

盐酸文拉法辛亲水/蜡质骨架缓释片的制备及其释药特性研究[△]

陶闰红*,于春艳,梁胜男(辽宁药联制药有限公司,辽宁本溪 117004)

中图分类号 R943;R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)22-3109-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.22.25

摘要 目的:制备盐酸文拉法辛亲水/蜡质骨架缓释片,考察其释药特性。方法:以山嵛酸甘油酯作为蜡质骨架、羟丙甲纤维素(HPMC)作为亲水凝胶骨架,通过单因素试验筛选辅料种类及用量;以4、8、24 h的累积释放量与理想值偏差之和作为评价指标,采用正交试验优化HPMC黏度、HPMC K15M用量和山嵛酸甘油酯用量,并通过不同方程拟合释放曲线。结果:最优处方为盐酸文拉法辛8.5 kg, HPMC K15M 15 kg, 山嵛酸甘油酯26 kg, 硬脂酸镁0.5 kg;所制骨架缓释片4、8、24 h的累积释放度分别为34.3%、63.9%、99.2%;体外释药符合一级释药特征,以骨架溶蚀机制为主。结论:成功制得缓释效果良好的盐酸文拉法辛亲水/蜡质骨架缓释片。

关键词 盐酸文拉法辛;亲水/蜡质骨架缓释片;羟丙甲纤维素;山嵛酸甘油酯

Preparation and Release Characteristics of Venlafaxine Hydrochloride Hydrophilic and Lipidic Matrix Sustained-release Tablets

TAO Runhong, YU Chunyan, LIANG Shengnan (Liaoning Union Pharmaceutical Co., Ltd., Liaoning Benxi 117004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets, and to investigate the characteristics of drug release. METHODS: Using glyceryl behenate as lipidic matrix material and HPMC as hydrophilic matrix material, the kind and dosage of excipients were screened by single factor experiment. Using 4, 8, 24 h accumulative release rate and the deviation summation of ideal values as index, the viscosity of HPMC, the amounts of HPMC K15M and glyceryl behenate were optimized by orthogonal test. The dissolution curves were fitted by different equations. RESULTS: The optimal formulation was as follows as venlafaxine hydrochloride 8.5 kg, HPMC K15M 15 kg, glyceryl behenate 26 kg, magnesium stearate 0.5 kg. 4, 8, 24 h accumulative release rates of prepared matrix sustained-release tablets were 34.3%, 63.9% and 99.2%, respectively. The releases profiles of hydrophilic and lipidic matrix sustained release tablets followed first-order equation *in vitro* mainly through matrix erosion. CONCLUSIONS: Venlafaxine hydrochloride hydrophilic and lipidic matrix sustained-release tablets with good sustained-release effect have been prepared successfully.

KEYWORDS Venlafaxine hydrochloride; Hydrophilic and lipidic matrix sustained-release tablets; Hydroxypropyl methylcellulose; Glyceryl behenate

盐酸文拉法辛是第二代非三环类抗抑郁药物,适用于各种类型抑郁症,包括伴有焦虑的抑郁症及广泛性焦虑症。其作用机制是抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取,升高两者浓度而发挥双重抗抑郁作用。盐酸文拉法辛缓释制剂自上市多年来,以其出色的疗效得到了临床医师的广泛认可。

现今市场上的口服缓控释制剂主要分为3种类型:骨架型、贮库型和渗透泵。骨架型缓释片多数可以采用常规的生产设备和工艺制备,机械化程度高、产量大、成本低、质量稳定、便于运输、给药方便。骨架片分为不溶性骨架、亲水凝胶骨架、蜡质骨架和混合材料骨架缓控释片等。贺周扬等^[1]以盐酸文拉法辛为模型药物,以羟丙甲纤维素(HPMC)K100M为基本骨架材料,羧甲基纤维素钠(CMC-Na)为阻滞剂,采用湿法制粒法制备凝胶骨架片。亲水凝胶骨架片具有工艺简单、释药变异系数小等优点,但同时也有不易生产、清场难度大的缺点。蜡质骨架黏度较小,在多种制备工艺中均适用,使用方便,但其存在释放不充分的风险。联合应用亲水和蜡质骨架可以达到便于生产和药物完全释放的目的。本文拟以HPMC联合山嵛酸甘油酯作为混合缓释骨架材料,制备了每日只需给药1次的盐酸文拉法辛亲水/蜡质骨架缓释片。

