

酒石酸美托洛尔脉冲微丸的制备

刘欢^{1,2}, 王成港^{1,2}, 郭红^{1,2}, 王春龙^{1,2}

(1. 天津药物研究院 制剂中心, 天津 300193; 2. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193)

摘要: 目的 研究酒石酸美托洛尔脉冲微丸的制备和体外释放度。**方法** 采用碱诱导原理制备酒石酸美托洛尔脉冲微丸, 考察了制备工艺中不同因素对脉冲微丸体外释放度的影响。**结果** 碱性层增加质量不同、迟滞层增加质量不同、迟滞层组成不同、增塑剂用量不同和不同粒径的丸芯均会影响脉冲微丸的体外释放。**结论** 碱诱导原理制备脉冲微丸的方法操作简便, 条件可控, 制得微丸的脉冲效果理想。

关键词: 酒石酸美托洛尔; 脉冲微丸; 碱诱导; 体外释放

中图分类号: TQ460.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515 (2010) 05-0000-05

Preparation of metoprolol tartrate pulsatile pellets and the influencing factors of dissolution *in vitro*

LIU Huan^{1,2}, WANG Cheng-gang^{1,2}, GUO Hong^{1,2}, WANG Chun-long^{1,2}

(1. Centre for Pharmaceutical Preparations Technology & Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Taipu Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To study the preparation of metoprolol tartrate pulsatile pellets and its *in vitro* dissolution. **Methods** The metoprolol tartrate pulsatile pellets were prepared by evocation of alkaline layer. The effects of different factors on dissolution *in vitro* during the preparation of pulsatile pellets were studied. **Results** The dissolution of metoprolol tartrate pulsatile pellets *in vitro* was influenced in varying degrees by increased weight of alkaline layer, increased weight and composition of out-layer coating level, dosage of plasticizer, and particle size of pellets. **Conclusion** The preparation of metoprolol tartrate pulsatile pellets by evocation of alkaline layer is practical and controllable, and the pulse effect of metoprolol tartrate pulsatile pellets is good.

Key Words: metoprolol tartrate; pulsatile pellet; alkaline layer evocation; *in vitro* dissolution

脉冲给药系统 (pulsed drug delivery system) 是建立在生物学和时间药理学原理上, 根据疾病发作时间规律适时地释放药物的给药系统, 即经过一定的时滞, 按预定时间迅速释放有效治疗量的药物。这种给药模式既可避免常规的缓(控)释制剂使药物在体内的持续高浓度, 以及由此导致受体敏感性降低或细菌耐药性的产生, 又可提高患者服药的顺应性。有研究表明, 许多心脑血管疾病的发作都具有时辰节律, 其中心绞痛高发于清晨觉醒期, 常常由于不能及时给药而危及患者生命^[1]。

美托洛尔属于心脏选择性 β -受体阻断药, 在治

疗心律失常、心力衰竭、高血压、急性心肌梗死等方面有显著疗效, 且副作用小, 其作为心血管病的一线用药, 市场需求呈平稳增长之势。市售的美托洛尔剂型有片剂(普通片和缓释片)、胶囊剂、注射液, 其中缓释片 2005 年进入国内市场, 然而目前尚无针对高血压和心绞痛的时辰节律性的酒石酸美托洛尔迟释制剂上市。因此, 笔者选择酒石酸美托洛尔为模型药物, 根据心绞痛发作的时辰规律, 设计只在清晨心绞痛高发期给药的脉冲制剂, 以达到预防及治疗心绞痛的目的。采用碱诱导原理制备酒石酸美托洛尔脉冲微丸, 考察了制备工艺中碱性层

基金项目 国家科技支撑计划项目子项目 (2007BAI41B05)

作者简介 刘欢(1976—), 女, 助理研究员, 主要从事新型缓控释制剂的研究与开发。Tel: 022-23006879, E-mail: liuhuan_tipr@126.com

增加质量不同、迟滞层增加质量不同、迟滞层组成不同、增塑剂用量不同和不同粒径的丸芯对脉冲微丸体外释放度的影响。

1 仪器与材料

1.1 仪器

ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂), UV 2550 紫外分光光度仪(日本岛津公司), MINI-Glatt 流化床(德国 Glatt 公司)。

