

盐酸地芬尼多双层渗透泵片的制备及体外释放研究[△]

朱兰琼^{1,2*}, 刘辉^{1,2#}, 廖诗琴^{1,2}, 段婷^{2,3}(1.南方医科大学药学院, 广州 510515; 2.广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 3.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1823-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.27

摘要 目的:制备盐酸地芬尼多双层渗透泵片并研究其体外释放特性。方法:采用双层压片技术和薄膜包衣工艺制备盐酸地芬尼多双层渗透泵片,比较其与市售盐酸地芬尼多普通片、自制盐酸地芬尼多单层渗透泵片的体外释放度。结果:盐酸地芬尼多双层渗透泵片处方为盐酸地芬尼多75 mg、氯化钠10 mg、低分子量聚氧乙烯15 mg、5%聚乙烯吡咯烷酮K30乙醇溶液适量;助推层为高分子量聚氧乙烯60 mg、氯化钠20 mg、聚乙烯吡咯烷酮K30 6 mg、硬脂酸镁适量。所制双层渗透泵片12 h累积释放度(Q)达80%,且释放符合零级动力学方程;盐酸地芬尼多普通片的 $Q_{15\text{min}}$ 达90%,盐酸地芬尼多单层渗透泵片的 $Q_{12\text{h}}$ 仅为51.14%。结论:所制盐酸地芬尼多双层渗透泵片具有缓释作用,且较单层渗透泵片12 h内释药更完全。

关键词 盐酸地芬尼多;双层渗透泵片;制备;处方;累积释放度

相似的释药行为。

从释药动力学模型拟合可知,NF中空控释微球释药行为符合零级动力学,具有恒定的控释效果。有文献报道,在Ritger-Peppas方程中,ln t 前的系数 n 可用于描述药物的释放机制:当 n 在0.45~0.89间时,药物释放机制为扩散和骨架溶蚀共同作用;当 $n < 0.45$ 时,为Fick扩散;当 $n > 0.89$ 时,为骨架溶蚀^[1]。本研究自制的NF中空控释微球Ritger-Peppas方程中 n 为0.478,表明其释放机制为药物扩散和骨架溶蚀共同作用。

本研究制备的NF中空缓释微球,体外释药具有零级动力学特征,后续将进一步进行体内药动学研究。

参考文献

- [1] 胡雄伟,张倩,宋洪涛.口服缓控释骨架片给药系统的研究进展[J].中国药房,2010,21(17):1619-1622.
- [2] Mukund JY, Kantilal BR, Sudhakar RN. Floating microspheres: a review[J]. *Braz J Pharm Sci*, 2012, 48(1): 17-30.
- [3] Bhosale UV, Devi K, Choudhary S. Multiunit floating drug delivery system of acyclovir: development, characterization and in vitro-in vivo, evaluation of spray-dried hollow microspheres[J]. *JDDST*, 2012, 22(6): 548-554.
- [4] Patel HP, Patel JK, Patel MP, et al. Multiple unit particles system of ramipril: an approach to enhance stability [J]. *J Young Pharm*, 2011, 3(2): 90-96.
- [5] Zhang G, Yu L, Wu HB, et al. Formation of ZnMn₂O₄ ball-in-ball hollow microspheres as a high-performance anode for lithium-ion batteries[J]. *Adv Mater*, 2012, 24

△基金项目:国家“十二五”重大新药创制科技重大专项经费资助课题(No.2013ZX09J13109-05C)

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。电话:027-50772889。E-mail: florence527@126.com

通信作者:副主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:027-50772871。E-mail: pharmacyman@126.com

(34):4609-4613.

