

包衣工艺参数对马来酸替加色罗 pH 依赖型缓释片释放度的影响

王桂玲¹, 张双庆^{2*}, 张毅³

(1. 北京大学药学院药剂学系, 北京 100191; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850;
3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 研究各种包衣工艺参数对马来酸替加色罗 pH 依赖型缓释片释放度的影响。方法: 考察包衣温度, 包衣锅转速, 雾化压力, 喷雾速度, 喷雾距离和包衣液预热温度对缓释片药物释放度的影响, 并用相似因子法对释放度进行评价。结果: 在所考察的各个包衣工艺参数水平上, 包衣温度对药物释放度有显著影响, 其余各因素无显著影响。结论: 确定最终包衣工艺参数为: 包衣温度为 30℃, 包衣锅转速为 25 rpm, 雾化压力 0.6 MPa, 喷雾速度为 5 mL·min⁻¹, 喷雾距离 17 cm, 包衣液预热温度为 30℃。

[关键词] 马来酸替加色罗; pH 依赖型缓释片; 包衣工艺参数

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)03-0004-04

Effects of Coating Parameters on Release rate of a pH-dependent Sustained Release Tablet of Tegaserod Maleate

WANG Gui-ling¹, ZHANG Shuang-qing^{2*}, ZHANG Yi³

(1. Department of Pharmaceutics, Peking University School of Pharmaceutical Sciences, Beijing 100191, China;
2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;
3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of various coating parameters on release of a pH-dependent sustained release tablet of tegaserod maleate. **Methods:** Coating parameters, such as coating temperature, rotation speed of coating pan, spray pressure, spray rate, spray distance and coating solution temperature, were evaluated and the release was investigated by similarity factor. **Results:** Coating temperature significantly affected drug release while other parameters had no obvious influence on drug release. **Conclusion:** Optimal coating parameters were as followed: coating temperature of 30℃, rotation speed of 25 rpm, spray pressure of 0.6 MPa, spray rate of 5 mL·min⁻¹, spray distance of 17 cm and coating solution temperature of 30℃.

[Key words] tegaserod maleate; pH-dependent sustained release tablet; coating parameters

肠易激综合症(irritable bowel syndrome, IBS)是一种很普遍的功能失调症,人群中约有 10%~20%患有不同程度的 IBS,其中妇女占患群的 75%,仅美

国就有 2500~5000 万 IBS 患者^[1-2]。IBS 的临床症状主要有腹痛、腹胀、排便习惯改变、大便性状异常及有黏液便,IBS 患者虽经多方面检查,但并无生化上或形态学上的异常能解释其症状。临床上主要有腹泻型和便秘型两种。

马来酸替加色罗(TM)是首个强效高选择性 5-HT₄ 受体部分激动剂,临床上主要用来治疗便秘型

[收稿日期] 2009-10-13

[通讯作者] * 张双庆, Tel: (010) 66874610; E-mail: zhangshq@hotmail.com

肠易激综合症和胃食管反流病。TM 的溶解度随 pH 而变化,在 pH 4.5 时溶解度最小,在 pH 3 以下, TM 性质不稳定,迅速水解;在乙醇和丙酮中微溶,水中不溶^[3]。TM 口服后迅速吸收,约 1 h 后出现最大血药浓度,消除半衰期约为 5.5 h。禁食状态下 TM 的绝对生物利用度约为 10%,食物使 AUC 减少 40%~65%,使 C_{max} 减少 20%~40%。TM 在人体内有两种代谢方式,一种是酸催化水解而后氧化和偶联,生成主要代谢物 5-甲氧基吲哚-3-葡萄糖醛酸甙,该代谢物对人体内 5-HT₄ 受体几乎无亲和力,但可促进 TM 的快速吸收;另一种是直接葡萄糖醛酸化,生成 N 位葡萄糖醛酸化的 3 种异构体^[1]。

