

泼尼松脉冲片的制备研究

郑小娟^{1,2}, 王鹏², 王婧斯², 易佳², 龚莉², 王春龙^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津泛博生物科技有限公司, 天津 300384

摘要: **目的** 制备泼尼松脉冲片并考察其在体外的释放特性。**方法** 采用粉末直接压片法制备速释片芯, 以羟丙甲纤维素(HPMC)为溶胀层包衣材料, 以乙基纤维素(EC)为控释层包衣材料, 采用多层包衣技术制备泼尼松脉冲片。考察了致孔剂 PEG 400、增塑剂 PEG 6000 比例与用量以及控释层包衣增重对释放的影响。以迟滞时间和累积释放度为指标, 考察泼尼松脉冲片的体外释放特性。**结果** 以片芯崩解剂用量为 11%, 致孔剂用量为 10%, 增塑剂用量为 1%, 溶胀层和控释层包衣分别增重为 5%、10.5%制备的泼尼松脉冲片效果最佳。按照最优处方工艺制备的泼尼松脉冲片体外释放迟滞时间为 4 h, 时滞后 0.5~1.0 h 累积释放度达 95%以上。**结论** 泼尼松脉冲片处方组成合理, 工艺简便可行, 体外释放特性符合脉冲释放设计要求。

关键词: 泼尼松脉冲片; 泼尼松; 制备; 体外释放

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)06-0642-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.008

Preparation of Prednisone Pulse-release Tablets

ZHENG Xiao-Juan^{1,2}, WANG Peng², WANG Jing-Si², YI Jia², GONG Li², WANG Chun-Long²

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

2. Tianjin Fineample Biotechnology Company Ltd., Tianjin 300384, China

Abstract: Objective To prepare Prednisone Pulse-release Tablets and investigate the release characteristics *in vitro*. **Methods** Powder direct compression method was adopted to prepare quick-release tablets core. Multilayer coating were used to prepared Prednisone Pulse-release Tablets, in which hypromellose (HPMC) and ethyl cellulose (EC) were used as coating materials of the swelling layer and controlled release layer respectively. Effects of dosages and ratio of porogenic agent and plasticizer, and different weight on release were studied. Lag time and the accumulated amounts of release were used to evaluate the release characteristics *in vitro*. **Results** The optimized formulation and preparation of Prednisone Pulse-release Tablets were as following: the dosage was 11%, 10%, and 1% of the disintegrate, porogenic agent, and plasticizer. As well as, the coating weight obtained 5% and 10.5% of swelling layer and controlled release layer. The optimized lag time was 4 h and the accumulated amounts of release were more than 95% when the pulse-release time was between 0.5 h and 1.0 h. **Conclusion** The formulation of Prednisone Pulse-release Tablets is reasonable, the industrial arts is convenient and feasible, and the release characteristics *in vitro* is fit to the design of pulse-release.

Key words: Prednisone Pulse-release Tablets; prednisone; preparation; *in vitro* release

口服脉冲释药系统是根据时辰药理学、时辰药理学原理, 定时释放有效剂量药物的给药系统^[1]。脉冲给药可结合时辰病理学、疾病发作的生物节律性特点, 对迟滞时间进行最优化, 适时提供所需血药浓度。根据发病的节律性, 患者可提前服药, 使药物的迟滞时间与生理周期的时间差相匹配, 从而

更好地预防疾病发作。此外, 脉冲给药可降低药物的不良反应, 且不易产生耐药性, 提高患者治疗的顺应性^[2-3]。泼尼松是肾上腺皮质激素类药, 小剂量的泼尼松与慢作用抗风湿药物联合用药可以有效地抑制致炎细胞因子水平, 从而阻止侵袭性血管翳的形成和扩张, 避免软骨组织的破坏和关节功能的丧

收稿日期: 2015-01-19

基金项目: 天津市科技计划项目 (13ZXCXSY13600)

作者简介: 郑小娟 (1987—), 女, 甘肃定西人, 硕士研究生, 研究方向是药物制剂。Tel: 15510977921 E-mail: tjzjxj1202@126.com

