

· 论著 ·

盐酸尼卡地平缓释微丸的制备

原丽慧^{1,2}, 卞俊¹ (1. 解放军第411医院药学科, 上海 200434; 2. 江西中医学院药学院, 江西 南昌 330004)

[摘要] 目的 制备盐酸尼卡地平缓释微丸,并考察其体外释药的影响因素。方法 采用底喷式流化床包衣法,以空白丸芯为基础制备速释微丸,乙基纤维素水分散体为包衣材料制备盐酸尼卡地平缓释微丸,考察其包衣处方及工艺的影响因素。结果 所得缓释微丸在2、6、12 h的累积释药百分率分别为24%、69%、87%,体外释放曲线符合一级方程。结论 制备的微丸缓释效果理想,且制备工艺简单,操作方便。

[关键词] 盐酸尼卡地平;乙基纤维素水分散体;缓释微丸;流化床

[中图分类号] R972^{*}.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)04-0258-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.04.005

Preparation of nifedipine hydrochloride sustained-release pellets

YUAN Li-hui^{1,2}, BIAN Jun¹ (1. Department of Pharmacy, 411th Hospital of PLA, Shanghai 200434, China; 2. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective** To prepare nifedipine hydrochloride sustained-release pellets and investigate the influencing factors of the drug release *in vitro*. **Methods** The rapid-release pellets were prepared by fluidized bed coating method based on blank pill core and then nifedipine hydrochloride sustained-release pellets were prepared with surelease. The factors to influence the drug release behaviors and their properties were evaluated. **Results** The release percentage of the sustained-release pellets could be controlled by 24%, 69%, 87% at 2 h, 6 h, 12 h respectively, the drug release mechanism *in vitro* followed first-order equations. **Conclusion** The pellets showed an obviously sustained-release effect. The preparation process was simple and convenient.

[Key words] nifedipine hydrochloride; surelease; sustained-release pellets; fluidized bed

盐酸尼卡地平作为一种新的强效钙拮抗药,能松弛血管平滑肌,产生明显的血管扩张作用。用于治疗高血压,脑血管疾病,脑血栓形成或脑出血后遗症及动脉硬化症等^[1]。目前已有的剂型为普通片剂,注射剂和缓释片。普通片剂和注射剂在体内吸收迅速,血药浓度波动大,易引起毒副作用。制成缓释片后可使药物在较长时间内持续释放,保持有效血药浓度。然而缓释片的释放受到诸多因素影响,如缓释辅料规格、不同的生产企业、生产工艺、压片压力等控制上的细微差异,都能引起缓释片释放的差异,往往使缓释片释放不稳定,这就是国产缓释片疗效不确定的致命点,也是我国努力提高的最大技术面;而微丸由于是多颗粒,大表面积的制剂,与消化道表面积接触面积大,释放均匀,因此微丸尤其是缓释微丸是更好的剂型之一,也是值得研发的新制剂。本试验以

盐酸尼卡地平为原料,采用底喷式流化床包衣法制备含药速释微丸,以 surelease 为材料对其进行包衣,制备盐酸尼卡地平缓释微丸,并对微丸的体外释药行为进行研究。

1 仪器与试剂

Mini Glatt 流化床(德国 Glatt),UV2550 紫外分光光度仪(日本岛津),ZRS-8G 智能溶出实验仪(天津天河医疗仪器有限公司),BT100-2J 蠕动泵(河北保定兰格恒流泵有限公司),85-2 型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器厂)。

蔗糖型药用微丸丸芯(杭州高成生物营养技术有限公司),羟丙甲纤维素(HPMC E5,上海卡乐康),十二烷基硫酸钠(SDS,安徽山河药用辅料有限公司),乙基纤维素水分散体(sureless,上海卡乐康),甲醇等试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法

2.1.1 吸收波长的确定 分别将盐酸尼卡地平及

[作者简介] 原丽慧(1987-),女,在读硕士研究生。Tel:15800977934, E-mail:yuanlihui1987@126.com.

[通讯作者] 卞俊。Tel:(021)65280289, E-mail:bian-jun@hotmail.com.