1 材料

1.1 仪器

XS-205 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司);WGLL-65BE 电热鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司);T-A II 单冲压机(聊城万合工业制造有限公司);YPD-200C 片剂硬度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);RC806D 溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司);BY300A 小型包衣机(上海黄海药检仪器有限公司);Lambda 35 紫外-可见分光光度计(美国Perkin Elmer公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸文拉法辛原料药(桂林华信制药有限公司,批号:120801,纯度:99.1%);盐酸文拉法辛对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100543-200401,纯度:100%);山嵛酸甘油酯[Compritrol® 888 ATO,嘉法狮(上海)贸易有限公司];HPMC K15M(美国DOW化学公司);包衣粉295F欧巴代(上海卡乐康包衣技术有限公司);硬脂酸镁(辽宁奥达制药有限公司);乙醇(南京化学试剂有限公司);纯化水(辽宁药联制药有限公司)。

2 方法与结果

2.1 骨架缓释片的制备

将盐酸文拉法辛与辅料分别过60目筛。按处方量称取盐酸文拉法辛与山嵛酸甘油酯,混合均匀,加入纯化水为润湿剂制软材,过30目筛制湿颗粒,电热鼓风干燥箱中60℃烘干2

△ 基金项目:国家科技重大专项课题(No.2012ZX0940-1004)

* 中级工程师。研究方向:新药开发。电话:024-45568752。E-mail:332589960@qq.com

h, 过24目筛整粒。称取处方量HPMC K15M与颗粒混合均匀, 再加入处方量硬脂酸镁进行总混, 压片, 包薄膜衣。

2.2 释放度的测定

2.2.1 检测波长的选择 称取盐酸文拉法辛对照品适量, 精密称定, 用纯化水溶解并稀释至一定浓度, 在200~400 nm波长范围内进行紫外扫描。同法制备空白辅料溶液, 滤过后进行紫外扫描。结果显示, 盐酸文拉法辛在225、274 nm波长处均有最大吸收, 但由于在225 nm波长处接近溶剂末端吸收, 紫外色谱基线极不稳定, 而盐酸文拉法辛在274 nm波长下吸收度适宜, 且辅料在此波长处无吸收, 因此选定274 nm作为检测波长^[2]。紫外分光光谱图见图1。

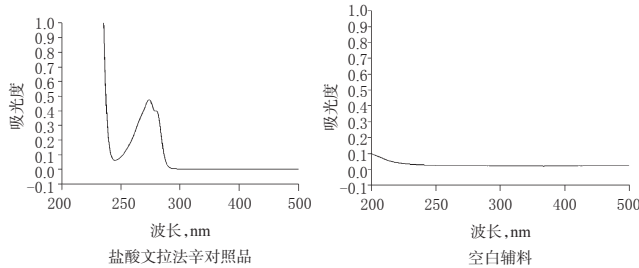


图1 紫外分光光谱图

Fig 1 UV spectrometry

2.2.2 线性关系考察 精密称取盐酸文拉法辛对照品100 mg, 精密称定, 置于100 ml量瓶中, 用纯化水稀释至刻度, 作为贮备液; 分别精密量取1、3、4、5、6、7、10 ml贮备液, 置于100 ml量瓶中, 加纯化水稀释至刻度, 摇匀, 按照紫外分光光度法^[4]在274 nm波长下测定吸光度。以吸光度(A)为纵坐标、质量浓度(c)为横坐标进行线性回归, 得回归方程为 $A = 3.98 \times 10^{-4}c - 9.4 \times 10^{-4}$ ($r = 0.99996, n = 7$)。结果表明, 盐酸文拉法辛在10~100 mg/L质量浓度范围内与吸光度线性关系良好。