*通信作者 王春龙, 研究员, 硕士生导师, 研究方向是药物制剂。Tel: (022)26558311 E-mail: dds-wcl@vip.sina.com

失^[4]。有研究表明, 类风湿关节炎发病具有时辰节律性, 晨僵高发于清晨 6:00, 而引起晨僵的致炎细胞因子白细胞介素-6 (IL-6) 水平多在凌晨 4:00 呈现峰值^[5]。因此本研究以泼尼松为模型药物, 基于类风湿关节炎发病呈现的时辰节律性, 设计迟滞时间为 3~5 h, 时滞后 0.5~1 h 释放完全, 即在凌晨致炎细胞因子峰值到来时血药浓度也达到最大的脉冲制剂, 以达到缓解晨僵症状和治疗类风湿关节炎的目的。本实验采用多层包衣技术控制制剂的释放, 考察了增塑剂、致孔剂不同用量及控释层包衣增重对泼尼松脉冲片释放的影响, 同时考察了泼尼松脉冲片的体外释药行为。

1 仪器和试剂

1.1 仪器

JJ323BC 型电子天平 (常熟市双杰测试仪器厂); HD-15 型多项运动混合机 (长沙市常宏制药机械设备厂); DP30A 型单冲式压片机 (北京国药龙立科技有限公司); YD-1 型片剂硬度测试仪 (天津市新天光分析仪器技术有限公司); B200/400-4 型包衣机 (宝鸡传统技术开发有限公司); BT100-02 型恒流泵 (保定齐力恒流泵有限公司); UV-1800 型紫外分光光度计 (岛津公司); ZRS-8G 型智能溶出试验仪 (天津市天大天发科技有限公司); Waters 2695 型高效液相色谱仪 (Waters 公司)。

1.2 药品与试剂

泼尼松对照品、原料 (质量分数 98.0%, 河南利华制药有限公司, 批号 K03B20121118); 交联聚乙烯吡咯烷酮 Kolidon CL (PVPP, 日本旭化成株式会社, 批号 01644729U0); 交联羧甲基纤维素钠 ND-2 HS (CCMC-Na, 日本旭化成株式会社, 批号 X3E166); 甘露醇 (河北华旭药业有限责任公司, 批号 1311070); 乳糖 F100 (呼伦贝尔康益药业有限公司, 批号 20111128); 微晶纤维素 pH-101 (MCC, 日本旭化成株式会社, 批号 13B6); 二氧化硅 (SiO₂, 安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号 20131114); 硬脂酸镁 (MS, 安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号 111209); 羟丙甲纤维素 E5 (HPMC-E5, 美国 DOW 公司, 批号 1F280124L1); 乙基纤维素 RT-N-10 (EC, 泰安瑞泰纤维素有限公司, 批号 14-119); PEG 6000 (南京威尔化工有限公司, 批号 2012020451); PEG 400 (南京威尔化工有限公司, 批号 20121010); 无水乙醇 (天津光复精细化工有限公司, 分析纯); 蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 片芯的制备

采用粉末直接压片法制备速释片芯^[6-7]。将泼尼松原料与辅料分别过 80 目筛, 按处方量称取主药泼尼松、崩解剂交联聚乙烯吡咯烷酮和羧甲基纤维素钠、高渗剂甘露醇、填充剂乳糖及微晶纤维素, 以等量递加方式混合均匀, 加入处方量助流剂二氧化硅及润滑剂硬脂酸镁, 混匀, 用 7 mm 浅凹冲模压片, 即得。

2.2 泼尼松脉冲片的制备

2.2.1 溶胀层包衣的制备 称取包衣处方量的 HPMC-E5, 加入 60% 乙醇溶液中, 配制 5% 的 HPMC 乙醇溶液, 制得溶胀层包衣液; 调整包衣锅转速至 26~28 r/min, 雾化压力为 0.1 MPa, 供液速度为 2.5~5.0 r/min, 片床温度 80~100 °C。素片包衣增重 5%, 老化 30 min 后取出, 室温放置 24 h。

2.2.2 控释层包衣的制备 分别称取包衣处方量 EC、PEG 400 和 PEG 6000, 加入到 90% 乙醇溶液中配制 5% 的 EC 乙醇溶液, 制得控释层包衣液; 调整包衣锅转速至 26~28 r/min, 雾化压力为 0.1 MPa, 供液速度为 2.5~5.0 r/min, 片床温度 80~100 °C, 控释层包衣增重 10.5%, 老化 30 min 后取出。

