

NE30D 作为膜控材料的盐酸氨溴索缓释特征参数的研究

吴国顺^{1,2}, 孟 策², 李均艳^{1,2}, 方 玉^{2,3}, 任晓文^{2*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 河南大学 药学院, 河南 开封 475001

摘要: 目的 以 NE30D 为膜控材料, 考察其对盐酸氨溴索渗透作用的影响, 探索制定盐酸氨溴索的缓释特征参数。方法 以不同浓度的 NE30D 制备成膜作为渗透阻滞材料, 以三室渗透装置考察 NE30D 膜厚度、盐酸氨溴索溶液浓度、同一批号膜材料批内和批间多个样本对透过率的影响, 并计算阻滞效率。结果 同一批号膜材料批内和批间制备的不同样本, 通过控制制备参数得到的 NE30D 膜对盐酸氨溴索的阻滞效率重现性非常好, 5%浓度制备的膜的阻滞效率在 4.0%~4.6%/h, 10%浓度制备的膜的阻滞效率在 9.0%~9.4%/h。结论 5%和 10%浓度制备的 NE30D 膜对盐酸氨溴索的阻滞效率影响非常大, 表明盐酸氨溴索可以通过改变膜的厚度来实现适当的释放速度, 也表明 NE30D 是比较理想的盐酸氨溴索的缓释膜控材料。提示 NE30D 对于盐酸氨溴索的膜控缓释特征参数可以采用高、低浓度制备膜的阻滞效率及其差值。

关键词: 膜控缓释; NE30D; 盐酸氨溴索; 标准化参数

中图分类号: R943.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)01-0056-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.01.011

Research of sustained-release characteristic parameters that ambroxol hydrochloride by NE30D as film control materials

WU Guo-shun^{1,2}, MENG Ce², LI Jun-yan^{1,2}, FANG Yu^{2,3}, REN Xiao-wen²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Pharmaceutical College of Henan University, Kaifen 475001, China

Abstract: Objective To explore the infiltration of ambroxol hydrochloride and the development of sustained-release characteristic parameters with NE30D used as film control materials. **Methods** The NE30D at different concentration was used as membrane permeable block material to investigate the effect of NE30D film thickness, different concentration of ambroxol hydrochloride solution, the membrane material batch multiple samples and inter-assay samples on transmittance by penetrating three bedroom unit and to calculate the retarding effect. **Results** The blocking efficiency to ambroxol hydrochloride of NE30D film prepared by the different preparation control parameter had very good reproducibility and blocking efficiency of the membrane prepared at a concentration of 5% was 4.0—4.6%, at the same time, blocking efficiency of the membrane prepared at a concentration of 10% was 9.0—9.4%. **Conclusion** The effect of membrane at the concentration of 5% is proper, but the concentration of 10%, is very large to the blocking efficiency of ambroxol hydrochloride. It indicates that not noly ambroxol hydrochloride can be achieved proper release rate by changing the thickness of films, but also that NE30D is a kind of ideal controlled-release film material to ambroxol hydrochloride.

Key words: sustained-release controlled by film; NE30D; ambroxol; standardization parameters

缓控释制剂在临床上具有良好的应用前景, 能够减少用药次数, 平稳血药浓度, 减少副作用, 从而提高患者用药依从性。膜控释药技术是一种最重

要的缓控释技术之一, 能够良好控制药物释放的速率, 在缓释微丸制剂中得到了较好应用, 越来越受到重视^[1-2]。然而, 由于对辅料的缓释特征参数没有

收稿日期: 2014-10-09

作者简介: 吴国顺 (1988—), 男, 河北唐山人, 在读硕士研究生, 研究方向为新药研发。Tel: 13652016670

*通信作者 任晓文 Tel: (022)23006953 E-mail: renxw@tjipr.com

很好的认识和控制方法,在新的缓释微丸的研制及产业化过程中,缓释速度控制一直存在难以稳定的问题,因此,迫切需要形成比较实用的标准化缓释特征参数。本文以 NE30D 作为膜控材料,以盐酸氨溴索为模型药物,围绕其缓释特征参数的评价及测定方法的标准化开展研究,探索制定了标准化测定方法,为充分认识缓释特征参数的适用性和稳定性进行探索。