- [6] Wei YM, Zhao L. In vitro and in vivo evaluation of ranitidine hydrochloride loaded hollow microspheres in rabbits [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(10): 1369-1377.
- [7] 朱澄云,郑佳妮,周名扬,等.正交试验法优化西咪替丁中空微球的处方工艺及微球体外释药模式研究[J].沈阳药科大学学报,2014,31(9):669-672.
- [8] Tekade BW. Design and in-vitro evaluation of ethyl cellulose based floating microspheres containing antidiabetic drug[J]. *Asian J Biomed Pharm Sci*, 2013, 3(23): 33-37.
- [9] Ghodake JD, Vidhate JS, Shinde DA, et al. Formulation and evaluation of floating microsphere containing anti-diabetic (metformin hydrochloride) drug[J]. *Int J Pharm Res*, 2010, 2(1): 378-384.
- [10] Dehghan S, Aboofazeli R, Avadi M, et al. Formulation optimization of nifedipine containing microspheres using factorial design[J]. *Afr J Pharm Pharmacol*, 2010, 4(6): 346-354.
- [11] Zheng WW, Wei YM, Ye Y, et al. Development and pharmacokinetic evaluation of once-daily sustained-released matrix capsules of nifedipine using solid dispersion technique[J]. *Afr J Pharm Pharmacol*, 2013, 7(12): 658-665.
- [12] 魏郁梦,赵领,索国清,等.胃肠道用药物的中空微球载体的制备方法,中国:ZL200610095105.5[P]. 2008-10.
- [13] 黄好武,罗玉鸿,梁飞华.硝苯地平固体分散体制备工艺的研究[J].今日药学,2011,21(1):20-24.
- [14] Wu UY, Ho HO, Chen YC, et al. Thermal analysis and dissolution characteristics of nifedipine solid dispersions [J]. *J Food Drug Anal*, 2012, 20(1): 27-33.

(收稿日期:2016-09-05 修回日期:2016-11-17)

(编辑:邹丽娟)

Preparation and *in vitro* Release Study of Diphenidol Hydrochloride Double-layer Osmotic Pump Tablets

ZHU Lanqiong^{1,2}, LIU Hui^{1,2}, LIAO Shiqin^{1,2}, DUAN Ting^{2,3} (1.School of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2.Dept. of Pharmacy, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, China; 3.College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Diphenidol hydrochloride double-layer osmotic pump tablets, and study its *in vitro* release characteristics. METHODS: Double-layer compressing technique and film coating technology were conducted to prepare Diphenidol hydrochloride double-layer osmotic pump tablets. The *in vitro* releases of it, Diphenidol hydrochloride tablets in market, self-made Diphenidol hydrochloride single-layer osmotic pump tablets were compared. RESULTS: The formulation was as follow as diphenidol hydrochloride 75 mg, sodium chloride 10 mg, low-molecular-weight polyoxyethylene 15 mg and right amounts of 5% PVP K30 ethanol solution. Booster layer was high-molecular-weight polyoxyethylene 60 mg, sodium chloride 20 mg, PVP K30 6 mg, right amounts of magnesium stearate. 12 h cumulative release (Q) of prepared double-layer osmotic pump tablets reached 80%, and the release was in line with zero-order kinetic equation. $Q_{15\text{ min}}$ of Diphenidol hydrochloride tablets had reached 90%; $Q_{12\text{ h}}$ of Diphenidol hydrochloride single-layer osmotic pump tablets was only 51.14%. CONCLUSIONS: The prepared Diphenidol hydrochloride double-layer osmotic pump tablets have sustained release effect, with more complete drug release within 12 h than single-layer one.

KEYWORDS Diphenidol hydrochloride; Double-layer osmotic pump tablets; Preparation; Formulation; Cumulative release

盐酸地芬尼多(Diphenidol hydrochloride, DPN)是近年来发现的一个非吩噻嗪类药物,具有减弱前庭刺激、抑制迷路功能、抑制恶心和呕吐等药理作用^[1],另外还有较弱的抗胆碱作用;临床主要用于治疗运动病、中耳及内耳手术、内耳眩晕病所致眩晕和呕吐^[2-3],也适用于治疗抗肿瘤药及麻醉、外科手术等引起的恶心呕吐。目前上市销售的仅有盐酸地芬尼多片(商品名:眩晕停),需日服3次,存在用药次数多、血药浓度波动大、峰谷效应显著等缺点。相比其他口服制剂,渗透泵制剂由于其独特的释药机制,具有不受介质环境等因素影响和零级恒速释药的优势,不仅可以使药物浓度较长时间维持在有效浓度范围内,减少用药频率,改善依从性,而且能够最大限度地削平“峰谷现象”,减少不良反应^[4-5]。本文采用双层压片技术和薄膜包衣工艺制备盐酸地芬尼多双层渗透泵片,并研究其体外释放特性,以期提高该药物的临床治疗优势。

