

· 论著 ·

尼莫地平微粉化物双层渗透泵控释片的制备

柴丽青, 阎爱荣 (山西省人民医院药学部, 山西 太原 030012)

[摘要] 目的 制备尼莫地平微粉化物双层渗透泵控释片。方法 以尼莫地平为模型药物, 将微粉化增溶技术应用于控释双层渗透泵剂型中, 设计并制备体外控释 12 h 的尼莫地平双层渗透泵片, 采用相似因子法 (f_2) 对不同处方释药行为的相似性进行评价, 并对处方进行优化。结果 成功制备了尼莫地平微粉化物双层渗透泵控释片, 零级释放特征明显, 符合渗透泵的释药机制。结论 将微粉化增溶技术与控释双层渗透泵技术相结合, 显著提高了难溶性药物尼莫地平的体外释放, 成功制备了控释制剂。

[关键词] 尼莫地平; 微粉化; 双层渗透泵片; 释放量; 相似因子法

[中图分类号] R944

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)01-0031-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.008

Preparation of micronized nimodipine push-pull osmotic pump tablets

CHAI Liqing, YAN Airong (Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

[Abstract] **Objective** To prepare micronized nimodipine push-pull osmotic pump (PPOP) controlled release tablets. **Methods** The nimodipine as a model drug, micronization technique was applied to the PPOP method. Designed and prepared the controlled release of the nimodipine tablet for 12 hours *in vitro*. The factor f_2 was used to evaluate the similarities of different dissolution profiles, and the optimal formulation was performed. **Results** The micronized nimodipine PPOP controlled release tablets were successfully prepared with excellent zero-order release characteristics. The PPOP tablet's release behavior was close to the zero-order release equation ($r=0.9984$). **Conclusions** The controlled-release formulation was prepared successfully. Micronized technique combined with the PPOP method significantly increased the release of the nimodipine tablet, the poorly soluble drug, *in vitro*.

[Key words] nimodipine; micronization; push-pull osmotic pump tablets; release; factor f_2

双层渗透泵为一种固体控释剂型, 能够将难溶性药物以零级速度释放, 目前已成为制剂研究热点。但任何以混悬形式释放的药物必须溶解在体内环境中才能被进一步吸收利用, 产生药效^[1]。双层渗透泵通过渗透压作用将难溶性药物以混悬形式恒速释放, 但并没有真正解决药物在胃肠道内的溶解吸收问题。当药物以近恒定速度释放时, 体内的进一步溶解成为药物吸收的限速步骤, 并影响体内生物利用度。人们通常只关注双层渗透泵的恒速释放过程, 并没有足够关注增溶技术对该剂型中药物进一步溶解吸收的影响。尼莫地平 (nimodipine, NMD) 为水不溶性药物, 生物半衰期约 1.5~2 h^[2], 本文以该药物为模型, 将速释制剂的微粉化增溶技术应用

于控释双层渗透泵剂型中, 首先把尼莫地平原料药进行微粉化处理, 得到粒径更小的微粉化物, 然后设计并制备了体外控释 12 h 的尼莫地平双层渗透泵片, 以达到增加药物体外释放、降低血浆药物浓度波动幅度、减少给药次数、减少不良反应的目的。

1 仪器与材料

101-1 型干燥箱 (浦东电子仪器厂); TDP 单冲式压片机 (上海第一制药机械厂); TNW200-500 型小型糖衣机 (宝鸡建华机械厂); UV1801 紫外可见分光光度计 (北京瑞利分析仪器公司); Adventurer AR1140 电子分析天平 (奥豪斯国际贸易有限公司); ZRS-8G 型智能溶出仪 (天津大学无线电厂); QM-1DW 低温行星式球磨机 (南京大学仪器厂); XS-07B 超微粉碎机 (广州兴荣机械); LS-230 型 Beckman Coulter 粒度测定仪 (Coulter Counter)。

尼莫地平 (武汉远成共创科技有限公司); 羟丙甲纤维素 K4M (HPMC K4M, 宁夏康亚药业); 聚氧

[作者简介] 柴丽青, 硕士研究生, 药师。研究方向: 临床药学。E-mail: chailiqing224223@163.com

[通讯作者] 阎爱荣, 教授, 硕士生导师。研究方向: 医院药学。E-mail: airongyan@sina.com

乙烯(PEO,陶氏化学公司);乳糖(朗生生物工程有限公司);氯化钠(天津市科密欧化学试剂开发中心);聚乙二醇6000(PEG 6000,天津市科密欧化学试剂开发中心);醋酸纤维素(CA,天津市博迪化工有限公司);硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司),其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 尼莫地平微粉化物的制备及考察

2.1.1 微粉化物的制备 将尼莫地平原料药分别通过行星式球磨机和小型超微粉碎机进行微粉化,并用粒度测定仪测定混悬液的粒径大小和分布,见表1。结果显示:用小型超微粉碎机粉碎30 min可得较理想结果,延长粉碎时间至50 min,粒径没有显著改变。故对尼莫地平而言,小型超微粉碎机粉碎30 min是较为高效的微粉化方法。以上述条件进行粉碎,粒径测定结果如图1。