2.2.3 回收率试验^[4] 精密称取处方量空白辅料9份, 分别置于100 ml量瓶中, 分别加入盐酸文拉法辛对照品42、66、83 mg, 每个质量浓度平行3份, 共9份, 加入纯化水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 过滤; 取续滤液10 ml, 置于100 ml量瓶中, 加纯化水稀释制得低、中、高3个质量浓度的溶液各3份(质量分数分别相当于制剂的50%、80%、100%)。测定盐酸文拉法辛的吸光度, 计算回收率。结果平均回收率为100.7%, RSD为0.9% ($n = 9$)。

2.2.4 释放度试验 取样品6片, 按照2015年版《中国药典》“溶出度与释放度测定法”(第二法)^[5]进行操作, 释放介质为纯化水900 ml, 转速为50 r/min, 温度为(37.0 ± 0.5) °C。分别在2、4、8、12、24 h取溶出液5 ml(同时补充同温等量介质), 经0.45 μm微孔滤膜过滤, 取续滤液照分光光度法, 以纯化水为空白在274 nm波长处测定吸光度。另取盐酸文拉法辛对照品约80 mg, 置于100 ml量瓶中, 加纯化水溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密量取1 ml, 置于10 ml量瓶, 用纯化水稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。同法测定吸光度, 计算不同时间的累积释放度。

2.2.5 溶出精密度试验 取样品1片, 按照“2.2.4”项下方法操作, 取溶出液经0.45 μm微孔滤膜过滤, 连续取6份溶出液, 测定吸光度。结果盐酸文拉法辛吸收度的RSD为0.23%, 表明该方法的精密度良好。

2.3 单因素试验

2.3.1 HPMC黏度的影响 分别选用不同黏度的3种HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M作为亲水凝胶骨架材料, 以外加法加入到片剂中, 固定HPMC与药物及其他辅料比例, 测定释放度。结果显示, 随着时间的推移, HPMC K100M能更

好地延缓药物的释放; 而HPMC K4M、HPMC K15M制得片剂释放速度较快, 稍有突释效应。其原因可能为HPMC黏度增加, 凝胶层黏度增大, 药物扩散速度减慢, 凝胶层的溶蚀也相应减慢, 导致药物的释放速度减慢。累积释放曲线见图2A。

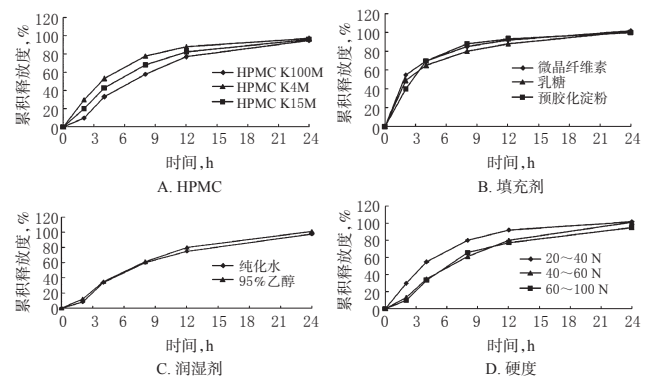


图2 单因素试验结果

Fig 2 Results of single factor tests

2.3.2 填充剂种类的影响 分别考察微晶纤维素、乳糖和预胶化淀粉3种填充剂在处方中内加对片剂释放度的影响。结果显示, 3种填充剂都会产生较明显的突释效应, 因此考虑不加入填充剂, 仅主药、骨架材料和润滑剂就可以提供足够的可压性和流动性。累积释放曲线见图2B。

2.3.3 润湿剂种类的影响 分别考察纯化水和95%乙醇作为润湿剂进行湿法制粒对片剂释放度的影响。结果显示, 采用纯化水和95%乙醇作为润湿剂制粒终点状态相近, 但纯化水操作更加简便, 因此选择纯化水作为湿法制粒润湿剂。累积释放曲线见图2C。

2.3.4 硬度的影响 分别以不同压力对同一处方进行压片, 得到硬度分别为20~40、40~60、60~100 N的片剂, 考察其对释放度的影响。结果显示, 20~40 N硬度的片剂不能很好地形成缓释效果, 硬度>40 N即可达到满足需要的缓释效果, 因此将盐酸文拉法辛缓释片硬度设置为40 N以上。累积释放曲线见图2D。

