

右佐匹克隆定时释放片的制备研究

王利娜^{1,2}, 王国成², 王 征^{1*}, 赵锦花^{2*}

1. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天士力控股集团有限公司研究院, 天津 300410

摘要: 目的 制备右佐匹克隆定时释放片, 并考察其体外释药特性。方法 分别以 HPMC 作为溶胀层包衣材料, 以乙基纤维素水分散体作为控释层包衣材料, 采用高效包衣机制备右佐匹克隆定时释放片, 考察影响释放度的主要因素, 并测定体外释放度以考察体外释药行为。结果 确定了影响右佐匹克隆释放的处方因素, 体外释放度研究结果表明, 该制剂可达到脉冲式释放。结论 右佐匹克隆定时释放片可以达成两次定时脉冲释放, 符合让失眠患者快速入睡并维持 6 h 以上睡眠状态的设计初衷。

关键词: 右佐匹克隆定时释放片; 右佐匹克隆; 制备; 释放度

中图分类号: R913; R944

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)12-3102-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.004

Preparation of Eszopiclone Time-controlled Release Tablets

WANG Li-na^{1,2}, WANG Guo-cheng², WANG Zheng¹, ZHAO Jin-hua²

1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Tasly Academy, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To prepare Eszopiclone Time-controlled Release Tablets and investigate the release characteristics *in vitro*.

Methods Eszopiclone Time-controlled Release Tablets were prepared by using high efficient coating machine. HPMC was used as swelling material, and EC aqueous dispersion as controlled-release coating material. The main factors which influence the drug release characteristics were evaluated, and the dissolution data *in vitro* were investigated. **Results** The main factors affecting drug release were identified. The dissolution data *in vitro* showed that Eszopiclone Time-controlled Release Tablets could achieve the expected pulse release. **Conclusion** Eszopiclone Time-controlled Release Tablets can achieve twice pulse release, meets the original requirement of helping patients with insomnia to fall asleep quickly and a sleep duration of more than 6 hours.

Key words: Eszopiclone Time-controlled Release Tablets; eszopiclone; preparation; dissolution

右佐匹克隆为佐匹克隆的右旋体, 由美国 Sepracor 公司开发, 于 2004 年 12 月获得 FDA 批准上市, 2006 年的销售额超过 5 亿美元^[1]。右佐匹克隆可有效地治疗睡眠紊乱, 对苯二氮草受体的亲和力是左旋体的 50 倍, 而半数致死量为左旋体的 5 倍。因此右佐匹克隆较佐匹克隆具有疗效强、毒性低等优势^[2-3]。右佐匹克隆片为有效安全的抗失眠药物, 具有入睡快、没有残留睡意、可缩短入睡时间、提高睡眠质量等特点。但由于达峰时间为 1 h, 半衰期约为 6 h, 导致其在体内被快速消除^[4]。临床使用

中, 部分患者反映服药后维持睡眠时间较短, 于服药后 3~4 h 易醒来, 再难以入眠。同时右佐匹克隆片有较为强烈的苦味, 虽然很少导致停药, 但降低了患者用药的顺应性。定时释放制剂又称为脉冲释放制剂, 即根据生物时间节律特点释放所需剂量药物的剂型, 其根据释药原理分为膜渗透定时给药系统^[5]、崩解型定时给药系统^[6]、溶解或溶蚀性定时释药系统、pH 敏感型控释机制等^[7]。针对失眠患者服用右佐匹克隆后维持时间短的特点, 采用定时释放制剂可实现两次脉冲式释放药物的效果, 第一次

收稿日期: 2018-03-09

作者简介: 王利娜, 女, 硕士, 主要研究方向为口服固体制剂。Tel: (022)86343833 E-mail: wanglina430@tasly.com

*通信作者 王 征, 女, 博士生导师, 研究方向为高分子材料和纳米技术。Email: wangzheng2006@tju.edu.cn

赵锦花, 女, 博士, 研究方向为口服固体制剂。Email: zhaojinhua@tasly.com

脉冲释放旨在让失眠患者尽快进入睡眠状态，第二次脉冲释放旨在让失眠患者维持睡眠。因此本研究制备了右佐匹克隆定时释放片，并对药物释放行为进行了评价。

1 仪器与试剂

ZTP-8 型压片机(辽宁天亿机械有限公司), IV 型高效包衣机(深圳市信宜特科技有限公司), Hanson Elite 8 全自动溶出仪(美国 Hanson Research), MYP2011-100 型电动搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司), 1260 型高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司); Mettler AB-204N 型分析天平。

