的填充剂种类和片剂硬度对药物释放的影响相对较小;阻滞剂用量、润滑剂(助流剂)种类、片剂表面积大小等因素的影响可以忽略。**结论:**研究结果有一定的规律,为水溶性药物 HPMC 骨架缓释片的研制提供一定的参考。

[关键词] 羟丙基甲基纤维素; 水溶性药物; 缓释片

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0072-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120921.1554.002.html>

[网络出版时间] 2012-09-26 15:54

Preparing Regularity Study of Water Soluble Retard Tablets with Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix

WANG Xiu-li¹, LIU Xiao-han², ZHANG Yuan-yuan¹, ZHAO Bao-sheng^{3*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;
2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
3. Center of Scientific Experiment, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the influence of prescription factors on the release of water-soluble retard tablets with hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) matrix. **Method:** In the single factor experiments, the cumulative release rate was detected by UV spectrophotometry to analyze the effects of various formulation factors to the release of four water-soluble retard tablets with HPMC matrix. **Result:** The amount of HPMC in the drug is the most important factor to influence the drug solubility; the second important influencing factor is viscosity of HPMC, but the influence of bulking agent type and tablet hardness were weak. The influence of the block agent amount, the lubricant type or tablet surface area and size can be neglected. **Conclusion:** This article summarizes the law of retard tablets and provides a reference for the research of water-soluble retard tablets with HPMC matrix.

[Key words] HPMC; water-soluble drugs; sustained release tablets

[收稿日期] 20120315(004)

[基金项目] 北京中医药大学自主选题项目(2010ZYBZZ-JS083)

[第一作者] 王秀丽, 博士, 副研究员, 从事中药复方新型给药系统研究, Tel: 010-84738658, E-mail: lwwangxiuli@163.com

[通讯作者] *赵保胜, 博士, 副研究员, 从事中药药效与物质基础研究, Tel: 010-64286291, E-mail: zhaobs1973@163.com

羟丙基甲基纤维素(HPMC)缓释骨架片是目前应用最广泛的缓释制剂^[1-2]。影响药物释放的处方因素主要有药物的性质、载药量、HPMC 的量、HPMC 的黏度以及填充剂的性质和用量;非处方因素主要有制备工艺、释放介质的性质、药物溶出仪的转速等。其中,药物的溶解度是制备缓释片时应最先考虑的因素,一般根据溶解度的差异将药物分为水溶性和水难溶性两种^[3]。溶解性的不同,造成药

物从骨架片扩散到介质中的驱动力不同,扩散机制不同^[4]。本实验研究以水溶性药物为例,选择极易溶、易溶、可溶等不同溶解程度的奥沙西罗、盐酸二甲双胍、茶碱、琥珀酸美托洛尔 4 种水溶性药物为模型药物,探讨在以 HPMC 为骨架的水溶性药物缓释片中,各处方因素对药物释放的影响规律,以期水溶性药物 HPMC 骨架缓释片的研制提供一定的参考。

1 材料

1.1 药物与试剂 HPMC(上海卡乐康包衣技术有限公司),乙基纤维素(上海卡乐康包衣技术有限公司),微晶纤维素 101(上海昌为医药辅料技术有限公司),硬脂酸镁(上海昌为医药辅料技术有限公司),微粉硅胶(上海昌为医药辅料技术有限公司),奥沙西罗、盐酸二甲双胍、茶碱、琥珀酸美托洛尔(北京世纪博康医药科技有限公司)。

1.2 仪器 BS124S 型 Sartorius 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),DHG-9070A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司),信源 ZP10 型压片机(上海信源制药设备公司),HC-97 片剂硬度检测仪(德国 kraemer-ELEKTRONIK 公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(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]。

2 方法与结果

2.1 缓释片的制备 将原料和各个辅料均过 100 目筛,称取药物及填充剂,混合均匀,加入 5% PVP 的 95% 乙醇溶液,制软材,湿法颗粒,于 50 °C 干燥,24 目整粒,加入润滑剂(助流剂),混匀,压片。