所用辅料配制成适宜浓度的甲醇溶液,在 200 ~ 400 nm 波长范围内紫外扫描,结果见图 1、2。

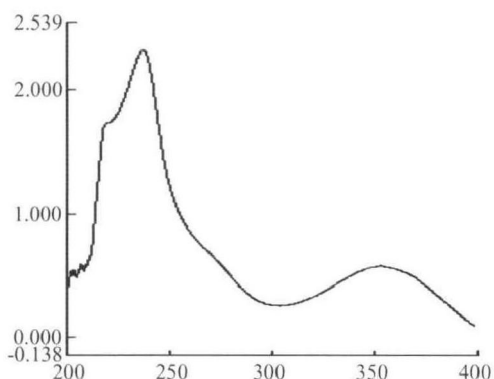


图 1 盐酸尼卡地平在甲醇中的紫外扫描图

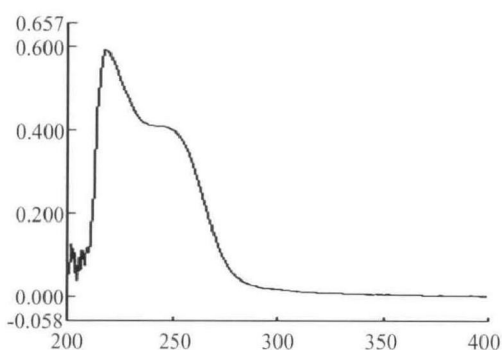


图 2 辅料在甲醇中的紫外扫描图

由图可知,盐酸尼卡地平在 236 nm 处有最大吸收波长,但是辅料在此处有干扰,而次大吸收波长 358 nm 处辅料基本无干扰,因此选择 358 nm 为盐酸尼卡地平的含量测定波长。

2.1.2 标准曲线的建立 称取盐酸尼卡地平 10 mg,精密称定,置于 50 ml 棕色容量瓶,甲醇适量溶解,超声 20 min,放置室温后甲醇定容。摇匀,精密量取母液 0.1、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 ml 移至 25 ml 容量瓶,配制成不同浓度的系列标准溶液,358 nm 波长处测定吸光度,以浓度 C 对吸光度 A 作标准曲线,得方程 $A = 0.0129C - 0.0035$, $r = 0.9999$ ($n = 6$),浓度在 0.9 ~ 75.4 $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系良好。

2.1.3 精密度试验 取低、中、高 3 个不同浓度的标准溶液,重复测定 5 次,计算各自的日内相对标准偏差,以后 5 天每天测定 1 次,计算各自的日间相对标准偏差,结果见表 1。

2.1.4 稳定性试验 称取盐酸尼卡地平缓释微丸适量(约相当于盐酸尼卡地平 5 mg),精密称定,置于 100 ml 容量瓶,甲醇适量溶解,超声 20 min,放至室温后甲醇定容。摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,续

滤液分别在 0、2、4、6、8、12 h 测定吸光度。结果显示 12 h 内样品溶液稳定性良好,相对标准偏差为 0.72%。

表 1 盐酸尼卡地平精密度试验

| 浓度 ($\mu\text{g/ml}$) | 日内精密度 | | 日间精密度 | |
|----------------------------|------------------------------|------------|------------------------------|------------|
| | 平均浓度 ($\mu\text{g/ml}$) | RSD (%) | 平均浓度 ($\mu\text{g/ml}$) | RSD (%) |
| 20 | 20.16 \pm 0.04 | 0.17 | 20.39 \pm 0.16 | 0.79 |
| 40 | 41.78 \pm 0.04 | 0.10 | 41.90 \pm 0.23 | 0.42 |
| 60 | 61.05 \pm 0.08 | 0.13 | 61.16 \pm 0.35 | 0.43 |

由表可知,日内、日间相对标准偏差均符合要求。

2.1.5 加样回收率试验 称取盐酸尼卡地平缓释微丸适量(约相当于盐酸尼卡地平 5 mg),精密称定,置于 100 ml 容量瓶,甲醇适量溶解,超声 20 min,放至室温后甲醇定容。摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,精密量取续滤液 5 ml,移至 10 ml 容量瓶,取 9 份,分别精密加入相当于其中盐酸尼卡地平 80%、100%、120% 量的标准溶液,甲醇定容,摇匀,所得溶液在 358 nm 波长处测定吸光度,代入标准曲线求盐酸尼卡地平浓度,测得值与加入值比较计算回收率,结果见表 2。