右佐匹克隆原料药(天士力控股集团有限公司, 批号 20150815, 质量分数 99.8%), 右佐匹克隆对照品(天士力控股集团有限公司, 批号 20150301, 质量分数 99.9%), 直压乳糖(德国美剂乐集团, 批号 L1431), 微晶纤维素 102(德国 JRS 公司, 批号 5610264626), 十二烷基硫酸钠(湖南尔康制药股份有限公司, 批号 20150306), 微粉硅胶(安徽山河药用辅料股份有限公司, 规格 SH-QX1, 批号 141129), 硬脂酸镁(浙江中维药业有限公司, 批号 1408241), 交联羧甲基纤维素钠(美国 FMC Biopolymer 公司, 批号 TN15827979), 羧甲基淀粉钠(浙江中维药业有限公司, 批号 1503122), HPMC E5(卡乐康包衣技术有限公司, 批号 PD441808), 苏丽丝(Surelease)乙基纤维素水分散体(卡乐康包衣技术有限公司, 批号 IN521342), PEG400(美国陶氏化学, 批号 X150605), 乙腈(色谱级, 德国默克公司); 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 片芯的制备

将 1/3 处方量的右佐匹克隆(微粉化)与微粉硅胶混合均匀, 再加入直压乳糖、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠过筛后混合均匀, 加入硬脂酸镁, 总混, 直接压制成直径为 6 mm 的圆形小鼓片, 压力保持在 30~40 N。每片含右佐匹克隆 1 mg。

2.2 定时释放片的制备

将适量的 HPMC E5 溶于 600 g 纯化水中, 搅拌至充分溶胀, 加入 1 000 g 无水乙醇搅拌均匀, 依处方加入 PEG 400 搅拌均匀, 制得溶胀层包衣液; 将适量的 HPMC E5 溶于 1 000 g 纯化水中, 全部溶解溶胀后加入 402.6 g 苏丽丝搅拌均匀 2 h, 得控释层

包衣液; 将适量的 HPMC E5 溶解于水中, 得隔离层包衣液。同理再把剩余 2/3 微粉化的原料药加入 HPMC E5 水溶液中, 分散均匀, 得外层释药层。将片芯置于高效包衣机内, 以滚转法包衣, 包衣锅转速为 50 r/min, 喷枪压力为 250 kPa, 蠕动泵加液速度为 2.2~4.5 mL/min, 维持锅体温度为 28~35 °C, 在不断搅拌包衣液的状态下, 按照溶胀层、控释层、隔离层和释药层的顺序依次包衣。除控释层外, 其余每层包衣结束后均在包衣机里滚转干燥 15 min。控释层需要在 60 °C 烘箱内过夜干燥, 使其充分愈合。即得右佐匹克隆定时释放片(每片含右佐匹克隆 3 mg)。

2.3 释放度测定

在 FDA 推荐右佐匹克隆片溶出度测定法基础上仅增加取样时间点。

2.3.1 色谱条件 Agilent ZOBAX C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为 0.01 mol/L Na₂HPO₄·12H₂O(pH 值调至 6.5±0.5) - 乙腈(67:33), 体积流量为 1.0 mL/min, 检测波长 305 nm, 柱温 30 °C, 进样量为 20 μL。

2.3.2 方法学试验 方法是在文献报道^[8]的基础上进行流动相的调整, 以提前样品出峰时间所建立, 该方法专属性强。右佐匹克隆质量浓度在 0.8~3.0 μg/mL 与峰面积呈线性相关, 线性方程为 $Y=44.017X+0.0323$, $r=0.9999$ 。样品在 50%、80%、100% 3 个质量浓度水平回收率分别为 96.9%、98.8%、100.2%, RSD 值分别为 1.6%、1.1%、1.0%。

2.3.3 溶出度条件和测定 溶出介质(pH 1.2 盐酸缓冲液) 500 mL, 桨板法, 转速为 50 r/min, 温度为 (37±0.5) °C, 按预定时间(5、10、20、30、120、140、150、160、170、180 min) 取样 5 mL, 过滤, 取续滤液, 作为样品溶液; 精密称取右佐匹克隆对照品适量, 以 pH 1.2 盐酸缓冲液为溶剂配制对照品溶液。将对照溶液和样品溶液进行分析, 按照外标法计算溶出度。