2.2 药物体外释放度测定^[5] 照上述缓释片的制备方法中湿法制粒工艺制备缓释片。用体外释放度测定方法(浆法):50 r·min⁻¹,温度(37 ± 0.5) °C,释放介质为水溶液 900 mL,于 1,2,4,6,8,10,12 h 取样 5 mL,0.45 μm 微孔滤膜滤过,并即时补充新鲜介质 5 mL,取续滤液,用紫外分光光度法测定。奥沙西罗、盐酸二甲双胍、茶碱、琥珀酸美托洛尔检测波长分别为 210,233,272,274 nm,标准曲线分别为 $A = 0.02982C + 0.012900$ (5 ~ 30 mg·L⁻¹), $A = 0.080C - 0.001$ (1.008 ~ 10.08 mg·L⁻¹), $A = 0.0564C + 0.0112$ (1 ~ 16 mg·L⁻¹), $A = 0.00415C + 0.0136$ (50 ~ 250 mg·L⁻¹), r 分别为 0.9997, 0.9995, 0.9998, 0.9996。上述各检测方法的日内 RSD ($n = 5$)、日间 RSD ($n = 5$)、平均回收率和 RSD ($n = 9$) 均符合要求。

2.3 影响药物释放因素的考察 以 4 种水溶性药物为模型药物,探讨 HPMC 的黏度、HPMC 的用量、填充剂种类、硬度等处方因素对水溶性药物的 HPMC 骨架缓释片释放的影响规律。

2.3.1 HPMC 黏度对释放度的影响 在其他条件相同情况下,取 3 种不同黏度的 HPMC (K4M, K15M, K100M),按照 2.1 中制备方法压片,按照 2.2 中测定方法测定释放度,结果见表 1。

表 1 HPMC 不同黏度对累积释放度影响的考察

HPMC 型号	取样时间/h	累积释放度/%			
		奥沙西罗	盐酸二甲双胍	茶碱	琥珀酸美托洛尔
HPMC K4M	1	36.1	33.2	11.8	21.6
	2	51.8	50.1	21.8	31.1
	4	64.2	71.2	40.1	52.1
	6	75.8	82.7	53.4	63.1
	8	84.3	89.8	63.9	72.5
	10	87.8	94.2	78.2	79.3
HPMC K15M	12	90.3	94.8	82.1	86.4
	1	35.6	32.1	10.5	19.5
	2	49.5	48.8	20.2	28.2
	4	63.7	68.2	38.4	49.4
	6	73.9	80.8	49.7	62.2
	8	83.5	89.7	62.2	71.6
HPMC K100M	10	84.8	93.4	76.9	78.3
	12	88.2	94.6	83.0	85.6
	1	32.3	30.3	9.7	18.8
	2	46.2	45.4	19.6	27.4
	4	60.5	64.8	34.7	48.0
	6	70.8	77.8	44.6	61.7
	8	80.6	88.2	59.1	69.3
	10	83.4	91.3	75.4	77.5
	12	86.9	94.2	80.8	84.5

2.3.2 HPMC 用量对释放度的影响 在其他条件相同情况下,取 HPMC K100M 4 种不同用量(20%, 30%, 40%, 48%),按照 2.1 中制备方法压片,按照 2.2 中测定方法测定释放度,结果见表 2。

2.3.3 填充剂种类对释放度的影响 在其他条件相同情况下,取 3 种不同种类的填充剂(乳糖、淀粉、微晶纤维素),按照 2.1 中制备方法压片,按照 2.2 中测定方法测定释放度,结果见表 3。

2.3.4 片剂硬度对释放度的影响 在其他条件相同情况下,压制 3 种不同硬度范围的缓释片(4 ~ 7,

表 2 HPMC 用量对累积释放大影响的考察

HPMC 用量 /%	取样时间 /h	累积释放大度/%			
		奥沙 西罗	盐酸二 甲双胍	茶碱	琥珀酸 美托洛尔
20	1	36.2	36.1	13.5	23.1
	2	61.4	60.4	25.4	37.4
	4	75.2	81.2	48.3	64.6
	6	81.3	90.5	61.2	76.5
	8	85.2	94.9	73.1	82.1
	10	87.7	95.2	80.3	86.5
30	1	32.1	32.1	12.1	20.7
	2	49.7	48.6	22.5	31.3
	4	67.7	71.1	38.7	51.9
	6	77.1	82.9	49.9	65.1
	8	84.2	90.8	63.9	72.4
	10	86.2	93.9	77.3	80.7
40	1	32.3	30.3	9.7	18.8
	2	46.2	45.4	19.6	27.4
	4	60.5	64.8	34.7	48
	6	70.8	77.8	44.6	61.7
	8	80.6	88.2	59.1	69.3
	10	83.4	91.3	75.4	77.5
48	1	31.4	28.9	8.5	18.1
	2	43.4	42.4	18.4	27.1
	4	55.8	61.2	31.1	46.1
	6	67.7	76.2	42.2	58.9
	8	75	85.2	57.4	66.9
	10	80.2	92.1	72.4	76.1
	12	86.1	94.1	80.1	82.8

