

美托拉宗缓释片的制备和释药机制的研究

宁洪鑫, 王春龙

天津药物研究院, 天津 300193

摘要:目的 制备美托拉宗缓释片并探讨其释药机制。方法 从处方和工艺两个方面考察了各因素对药物释放行为的影响。在单因素考察的基础上, 采用羟丙甲基纤维素 (HPMC) 4000 cps 作为骨架材料 HPMC 5 cps 作为致孔剂, 制备美托拉宗缓释片。通过正交设计, 以 2、4、7 h 的药物释放度为评价指标, 优化最佳处方。结果 HPMC 的用量和比例对美托拉宗缓释片的释放影响最大。该制剂的体外释放与 Ritger-Peppas 方程拟合的相关性最好, 释药过程为扩散和溶蚀并存。结论 美托拉宗缓释片的工艺重现性好, 体外释放符合拟定的释药速率。

关键词: 美托拉宗缓释片; 羟丙甲基纤维素; 释放度; 释药机制

中图分类号: R917; R944.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)04-0294-05

Preparation and release mechanism of Metlazine Sustained Release Tablets

NING Hong-xin, WANG Chun-long

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To prepare Metlazine Sustained Release Tablets, and study their release mechanisms. **Methods** The effects of many factors, including formulation and technique on the release behavior of Metlazine Sustained Release Tablets were investigated. Based on the comprehensive single-factor tests, Metlazine Sustained Release Tablets were prepared with HPMC 4000 cps as matrix material, and HPMC 5 cps as porogen. The formulations were optimized by orthogonal design with the accumulative release amounts of 2, 4, and 7 h has the evaluation target. **Results** The amounts and proportions of HPMC were major factors on release of Metlazine Sustained Release Tablets. The release behaviors of tablets followed Ritger-Peppas kinetics, and the drug was released by diffusion and corrosion mechanism. **Conclusion** The preparations of Metlazine Sustained Release Tablets has good repeatability and the release *in vitro* could meet the requirements.

Key words: Metlazine Sustained Release Tablets; HPMC; release ; release mechanism

美托拉宗是 20 世纪 70 年代开发上市的噻唑啉类利尿剂, 通过抑制肾小管的电解质重吸收发挥利尿作用, 用于治疗伴有充血性心衰的水肿、伴有肾病(包括肾病综合征和肾功能减弱的状态)的水肿, 单独或与其他不同类的抗高血压药合用治疗高血压。美托拉宗的服用剂量小, 规格为 2.5、5、10 mg, 为高血压和水肿病患者增加一种新型治疗药物。本实验对亲水凝胶骨架片进行处方筛选、制备工艺考察, 制备了日服一次的美托拉宗缓释片, 并对亲水凝胶骨架片的释药机制进行了探讨。

1 仪器与试剂

DP-30 单冲压片机(北京国药龙立有限公司), ZRS-4 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂), YPJ-200A 硬度计(上海黄海药检仪器厂), UV-260 紫外-可见分光光度计(日本岛津株式会社),

Sartorius 精密电子天平(Sartorius 有限公司)。

美托拉宗原料、对照品(天津药物研究院合成室提供, 质量分数>99.0%), 可压性淀粉(营口奥达制药有限公司), 磷酸氢钙(湖州展望药业化学有限公司), 低取代羟丙甲基纤维素(上海医药工业研究院浦东药厂), 羟丙甲基纤维素(HPMC, 山东泰安瑞泰纤维素有限公司), 聚乙烯吡咯烷酮(美国 ISP), 聚乙二醇 6000(上海川沙高南化工厂), 滑石粉(辽宁海城滑石粉厂), 微粉硅胶(浙江湖州食品化工联合公司), 乙醇(分析纯, 天津化学试剂三厂), 磷酸二氢钾(分析纯, 天津光复精细化工研究所), 氢氧化钠(分析纯, 天津市登峰化学试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 缓释片的制备工艺