2.4 内核填充剂对释放度的影响

按照表 1 处方分别以直接压片法制备右佐匹克隆内核, 按 A 处方得到的内核为 A, 按 B 处方得到的内核为 B。测定其在 pH 1.2 盐酸缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线, 溶出度结果见表 2。由于右佐匹克隆是碱性药物, 填充剂采用磷酸氢钙类碱性物质, 在较高 pH 值下其溶解性明显降低, 药物释放缓慢而不能形成脉冲式快速释放。

表 1 处方 A 和处方 B

Table 1 Formulation A and Formulation B

成分	用量/mg	
	处方 A	处方 B
右佐匹克隆	1	1
乳糖	23	30
微晶纤维素	68	40
磷酸氢钙	0	21
十二烷基硫酸钠	1	1
微粉硅胶	0.5	0.5
交联羧甲基纤维素钠	4	4
羧甲基淀粉钠	2	2
硬脂酸镁	0.5	0.5

表 2 不同处方右佐匹克隆片的累积溶出度

Table 2 Cumulative dissolution of Eszopiclone Tablets of different formulation

缓冲液	t/min	累积溶出量/%	
		处方 A	处方 B
pH 1.2 盐酸 缓冲液	10	74	61
	20	94	80
	30	未测	94
pH 6.8 磷酸 盐缓冲液	10	71	29
	20	92	52
	60	未测	66

2.5 溶胀层和控释层增重对释放度的影响

溶胀层采用遇水能够快速形成凝胶的亲水性聚合物 HPMC。为了提高溶胀层材料的成膜性,降低玻璃化转变温度,加入增塑剂 PEG400,片剂刚接触介质时,溶胀层起到阻止水分扩散进入内核的作用。后期时,溶胀层起到冲破控释层,达到爆破释放的关键作用。另外溶胀层还起到修饰片剂尖锐边缘的作用,避免控释层在片剂边缘处过薄,导致快速开裂的问题。

控释层采用水溶性 HPMC 和乙基纤维素水分散体的混合物,通过改变控释片控释层的增重可以得到不同的延滞时间,控释层增重越多,延滞时间越长。

为了考察溶胀层和控释层增重对释放度的影响,对内核进行不同增重的溶胀层和控释层包衣,控释层包衣完成后,测定药物释放的平均滞后时间,结果见表 3。

表 3 不同溶胀层增重对药物释放度的影响

Table 3 Effect of various weight for swelling layer on drug release

编号	溶胀层增重/%	控释层增重/%	6 片平均滞后时间/min
a	0.0	12.7	8
b	5.0	14.0	14
c	8.0	13.1	47
d	18.0	13.2	124
e	23.0	12.8	164
f	28.0	14.0	172

结果显示,溶胀层厚度与释放延迟时间关系不是正比关系,溶胀层薄的时候,无法实现药物控释,但溶胀层达到一定厚度后再增重对延迟时间基本没有影响。当溶胀层增重 18%~23%,控释层增重 13%~14%时,可得到时滞为 2~2.5h 的控释片。

2.6 控释层缓释材料用量比例对释放度的影响

控释层材料为水溶性 HPMC 和乙基纤维素水分散体的混合物,水溶性的 HPMC 溶解后在控释层留下细小通道,水分子可借助这个通道进入溶胀层,通过改变水不溶性聚合物和水溶性物质的比例可以得到不同延滞时间。控释层中水溶性物质比例越高延迟时间越短,因此可以通过减少水溶性物质的比例增加延迟时间。

为了考察乙基纤维素水分散体中羟丙甲基纤维素比例对释放度的影响,实验对控释层中乙基纤维素水分散体和羟丙甲基纤维素的比进行调节,对内核包以相同增重的溶胀层和控释层,将制得的定时片测定药物释放的平均滞后时间,结果见表 4。随着 HPMC 用量的减少,药物释放的滞后时间延长,当羟丙甲基纤维素和乙基纤维素重量比为 1:4.5~1:4.8 时,体外滞后时间延长约为 2~2.5 h。