表 3 填充剂种类对累积释放大影响的考察

填充剂种类	取样时间 /h	累积释放大度/%			
		奥沙 西罗	盐酸二 甲双胍	茶碱	琥珀酸 美托洛尔
乳糖	1	32.9	31.6	10.1	20.1
	2	46.3	46.8	20.3	28.9
	4	61.8	66.9	35.5	50.3
	6	72.9	79.5	47.2	63.9
	8	81.5	88.6	62.3	70.5
	10	84.8	93.2	76.8	78.9
淀粉	1	31.1	30.6	8.2	18.3
	2	45.7	45.2	18.0	27.1
	4	59.2	65.2	32.2	47.5
	6	70.7	78.1	42.1	60.2
	8	79.8	87.6	58.7	68.5
	10	83.1	91.4	75.9	76.2
微晶纤维素	1	32.3	30.3	9.7	18.8
	2	46.2	45.4	19.6	27.4
	4	60.5	64.8	34.7	48.0
	6	70.8	77.8	44.6	61.7
	8	80.6	88.2	59.1	69.3
	10	83.4	91.3	75.4	77.5
	12	86.3	93.8	79.2	83.7
	1	32.3	30.3	9.7	18.8
	2	46.2	45.4	19.6	27.4
	4	60.5	64.8	34.7	48.0
	6	70.8	77.8	44.6	61.7
	8	80.6	88.2	59.1	69.3
	10	83.4	91.3	75.4	77.5
	12	86.9	94.2	80.8	85.1

容易被溶蚀,从而使溶胶层变薄,释药速度加快^[7]。

由表 2 可知,随 HPMC 用量的增加,凝胶层厚度增加,释药速率减慢。当 HPMC 用量低于 30 % 时,释药速率过快,缓释效果不明显;当 HPMC 用量高于 40 % 时,释药速率随着 HPMC 用量增加而降低的程度减小。首先,从总体来讲,释药速率随着 HPMC 用量增加而降低,因为随着 HPMC 用量增加,表面单位面积 HPMC 用量大,使片剂水化速率加快,可迅速膨胀形成凝胶层,阻滞药物释放^[8];同时因为 HPMC 用量增加,凝胶层增厚且强度增大,药物透过凝胶层扩散速度和骨架溶蚀速率均减慢,使药物释放速率减慢^[9]。其次,当 HPMC 用量低于一定值时,释药速率过快,缓释效果不明显;而 HPMC 用量达到缓释作用的用量后(本实验显示,对于水溶性药物 HPMC 用量达到 40% 时),HPMC 用量增加对释药速度的影响力降低。这是由于水溶性药物扩散性强,由于开始时释放面积大,存在前期释放较快的现象,而当 HPMC 用量低于一定值时,无法形

7 ~ 10, 10 ~ 13 kg),按照 2.1 中制备方法压片,按照 2.2 中测定方法测定释放大,结果见表 4。

3 讨论

对于 4 种水溶性模型药物的释放大而言,药物的溶解度、HPMC 用量的影响最为明显;HPMC 黏度的影响也较为明显。实验所选的填充剂种类和片剂硬度的影响相对较小。

由表 1 可知,随着 HPMC 黏度的增大释放大速度减慢。HPMC 的水化速度与 HPMC 的黏度有关^[6],HPMC 黏度越大,水化速度越快,凝胶层的形成越易、强度越大,同样的搅拌力对骨架溶蚀起的作用不大,控释效果越好;HPMC 黏度越小,形成凝胶层分子链越短,凝胶层容易松弛,在一定搅拌力作用下,