表 2 盐酸尼卡地平回收率试验

| 加入值 (μg) | 测得值 (μg) | 回收率 (%) | 平均回收率 (%) | RSD (%) |
|--------------------------|--------------------------|------------|--------------|------------|
| 425.24 | 430.62 | 101.27 | | |
| 425.24 | 425.97 | 100.17 | | |
| 425.24 | 429.84 | 101.08 | | |
| 472.39 | 477.13 | 101.00 | | |
| 472.39 | 477.91 | 101.17 | 100.97 | 0.40 |
| 472.39 | 478.68 | 101.33 | | |
| 519.15 | 524.42 | 101.02 | | |
| 519.15 | 521.32 | 100.42 | | |
| 519.15 | 525.97 | 101.31 | | |

由表可知,回收率符合要求,证明该方法适用于测定微丸中盐酸尼卡地平的含量。

2.1.6 含量测定 称取盐酸尼卡地平缓释微丸适量(相当于盐酸尼卡地平 5 mg),精密称定,置于 100 ml 容量瓶,甲醇适量溶解,超声 20 min,放置室温后甲醇定容。摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,续滤液在 358 nm 波长处测定吸光度,代入标准曲线求盐酸尼卡地平浓度,计算百分含量。

2.2 体外释放度的测定方法 按照中国药典 2010 年版二部附录 XD 一法装置^[2],以 900 ml 的 0.5% SDS 水溶液为释放介质,温度(37.0 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$,转速

100 r/min,转篮法。精密称取盐酸尼卡地平缓释微丸适量(相当于主药 30 mg)于转篮中,分别置于 6 个溶出杯,每隔一定时间取液 10 ml,过 0.45 μm 微孔滤膜,立即补充新鲜介质 10 ml,续滤液在 358 nm 波长处测定吸光度,计算药物的累积释放百分率。

2.3 包衣工艺的选择

2.3.1 投料量 投料量取决于物料仓容量,本设备为实验室小型设备,投料量较少,最佳范围为 20 ~ 60 g,本实验选取 40 g。

2.3.2 流化压力 流化压力取决于投料量多少,风量应选取可使物料呈现理想流化状态的值,本实验选择压力为 0.30 bar,既不会因为风量过大产生细粉,又不会使物料流化不佳产生黏壁现象。

2.3.3 雾化压力 雾化压力决定雾滴粒径大小,压力过大使雾滴粒径过小,干燥过快影响包衣效率,而压力过小则使粒径过大,易造成干燥不完全产生黏壁现象,本实验选择压力为 1.80 bar。

2.3.4 进风温度 进风温度一般根据包衣液性质来调节,本实验所用主药具有较强的粘性,不易干燥,因此控制温度在 55 ~ 60 ℃ 之间。

2.4 含药速释微丸的制备

2.4.1 包衣液的制备 将处方量的盐酸尼卡地平用 30% 乙醇适量溶解,超声 20 min 使其溶解完全,将处方量 HPMC 与 SDS 溶于适量热水,磁力搅拌至混合均匀,缓慢加入盐酸尼卡地平溶液,为避免盐酸尼卡地平凝结,停止搅拌,制备成质量分数分别为盐酸尼卡地平 2.50%,HPMC 3.00%,SDS 0.25% 的包衣液。

2.4.2 含药速释微丸的制备方法 空白丸芯 40 g (30 ~ 40 目),置于流化床物料仓,采用底喷法,流化压力 0.30 bar,雾化压力 1.80 bar,进风温度 60 ℃,先以蒸馏水包衣,预热 3 min 后换成包衣液,蠕动泵转速 5.5 r/min,包衣完成后干燥 5 min,即得含药速释微丸。