1 材料

1.1 仪器

Agilent1220 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); DP-1.5 型单冲压片机(上海天驹制药机械有限公司); RC806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司); DELTA-320 型 pH 计(瑞士 Mettler Toledo 公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸地芬尼多对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100841-201303,纯度:100%);盐酸地芬尼多片(湖南千金湘江药业股份有限公司,批号:20150113,规格:每片 25 mg);聚氧乙烯(PEO,上海卡乐康包衣技术有限公司);氯化钠(天津民祥药业有限公司);聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30,美国 Basf 公司);硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司);醋酸纤维素(CA,美国 Eastman 公司);聚乙二醇(PEG,辽宁华兴集团化工股份公

司);丙酮为分析纯,甲醇、三乙胺、磷酸均为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 盐酸地芬尼多渗透泵片的制备

2.1.1 盐酸地芬尼多单层渗透泵片 称取处方量盐酸地芬尼多、低分子量 PEO(相对分子质量 1×10^5)、氯化钠、微晶纤维素、PVP K30,过 80 目筛,按等量递加法混匀,加入 5% PVP K30 乙醇溶液,采用湿法制粒压片制成单层片芯。另称取处方量的 CA,溶于丙酮中,加入 PEG 水溶液,持续搅拌 4 h 至混合均匀,制得包衣液。用包衣液对单层片芯进行包衣后,干燥,用激光打孔机在一侧打一个释药孔,即得盐酸地芬尼多单层渗透泵片。

2.1.2 盐酸地芬尼多双层渗透泵片 参考文献[6-7]进行制备。称取盐酸地芬尼多 75 mg、低分子量 PEO 15 mg、氯化钠 10 mg,过 80 目筛,混匀,加入 5% PVP K30 乙醇溶液,湿法制得含药层颗粒 A;另取处方量助推层辅料[高分子量 PEO 60 mg(相对分子质量 7×10^6)、氯化钠 20 mg、PVP K30 6 mg、硬脂酸镁适量]过 80 目筛,混匀后加入 95% 的乙醇溶液,湿法制得助推层颗粒 B。取含药层颗粒 A 和助推层颗粒 B,采用双层压片技术制成片径 9 mm(浅凹)、硬度 60~80 N 的双层片芯。按“2.1.1”项下方法制备包衣液并对双层片芯进行包衣、打孔,即得盐酸地芬尼多双层渗透泵片。

2.2 释放度测定方法的建立

参考文献[8]方法建立盐酸地芬尼多双层渗透泵片释放度的测定方法。

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Diomonsil C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.5% 三乙胺溶液(用磷酸调节 pH 至 4.0)-甲醇(45:55);检测波长:210 nm;流速:0.8 mL/min;柱温:30 ℃;进样量:20 μL。理论板数按盐酸地芬尼多峰计不低于 3 000。

2.2.2 溶液制备 (1)对照品溶液:称取盐酸地芬尼多

对照品 12.5 mg,加水制成 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品母液;取母液 5 mL 稀释制成 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液。(2)供试品溶液:取自制盐酸地芬尼多双层渗透泵片,按“2.2.4”项下方法进行释放度试验,取续滤液 20 μL 作为供试品溶液。(3)阴性样品溶液:按处方组成制备不含盐酸地芬尼多的空白片,同供试品溶液制备方法制成阴性样品溶液。