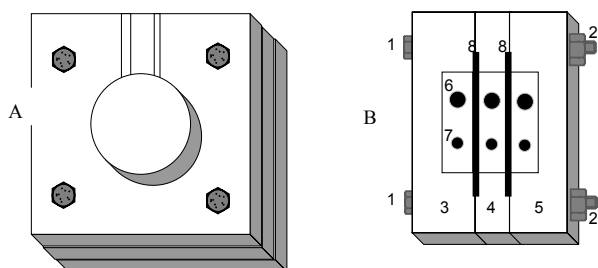
1 材料与仪器

Eudragit NE30D(批号 B080312012),德国 Degussa 公司;盐酸氨溴索(批号 090606,质量分数 $\geq 99.5\%$),北京太洋药业有限公司;甲醇,天津市康科德科技有限公司;乙醇,天津市凯信化学工业有限公司;蒸馏水为纯化水,其余试剂均为分析纯。

100~1 000 μL 移液枪, eppendorf 公司;电热恒温水浴锅,北京医疗设备厂; Sartorius BP211D 电子天平,赛多利斯(德国)公司; Evolution 220 紫外分光光度计, Thermo Scientific (热电);电热恒温干燥箱,天津天宇机电有限公司;薄膜厚度测试仪,日本 Peacock 公司(株式会社尾崎制作所); LabaLLiance series III 泵、Spectra1000 检测器、LabalLiance HPLC 工作站;色谱柱: VenusiL MP C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)。

渗透装置(天津嘉飞龙有限公司加工):本实验设计了三室有机玻璃渗透装置:A室、C室为空白水溶液室,位于两边;B室为药液室,位于中间,三室之间以缓释材料制成的膜间隔,有两孔作为取样和通气之用,模型装置见图1。药物的渗透速率

与模型的渗透面积大小有关,渗透面积随着模型室体积的增大而增大,考虑到配药和操作的方便,膜的渗透面积为 10 cm^2 ,每个室体积为 10 mL。



1-固定螺丝; 2-固定用螺母; 3、5-两侧渗透室; 4-中间渗透室; 6、7-取样和通气孔; 8-渗透膜

1- fixed screw; 2-nut for fixed; 3, 5-both sides permeation chamber; 4-intermediate permeation chamber; 6, 7- sampling and vent hole; 8- permeation film

图1 渗透装置正视(A)及俯视(B)示意图

Fig.1 Permeation apparatus of front view (A) and top view (B)

2 方法与结果

2.1 膜的制备及膜性能参数测定

2.1.1 膜的制备 使用直径为 6 cm 的平底培养皿,精确移取 1 mL 不同浓度的 NE30D 分散液,倒入模具中,排除气泡后,装平底培养皿置于经过水平校正的玻璃平面上,以 40 $^{\circ}\text{C}$ 挥发溶液 6 h 至干,使之成膜。

2.1.2 膜性能参数测定 本文参考其他文献,选取厚度、均匀性、抗张强度及断裂伸长率^[3]、膜含水量、膜透湿性^[4]作为主要膜性能参数进行测定。不同浓度制成的 NE30D 膜主要参数见表 1。

表1 不同浓度 NE30D 膜参数

Table 1 Parameters of NE30D film at different concentration

NE30D/%	厚度/ μm	含水量/%	均匀性/%	透湿性/($\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$)	抗张强度/MPa	断裂伸长率/%
5	29.2 $\pm$ 0.02	4.7 $\pm$ 0.03	2.1 $\pm$ 0.03	22.0 $\pm$ 0.02	3.57 $\pm$ 0.20	5.10 $\pm$ 0.01
7.5	37.8 $\pm$ 0.01	5.1 $\pm$ 0.02	3.2 $\pm$ 0.02	15.7 $\pm$ 0.01	3.57 $\pm$ 0.10	5.18 $\pm$ 0.01
10	51.8 $\pm$ 0.01	4.6 $\pm$ 0.01	3.0 $\pm$ 0.03	14.8 $\pm$ 0.02	3.82 $\pm$ 0.20	5.42 $\pm$ 0.01
12.5	57.6 $\pm$ 0.01	4.9 $\pm$ 0.03	3.3 $\pm$ 0.03	12.4 $\pm$ 0.01	3.95 $\pm$ 0.20	5.44 $\pm$ 0.02
15	82.6 $\pm$ 0.01	5.2 $\pm$ 0.03	3.6 $\pm$ 0.02	11.2 $\pm$ 0.02	3.99 $\pm$ 0.20	5.94 $\pm$ 0.01

2.2 透过实验

按 A 室{自制膜}B 室{自制膜}C 室的排列固定装置,在渗透装置 B 室加上水,放置 30 min,确认膜不漏水后,将水吸干净。根据需要将一定浓度的盐酸氨溴索溶液 10 mL 注入 B 室中,空白水溶液室中各注入 10 mL 水,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 的水浴中,分别于 1、3、6、9、12、24 h 从模型三室中各取样 1 mL,以