2.4 正交试验^[6]

在单因素试验考察的基础上, 选择每片样品中HPMC黏度(A)、HPMC用量(B, mg)、山嵛酸甘油酯用量(C, mg)为因素, 每个因素选取3个水平, 采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验确定处方组成。因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

因素	水平		
	1	2	3
HPMC黏度(A)	K4M	K15M	K100M
HPMC用量(B), mg	150	200	250
山嵛酸甘油酯用量(C), mg	160	200	260

以4、8、24 h取样点的累积释放度(Q)与理想值偏差的绝对值之和(Y)作为评价指标。参照国内盐酸文拉法辛缓释片的释放标准, 确定 Q_{4h} 、 Q_{8h} 、 Q_{24h} 的理想值分别为30%、60%、95%, $Y = |Q_{4h} - 30\%| \times 100 + |Q_{8h} - 60\%| \times 100 + |Q_{24h} - 95\%| \times 100$ 。正交试验设计与结果见表2, 方差分析结果见表3。

由表2和表3可知, 各因素对指标影响的大小次序为A>B>C, 其中A对Y有显著影响($P < 0.05$)。因为Y值越小越接近理想状态, 故最优处方为A₂B₃C₃, 即每片样品中HPMC K15M用量为200 mg、山嵛酸甘油酯用量为260 mg。

2.5 验证试验

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and result of orthogonal experiment

序号	因素			$Q_{4h}, \%$	$Q_{8h}, \%$	$Q_{24h}, \%$	Y
	A	B	C				
1	1	1	1	52.6	84.3	99.8	51.7
2	1	2	2	25.3	66.4	94.2	11.9
3	1	3	3	18.7	52.1	87.2	27.0
4	2	1	2	29.8	68.2	99.6	13.0
5	2	2	3	21.6	55.9	90.5	17.0
6	2	3	1	27.2	63.4	88.7	12.5
7	3	1	3	32.5	61.7	99.4	8.6
8	3	2	1	33.6	67.4	91.1	14.9
9	3	3	2	14.7	47.2	80.3	42.8
K_1	30.200	24.433	26.367				
K_2	14.167	14.600	22.567				
K_3	22.100	27.433	17.533				
R	16.033	12.833	8.834				

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	P
A	385.616	2	0.298	19	<0.05
B	270.389	2	0.209	19	
C	117.802	2	0.091	19	
误差	1 293.340	2			

按最优处方确定工业化生产盐酸文拉法辛亲水/蜡质骨架缓释片的处方为:15%盐酸文拉法辛(8.5 kg)、47%山嵛酸甘油酯(26 kg)、36% HPMC K15M(20 kg)、1%硬脂酸镁(0.5 kg)、适量水。固体制剂车间制备3批样品,考察其累积释放度,结果见表4。

表4 验证试验结果(%)

Tab 4 Results of validation tests (%)

批次	4 h		8 h		24 h	
	Q	RSD	Q	RSD	Q	RSD
1	38.2	7.4	63.9	5.5	101.5	3.3
2	31.8	8.2	62.2	6.7	100.7	4.5
3	32.9	6.0	65.7	5.1	95.4	2.6

2.6 释药动力学模型拟合

选择工艺放大的盐酸文拉法辛亲水/蜡质骨架缓释片样品进行释放度试验,分别将释放度数据进行零级动力学方程、一级动力学方程、Higuchi模型拟合,根据求出的相关系数分析其释药机制^[6]。结果显示,该制剂体外释药符合一级释放特征。药动学模型拟合方程与相关系数见表5。

表5 药动学模型拟合方程与相关系数

Tab 5 Fitted equation and related coefficient of pharmacokinetic model

模型	拟合方程	r
零级动力学方程	$Q_t = 19.51t - 3.229$	0.831 3
一级动力学方程	$\ln(100 - Q_t) = -0.128t + 0.057$	0.997 5
Higuchi方程	$Q_t = 0.218t^{1/2} - 0.062$	0.967 0