2.2.3 方法学考察 按相关方法学要求进行考察。结果,其他成分对盐酸地芬尼多的测定无干扰;盐酸地芬尼多质量浓度(c)与峰面积(A)的回归方程为 $A=35.449c-17.241$ ($r=0.9998$),检测质量浓度的线性范围为 5~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$;平均回收率为 99.74% ($\text{RSD}=1.2\%$, $n=5$);精密度试验的 $\text{RSD}=0.02\%$ ($n=5$)。色谱图见图 1。

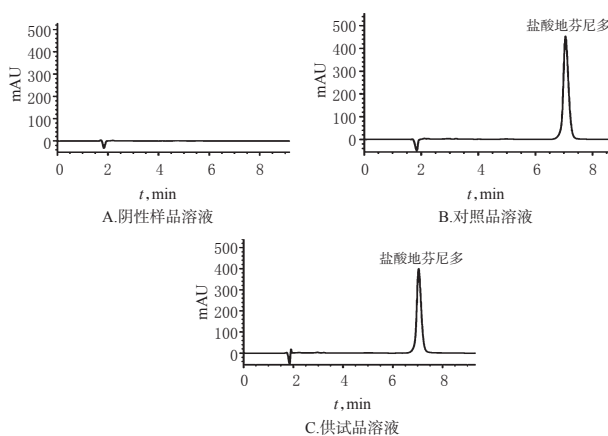


图 1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.3 释放度试验

取自制盐酸地芬尼多双层渗透泵片 6 片,照溶出度测定法^[9],在 900 mL 适宜释放介质中,介质温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,以适宜转速依法操作。分别于 2、4、6、8、10、12 h 时取液 4 mL,过滤,取续滤液 20 μL 进样测定,取样同时补充等温等量的释放介质。另精密称取盐酸地芬尼多对照品 5 mg,用上述释放介质制成 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 对照品溶液,同法测定。按外标法计算累积释放度(Q)。

2.4 体外释放条件的单因素考察

参考文献[10]设计单因素试验筛选体外释放条件。

2.4.1 释放介质 (1)溶解度。取过量盐酸地芬尼多对照品,分别置于 25 mL 量瓶中,分别加入水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 3.0 磷酸盐缓冲液(PBS)、pH 6.8 PBS,各 5 mL,于 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 、100 r/min 下恒温振荡,始终保持药物溶液为过饱和状态。取出样品溶液,4 000 r/min(离心半径:13.5 min)离心 10 min,取上清液过滤,续滤液以相应介质稀释适当倍数后,进样测定,计算溶解度。结果显示,盐酸地芬尼多在水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 3.0 PBS、pH 6.8 PBS 中的溶解度分别为 85.28、61.16、43.73、33.53 mg/mL,表明盐酸地芬尼多在水中的溶解度最大。(2)稳定性。取盐酸地芬尼多对照品适量,分别加入水、pH 1.2

盐酸溶液、pH 3.0 PBS、pH 6.8 PBS,制成 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的供试品溶液,25 $^\circ\text{C}$ 下放置 0、4、8、12、24 h 后测定其中盐酸地芬尼多的峰面积。结果显示,在水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 3.0 PBS、pH 6.8 PBS 中,盐酸地芬尼多峰面积的 RSD 分别为 2.10%、2.09%、7.03%、2.47% ($n=5$),表明盐酸地芬尼多在水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 6.8 PBS 中的稳定性较好。(3)释放度。按“2.3”项下方法分别检测盐酸地芬尼多双层渗透泵片在水、pH 1.2 盐酸缓冲液、pH 6.8 PBS 中的 Q ,绘制释放曲线,结果见图 2。