1.2 材料

酒石酸美托洛尔(广州汉方药业有限公司产品,批号 000239), 羟丙甲基纤维素(HPMC, 5 cps, 肥城瑞泰精细化工有限公司产品), 乙基纤维素(泰安瑞泰纤维素有限公司产品), 低取代羟丙基纤维素(营口奥达制药有限公司产品), 丙烯酸树脂 Eudragit® S100(德国德固赛有限公司产品), 微晶纤维素空白小丸(杭州华科生物技术有限公司产品), 碳酸氢钠(天津大学科威公司产品, 分析纯), 微粉碳酸钙(天津大学科威公司产品, 分析纯), 酒石酸美托洛尔对照品(购于中国药品生物制品检定所, 批号 100084-200101)。

2 方法与结果

2.1 酒石酸美托洛尔脉冲微丸的制备^[2-5]

2.1.1 含药微丸的制备

将处方量的酒石酸美托洛尔溶解于 95%乙醇溶液, 超声助溶, 搅拌使之完全溶解, 得药层包衣液。将处方量的空白丸芯投入流化床, 调节进风口温度(30 ± 1) °C、鼓风风速 50 m³/h、喷头气压力 0.4 MPa、喷液速率为 7 mL/min, 将酒石酸美托洛尔包于空白丸芯上, 制得含药微丸。

2.1.2 隔离层包衣

采用 3% HPMC 的 50%乙醇溶液为隔离层包衣液, 调节进风口温度(30 ± 1) °C, 鼓风风速 50 m³/h, 喷头气压力 0.4 MPa, 喷液速率为 7 mL/min, 对含药微丸进行包衣, 包衣质量增加 3%。

2.1.3 碱性层包衣

将碳酸氢钠适量溶解于 2% HPMC 的水溶液, 超声助溶, 搅拌使之完全溶解, 制得碳酸氢钠质量分数为 10%的碱性层包衣液。调节进风口温度(30 ± 1) °C、鼓风风速 50 m³/h、喷头气压力 0.4 MPa、喷液速率为 7 mL/min, 对隔离层包衣微丸进行包衣, 包衣质量增加 15%。

2.1.4 迟滞层包衣^[6]

将适量的乙基纤维素缓慢倒入 8% Eudragit® S100 的 95%乙醇溶液中, 不断搅拌, 超声助溶, 获得乙基纤维素的量为 2%的上述溶液, 再加入适量柠檬酸三乙酯(TEC)与抗粘剂滑石粉, 不断搅拌, 过夜, 即得迟滞层包衣液。调节进风口温度(45 ± 1) °C、鼓风风速 70 m³/h、喷头气压力 0.4 MPa、喷液速率为 7 mL/min, 对碱性层包衣小丸进行包衣, 包衣质量增加 140%。

2.1.5 衣膜老化

将迟滞层包衣小丸放于 50 °C干燥箱中, 干燥 2 h, 进行衣膜老化。即得酒石酸美托洛尔脉冲微丸。

2.2 体外释放度测定

采用 2010 年版《中国药典》二部附录 XD 释放度测定法第一法, 释放介质在前 2 h 为 0.1 mol/L 盐酸溶液 750 mL、转速为 100 r/min, 2 h 后加入 0.2 mol/L 的磷酸三钠溶液 250 mL(调 pH 值为 6.8)、转速为 100 r/min、介质温度为(37 ± 0.5) °C。在预定时间间隔内取样 5 mL, 滤过, 并立即补加同温新鲜介质 5 mL。分别于 0.5、1.0、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、9 h 取上述样品续滤液于 274 nm 处测定吸光度。另精密称取酒石酸美托洛尔对照品适量, 加 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液溶解并稀释制成每 1 mL 中约含酒石酸美托洛尔 0.1 mg 的溶液, 于 274 nm 处测定吸光度, 分别计算每粒胶囊在不同时间的药物累积释放率。酒石酸美托洛尔脉冲微丸(批号 091001)释放曲线见图 1。

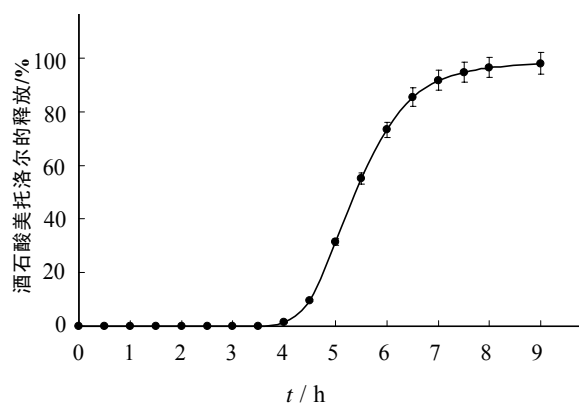


图 1 酒石酸美托洛尔脉冲微丸体外释放曲线(n=6)