表 4 控释层不同组分比例对药物释放度的影响

Table 4 Effect of different excipient ratio for controlled release layer on drug release

编号	羟丙甲基纤维素与乙基纤维素比例	6 片平均滞后时间/min
1	1.0 : 1.0	29.0
2	1.0 : 4.5	124.0
3	1.0 : 5.3	189.0
4	1.0 : 6.7	224.0
5	1.0 : 8.4	308.0

2.7 不同溶出条件对释放度的影响

使溶胀层、控释层、快速释药层增重分别为20%、13%、3%，控释层中乙基纤维素水分散体和羟丙甲基纤维素的比例为1.0:4.5，按照表5的处方制备右佐匹克隆定时释放片，分别以pH 1.2 盐酸缓冲液、水溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为释放介质，桨法50 r/min、桨法75 r/min、转篮法100 r/min、转篮法125 r/min的条件下测定右佐匹克隆释放度，考察不同溶出条件对其延迟释放时间的影响，结果见图1、2。

表5 右佐匹克隆定时释放片处方

Table 5 Formulation of Eszopiclone Time-controlled Release Tablets

制剂	原辅料	用量或增重
内核	右佐匹克隆	1 mg/片
	直压乳糖	23 mg/片
	微晶纤维素 PH102	68 mg/片
	十二烷基硫酸钠	1 mg/片
	微粉硅胶	0.5 mg/片
	交联羧甲基纤维素钠	4 mg/片
	羧甲基淀粉钠	2 mg/片
	硬脂酸镁	0.5 mg/片
	溶胀层	HPMC E5、PEG400、乙醇、水
控释层	乙基纤维素水分散体、HPMC E5、水	13%
释药层	右佐匹克隆、HPMC E5、水	3%

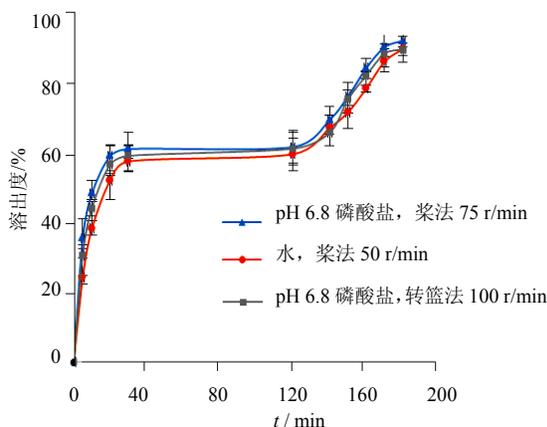


图1 pH 6.8下释放度曲线 (n=6)

Fig. 1 Release curves at pH 6.8 (n=6)

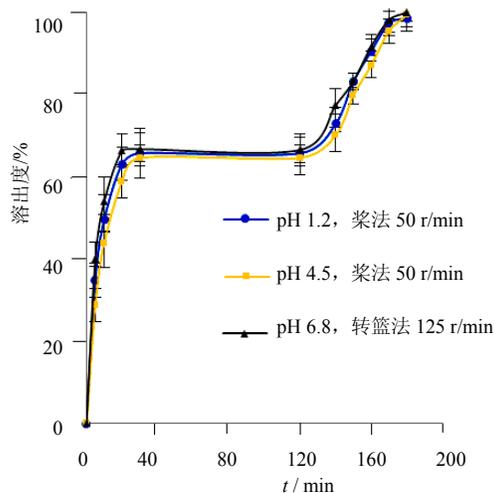


图2 不同pH值条件下释放度曲线 (n=6)

Fig. 2 The release curves of different pH conditions (n=6)

在不同强度的转速和不同pH值介质作用下，右佐匹克隆定时片的延迟释放时间没有显著变化，说明体内胃肠道pH值变化和蠕动强度变化对释放没有显著影响。可以预测，环境对释放片延迟释放影响较少。当患者进食或禁食时，消化道pH值会发生显著的变化，释放片均能实现可靠的预定滞后时间，释放过程不依赖于pH值。