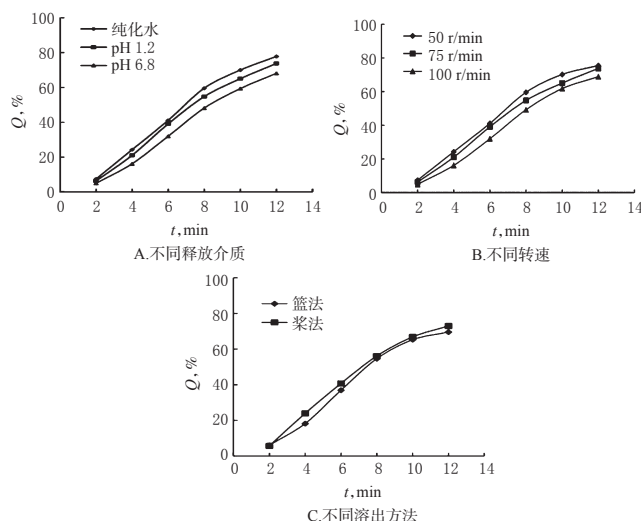


图 2 各因素对盐酸地芬尼多双层渗透泵片释放度的影响

Fig 2 Effect of different factors on release of Diphenhydramol hydrochloride double-layer osmotic pump tablets

结果显示,盐酸地芬尼多双层渗透泵片在 3 种介质中的释放曲线相似,且 Q_{12h} 无明显差异,表明不同介质对其体外释药行为无明显影响。由于国家药品标准中该药普通片的释放介质为纯化水,结合本试验结果,确定水为释放介质。

2.4.2 转速 按“2.3”项下方法分别检测盐酸地芬尼多双层渗透泵片在转速分别为 50、75、100 r/min 下的 Q ,绘制释放曲线,结果见图 2。

结果显示,在 3 种不同转速下,盐酸地芬尼多双层渗透泵片均有较好的缓释效果,且 50 r/min 与 75 r/min 下的 Q_{12h} 相当,其与 100 r/min 下的 Q_{12h} 差异亦较小,说明转速对盐酸地芬尼多双层渗透泵片的体外释药行为无明显影响。由于 50 r/min 的转速被看作与中老年人胃肠蠕动强度等同,100 r/min 的转速被看作与身体机能强壮者胃肠蠕动强度等同,故本试验选择转速为 50 r/min。

2.4.3 溶出方法 按溶出度测定法^[9],分别考察浆法和篮法测定盐酸地芬尼多双层渗透泵片的 Q ,绘制释放曲线,结果见图 2。

结果显示,2 种溶出方法对盐酸地芬尼多双层渗透泵片的释药行为无显著影响。但由于处方中辅料遇水

黏度大,释放出的药物容易黏附在转篮内壁,因此选用浆法进行释放度的测定。

2.5 体外释放度比较

参考文献[11]中方法,取自制的盐酸地芬尼多双层渗透泵片、盐酸地芬尼多单层渗透泵片和市售盐酸地芬尼多片,采用“2.3”项下方法检测 Q ,绘制释放曲线,结果见图3。

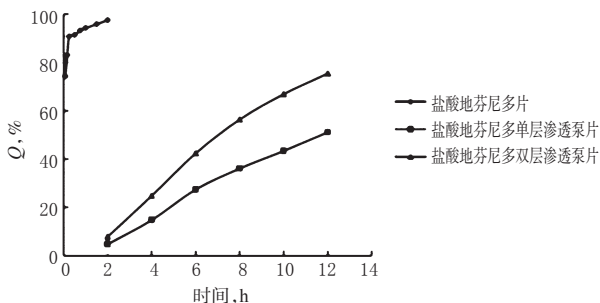


图3 3种样品的体外释放曲线

Fig 3 *in vitro* release curves of 3 kinds of samples

由图3可见,市售盐酸地芬尼多片 $Q_{15\text{ min}}$ 达90%,15 min内基本释放完全;自制盐酸地芬尼多单层渗透泵片 $Q_{12\text{ h}}$ 仅为51.14% ($Q=4.6685t-3.0973, r=0.9879$),释放缓慢不完全;自制盐酸地芬尼多双层渗透泵片 $Q_{12\text{ h}}$ 达80%。结果表明,自制盐酸地芬尼多双层渗透泵片具有更好的控释效果。

2.6 释放均一性试验

取自制盐酸地芬尼多双层渗透泵片(批号:20160229)6片,按“2.3”项下方法检测 Q ,释药方程为: $Q=6.7573t-2.386(r=0.9902)$,释药行为符合零级释放。各时间点的RSD分别为18.6%、6.7%、3.6%、2.4%、1.9%、1.5% ($n=6$),符合相关规定。