收稿日期: 2011-04-22

作者简介: 宁洪鑫, 女, 助理研究员, 研究方向为西药制剂。Tel: (022) 23003392 E-mail: ninghx@tjipr.com

原、辅料均通过 100 目筛，采用等量递加法将原料与羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉和磷酸氢钙(其中预胶化淀粉和磷酸氢钙比例为 2:1)初步混合，通过 40 目筛混匀，加入适量黏合剂制软材，24 目筛制粒，45 °C 烘 4 h，水分控制在 5% 左右。干颗粒中加入微粉硅胶和滑石粉，与颗粒充分混匀，使其均匀地分散在颗粒中。24 目筛整粒，用 6.5 mm 浅凹冲模于单冲压片机上压片。保持片质量约为 100 mg。

2.2 释放度的测定

2.2.1 紫外吸收波长的确定 精密称取美托拉宗对照品 20.0 mg，置 200 mL 量瓶中，先加 40 mL 无水乙醇使其溶解，再加 pH 6.8 磷酸盐缓冲液稀释至刻度。准确量取 2.5 mL 置 100 mL 量瓶中，加 pH 6.8 磷酸盐缓冲液至刻度，摇匀，制成 2.5 μg/mL 的溶液。照《中国药典》2010 年版附录 IV A 分光光度法测定，结果在 236 nm 处有最大吸收，故选用 236 nm 作为检测波长。

2.2.2 标准曲线的绘制 准确称取美托拉宗对照品 20.0 mg，置 200 mL 量瓶中，加 40 mL 无水乙醇溶解并用 pH 6.8 磷酸盐缓冲液稀释至刻度，摇匀，准确量取 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL，分置 100 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，在 236 nm 波长下测定吸光度 (*A*) 值，以 *A* 值对质量浓度进行回归，得标准曲线方程 $A=0.1426C+0.0106$ ($r=0.9999$)。

2.2.3 精密度试验 取测定溶液重复测定 5 次，测

定吸光度值，结果其 RSD 为 0.15%。

2.2.4 稳定性试验 将测定溶液室温放置，在 0、2、4、8、12、24 h 取样测定吸光度值，结果其 RSD 为 0.67%。可见溶液在室温下放置 24 h 是稳定的，能够满足测定的需要。

2.2.5 回收率试验 精密称取美托拉宗对照品 20.0 mg，置 200 mL 量瓶中，加 40 mL 无水乙醇使其溶解，再加人工胃液稀释至刻度。准确量取 2.5 mL 置 100 mL 量瓶中，加人工胃液至刻度，摇匀，作为对照溶液。精密称取美托拉宗原料 10、16、20 mg，处方混合辅料 816 mg，同置 200 mL 量瓶中，加无水乙醇 40 mL 使其溶解，再加人工胃液稀释至刻度，摇匀，滤过。准确吸取续滤液 2.5 mL，置 100 mL 量瓶中，加人工胃液稀释至刻度，摇匀。照《中国药典》2010 年版附录 IV A 分光光度法在 236 nm 波长处测定吸光度值，计算回收率，结果平均回收率为 100.5%，RSD 为 0.67% ($n=9$)。

2.2.6 美托拉宗在不同 pH 值溶液中溶解度的测定 取过量的美托拉宗，分别置于具塞试管中，加入 pH 1.0、2.0、4.0、5.8、6.8、7.4、7.8 缓冲液。将试管置于 (37±1) °C 水浴中，定时振摇。在指定时间吸取上清液，经 0.45 μm 滤膜滤过，以相应介质做空白对照，在 236 nm 处测定 *A* 值，计算相应质量浓度。每种介质平行操作 3 份，结果见表 1，表明本品在不同 pH 值的水溶液中溶解度极微，且无显著性变化。

表 1 药物在不同介质中的溶解度 ($n=3$)

Table 1 Solubility of drug in different media ($n=3$)

<i>t</i> / h	溶解度/(μg·mL ⁻¹)						
	pH 1.0	pH 2.0	pH 4.0	pH 5.8	pH 6.8	pH 7.4	pH 7.8
12	30.5±2.1	25.5±1.9	28.5±2.5	32.0±2.0	26.5±1.4	30.7±1.1	23.7±0.1
24	32.7±0.8	30.2±1.5	28.3±0.1	34.4±0.9	26.9±0.1	31.5±0.7	24.1±0.5
48	34.0±0.9	28.1±1.2	26.0±1.3	27.9±0.4	25.5±0.6	30.1±0.5	22.4±0.8