为进一步研究药物从骨架材质中的释放机制,采用 Ritger-Peppas 模型进行释药动力学拟合。Ritger-Peppas 方程表达式为: $Q_t = kt^n$,即 $\ln Q_t = n \ln t + \ln k$ 。式中 Q_t 是累积释放百分数, k 是释放速率常数, n 是释放机制的特征参数。当 $n \leq 0.45$ 时,药物的释放以 Fick 扩散为主;当 $n \geq 0.89$ 时,药物释放以骨架溶蚀为主;当 $0.45 < n < 0.89$ 时,药物的释放为药物扩散和骨架溶蚀并存的协同作用。本试验的拟合结果为 $\ln Q_t = 0.896 \ln t - 0.258 8$ ($r = 0.942 8, n$ 为0.896),说明药物主要是通过骨架溶蚀

释放的。

3 讨论

骨架型控释系统在口服缓控释技术中应用最广,因为骨架型设计的产品可采用传统的工艺和设备生产,在研发时间和成本方面均具有优势,且适用于不同载药量、不同物理和化学性质的活性成分的传递系统^[7]。

亲水骨架片应用亲水性聚合物延缓药物释放,作为骨架材料的聚合物在口服后遇消化液发生水化作用形成凝胶,药物从凝胶骨架中释放机制主要有扩散或(和)凝胶骨架溶蚀两种方式,骨架材料最终可以完全溶解于消化液中,药物得以充分释放,生物利用度高^[8]。羟丙甲纤维素是典型亲水骨架材料之一。

蜡质骨架的主要限速成分具有水不溶性,山嵛酸甘油酯是由山嵛酸和甘油酯化得到的酯化物,是一种蜡质缓释基质,在干法制粒、湿法制粒、直接压片和热熔制粒等多种制备工艺中均适用,使用方便;通过不溶性骨架基质控制药物释放速率,其主要机制是药物从基质中扩散,可有效避免突释效应等^[9]。

通过一系列处方筛选试验以及工艺放大试验,确定了盐酸文拉法辛亲水/蜡质骨架缓释片的处方和制备方法,获得了稳定、质量可控、可产业化生产的制剂品种。这种亲水/蜡质混合缓释骨架系统相较于传统的亲水凝胶骨架缓释系统,优势在于:(1)避免了高黏度HPMC的制粒困难问题。由于内部存在蜡质骨架进行初步缓释,可将高黏度HPMC外加形成二次缓释。(2)避免了有机溶剂的引入。高黏度HPMC需用中高浓度乙醇进行制粒,将其颗粒外加可以避免使用有机溶剂。(3)能耗低,在产业化生产中能明显降低颗粒制备成本、能耗成本及人工成本。

亲水/蜡质混合骨架缓释系统在制剂领域有较大的开发潜能,可以使更多的药物采用此种方法进行更可行的产业化生产。

参考文献

- [1] 贺周扬,谭银合,张好好,等.盐酸文拉法辛凝胶骨架片的制备及体外释药特性研究[J].广东药学院学报,2012,28(2):111.
- [2] 邸哲婷,蒋海松,吴琳华.盐酸文拉法辛缓释胶囊的体外释放度研究[J].中国药房,2008,19(34):2 700.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:通则0401、通则0931.
- [4] 许婷婷,王宏响,季金玉,等.复方硫酸氢氯吡格雷阿司匹林双层片的制备和溶出度测定[J].沈阳药科大学学报,2015,32(2):85.
- [5] 梁金英,卢光洲,赵繁荣,等.尼美舒利缓释片处方优化研究[J].中国药房,2011,22(9):823.
- [6] 林桥平,桂彬,谈颖,等.盐酸二甲双胍1 000 mg缓释片的制备及体外释药机制考察[J].中国药房,2013,24(13):1 191.
- [7] 李宵凌,贾斯蒂.控释药物传递系统的设计[M].北京:化学出版社,2008:76.
- [8] 唐星.口服缓控释制剂[M].北京:人民卫生出版社,2007:38.
- [9] 杨怡静,王雨青,刘瑾.山嵛酸甘油酯在口服缓释制剂中的应用[J].医药导报,2013,32(9):1 186.

(收稿日期:2015-08-17 修回日期:2015-11-16)

(编辑:邹丽娟)