2.3 释放度测定方法的建立

2.3.1 检测波长的确定 精密称取空白辅料、泼尼松原料适量, 加流动相溶解, 并稀释制成含主药 20 μg/mL 的溶液。以流动相为空白, 按紫外可见分光光度法 (《中国药典》2010 年版二部附录 IV A) 进行扫描, 记录 200~400 nm 波长的吸收光谱, 见图 1。泼尼松原料在 240 nm 有最大吸收, 空白辅料在此波长下没有干扰, 因此选择 240 nm 作为检测波长。

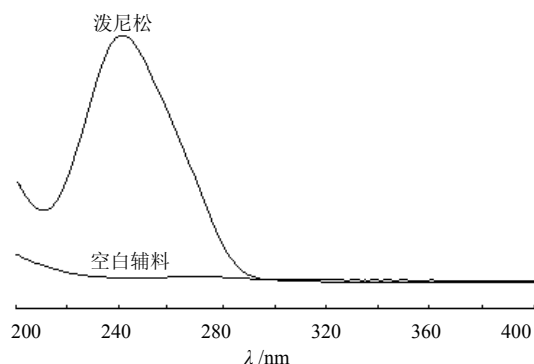


图 1 空白辅料和泼尼松原料药的紫外全波长扫描图
Fig. 1 UV wavelength scanning of blank accessories and prednisone active pharmaceutical ingredient

2.3.2 色谱条件与系统适应性试验 日本岛津 Inertsil ODS-3 C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 水-乙腈 (55:45) 为流动相, 检测波长 240 nm, 体积流量 1.0 mL/min。结果理论塔板数为 9 265, 对称因子为 1.33, 系统适应性良好。

2.3.3 专属性试验 精密称取空白辅料适量 (约 120 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声使溶解, 定容, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 2 mL 置 10 mL 量瓶中, 加流动相定容, 作为空白辅料溶液。精密称取泼尼松对照品适量 (约 5 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声使溶解, 定容, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 2 mL 置 10 mL 量瓶中, 加流动相定容, 作为对照品溶液。取泼尼松脉冲片 20 片, 研细, 精密称取适量 (约含泼尼松 5 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声使溶解, 定容, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 2 mL 置 10 mL 量瓶中, 加流动相定容, 作为供试品溶液。分别精密量取上述溶液各 20 μL, 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 结果见图 2。可见空白辅料不干扰测定, 测定方法专属性强。

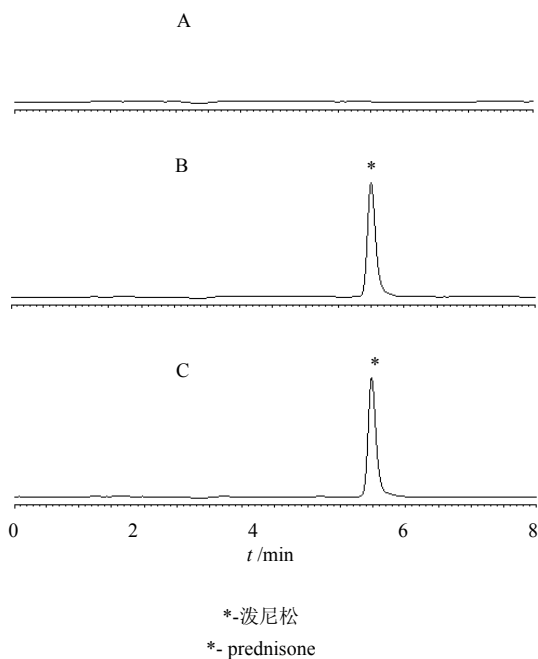


图 2 空白辅料 (A)、泼尼松对照品 (B) 和泼尼松脉冲片 (C) 的 HPLC 图谱

Fig. 2 HPLC chromatogram of blank accessories (A), prednisone reference substance (B), and Prednisone Pulse-release Tablets (C)

2.3.4 线性及其范围试验 精密称取 10 mg 泼尼松对照品置 100 mL 量瓶, 加流动相超声使溶解, 定容, 摇匀, 作为贮备液。分别精密移取上述贮备液 0.1、0.2、0.4、0.8、1.0、1.5 mL 置 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释并配制成一系列质量浓度溶液, 精密量取上述溶液 20 μL 注入液相色谱仪, 以主峰色谱峰面积对质量浓度进行线性回归, 得标准曲线方程 $Y=50\ 828.844\ 19\ X-7\ 648.627\ 91$ ($r=0.999\ 7$)。可见泼尼松在 1.0~15.0 μg/mL 与峰面积线性良好。