TM 在水中难溶及在胃酸条件下的不稳定是导致其生物利用度较低的主要原因;服药后, TM 在胃液中的降解产物促进 TM 的快速吸收而产生的副作用也是待解决的问题。为了提高 TM 的生物利用度以及防止药物在胃液中的迅速水解,我们开发了 TM pH 依赖型缓释包衣片,使药物在胃中不释放,在小肠上部开始崩解而后缓慢释放。

1 材料和方法

1.1 材料和仪器 TM(沈阳药科大学有机室合成),聚维酮 K30(天津天泰精细化学品厂),泊洛沙姆 188(沈阳药科大学制药厂),羧甲淀粉钠(上海永日药品贸易公司),乳糖(沈阳市新西试剂厂),Eudragit L100(德国 Rohm 公司),Eudragit S100(德国 Rohm 公司),邻苯二甲酸二乙酯(天津化学试剂厂),聚乙二醇 400(沈阳化学试剂厂)。TDP 型单冲式压片机(上海第一制药机械厂),BY300A 型小型包衣机(江苏泰兴制药机械二厂),ZRD6-B 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂),UV-9100 分光光度仪(北京瑞利分析仪器公司)。

1.2 片芯的制备 过 100 目筛的 TM(8.3%, w/w),乳糖(50%, w/w),羧甲淀粉钠(20%, w/w)和泊洛沙姆 188(20%, w/w)混合均匀,加适量 10% 聚维酮 K30 乙醇溶液,制成软材。过 18 目筛制得湿颗粒,在 44 ℃ 烘箱中干燥 1 h 后得到干颗粒,过 16 目筛整粒,38 N 压力下压得 6 mm 片芯,每片重 100 mg。

1.3 包衣液处方 Eudragit L100 和 Eudragit S100 以 1:4(w/w)混合,加入乙醇制得 5% 聚合物溶液,而后缓慢加入邻苯二甲酸二乙酯和聚乙二醇 400,使得两者在聚合物溶液中的质量比均为 1%。

1.4 包衣工艺参数考察 分别在以下各个包衣操作条件下,对素片进行包衣,包衣增重 5.0%。

1.4.1 包衣温度 分别在 20, 30, 35, 50 ℃ 温度下对素片包衣。

1.4.2 包衣锅转速 分别在包衣锅转速分别为 20, 25, 35, 50 rpm 下对素片包衣。

1.4.3 雾化压力 分别在 0.3, 0.6, 1.0 MPa 3 个压力下对素片包衣。

1.4.4 喷雾速度 分别以包衣液喷速为 2, 5, 10 mL·min⁻¹ 对素片进行包衣。

1.4.5 喷雾距离 分别以喷枪距素片 10, 17, 28 cm 进行包衣。

1.4.6 包衣液预热温度 分别将包衣液预热至 20, 30, 40 ℃ 对素片包衣。

1.5 释放度研究 按照《中国药典》释放度测定法第二法测定^[4],转速为 50 r·min⁻¹。以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 900 mL 为溶剂,依法操作,2 h 后,弃去酸液,立即加入 pH6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL,继续进行 12 h,并于 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 和 12 h 取样,在 310 nm 的波长处测定吸收度,计算药物释放百分率。

1.6 统计学分析 采用美国 FDA 推荐的相似因子 f_2 法评价缓释制剂的释放度。若两条曲线完全相同,则 f_2 值为 100;随着两条曲线近似程度的降低, f_2 值趋近于 0。如 $50 < f_2 < 100$ 则可认为两制剂的释放度相似。

2 结果和讨论

2.1 包衣温度 包衣过程可以认为是润湿和干燥的过程,喷入包衣液,使之均匀分布于片的表面(润湿过程);通入热风使溶媒迅速挥发,从而在片表面留下薄膜衣层(干燥过程)。采用适宜的温度,是提高包衣效果的一个重要因素。

包衣温度主要影响溶剂的蒸发速度及成膜质量,温度越高,溶剂挥发越快。溶剂蒸发太快会使得包衣材料还未能铺展就已被干燥,从而易形成不连续的衣膜;且在片与片及片与器壁之间的碰撞过程中,衣膜易碎裂脱落,若温度过高,包衣区内过于干燥,甚至会使包衣液在未到达片芯表面时就被干燥,包衣过程变成了包衣液的喷雾干燥过程。