2.7 释放重复性试验

取自制盐酸地芬尼多双层渗透泵片3批(批号为20160224、20160226、20160229)各6片,按“2.3”项下方法检测 Q 。结果显示,批间各时间点对应的RSD分别为13.26%、9.13%、5.77%、2.52%、2.63%、1.32% ($n=6$),符合相关规定。

3 讨论

双层渗透泵又称推拉式渗透泵(PPOP),是一种以渗透压作为释药动力,符合零级释药特征的剂型,片芯由含药层和助推层组成,制备时在含药层进行激光打孔。由本文结果可知,介质pH、转速和溶出方法均不影响其体外释药行为。自制盐酸地芬尼多单层渗透泵片 $Q_{12\text{ h}}$ 仅为51.14%,释放不达标。这是由于单层渗透泵片释药动力主要来自于单层片芯内高分子渗透压活性物质迅速水解产生的渗透压,药物的溶解度对释药动力影响极大,药物溶解度低,在单层片芯内较难形成适宜的溶液,难以达到预期释放效果。而笔者制备的盐酸地芬尼多双层渗透泵片能恒速释放出药物, $Q_{12\text{ h}}$ 为80%。

由于处方中高分子辅料遇水膨胀黏度增大,试验过程中极易黏附于溶出杯内壁上而阻碍药物释放,导致药物溶出均一性较差,因此本研究在释放过程中加入沉降篮。加入沉降篮后,将保证样品始终处于溶出杯底,不会随意漂浮或黏附于溶出杯内某部位,可改善药物溶出的均一性。

释放曲线可反映制剂体外释药行为,并且通常与制剂体内释药行为密切相关。本文研究了体外释放条件对制剂体外释药行为的影响,建立了盐酸地芬尼多控释片的体外释放度测定方法(以水为溶出介质,转速50 r/min,采用浆法加沉降篮为装置测定),可为其处方筛选和制剂评价提供参考。

参考文献

- [1] Zhang L, Ma J, Li S, *et al.* Fatal diphenidol poisoning: a case report and a retrospective study of 16 cases[J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2015, 11(4):570-576.
- [2] Murakami K, Inoue N, Fuchikami C, *et al.* Blockade of voltage-gated calcium channel Cav1.2 and alpha-adrenoceptors increases vertebral artery blood flow induced by the antivertigo agent difenidol[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 689(1/2/3):165-171.
- [3] Chen YW, Tzeng JI, Liu KS, *et al.* Systemic diphenidol reduces neuropathic allodynia and TNF-alpha overexpression in rats after chronic constriction injury[J]. *Neurosci Lett*, 2013, doi:10.1016/j.neulet.2013.07.030.
- [4] Zhao Z, Wu C, Zhao Y, *et al.* Development of an oral push-pull osmotic pump of fenofibrate-loaded mesoporous silica nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, doi:10.2147/IJN.S76755.
- [5] 马磊.渗透泵给药系统的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2014, 45(6):726-730.
- [6] 张冠男,白靖,曹德英.尼莫地平双层渗透泵片的制备及其体外释放度考察[J]. *中国药房*, 2012, 23(29):2740-2743.
- [7] Enkhtogtokh B, 吴正红,陈钦,等.硝苯地平双层渗透泵片的制备及家兔体内药动学研究[J]. *药学与临床研究*, 2011, 19(4):302-305.
- [8] 曹凤习. HPLC法测定盐酸地芬尼多片中杂质的含量[J]. *中国药师*, 2011, 14(2):203-205.
- [9] 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, 2015:121-124.
- [10] 曾媛,郑露露,刘辉.盐酸苯环壬酯控释片释放度研究方法的建立[J]. *中国药师*, 2015, 18(1):11-13.
- [11] 谢沐风.如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准[J]. *中国医药工业杂志*, 2012, 43(3):243-252.

(收稿日期:2016-08-30 修回日期:2016-11-17)

(编辑:邹丽娟)