2.3.5 稳定性试验 取泼尼松脉冲片供试品溶液, 精密量取 20 μL, 分别于 0、2、4、6、8、10、12、15、18 h 注入液相色谱仪, 测定主峰面积, 结果泼尼松峰面积的 RSD 值为 0.71%, 表明供试品溶液在 18 h 内稳定性良好。

2.3.6 精密度试验 取泼尼松脉冲片供试品溶液, 精密量取 20 μL, 重复进样 6 次, 测定主峰面积, 结果泼尼松峰面积的 RSD 值为 0.14%。

2.3.7 重复性试验 配制 6 份泼尼松脉冲片供试品溶液, 精密量取 20 μL, 注入液相色谱仪, 测定泼尼松主峰面积, 结果泼尼松质量分数的 RSD 值为 1.12%。

2.3.8 回收率试验 精密称取泼尼松原料 2.5、4.0、5.0 mg, 分别与混合辅料约 120 mg 同置 100 mL 量瓶中, 加流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过。精密移取续滤液 2 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀。进样测定, 计算泼尼松的回收率, 结果平均回收率为 99.38%, RSD 值为 0.50% ($n=9$)。

2.3.9 释放度测定方法与结果 按照释放度测定法 (《中国药典》2010 年版二部附录 X D 释放度测定法第一法), 以 500 mL 蒸馏水为释放介质, 介质温度 (37 ± 0.5) °C, 转速 100 r/min, 分别在对应取样点 1、2、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7 h 量取溶液 2 mL, 过 0.45 μm 滤膜, 补加同温新鲜介质, 取续滤液作为释放样品溶液, 精密量取上述样品溶液 20 μL, 进样测定, 计算累积释放度, 结果见图 3。

$$\text{累积释放度} = (A_{\text{供试品}} \times C_{\text{对照品}} \times \omega_{\text{对照品}}) / (A_{\text{对照品}} \times C_{\text{供试品}})$$

$A_{\text{供试品}}$ 为供试品溶液的峰面积; $A_{\text{对照品}}$ 为对照品溶液的峰面积; $C_{\text{供试品}}$ 为供试品溶液的浓度; $C_{\text{对照品}}$ 为对照品溶液的浓度; $\omega_{\text{对照品}}$ 为对照品的质量分数

2.4 处方工艺对泼尼松脉冲片释放的影响

泼尼松脉冲片通过控释层衣膜的物理破裂释药, 控释层衣膜的主要作用是控制水分的渗透速率

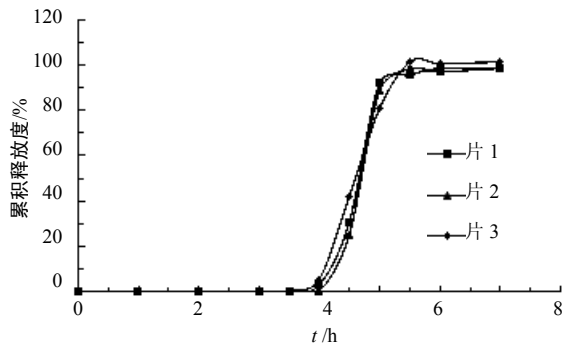


图3 泼尼松脉冲片的释放曲线

Fig. 3 Release curve of Prednisone Pulse-release Tablets

及衣膜变性后的药物突释。处方工艺初步筛选结果表明,当片芯崩解剂用量为11%,溶胀层包衣增重5%时,影响泼尼松脉冲片释放的关键因素为致孔剂、增塑剂比例与用量以及控释层包衣增重。

2.4.1 致孔剂、增塑剂比例与用量对释放的影响 考察在片芯崩解剂用量为11%,溶胀层包衣增重5%,控释层包衣增重10.5%的条件下,以PEG 400为致孔剂,PEG 6000为增塑剂,二者用量比例分别为10%~0.3%、10%~1%、12%~1%时,对泼尼松脉冲片中泼尼松释放的影响,见图4。