2.2.7 释放装置的选择 由于本品属缓释制剂，且实验中发现本品投入到溶出杯后有粘底现象，照《中国药典》2010 年版二部附录 X D 释放度检查法，选择第一法进行本品释放度的测定。

2.2.8 释放介质的选择 释放介质的选择主要依据药物在不同 pH 值溶液中溶解度和剂型的特点而制定。本实验中选择释放介质的一个重要的标准是漏槽条件，其生理学解释为：药物在体内被迅速吸收，因此释药系统在体内的释药将基本不受到已释药

物的影响。实际应用中，《美国药典》(24 版，USP24) 规定其为药物在释放介质中的质量浓度小于饱和和质量浓度的 1/3。故测定药物在不同介质中的溶解度可初步选定其制剂的释放介质。本品的制剂规格为 2.5 mg。根据在不同 pH 值的溶液中溶解度的测定结果表明，本品在溶出体积为 1 000 mL 的 pH 1.0、2.0、4.0、5.8、6.8、7.4、7.8 缓冲液中均符合漏槽条件。考虑到本品作为缓释制剂在小肠中滞留时间最长，因此选择 pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质，溶出

体积为 900 mL。

2.2.9 转速的选择 取样品 6 片, 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 分别以 50、100、150 r/min 进行试验, 结果 8 h 的溶出度分别为 91%、95%、100%。表明 150 r/min 是最佳的转速。

2.2.10 释放度的测定方法 取本品照《中国药典》2010 年版二部附录 XD 第一法测定释放度, 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为介质, 转速为 150 r/min, 依法操作, 在对应取样点精密量取溶液 5.0 mL, 用 0.45 μm 滤膜滤过, 作为供试品溶液; 另精密称取美托拉宗对照品 20 mg 置 200 mL 量瓶中, 先加 40 mL 无水乙醇使其溶解, 再加 pH 6.8 磷酸盐缓冲液稀释至刻度, 准确量取 2.5 mL 置 100 mL 量瓶中, 加 pH 6.8 磷酸盐缓冲液至刻度, 摇匀, 为对照品溶液。照《中国药典》2010 年版附录 IV A 分光光度法在 236 nm 波长处测定吸光度值, 计算释放度。

2.3 处方因素对药物释放的影响

2.3.1 HPMC 规格对药物释放的影响 文献报道^[1] 可通过调整不同黏度的羟丙甲基纤维素的比例来调整羟丙甲基纤维素的黏度, 故选用 3 种不同规格的 HPMC, 即 HPMC 5、50、4000 cps, 用量均为片剂辅料总量的 40%, 按照制备工艺制备缓释片, 测定不同时间的释放度, 绘制释放曲线, 结果见图 1。可见, 对 3 种 HPMC 来说, 黏度的差异对缓释片的释放速度影响很大。低黏度的 HPMC 相对分子质量小, 形成的凝胶骨架强度较低且结构疏松, 药物的扩散速率较快但仍有一定的缓释作用。而高黏度的 HPMC 4000 cps 相对分子质量大, 形成的骨架牢度大, 可有效地阻滞药物的快速释放。因此可通过调整所用辅料的黏度来控制缓释片的释药速度。

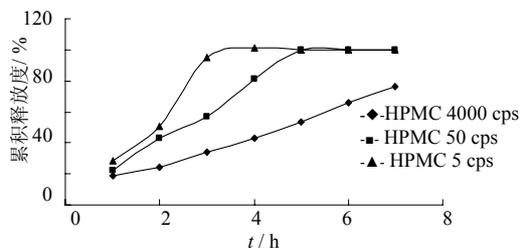


图 1 HPMC 规格对药物释放的影响

Fig. 1 Effect of viscosity of HPMC on drug release

2.3.2 HPMC 的用量对药物释放的影响 选择 HPMC 4000 cps 作为骨架材料, 使其在片剂辅料总量的比例分别为 10%、20%、40%, 按照制备工艺制备缓释片, 测定不同时间的释放度, 绘制释放曲

线, 见图 2。结果表明, 随着 HPMC 4000 cps 用量的增加, 药物释放速度逐渐降低。HPMC 本身有遇水膨胀的性质, 如果 HPMC 在片剂中比例在一定值以下时, 片剂表面迅速形成非连续凝胶层, 局部膨胀反而起到了崩解剂的作用, 促进药物的释放, 从而增大药物的释放速率。HPMC 4000 cps 用量为 10%、20%, 5 h 的释放度已达到 100%, 所以本实验仅比较了 5 h 的释放情况。