HPLC 法或紫外分光光度法测定药物透过量,计算其透过率及阻滞效率。

透过率=A 室(或 C 室)药物浓度/B 室药物浓度,取 A 室和 C 室的平均值作为透过率。

取透过曲线的线性部分,膜阻滞效率=未透过率除以时间。本文时间以 9 h 计算。

2.3 HPLC 法测定盐酸氨溴索

2.3.1 色谱条件 仪器包括 LabaLLiance series III 泵、Spectra100 检测器、LabaLLiance HPLC 工作站；色谱柱为 Venusil MP C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相为 0.2%磷酸氢二铵缓冲液(磷酸调 pH 值为 4.0)-甲醇(40:60)；体积流量 1 mL/min；检测波长 244 nm；柱温 30 ℃。

2.3.2 线性关系和范围 精密称取盐酸氨溴索 20 mg 于 100 mL 量瓶中，加入适量的流动相，室温下超声 10 min，使药物溶解，冷却，然后用流动相定容，摇匀，制成质量浓度为 200 μg/mL 的母液；精密量取母液 0.5、1.0、5.0、10.0、15.0、25.0、30.0 mL 置 7 个 100 mL 量瓶中，用注射用水稀释至刻度，摇匀。进样测定，记录色谱图。以质量浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，进行线性回归。得回归方程为 $A=18\,825C-7\,226.1$ ， $R^2=0.999\,5$ ，表明盐酸氨溴索在 0.999~59.94 μg/mL 线性关系良好。

2.3.3 检出限和定量限 取线性项下的溶液，逐级稀释成一系列低浓度的溶液，按上述色谱条件进样分析。以 S/N 约为 3 时相应的浓度确定检出限，为 0.05 μg/mL；以 S/N 约为 10 时相应的浓度确定定量限，为 0.15 μg/mL。

2.3.4 精密度试验 精密量取 200 μg/mL 的供试品溶液母液 5 mL 于 50 mL 量瓶中，用注射用水稀释至刻度，摇匀，制成浓度为 20 μg/mL 的溶液，重复进样 6 次，记录色谱图，结果 6 次测定峰面积的 RSD 值为 1.21%，符合精密度要求。

2.3.5 稳定性试验 取浓度为 20 μg/mL 的盐酸氨溴索溶液，于室温放置，分别于 0、1、2、4、6、8、12、24 h 进样 20 μL 注入色谱仪，记录色谱图。结果计算盐酸氨溴索质量分数的 RSD 值为 1.25%，表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.6 回收率试验 精密称取盐酸氨溴索适量，配制成质量浓度为 20 μg/mL 的对照品溶液。另精密称取盐酸氨溴索适量，配制相当于对照品溶液质量浓度 80%、100%、120% 的溶液各 3 份，分别取对照品溶液和供试品溶液适量混匀，按 2.1.1 项下的色谱条件，分别进样 20 μL，记录色谱图，计算盐酸氨溴索回收率为 100.30%，RSD 值为 0.52%。

2.4 紫外分光光度法测定盐酸氨溴索

2.4.1 盐酸氨溴索溶液的制备 精密称取盐酸氨溴索约 20 mg，置于 100 mL 量瓶中，用适量蒸馏水溶解，超声至溶液澄清，稀释至刻度，摇匀作为母液。精密量取母液 0.2、0.5、1.0、1.5、2.5、3.0 mL 分

别置于 10 mL 量瓶中，加蒸馏水稀释并定容至刻度，摇匀备用。

2.4.2 线性关系 参照《中国药典》2010 年版二部附录 IV A 紫外分光光度法，在 244 nm 波长处测定吸光度。以质量浓度对吸光度进行线性回归，得回归方程为 $A=0.025\,3C-0.003\,4$ ， $R^2=0.999\,7$ 。表明盐酸氨溴索在 1.996~29.94 μg/mL 线性关系良好。

2.4.3 精密度试验 分别制备质量浓度为 20 μg/mL 的溶液，重复 6 次测定，记录吸光度，结果 RSD 值为 0.71%，符合精密度要求。

2.4.4 稳定性试验 取浓度为 20 μg/mL 的盐酸氨溴索溶液，于室温放置，分别于 0、1、2、4、6、8、12、24 h 测吸光度，计算 RSD 值为 1.28%，表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.5 回收率试验 精密称取盐酸氨溴索适量，配制成质量浓度为 20 μg/mL 的对照品溶液。另精密称取盐酸氨溴索适量，配制相当于对照品溶液质量浓度 80%、100%、120% 的溶液各 3 份，分别取对照品溶液和供试品溶液适量混匀，测定吸光度，计算盐酸氨溴索回收率为 100.46%，RSD 值为 1.30%。