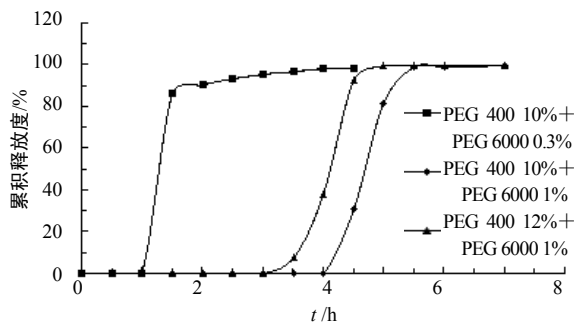


图4 致孔剂和增塑剂用量及比例对释放的影响曲线

Fig. 4 Effect of different dosages and ratio of porogenic agent and plasticizer on drug release

可见不同用量的致孔剂和增塑剂都能使泼尼松片实现脉冲释放,但致孔剂和增塑剂的用量对泼尼松脉冲片的迟滞时间影响显著。在致孔剂PEG 400用量相同的条件下,迟滞时间随着增塑剂PEG 6000用量的增加而延长,当PEG 6000用量为0.3%时,迟滞时间为1 h,当PEG 6000用量增加到1%时,迟滞时间为3~4 h。在增塑剂用量相同的条件下,迟滞时间随着致孔剂PEG 400用量的增加而缩短,当PEG 400用量增加2%,迟滞时间缩短约1 h。这

主要是因为PEG 400分布在控释层衣膜中,其用量增加意味着控释层衣膜单位面积内能够让介质溶液渗入溶胀层及片芯的通道数目增多,介质溶液渗入速度加快,单位时间内进入到溶胀层及片芯的介质溶液增多,溶胀层溶胀及片芯崩解均加快,短时间可使膨胀压力超过控释衣膜的强度,控释层衣膜破裂用时减少,迟滞时间缩短。增塑剂PEG 6000用量增加意味着控释层衣膜的柔韧性增强,发生弹性形变的极值范围变宽,达到衣膜破裂所需膨胀压力的用时延长,迟滞时间变长。

2.4.2 控释层包衣增重对泼尼松释放的影响 在片芯崩解剂用量为11%,溶胀层包衣增重5%,以控释层包衣液中致孔剂PEG 400和增塑剂PEG 6000用量分别为10%、1%的条件下,考察控释层包衣增重7%、9.5%、10.5%对泼尼松脉冲释放的影响,结果见图5。

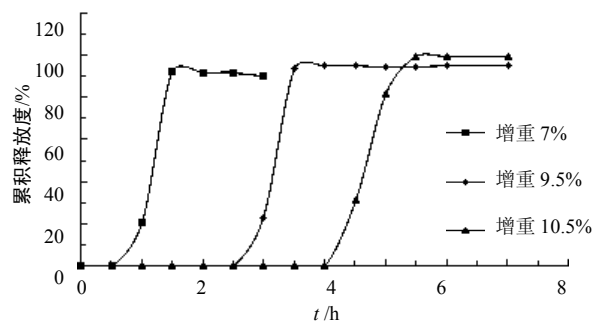


图5 不同增重对释放的影响曲线

Fig. 5 Effect of different weight on drug release

可见控释层包衣增重不同时,泼尼松片均能实现脉冲释放,但不同控释层包衣增重对迟滞时间影响显著,迟滞时间随着控释层包衣增重增加而延长。当控释层包衣增重为7%时,迟滞时间不足1 h,而当控释层包衣增加至10.5%时,迟滞时间达到4 h。因为控释层包衣增重较小时,控释层衣膜较薄,强度较小,较小的膨胀压力就可以使控释层衣膜破裂,迟滞时间短暂。控释层包衣增重增加,衣膜厚度增加,衣膜强度增大,在其他条件不变的情况下,只有达到一定的膨胀压力才能使衣膜破裂;此外,衣膜厚度增加也意味着介质溶液需要渗透的距离增加,水分的渗透速率降低,达到一定膨胀压力用时变长,衣膜破裂用时也延长,迟滞时间变长。

2.5 验证试验

泼尼松脉冲片最优处方中片芯崩解剂用量为11%,致孔剂PEG 400用量为10%,增塑剂PEG 6000

用量为 1%，溶胀层和控释层包衣分别增重为 5%、10.5%，以最优处方制备 3 批样品，进行测定，结果见图 6。可见以水作为介质时，泼尼松脉冲片在 0~4 h 未释放，4 h 开始释放，并且在 0.5~1.0 h 内释放完全，符合设计目标，泼尼松脉冲片完成了迟滞 4 h 的脉冲释放，批次间重现性好。