2.5 缓释微丸的制备

2.5.1 包衣液的配制 取乙基纤维素水分散体适量,根据 surelease 产品说明书,加水稀释成固含物质量分数 10% 的溶液,磁力搅拌均匀即得。

2.5.2 缓释微丸的制备方法 含药速释微丸置于流化床内,工艺参数参照“2.4.2”项下含药速释微丸的制备方法,蠕动泵转速适当调整为 5.0 r/min,包衣完成后干燥 5 min 即得盐酸尼卡地平缓释微丸。

2.6 包衣增重的选择 取同一批号的含药速释微丸,以乙基纤维素水分散体为材料进行包衣,使其增重分别为 15%、20%、25%,按照释放度测定方法测定 3 批微丸在 0.5% SDS 溶液中的累积释放百分

率。以释放区间为综合指标,选取公式 $Q = |Q_2 - 25| + |Q_6 - 65| + |Q_{12} - 85|$ (Q_n 为药物在第 n 小时的累积释放百分率),Q 值越小,释放度与所选的标准越接近。结果见图 3。

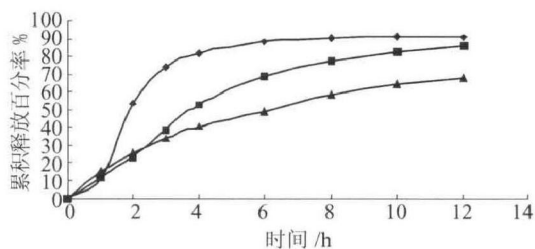


图3 包衣增重对体外释药的影响
- ● - 15%; - ■ - 20%; - ▲ - 25%。

由图可知,随着包衣量的逐渐增大,微丸的释放度减慢。根据计算,3 批微丸的 Q 值分别为 58.3, 8.6, 33.4, 当包衣增重为 20% 时,释放曲线较理想。因此选择包衣增重 20% 作进一步研究。

2.7 处方验证 取同一批号的含药速释微丸,由试验获得的理想处方即包衣增重 20% 分别制备 3 批微丸,按照释放度测定方法测定 3 批微丸在 0.5% SDS 水溶液中的累积释放百分率,结果如图 4。

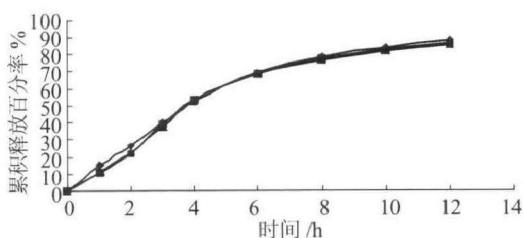


图4 三批微丸的体外释药曲线
- ● - 重现 1; - ■ - 重现 2; - ▲ - 重现 3。

目前一般采用相关系数法,拟合因子法或模型依赖法^[3],比较释放曲线之间的差异,本文采用拟合因子法,比较相互间两条释放曲线的相似性,计算公式 $f_2 = 50 \log \{ 100 \times [1 + \sum (R_i - T_i)^2 / n]^{-0.5} \}$, R_i 和 T_i 分别表示两批微丸在第 n 个取样点的累积释放百分率。经计算,3 批微丸的 f_2 值分别是 81.12、93.52、79.72,释放曲线无显著差异,说明该处方重现性良好。

2.8 释放度影响因素考察

2.8.1 释放介质 pH 由于盐酸尼卡地平溶解度很小,因此考虑在 SDS 存在的条件下(质量分数 0.5%),分别以水、0.1 mol/L HCl、pH6.8PBS 为释放介质,按释放度测定项下有关方法对同一批缓释

微丸进行释放度测定,结果见图5。

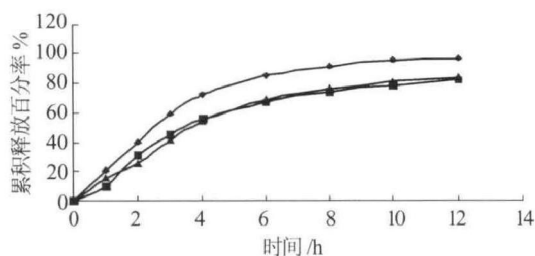


图5 pH对体外释药的影响
-●- HCl; -■- 水; -▲- PBS。

由图可知,在酸性条件下微丸的释药速度有所提高,而在水和PBS中释药速度差异不大。

2.8.2 篮转速 设定篮转速分别为75、100、125 r/min,以0.5% SDS水溶液为释放介质,按释放度测定项下有关方法对同一批缓释微丸进行释放度测定,考察篮转速对微丸释放度的影响,结果见图6。