2.3 制备工艺对酒石酸美托洛尔脉冲微丸体外释放度的影响

2.3.1 碱性层包衣厚度对脉冲微丸释放度的影响

按照“2.2”项测定方法, 分别考察了在隔离层

包衣质量增加 3%、迟滞层包衣质量增加 140%的条件下, 不含碱性层以及增加碱性层包衣质量 5%、10%、15%、25%对脉冲微丸释放度的影响。结果见图 2。

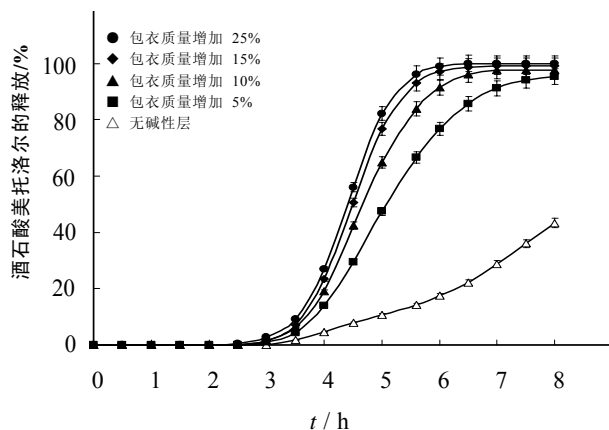


图 2 碱性层质量增加时酒石酸美托洛尔脉冲微丸释放曲线 ($n=3$)

由图 2 可见, 在酒石酸美托洛尔微丸的迟滞层质量增加 (140%) 相同情况下, 增加不同质量的碱性层对迟滞时间无明显影响 ($P>0.05$)。从各释放曲线可以看出碱性层对脉冲释放效果, 尤其是突释时间, 具有显著影响。在迟滞层增加质量相同的情况下, 碱性层质量增加, 药物释放加快; 但当碱性层质量增加达到 15% 以上, 释放速率无明显增加。根据文献 [7] 提供的相似因子 f_2 计算方法, 当碱性层质量增加分别为 15%、25% 时两条释放曲线的相似因子 f_2 为 79.36。

2.3.2 迟滞层包衣质量增加对脉冲微丸释放度的影响

按照“2.2”项测定方法, 分别考察了在隔离层包衣质量增加 3%、碱性层包衣质量增加 15% 的条件下, 迟滞层包衣质量增加 80%、100%、120%、140%、160%、180% 对脉冲微丸释放度的影响。结果见图 3。

由图 3 可见, 增加不同质量的迟滞层包衣制得的酒石酸美托洛尔微丸的每条释放曲线呈现明显的“S 型”。根据迟滞层包衣增加的质量不同, 所表现出的迟滞时间也相应不同, 随着迟滞层质量的增加, 迟滞时间也随之延长。用 $t_{0.1}$ (累积释放量不超过总量 10% 的时间) 表示迟滞时间, $t_{0.1-0.9}$ (累积释放量从总量 10% 达到 90% 的时间) 表示突释时间, 包衣质量从 80% 增加到 180%, $t_{0.1}$ 也从约 2 h 延长到 5 h, 同时 $t_{0.1-0.9}$ 也从 1.5 h 延长到 3 h。这表明迟滞层厚度 (表现为质量增加) 对迟滞时间与突释时间

有着显著影响, 迟滞层质量增加越大, 迟滞时间越长, 与此同时其突释时间随之减慢。

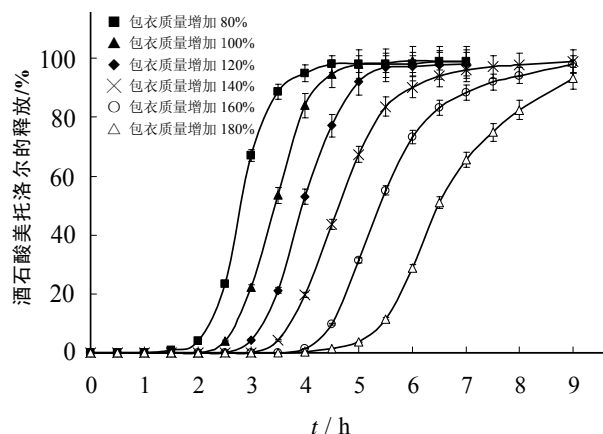


图 3 迟滞层包衣质量增加时酒石酸美托洛尔脉冲微丸体外释放曲线 ($n=3$)