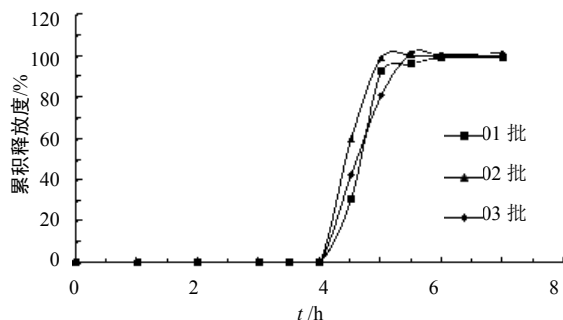


图 6 泼尼松脉冲片样品的释放曲线

Fig. 6 Release curve of Prednisone Pulse-release Tablets samples

3 讨论

3.1 控释层包衣对药物释放的影响

控释层包衣是设计中的核心部分，决定脉冲迟滞时间能否与疾病发病呈现的时辰节律性相吻合。实验中控释层采用疏水性包衣材料 EC，内加致孔剂 PEG 400 和增塑剂 PEG 6000，在提高包衣材料的成膜能力、增强衣膜的柔韧性和强度的同时也避免了因衣膜强度过大带来的迟滞时间过长的问题。

3.2 片芯崩解剂对药物释放的影响

速释片芯中崩解剂的应用对控释层衣膜破裂及药物释放具有重要作用，崩解剂释放的能量与溶胀层产生的溶胀压力具有协同作用。CMC-Na 凭借一定的引湿性，通过吸水使颗粒高度分散，片芯崩解，但其毛细管活性不如 PVPP，水分进入片芯速率慢，而 PVPP 具有很高的毛细管活性，能够迅速地将水吸收到片芯中，使 PVPP 交联之间的折叠分子链舒展撑大，体积快速膨胀，短时间内使片芯溶胀压力超过片芯的强度，崩解释药，但其膨胀后在水中形成粘性溶液，不利于颗粒的分散。泼尼松脉冲片的

崩解剂中将 CMC-Na 和 PVPP 联合应用形成互补，在片芯未包衣的情况下，能够使片芯在 2 min 内完全崩解分散，包衣后能够产生足够的膨胀压力，使包衣膜在预定时间内破裂。

3.3 包衣液溶剂对包衣的影响

在对片芯包衣时，为了使包衣材料具有更好的分散性，溶胀层和控释层分别用到了 60%、90%乙醇溶液。在包衣处方筛选的过程中，也曾使用过水溶性包衣材料，但所得泼尼松脉冲片迟滞时间及释药行为都达不到预期。其次，水作为溶剂，衣膜不易干燥，包衣工艺耗时长，能耗大且多层包衣连续性差。因此最终还是选择 60%、90%乙醇溶液作为包衣溶液。

综上本设计采用多层包衣技术使制剂释放行为曲线呈典型的 S 型，符合经过一定的迟滞时间后突释、短时释药完全的脉冲效果，并且泼尼松脉冲片 4 h 的迟滞时间与类风湿关节炎发病呈现的时辰节律相吻合，达到了临睡服药、适时释药、释药完全的设计目标。

参考文献

- [1] 黎迎, 陆洋, 杜守颖, 等. 脉冲给药系统研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2012, 30(5): 326-331.
- [2] 孟建强, 任麒, 刘丽媛. 时辰药理学与多次脉冲给药的应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(8): 576-580.
- [3] 张瑜, 白颖. 星点设计-效应面法优化盐酸青藤碱脉冲片处方的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1088-1091.
- [4] Cutolo M, Iaccarino L, Doria A, *et al.* Efficacy of the switch to modified-release prednisone in rheumatoid arthritis patients treated with standard glucocorticoids [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(4): 498-505.
- [5] 李振彬. 类风湿关节炎研究的热点—时间生物学 [J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(11): 721-723.
- [6] FDA. Full prescribing information. (2011-03-28) [2013-09-12]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202020s003lbl.pdf.
- [7] Bardsley H J, Bannister R M, Gilbert J C. Corticosteroid formulation comprising less than 2.5 mg prednisolone for once daily administration [P]. US20030149009A1, 2003-08-07.