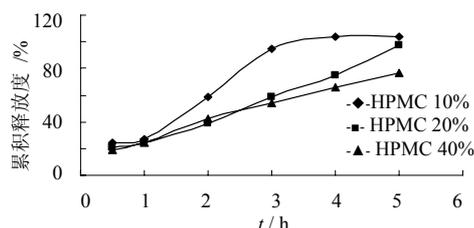


图 2 HPMC 的用量对药物释放的影响

Fig. 2 Effect of mounts of HPMC on drug release

2.3.3 黏合剂种类对药物释放的影响 分别以 95% 乙醇液、5% 聚维酮 K30 (PVP K30) 和 5% 聚乙二醇 6000 (PEG 6000) 乙醇液为黏合剂, 同前述工艺制备骨架片, 考察不同黏合剂对药物释放行为的影响, 结果见图 3。可知不同种类的黏合剂对本品的释放有一定的影响, 且选用 5% PVP K30 和 5% PEG 6000 乙醇液为黏合剂较 95% 乙醇液制得的颗粒硬度好, 压片更顺利, 因此选用 5% PEG 6000 乙醇液为黏合剂。

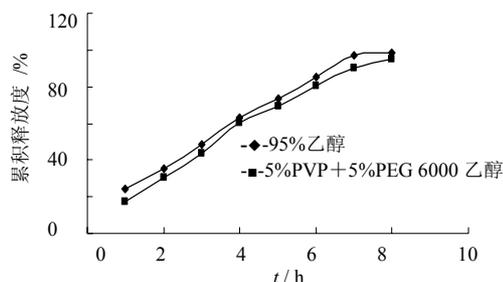


图 3 黏合剂种类对药物释放的影响

Fig. 3 Effect of adhesives sorts on drug release

2.3.4 润滑剂用量对药物释放的影响 分别以 0.0%、0.5%、1.0% 的滑石粉与二氧化硅按照 1:1 的比例作为润滑剂, 同前述工艺制备骨架片, 考察润滑剂用量对药物释放行为的影响, 结果见图 4。结果表明 0.0%、0.5%、1.0% 的滑石粉与二氧化硅按照 1:1 的比例作为润滑剂对本品的溶出影响不明显, 从颗粒的流动性上考虑, 选用 0.5% 滑石粉和 0.5% 二氧化硅作润滑剂。

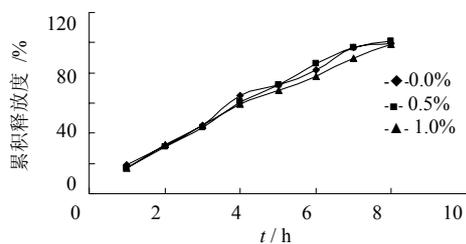


图 4 润滑剂用量对药物释放的影响

Fig. 4 Effect of amount of lubricant on drug release

2.4 工艺因素对释放的影响

2.4.1 制片工艺对释放的影响 分别采用湿法制粒压片和全粉末直接压片法, 同上述处方制备骨架片, 考察制片工艺对药物释放行为的影响, 结果见图 5。可以看出, 直接压片较湿法制粒压片的药物释放稍快。但数据表明两种制片工艺对药物的释放并无显著性影响。考虑到湿法制粒压片可更好地改善粉体的流动性和压缩成型性, 保证各组分均匀混合, 并可减少生产中的粉尘污染, 有利于工业生产, 故在后期的试验中采用此种工艺制片。

2.4.2 压片力对释放的影响 同上述处方, 以不同的压片力制备硬度分别为 3.0~4.0、5.0~6.0、7.0~8.0 kg 的骨架片, 考察不同压片力对药物释放行为的影响, 结果见图 6。根据片剂的外观和成型等因素, 制备片剂硬度选用 5.0~6.0 kg。