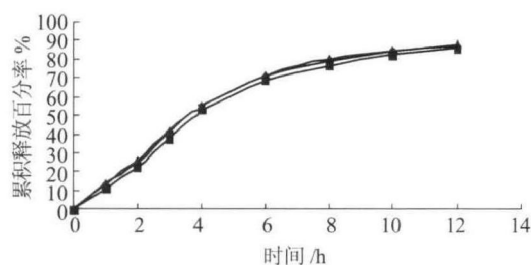


图6 转篮转速对体外释药的影响
-●- 75; -■- 100; -▲- 125。

由图可知,转篮转速对药物的释放影响不大。

2.9 药物释放机制的考察 将确定处方的缓释微丸释放度数据分别按零级、一级、Hixson-Crowell、Higuchi和Ritger-Peppas方程进行拟合,比较各自的相关系数,考察缓释微丸的释药机制。其中Q代表累积释放百分率,t代表时间。结果见表3。

表3 释药曲线的模型拟合

| 模型 | 方程 | r |
|----------------|---------------------------------------|--------|
| 零级 | $Q = 7.3519t + 11.708$ | 0.9532 |
| 一级 | $\ln(100 - Q) = -0.1767t + 4.6111$ | 0.9954 |
| Hixson-Crowell | $(100 - Q)^{1/3} = -0.1985t + 4.5484$ | 0.9865 |
| Higuchi | $Q = 28.482t^{1/2} - 7.8391$ | 0.9807 |
| Ritger-Peppas | $\ln Q = 0.8004\ln t + 2.6612$ | 0.9788 |

由表可知,微丸的释药机制较接近一级模型,相关系数 $r = 0.9954$ 。

3 讨论

盐酸尼卡地平为难溶性药物,但难溶不等于缓释,此类药物的释放往往是不完全的,本试验采用加入表面活性剂SDS的方法来增加药物的溶解性,先将其制成含药速释微丸,然后包衣制成缓释微丸,结果表明所得微丸的体外释药有良好的缓释特征。

乙基纤维素水分散体处方中已含有增塑剂、抗黏剂等,可单独使用制备缓控释制剂,本试验仅通过考察不同包衣增重就可确定最终处方,操作方便简单,缺点是处方配比一定,无法自由控制药物在各个时间点的释放度。

目前微丸的释药机制主要有以下几种情况:①连续包衣膜的溶解扩散,②孔道扩散,③渗透压驱动释放^[4],常用的药动学方程主要有零级释药方程,一级释药方程,Hixson-Crowell溶蚀方程,Higuchi平面扩散模式方程和Ritger-Peppas球面扩散模式方程,本试验制备的微丸体外释药接近一级模型。由于试验所用空白丸芯为蔗糖型,溶解时会在衣膜内外产生较高渗透压^[5],而包衣材料surelease在释放过程中会在膜表面形成孔道,因此推测该缓释微丸的释药机制为混合型,即孔道扩散和渗透压驱动释放联合作用。

缓释制剂的体外释药与体内释药会存在一定差异,因此对于盐酸尼卡地平缓释微丸的体内释药及体内外相关性需要进一步考察。

【参考文献】

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].第16版.北京:人民卫生出版社,2007:365.
- [2] 中国药典2010年版.二部[S].2010:附录87.
- [3] Costa P,Sousa LJM. Modeling and comparison of dissolution profiles[J]. Eur J Pharm Sci,2001,13(2):123.
- [4] 张强,武凤兰.药剂学[M].北京:北京大学医学出版社,2005:52.
- [5] 李霞,刘晓军,马桂芝,等.盐酸曲马多缓释微丸的制备及处方工艺考察[J].解放军药学学报,2007,23(3):78.

[收稿日期]2012-09-04

[修回日期]2013-04-08

欢迎订阅《药学实践杂志》
全国各地邮局均可订阅,邮发代号:4-664
本刊网址:www.yxsjzz.cn;www.yxsj.smmu.edu.cn