2.3.3 迟滞层组成对脉冲微丸释放度的影响

按照“2.2”项测定方法, 分别考察了在隔离层包衣质量增加 3%、碱性层包衣质量增加 15%、迟滞层包衣质量增加 140% 的条件下, 迟滞层中不加乙基纤维素, 或乙基纤维素与 Eudragit® S100 的质量比分别为 7:3、5:5、3:7、1:9 时对脉冲微丸释放度的影响。结果见图 4。

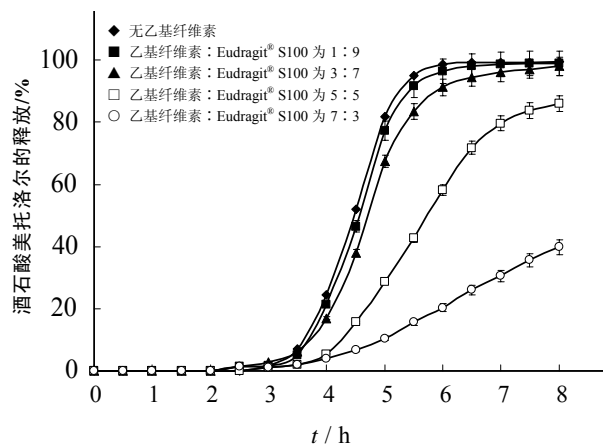


图 4 迟滞层成分的比例不同时酒石酸美托洛尔脉冲微丸的体外释放曲线 ($n=3$)

由图 4 可见, 含乙基纤维素与 Eudragit® S100 不同比例的迟滞层的酒石酸美托洛尔脉冲微丸在迟滞层增加相同质量的前提下, 迟滞时间无显著差异 ($P>0.05$)。在迟滞层中, 随着乙基纤维素的增加, $t_{0.1-0.9}$ 明显减慢, 表现为 $t_{0.1-0.9}$ 明显延长。当乙基纤维素与 Eudragit® S100 的比例大于 5:5 时, 在一

段迟滞时间以后, 药物释放的速率明显缓慢, 尤其是当比例达到 7:3 时, $t_{0.1-0.9}$ 已超过 4 h。另一方面, 将迟滞层中不加乙基纤维素和迟滞层中乙基纤维素与 Eudragit® S100 的比例为 1:9 的两条释放曲线进行相似因子拟合, f_2 为 80.44, 曲线无明显区别, 表明 Eudragit® S100 量较高时所发挥的作用小于低量的。

2.3.4 增塑剂用量对脉冲微丸释放度的影响

按照“2.2”项测定方法, 考察了在隔离层包衣质量增加 3%、碱性层包衣质量增加 15%、迟滞层包衣质量增加 140% 的条件下, 增塑剂柠檬酸三乙酯的质量分数分别为 5%、7%、10% 对脉冲微丸释放度的影响。结果见图 5。

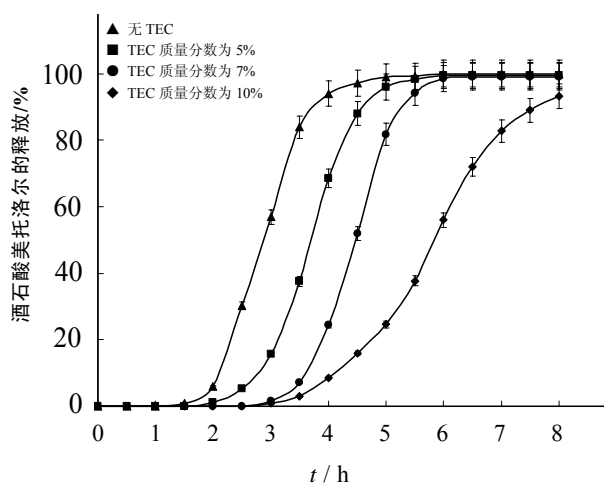


图 5 柠檬酸三乙酯用量不同的酒石酸美托洛尔脉冲微丸体外释放曲线 ($n=3$)