2.5 处方的优化

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验设计进一步优化处方中各辅料的量, 确定最优处方。通过影响处方和工艺的因素考察, 确定了主要的辅料种类、用量范围及工

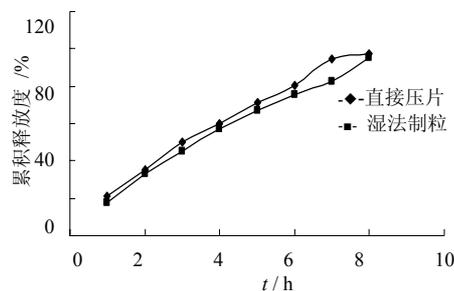


图 5 制粒工艺对药物释放的影响

Fig. 5 Effect of granulating method on drug release

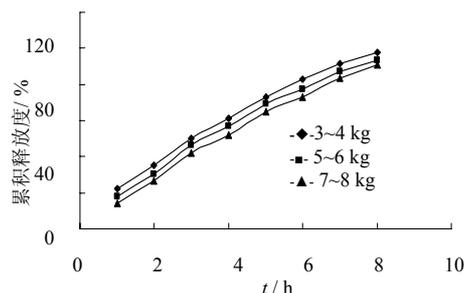


图 6 压片压力对药物释放的影响

Fig. 6 Effect of compression force on drug release

艺方法, 选择 HPMC 4000 cps 为缓释材料, 其质量作为因素 A, 配以不同的 HPMC 5 cps, 其质量作为因素 B, 每种辅料的质量划分为 3 个水平, 根据正交试验设计表确定处方, 以可压性淀粉和磷酸氢钙 (比例为 2:1) 为填充剂保持片质量的恒定 (片质量约为 100 mg), 以 5% PVP K30 和 5% PEG 6000 的乙醇溶液为黏合剂, 0.5% 滑石粉和 0.5% 二氧化硅作为润滑剂, 控制片剂硬度在 5~6 kg, 按制备工艺制备缓释片, 考察药物在 2、4、7 h 的释放度。见表 2。

表 2 正交试验设计和结果

Table 2 Design and results of orthogonal test

试验号	A(HPMC 4 000 cps 质量)/mg	B(HPMC 5 cps 质量)/mg	空白	空白	累积释放度/%			P
					2 h	4 h	7 h	
1	1(20)	1(10)	1	1	43.1	73.5	99.0	30.6
2	1	2(16)	2	2	42.4	70.8	98.1	26.3
3	1	3(20)	3	3	38.5	72.7	97.8	24.0
4	2(30)	1	2	3	34.9	59.6	92.7	3.2
5	2	2	3	1	32.9	59.5	87.6	5.0
6	2	3	1	2	30.3	56.9	89.2	8.6
7	3(15)	1	3	2	29.0	52.3	71.5	32.2
8	3	2	1	3	27.9	54.5	73.1	29.5
9	3	3	2	1	26.1	55.6	74.2	29.1
I	80.90	65.98						
II	16.78	60.80						
III	90.80	61.70						
均值 I	26.97	21.99						
均值 II	5.59	20.27						
均值 III	30.27	20.57						
R	21.37	1.73						

实验设计需要具体评价指标来对实验数据进行评价, 缓、控释制剂的释放度评价指标有很多种, 如采用 $t_{0.8}$ 、 $t_{0.5}$ ^[2]或前、中、后三点的释放度作为评价指标, 对实验数据进行模型拟合, 再对得到的模型方程进行评价^[3], 偏离度、相似因子等^[4-5]都可以作为缓、控释制剂的释放度评价指标。本实验参照《中国药典》2010 年版二部附录 MD 缓控释制剂指导原则的规定, 采用综合评分法, 先对不同处方 2、4、7 h 的释放度进行评分, 再将评分结果进行加权相加后得出总分, 最后采用直观分析的方法, 对正交试验结果进行分析。各点的评分方法如下, 2 h 的释放度 P_2 以 35% 为标准, 计算公式为 $|P_2-35\%|$, 4 h 的释放度 P_4 以 60% 为标准, 计算公式为 $|P_4-60\%|$, 7 h 的释放度 P_7 以 90% 为标准, 计算公式为 $|P_7-90\%|$ 。将各点的权重均定为 1, 总分的计算公式为 $P=|P_2-35\%| \times 1 + |P_4-60\%| \times 1 + |P_7-90\%| \times 1$, 评分值最低者为最优, 表明释放量与所定标准最接近^[4]。可知各因素对指标影响的大小次序为 $A > B$, 各因素的最佳水平为 $A_2 > A_1 > A_3$, $B_2 > B_1 > B_3$ 。因此各因素的最佳组合为 A_2B_2 , 即选用 HPMC 4000 cps 30 mg, HPMC 5 cps 16 mg, 最优处方为: 美托拉宗 2.5 mg, HPMC 4000 cps 30 mg, HPMC 5 cps 16 mg, 可压性淀粉 32 mg, 磷酸氢钙 16 mg, 5% PVP K30 和 5% PEG 6000 乙醇液适量, 滑石粉和二氧化硅作为润滑剂。