表4 片剂硬度对累积释放量影响的考察

硬度范围 /kg	取样时间 /h	累积释放量/%			
		奥沙 西罗	盐酸二 甲双胍	茶碱	琥珀酸 美托洛尔
4~7	1	32.3	30.3	9.7	18.8
	2	46.2	45.4	19.6	27.4
	4	60.5	64.8	34.7	48
	6	70.8	77.8	44.6	61.7
	8	80.6	88.2	59.1	69.3
	10	83.4	91.3	75.4	77.5
7~10	12	86.9	94.2	80.8	85.1
	1	31.4	29.3	6.5	18.1
	2	44.8	44.1	18.1	26.2
	4	58.4	63.2	33.3	46.6
	6	69.4	76.4	43	59.1
	8	78.8	87.2	57.1	67
10~13	10	81.8	90.1	73.2	75.8
	12	85.8	92.4	78	84.3
	1	30.7	28.6	5.1	16.9
	2	43.1	43.1	14.4	25.7
	4	56.5	61.8	31.1	45.6
	6	68.2	74.8	42.2	57.5
	8	77.3	85.4	55.7	66.5
	10	81.6	90.1	70.5	75.5
	12	84.8	91.4	75.2	83.7

成连续而致密的凝胶层,使得在前期释放后仍然保存着较快的释药速度;当 HPMC 用量足以形成连续而致密的凝胶层后,从量变到质变,释药机制亦发生变化,产生了明显的缓释作用,而再进一步增加 HPMC 用量,则只是进一步增加凝胶层致密性的量变过程,所以对释药速率的影响力降低。

由表 3 可知,3 种填充剂中,淀粉和微晶纤维素对药物释放速度的影响较为接近,其释药速度略慢于乳糖作为填充剂的缓释片。因为水溶性的乳糖降低了凝胶层的强度,有利于药物的释放;而不溶性辅料淀粉和微晶纤维素,则因为不利于水分的渗透而减缓药物的释放。但是影响并不明显。

由表 4 可知,片剂硬度对药物释放有一定影响,随着压片压力的增大,HPMC 凝胶骨架的孔隙率减少、水化速度减慢,药物释放速度减小,但影响程度很小。影响 HPMC 骨架片释药的支配因素是凝胶层形成速率和凝胶层性质,合适的压片压力能保证骨架片在整个释药过程中形状完整,当压片压力大到一定程度时,骨架结构紧密、空隙度变化不大,释

药行为与压力变化无关。压力的改变仅使骨架片的孔道曲率 γ 和孔隙率 ε 发生变化^[9-10],而 Higuchi 释药速率是水化溶胀的骨架性质的函数,HPMC 骨架的水合效应也仅与 HPMC 亲水基团有关,故压力在一定范围内改变不会明显影响 HPMC 骨架片中水溶性药物的释放量。

研究中还考察了阻滞剂用量、润滑剂种类、片剂表面积大小等处方因素的影响:当阻滞剂比例较低时,用量变化的影响并不明显;润滑剂也因为在处方中的比例很低,没有产生明显的影响;而表面积增加则可以促进 HPMC 水化从而促进药物释放,但影响不明显,仅存在于释放初期,这是由于水溶性药物扩散性强,故开始时释放面积大,存在前期释放较快的现象,当凝胶层形成后表面积对释药速度的影响很小。

以 HPMC 为骨架制备缓释片,制备工艺简单、对不同性质的药物的缓释效果较为理想,因而得到了较为广泛的应用。本文通过对 4 种水溶性模型药物 HPMC 骨架缓释片的各种因素对药物释放影响的研究,试图总结一定的规律,为水溶性药物 HPMC 骨架缓释片的研制提供一定的参考。

[参考文献]

- [1] 晋苗苗,郭庆明,蒋鸣,等. 银杏内酯缓释片的制备工艺筛选及体外释药度评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5):12.
- [2] 刘桂花,邢建国,薛桂蓬,等. 正交试验优化天山雪莲骨架缓释片处方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6):17.
- [3] 唐星. 口服缓控释制剂[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:3.
- [4] 平其能. 现代药剂学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1998:805.
- [5] 中国药典. 二部[S]. 2010.
- [6] 赵丽华. 缓释骨架材料在制剂中的应用[J]. 医药导报, 2008, 27(7):827.
- [7] 单梯超,宫先卫,冯宝宝,等. 奥沙西罗亲水凝胶骨架片制备及体外释药特性研究[J]. 中国生化药物杂志, 2008, 29(3):175.
- [8] 殷莉莉. 盐酸二甲双胍缓释片的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2006.
- [9] 黄桂华,王荣梅,王德凤,等. 琥珀酸美托洛尔 HPMC 骨架片释放影响因素研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(3):587.
- [10] 林晓,陈济. 制备工艺对骨架片释放的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(5):226.

[责任编辑 邹晓翠]