由图 5 可见, 不同量的增塑剂对酒石酸美托洛尔脉冲微丸的脉冲效果具有明显影响 ($P<0.05$)。TEC 质量分数为 7% 时, 迟滞时间约 3.5 h, 而当 TEC 质量分数小于 5% 时, 迟滞时间降至 3 h 以下。

2.3.5 丸芯粒径对脉冲微丸释放度的影响

按照“2.2”项测定方法, 分别考察了在隔离层包衣质量增加 3%、碱性层包衣质量增加 15%、迟滞层包衣质量增加 140% 的条件下, 粒径为 350、800、2 000 μm 微晶纤维素小丸对脉冲微丸释放度的影响。结果见图 6。

丸芯粒径为 350 μm 时, 在一定的迟滞时间后, 药物释放速率缓慢, 效果接近于缓释。这可能由于丸芯直径较小, 吸水产生膨胀力, 不足以使外层迟滞层膜破裂, 导致释放缓慢。而当丸芯为 2 000 μm 时, 膨胀作用就很明显, 导致未达到预期的迟滞时

间就开始大量释放药物, 说明迟滞层已经不足以支撑丸芯吸水膨胀后产生的内压力而提前破裂, 从而使药物迅速释放。

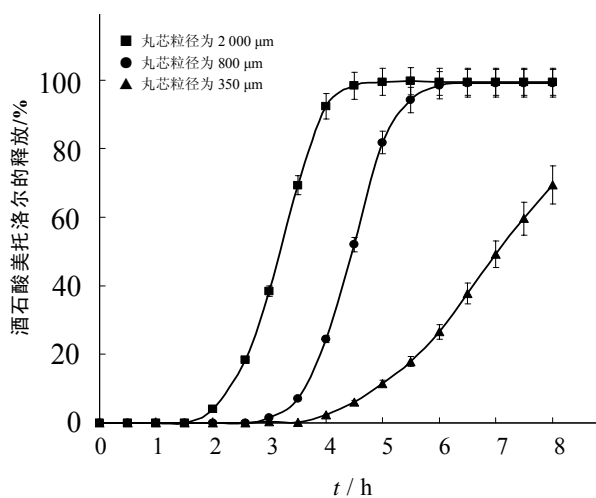


图 6 含不同粒径丸芯的酒石酸美托洛尔脉冲微丸体外释放曲线 ($n=3$)

3 讨论

3.1 处方工艺的合理性

酒石酸美托洛尔脉冲制剂的制备过程主要是包衣, 因此选择适合的包衣设备和控制适宜的包衣参数是至关重要的。在本课题中最优的包衣参数为: 进风口温度 (30 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 、鼓风风速 50 m^3/h 、喷头气压力 0.4 MPa、喷液速率为 7 mL/min 。理想的包衣条件有利于衣膜的形成与聚合, 也保证了微丸在流化床中最佳流化状态, 从而使物料的包衣效率最高。

迟滞层的衣膜是脉冲微丸的核心部分, 主要作用是控制水分的渗透速率以及衣膜变性后的药物突释。因此迟滞层包衣应该完整、高聚物材料沉积紧密、机械强度适当, 惟其如此才能达到理想的脉冲效果。为获得良好的迟滞层衣膜, 可在包衣液中加入增塑剂和抗粘剂, 这样可提高包衣材料的成膜能力, 增强衣膜的柔韧性和强度, 防止微丸粘连。在本实验中筛选了不同质量的迟滞层, 质量增加 140% 对本制剂的迟滞时间和缓释效果最好, 相应加入增塑剂的量为 7%。

经过处方工艺研究, 确定的处方合理, 体外释放符合设计目标, 即体内 2~4 h 内基本不释放, 之后呈现 8 h 的缓释。该制备工艺简单, 易操作, 工艺参数可控, 产品批间重现性较好。