2.5 不同厚度的 NE30D 膜对盐酸氨溴索溶液的渗透速度的影响

以 5%、7.5%、10%、12.5% 和 15% NE30D 制成不同厚度的 NE30D 膜，以 HPLC 法考察盐酸氨溴索溶液(20 μg/mL)的渗透情况，结果见表 2。

表 2 不同厚度的 NE30D 膜对盐酸氨溴索透过率的影响
Table 2 Effect of NE30D films with different thickness on transmittance of ambroxol hydrochloride

NE30D/%	透过率/%						阻滞效率/ (%h ⁻¹)
	1 h	3 h	6 h	9 h	12 h	24 h	
5	17.05	29.12	50.61	62.96	71.63	81.06	4.1
7.5	7.90	14.80	26.15	45.64	54.68	65.85	6.0
10	3.52	5.24	10.51	16.13	23.05	39.37	9.3
12.5	1.12	1.28	2.76	4.94	5.35	10.77	10.6
15	0	1.17	1.91	1.39	4.27	11.35	11.0

结果表明随着膜厚度的增加，渗透速度减慢。渗透曲线中 9 h 以内线性较好，适合作为膜参数表征时间，计算膜阻滞效率，5%、7.5%、10%、12.5%、15% 不同浓度制备的膜的阻滞效率分别为 4.1、6.0、9.3、10.6、11.0%/h，提示，为了达到适当的缓释作用，主要可以通过控制膜的厚度实现，阻滞效率超过 10 表明药物很难透过。

2.6 不同药物浓度对渗透速度的影响

固定以 10% NE30D 制成膜, 以 HPLC 法考察了以 5、10、20、40、50 $\mu\text{g/mL}$ 盐酸氨溴索溶液的渗透情况, 结果见表 3。表明不同的药物浓度对渗透速度基本无影响, 表明渗透主要决定于膜的性能。

2.7 不同测定方法的结果比较

采用 50 $\mu\text{g/mL}$ 盐酸氨溴索溶液, 以不同测定方法 (HPLC, 紫外分光光度法) 测定盐酸氨溴索的渗透率。结果见表 4, 两种方法结果基本一致。考虑到紫外分光光度法非常简便, 适合工业过程控制, 因此以下采用紫外分光光度法测定。

表 3 不同药物浓度对透过率的影响

Table 3 Effect of ambroxol hydrochloride solution at different concentration on transmittance

盐酸氨溴索/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	透过率/%					
	1 h	3 h	6 h	9 h	12 h	24 h
5	2.86	6.71	12.28	15.66	21.67	36.95
10	3.52	5.24	10.51	16.13	23.05	39.37
20	3.50	6.82	9.08	18.86	25.94	41.85
40	4.35	7.68	11.82	18.67	20.85	42.51
50	4.82	6.57	12.85	19.64	26.26	42.24

表 4 不同测定方法测定的透过率

Table 4 Transmittance of NE30D films detected by different methods

方法	NE30D/%	透过率/%					
		1 h	3 h	6 h	9 h	12 h	24 h
UV	5	17.31	30.51	49.03	61.86	71.79	82.45
	10	3.63	4.96	10.90	16.80	22.40	38.50
HPLC	5	18.05	32.12	47.61	64.96	73.63	85.06
	10	4.82	6.57	12.85	19.64	26.26	42.24

2.8 同一批次 NE30D 制备成膜对透过率的重复性

以 10% NE30D 制成膜, 采用 50 $\mu\text{g/mL}$ 盐酸氨溴索溶液, 考察同一批次 NE30D 制备成膜对阻滞效率的重复性。结果见表 5。表明同一批次的膜材料制备的多个膜样本的重复性良好, 膜制备的重复性与膜缓释性能的重复性具有良好的相关性。

2.9 同一来源不同批次的 NE30D 制备成膜对渗透作用的影响

以同一批号 10% NE30D 分 3 批制成膜, 用 50 $\mu\text{g/mL}$ 盐酸氨溴索溶液, 考察不同批次 NE30D 制备成膜对阻滞效率的重复性。结果不同批次膜材料制备的膜样本透过率和阻滞效率非常接近, 表明膜材料重复性良好, 可以保证对膜缓释性能的重复性。