表1 不同微粉化方法对粒径的影响(μm)

方法	D10 ^a	D50 ^b	D90 ^c	Dmean ^d
微粉化前	4.7	25.3	67.6	31.4
球磨机(5 h)	3.6	13.6	35.8	17.5
球磨机(10 h)	2.3	7.7	27.6	12.0
球磨机(15 h)	5.6	23.0	45.5	24.5
超微粉碎机(5 min)	2.4	8.4	32.3	14.3
超微粉碎机(20 min)	2.3	6.3	22.2	9.9
超微粉碎机(30 min)	2.8	5.6	13.0	7.0
超微粉碎机(50 min)	2.0	4.9	12.2	6.2

注:a:样品的累计粒度分布数达10%时所对应的粒径值,即粒径 \leq 该数值的颗粒占10%;b:样品的累计粒度分布数达50%时所对应的粒径,即粒径 \leq 该数值的颗粒占50%;c:样品的累计粒度分布数达90%时所对应的粒径,即粒径 \leq 该数值的颗粒占90%;d:样品的平均粒径

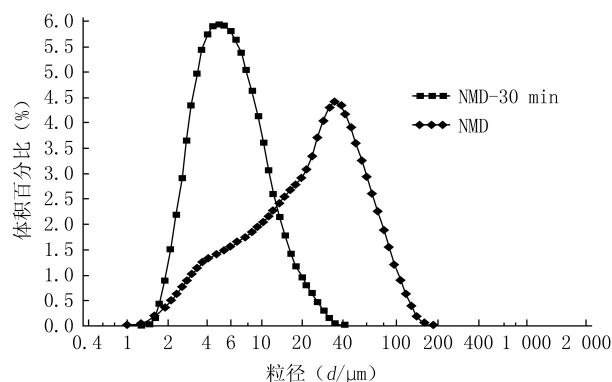


图1 尼莫地平原料药与微粉化物的粒径分布

2.1.2 微粉化物溶出度考察

以0.5% 十二烷基

硫酸钠(SDS)-pH6.8 枸橼酸-磷酸盐缓冲液为溶出介质,将微粉化物和原料药粉末进行溶出度考察,如图2所示。结果表明:药物的溶出速率随着药物粒径的减小而显著升高。由此推断,将药物进行微粉化处理能够有效地改善药物溶出。

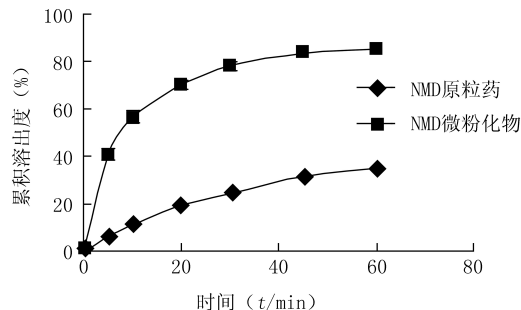


图2 药物粒径对尼莫地平溶出度的影响

2.2 尼莫地平双层渗透泵片的制备

2.2.1 片芯的制备 将含药层的尼莫地平微粉化物、PEO、乳糖混合均匀,助推层的PEO(M_r 500 000)、HPMC K4M、氯化钠和红氧化铁混合均匀,分别以95%乙醇溶液制成软材,20目筛制粒,40℃下干燥12 h,并加入硬脂酸镁,得含药层及助推层颗粒。将两者按照2次填料2次加压的方法压制即得双层片芯。

2.2.2 包衣及打孔 将醋酸纤维素、PEG 6000以及邻苯二甲酸二丁酯(DBP)溶解于丙酮溶液中,混合均匀,即得包衣液。在保持包衣锅转速30 r/min,片床温度30~40℃条件下进行包衣,直至衣膜增重为7%。在40℃下干燥12 h后,用微型钻头在含药层表面打0.8 mm释药小孔,即得尼莫地平双层渗透泵片。

2.3 释放度测定 以0.5% SDS-pH6.8 枸橼酸-磷酸盐缓冲液900 ml为释放介质,转速50 r/min,加用沉降篮测定释放度。分别于2、4、6、8、10、12 h取样10 ml,经0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液在361 nm波长处进行紫外吸光度测定。

2.4 影响因素考察 释放度数据的相似性评价方法采用FDA推荐的相似因子 f_2 法^[3,4], f_2 值大于50,判断两制剂释放行为相似; f_2 值小于50,则释放行为有显著性差异。

笔者通过前期试验,确立基本处方。含药层/片:尼莫地平微粉化物60 mg,PEO(M_r 200 000)100 mg,乳糖20 mg,硬脂酸镁微量。助推层/片:PEO(M_r 500 000)80 mg,HPMC K4M 30 mg,氯化钠10 mg,硬脂酸镁微量。包衣液配置量:CA 15 g,PEG 6000 3%,DBP 0.2 g,丙酮500 ml,包衣