若温度过低,溶剂蒸发过慢,导致溶剂与底物过度接触,渗入片芯,同时包衣时间明显延长;若药物溶于溶剂,还会导致药物向衣膜中迁移,最终形成不

完整、不连续而多孔的衣膜;包衣锅内湿度过大也会使片未能及时干燥,引起黏连,使包衣操作困难,难以进行;若温度低于最低成膜温度,则包衣液根本就不能成膜。

所以包衣必须在适宜的温度下,溶剂以一定速率蒸发,形成连续、完整的衣膜,故包衣温度对衣膜的形成非常重要。

由结果可知,本试验最佳包衣温度约为 30℃,温度太高(如 50℃),则释药加快,包衣结束后可以明显看到片剂表面不均匀,且衣膜从底物上脱落下来;温度太低,包衣液有可能不成膜,故选用包衣温度为 30℃。见图 1。

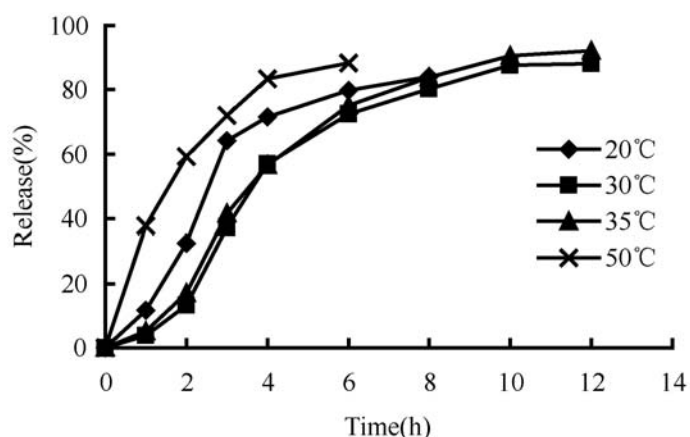


图 1 包衣温度对药物释放度的影响

2.2 包衣锅转速 由图 2 结果可知包衣锅转速对药物释放无显著影响。但转速过快,片芯在锅内相对运动剧烈,容易造成片芯的破碎;转速过慢,使得片芯表面在单位时间包裹的包衣液量多,如果供热不足,很容易造成黏片现象。基于此,选择 25 rpm 的包衣锅转速。

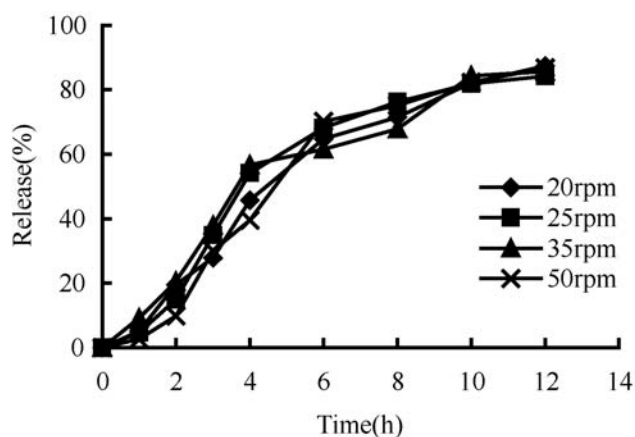


图 2 包衣锅转速对药物释放度的影响

2.3 雾化压力 雾化压力主要影响雾滴大小,在一定范围内,雾化压力越大,雾滴越小,其运行至片芯表面的速度越大,使包衣材料能够在片芯表面更好

地铺展,相互交联重叠,形成的衣膜较为致密、完整,释药也较慢。雾化压力过高,雾化液滴过小,其蒸发表面积也就越大,在包衣液滴与底物接触前溶剂挥发也较多,因此液滴与底物接触后包衣液滴浓度增加,黏度变大,影响聚合物在底物上相互聚结,形成的衣膜不连续,释药反而加快。同时,雾化压力过高使雾滴在片芯表面的干燥速度增加,从而增加薄膜衣内应力,造成薄膜衣边缘开裂的发生率增加。另一方面,雾化压力过低,会发生喷嘴堵塞,包衣液处方黏度较大时尤其如此;同时雾化压力不够大,包衣液滴过大,使片芯表面过湿,包衣液与片芯过度接触,使片芯间发生粘连。综上所述,选用 0.6 MPa 的雾化压力较为适宜。见图 3。