2.6 工艺重现性

按照上述最优化处方制备 3 批缓释片, 分别测定释放度, 结果见图 7。结果表明批间样品的重复性良好。

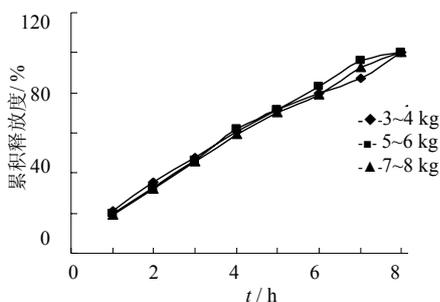


图 7 美托拉宗缓释片的释放曲线

Fig. 7 Release curves of Metlazone Sustained Release Tablets

2.7 释药机制的考察

以零级释放、一级释放、Higuchi 方程、

Ritger-Peppas 方程、Baker-Lonsdale 方程和 Weibull 方程对缓释片最优处方的释放进行拟合, 结果见表 3。根据 Ritger-Peppas 理论, $0.45 < 0.7363 < 0.89$, 药物释放是骨架溶蚀和药物扩散协同作用的结果。

表 3 美托拉宗缓释片释放模型

Table 3 Release patterns of Metlazone Sustained Release Tablets

模 型	k	C	r^2
零级模型	10.924 0	13.906 0	0.991 8
一级模型	-0.300 7	4.780 4	0.977 8
Higuchi 模型	42.636 0	-23.837 0	0.994 3
Ritger-Peppas 模型	0.736 3	3.066 3	0.999 1
Baker-Lonsdale 模型	0.040 3	-0.055 2	0.962 4
Weibull 分布	1.098 4	-0.662 6	0.986 8

3 讨论

本实验将美托拉宗制成口服 1 次的 8 h 缓释片, 经人体药代动力学研究, 自制品与上市品体内相关, 生物等效。

本缓释片以羟丙甲基纤维素 4000 cps 为骨架材料, 通过加入低黏度的 HPMC 5 cps 来调节释放速率, HPMC 5 cps 的加入主要起到了致孔剂的作用。通过正交试验设计确定了羟丙甲基纤维素 4000 cps 和 HPMC 5 cps 的最佳比例。

实验设计需要具体评价指标来对实验数据进行评价, 缓、控释制剂的药物释放评价指标有很多种, 本实验选取 2、4、7 h 作为释放前期、中期、后期 3 个点进行评价。

参考文献

- [1] 秦冬梅, 王 恒, 李海琪. 羟丙甲基纤维素在药剂学中的应用 [J]. 安徽医药, 2004, 8(3): 173-174.
- [2] 吴 涛. 硫酸沙丁胺醇渗透泵型控释片及其人工神经网络辅助设计的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2000.
- [3] 赵 雁. 罗红霉素凝胶骨架缓释片的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2003.
- [4] Shah V P, Tsong Y, Sathe P, et al. In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor f_2 [J]. Pharm Res, 1998, 15(6): 889-896.
- [5] Ghoel M C, Pnachal M K. Novel use of similarity factor f_2 and S_d for the development of diltiazem HCL modified-release tablets using a 32 factorial design [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28(1): 77-87.
- [6] 李嘉煜, 董 娥, 李 华, 等. 盐酸二甲双胍缓释片释药因素考察及处方筛选 [J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(2): 88-92.