3 讨论

据世界卫生组织调查，全球约有1/3的人存在失眠症状或睡眠功能障碍。失眠显著降低生活质量，并增加精神健康问题，长期失眠也是突发状况和死亡的高危因素^[9]。理想的安眠药应具有入眠时间短、维持睡眠时间较长(6h以上)且中间不易醒、无宿睡现象和无依赖性等特点^[2]。本研究采用定时释放技术将右佐匹克隆制成两次释放制剂，第一次是服药后立即释放，第二次是服药后3~4h释放，从而使患者达到尽快入睡和维持6h以上睡眠双重要求。从而改善普通制剂的不足。由于采用了多层包衣，也掩盖了右佐匹克隆的苦味，与目前上市的片剂相比，有望提高患者的服药的顺应性。

右佐匹克隆定时释放片是由含有右佐匹克隆延迟释放内核、亲水凝胶性溶胀层、不溶性控释膜层、水溶性隔离层和水溶性右佐匹克隆速释层组成。本实验通过研究右佐匹克隆体外释放过程，从而优化制剂处方，改善定时释放片的释药特性，达到了预期目的。

右佐匹克隆的溶解性呈pH值依赖型，当pH值大于5.0时，其溶解度大幅降低，当右佐匹克隆内

核的填充剂采用磷酸氢钙一类碱性物质时,会导致其溶解度下降而影响释放度,进而不能形成脉冲式快速释放。

控释层中含有少量水溶性成分 HPLC,水溶性成分溶解后在控释膜层留下细小的孔道,水通过这些通道进入溶胀层。溶胀层材料为亲水凝胶聚合物,遇水后具有缓慢溶胀过程,有效防止水分进一步扩展到内核,由此可见,控释层中的水溶性成分比例及控释层和溶胀层的增重均对二次释放的延迟时滞有影响,通过调整以上参数,可以得到预期的释放时滞。实验结果显示,当羟丙基甲基纤维素和乙基纤维素比为 1:4.5 ~ 1:4.8,溶胀层增重 18%~23%,控释层增重 13%~14%时,可得到时滞为 2~2.5 h 的控释片。

在不同的 pH 值缓冲液和不同的转速条件下,右佐匹克隆定时释放片的两次脉冲释放均不受影响,由此可推断右佐匹克隆定时释放片的释放行为对空腹或餐后状态以及胃肠道蠕动强度的差异基本不敏感。

本研究中的右佐匹克隆定时释放片可认为是一个单元系统型制剂,因此设想如果采用该定时释放系统制备缓控释微丸剂型,增加总体的释放作用表面积,从而有望提高药物的生物利用度^[10];同时避免了局部药物浓度过高引起对胃黏膜的刺激,而且个别单元制剂的缺陷不会对整个制剂产生影响^[11],因此也可以进一步开发微丸控释剂型以达到更好的疗效。

参考文献

- [1] Schroeck J L, Ford J, Conway E L, *et al.* Review of safety and efficacy of sSleep medicines in Older Adults [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(11): 2340-2372.
- [2] Hair P I, McCormack P L, Curran M P. Eszopiclone: a review of its use in the treatment of insomnia [J]. *Drugs*, 2008, 68(10): 1415-1434.
- [3] Halas C J. Eszopiclone [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63(1): 41-48.
- [4] Najib J. Eszopiclone, a nonbenzodiazepine sedative-hypnotic agent for the treatment of transient and chronic insomnia [J]. *Clin Ther*, 2006, 28(4): 491-516.
- [5] Mahajan A N, Pancholi S S. Pulsatile drug delivery for the treatment of nocturnal asthma: a chronopharmaceutical approach [J]. *Lat Am J Pharm*, 2010, 29(1): 153-156.
- [6] Lin S Y, Kawashima Y. Current status and approaches to developing press-coated chronodelivery drug systems [J]. *J Controlled Release*, 2012, 157(3): 331-353.
- [7] 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): 326-330.
- [8] 董莉, 陈雨. HPLC 法测定佐匹克隆片的含量及有关物质 [J]. *中国药品标准*, 2009, 10(4): 288-290.
- [9] Everitt H, Mcdermott L, Leydon G, *et al.* GPs' management strategies for patients with insomnia: a survey and qualitative interview study [J]. *Brit J Gen Pract*, 2014, 64(619): e112-119.
- [10] 包星海, 栾立标. 对药物缓控释制剂的研究进展 [J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(23): 36-37.
- [11] 刘毓婷, 苏峰, 刘为中, 等. 缓控释微丸制剂的研究进展 [J]. *广州化工*, 2017, 45(24): 34-36.