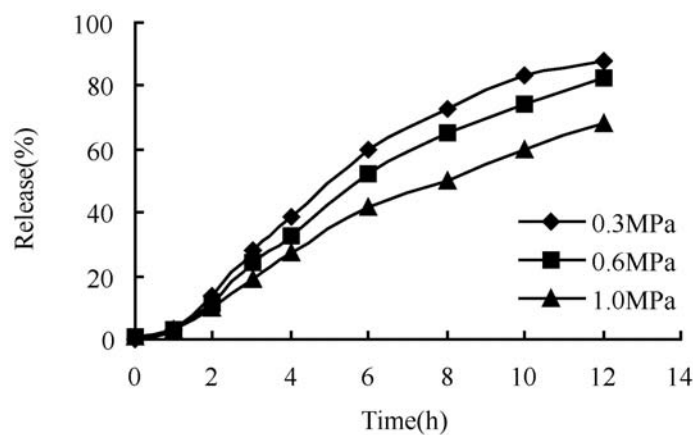


图 3 雾化压力对药物释放度的影响

2.4 喷雾速度 试验结果表明,随着喷雾速度的增加,药物释放减慢。原因可能是增加喷雾速度就会减小气/液质量比,使得单位质量的液体在雾化过程中所获能量减少,从而增大雾滴的中位径,则溶剂蒸发变慢,从而使聚合物有充分的时间在溶剂中伸展、交联,形成较为致密、均匀的衣膜,释药速度也较慢。但随着喷液速度的增加,会造成片芯表面过湿,片芯有黏连的倾向,若减小包衣速度,药物释放加快,并且整个包衣时间延长,故选择 5 mL · min⁻¹ 的喷液速度。见图 4。

2.5 喷雾距离 雾滴从形成到最终到达片芯表面,其粒径发生了变化,其原因可能是乙醇从雾滴上蒸发和雾滴间聚结造成的。雾滴在向片芯移动的过程中发生了相互聚结,小雾滴的数目减小,大雾滴的数目增加,因而雾滴的粒度范围也就增大了;另外,蒸发作用会减少小雾滴的数目,大雾滴的相对比例就增加了。增加喷雾距离会使雾滴到达片芯前溶剂挥发程度更大,雾流中雾滴密集区减少,同时使雾滴到达片芯的动能降低,这些因素致使产生比较柔软、粗

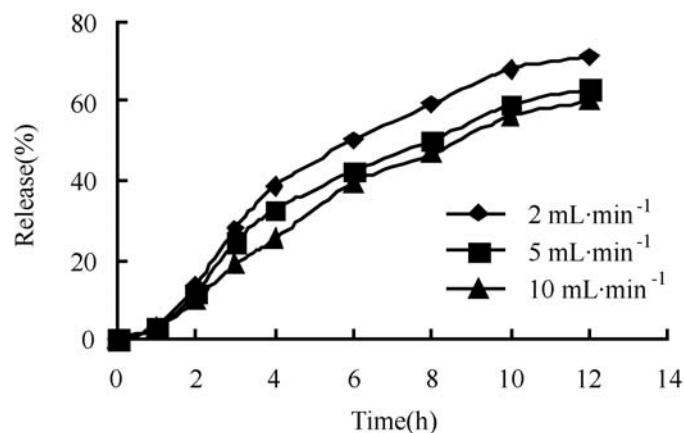


图 4 喷雾速度对药物释放度的影响

糙的薄膜衣。总之,在一定范围内,随着喷雾距离的增大,雾滴粒径变大,从而使得溶剂在片芯表面挥发变慢,一方面使得形成的膜的致密性较差,一方面液滴与片芯接触的时间延长,易渗入片芯,导致片芯间的黏连。喷枪与片芯距离过近,可能会使片芯间碰撞加剧,易使片芯及衣膜破损,故选择一适中距离 17 cm。见图 5。