表 5 同一批次不同样本 NE30D 膜的重复性

Table 5 Repeatability of transmittance of NE30D films in same batch of different samples

NE30D/%	样本	透过率/%			阻滞效率/ ($\%\cdot\text{h}^{-1}$)
		3 h	6 h	9 h	
5	1	30.51	49.03	61.86	4.2
	2	28.54	52.46	63.76	4.0
	3	32.21	51.09	64.13	4.0
	4	27.82	46.31	59.11	4.5
	5	31.35	52.22	58.57	4.6
	6	28.79	47.14	59.45	4.5
10	1	4.96	10.90	16.80	9.2
	2	5.88	12.23	18.08	9.1
	3	3.15	8.41	15.69	9.4
	4	3.90	11.98	17.17	9.2
	5	5.62	11.03	18.74	9.0
	6	4.19	11.22	17.92	9.1

表 6 同一来源不同批次的 NE30D 膜的重复性

Table 6 Repeatability of NE30D films in different batches of samples

NE30D/%	批次	透过率/%			阻滞效率/ ($\%\cdot\text{h}^{-1}$)
		3 h	6 h	9 h	
5	1	30.51	49.03	61.86	4.2
	2	28.85	51.24	63.67	4.0
	3	31.70	52.98	59.22	4.5
10	1	4.96	10.90	16.80	9.2
	2	6.24	12.41	18.32	9.1
	3	5.09	9.48	15.90	9.3

3 讨论

目前的研发中^[5-7], 一个药物选择缓释的方式主要是经验和探索试验, 没有形成一套具有良好指导意义的药物与辅料相互作用缓释特征参数, 另一方面, 对于膜控缓释制剂的放大和生产中如何检测膜的性质带来的释放度的变化没有较好方法。膜控缓释是膜和药物相互作用的结果, 因此, 对于特定的膜和特定的药物如果能够确定一个固定的参数, 对于缓释制剂的研发、以及控制膜在放大和生产过程中的稳定性具有重要意义。

本文的研究表明, 同一批号膜材料制备的不同样本, 通过控制制备参数得到的 NE30D 膜, 对盐酸氨溴索的阻滞效率重复性较好, 5%NE30D 制备的膜的阻滞效率在 4.0%~4.6%/h, 10%NE30D 制备的膜的阻滞效率在 9.0%~9.4%/h, 具备作为缓释特征的基本性质。5%和 10%的 NE30D 制备的膜对盐

酸氨溴索的阻滞效率影响非常大,表明盐酸氨溴索的可以通过改变膜的厚度实现适当的释放速度,也表明 NE30D 是比较理想的盐酸氨溴索的缓释膜控材料。综合起来看,NE30D 对于盐酸氨溴索的膜控缓释特征参数可以设定为:高、低浓度制备的膜的阻滞效率,以及差值,在固定的操作条件下,可以得到稳定的参数。

真正想要建立适合面非常广的膜控缓释特征参数的方法和指标,还需要对各种膜材料、复合膜,以及各种不同性质的药物进行系统的研究,本文采用了 NE30D 膜和盐酸氨溴索,从中推测了具有缓释特征的参数,是一种非常有意义的尝试。本文的实验操作简单,易于重复,适合工业过程控制,值得进一步研究和应用。

参考文献

[1] 费思思,高哲. 药物缓控释制剂的研究概况 [J]. 中

国医药指南, 2013, 11(3): 464-465.

- [2] 鼎元东,王登明. 膜控释药的机理及影响因素 [J]. 国外医药: 合成药·生化药·制剂分册, 1992, 13(5): 296-299.
- [3] 刘衡,郭红,王春龙,等. 增塑剂及附加剂对乙基纤维素水分散体膜透湿性和机械性质的影响 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(9): 708-712.
- [4] 郝喜海,史翠平,孙淼,等. 聚乙烯醇缓释膜缓释性能的初步研究 [J]. 塑料科技, 2012, (1): 76-79.
- [5] 张招磊,赵世晶. 不同种类辅料在中药微丸的应用 [J]. 黑龙江科技信息, 2014, (15): 71.
- [6] 杨继荣,董惟恺,朱颖. 硝苯地平推拉式渗透泵片体外释放影响因素的研究 [J]. 黑龙江医药, 2014, 10(5): 1057-1060.
- [7] 卢剑. 担载唑来膦酸的“三明治”样纳米纤维控释系统的制备及其控释研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2011, 58-62.