3.2 制备工艺的环保与耗能

本制剂工艺中使用了 95%、50%乙醇溶液, 产业化时需防爆车间中进行, 得到的最终产品需进行乙醇残留检查。在处方筛选过程中也曾使用过全水性包衣材料为溶剂, 但对于本迟释微丸不适合, 原因有以下 3 点: 1) 迟释微丸包衣层数较多, 使用全水性包衣材料操作时间很长, 包衣膜不易干燥, 影响下一层的包衣效果, 得到的包衣膜致密性和连续性较差, 影响制剂的释放效果; 2) 制备迟释微丸的包衣材料水溶性不好, 如乙基纤维素、Eudragit® S100、柠檬酸三乙酯等材料易在高浓度(大于 80%)乙醇中制备成溶液; 3) 使用全水性包衣溶液环保性较好, 但耗能远比乙醇包衣溶液高很多。综上所述, 最终选用 95%和 50%的乙醇溶液为包衣溶液。

3.3 动物体内评价

拟选用 Beagle 犬作为实验动物。但本制剂要求在临睡前给药, 服用后不久进入睡眠状态, 而 Beagle 犬给药后未必有睡眠期出现, 从而影响胃排空时间、胃肠蠕动等。再者 Beagle 犬的生理周期(如清晨觉醒期)与人类有很大不同, 本制剂在动物体内的迟滞时间是否与在人体内的迟滞时间有相关性, 尚待研究。对于脉冲给药类新型给药系统的动物体内评价, 正在探索和研究中。

参考文献

- [1] 顾东风. 心血管病预防的现状和展望[J]. 中华预防医学杂志, 2003, 37 (2): 75-76.
- [2] Zhang Y, Zhang Z R, Wu F, *et al.* A novel pulsed-release system based on swelling and osmotic pumping mechanism [J]. J Control Rel, 2003, 89 (1): 47-55.
- [3] Bussemer T, Otto I, Bodmeier R. Pulsatile drug-delivery systems [J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2001, 18 (5): 433-458.
- [4] Ishino R, Yoshino H, Hirakawa Y, *et al.* Design and preparation of pulsatile release tablet as a new oral drug delivery system [J]. Chem Pharm Bull, 1992, 40 (11): 3036-3044.
- [5] 郝 钦, 岗艳云. 硝酸异山梨酯脉冲控释微丸的研制[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30 (3): 109-112.
- [6] Khan M Z I, Prebeg Z, Kurjakovic N, *et al.* A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers Manipulation of drug release using Eudragit (R) L100-55 and Eudragit (R) S100 combinations [J]. J Control Rel, 1999, 58 (3): 215-222.
- [7] Peh K K, Wong C F. Application of similarity factor in development of controlled-release diltiazem tablet [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26 (7): 723-730.
- (收稿日期 2010-07-23)
- *****
- (上接第 348 页)
- [26] 宋小丹, 马海明, 韩思莹, 等. 齐墩果酸对谷氨酸诱导神经细胞损伤的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2007, 41 (1): 13-15.
- [27] Rafatullah S, Tafiq M, Mossa J S, *et al.* Protective effect of *Swertia chirata* against indomethacin and other ulcerogenic agent induced gastric ulcers [J]. Drugs Under Eper Clin Res, 1983, 19 (2): 69-73.
- [28] 张 杰, 王志平, 唐荣江, 等. 花锚及复方花锚免疫药理实验研究[J]. 青海医药杂志, 1986, (3): 17.
- [29] 苗德田, 吴小凤, 蔡德海, 等. 齐墩果酸对大鼠血糖的影响[J]. 武警医学院学报, 1998, 7 (3): 149.
- [30] 王焕弟, 谭成玉, 白雪芳, 等. 湿生扁蕾的抗氧化作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18 (3): 91-92.
- [31] 何廷农, 王 伟, 薛春迎. 獐牙菜属 5 种植物的核型研究[J]. 西北植物学报, 1999, 19 (34): 546-551.
- [32] 涂 民. 藏茵陈的科属药理与应用[J]. 实用医技杂志, 2001, 8 (6): 478.
- [33] 陈大勋, 李瑞峰, 马 正, 等. 花锚治疗小儿急性黄疸型肝炎的疗效观察[J]. 中草药, 1984, 15 (11): 29-30.
- [34] 陈大勋, 毛洪屏, 马 正, 等. 复方花锚治疗小儿急性乙型肝炎 86 例观察[J]. 青海医药杂志, 1987, 92 (2): 7-9.
- [35] 曾伟导, 吴其恺, 林志荣, 等. 藏茵陈胶囊治疗慢性乙型肝炎 64 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14 (4): 230-231.
- [36] 汪海英. 八味獐牙菜散加减治疗慢性胆囊炎 80 例[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44 (7): 537.
- (收稿日期 2010-06-10)