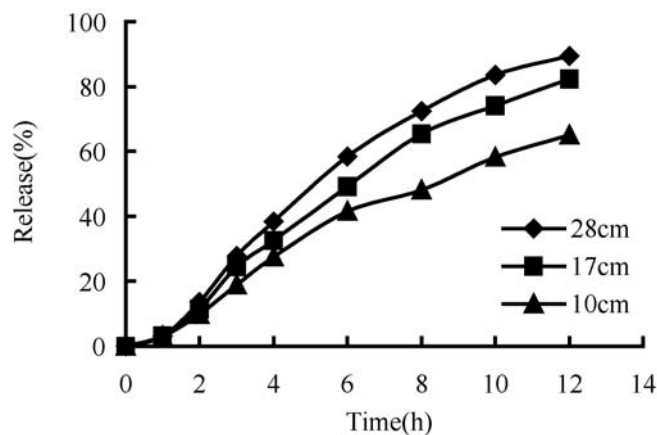


图 5 喷雾距离对药物释放度的影响

2.6 包衣液预热温度 由图 6 结果可知,在一定范围内,包衣液预热温度对药物释放无显著影响。首先,加热可降低溶液的黏度,但对雾滴粒径的减小程度非常小。其次,当雾滴被释放出来的时候,溶液的黏度已经又恢复到了未加热前的情况。与喷嘴内部冷空气的速度相比,包衣液流过喷枪的液体出口的速度相对较小,因此在喷枪内部会发生热交换,这使包衣液在离开喷嘴之前以被降温。另外,当包衣液

离开喷嘴时,会形成一股直径很小的圆柱状液流,这股液流立即被体积相当大的冷空气包围,由于热量的交换,致使包衣液在被加速并粉碎成雾滴之前又一次被降温。从而不同温度的包衣液在喷到片芯上时温度又几乎相同。

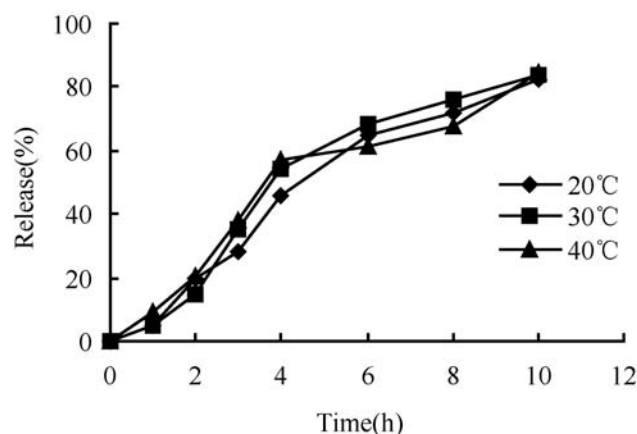


图 6 包衣液预热温度对药物释放度的影响

3 结论

采用实验室用小型包衣机,包衣锅直径为 20 cm,包衣温度为 30 ,包衣锅转速为 25 rpm,垂直仰角为 30 ;雾化压力 0.6 MPa,包衣液流速为 5 mL·min⁻¹,喷嘴内径 0.75 mm,喷雾距离 17 cm,包衣液预热温度为 30 。

[参考文献]

- [1] Rivkin A. Tegaserod maleate in the treatment of irritable bowel syndrome: a clinical review[J]. Clin Ther, 2003, 25(7): 1952.
- [2] Wagstaff AJ, Frampton JE, Croom KF. Tegaserod: a review of its use in the management of irritable bowel syndrome with constipation in women[J]. Drugs, 2003, 63(11): 1101.
- [3] Zhang SQ, Thumma S, Chen GH, et al. In vitro and in vivo evaluation of tegaserod maleate pH-dependant tablets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69(1): 247.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 第二部, 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 74.