增重7%。通过考察含药层 PEO 分子量及用量、助推层氯化钠用量、控释衣膜厚度及韧性对控释片体外释放行为的影响(表 2),进一步优化处方。

表 2 影响因素考察

项目	变量	参比/试验	f_2
含药层	PEO 分子量	M_r 200 000/ M_r 300 000	51.9
		M_r 200 000/ M_r 400 000	43.0
		M_r 300 000/ M_r 400 000	65.6
	PEO 用量	80 mg/100 mg	59.6
		80 mg/120 mg	41.3
		100 mg/120 mg	48.9
助推层	氯化钠用量	10 mg/20 mg	72.1
		10 mg/30 mg	44.7
		20 mg/30 mg	49.2
包衣膜	PEG 6000 用量	1.5%/3%	54.1
		1.5%/4.5%	37.8
		3%/4.5%	47.8
	DBP 用量	不加/0.2 g	54.1
		不加/0.35 g	47.5
		0.2 g/0.35 g	72.2
	衣膜增重	5.5%/7%	53.1
		5.5%/8.5%	42.1
		7%/8.5%	59.3

2.4.1 含药层考察 变换含药层 PEO 相对分子质量及用量,对药物体外释放行为有显著性影响(表 2)。PEO 相对分子质量不同, f_2 值分别为 51.9、43.0、65.6。采用 PEO(M_r 200 000)时,12 h 药物累计释放度达 95% 以上(图 3A)。PEO(M_r 200 000)用量不同, f_2 值分别为 59.6、41.3、48.9。随着用量的增加,累积释药量增大(图 3B)。当用量为 80 mg 时药物 12 h 累计释放度仅有 70%,而采用 100、120 mg 时累计释放度均在 90% 以上。

2.4.2 助推层考察 变换助推层中氯化钠的用量,对药物释放行为有显著性影响(图 4), f_2 值分别为 72.1、44.7、49.2。随着氯化钠用量的增加,渗透泵内外渗透压差增大,水分进入渗透泵内部的速率及量增加,使累积释药量增加。

2.4.3 控释衣膜考察 分别考察包衣膜中 PEG 6000、DBP 用量以及衣膜增重的影响。结果表明三者对药物释放行为均有显著性影响(表 2)。随着 PEG 6000 用量增加,释药速率加快。当 PEG 6000 用量为 3% 时,释放曲线平稳,药物释放完全(图 5A)。当用量为 4.5% 时,药物释放速率控制不佳,中期释药速度较快。药物释放随着 DBP 用量的增加速率减慢,但释药趋于平稳,当不加 DBP 时,药物

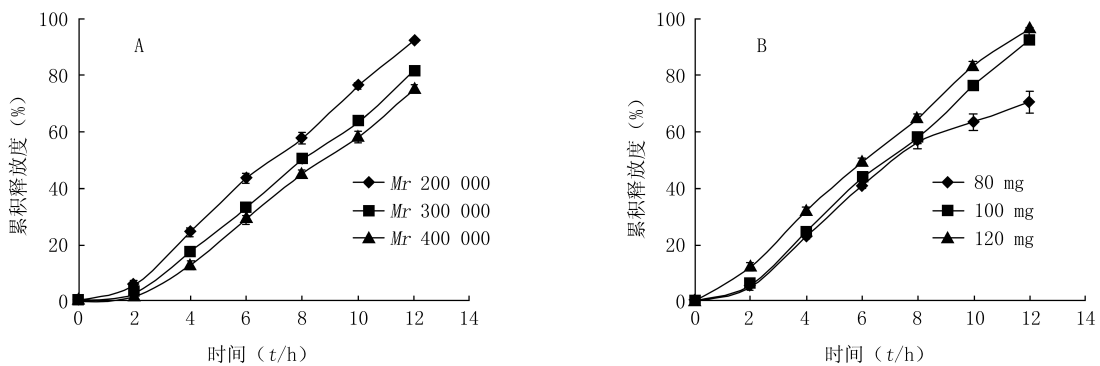


图 3 含药层 PEO 相对分子质量(A)、PEO 用量(B)对药物释放的影响

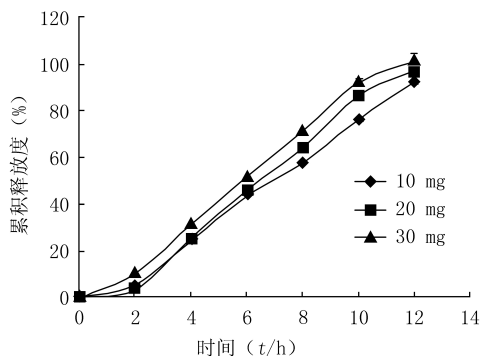


图 4 助推层氯化钠用量对药物释放的影响

释放后期偏离零级释放(图 5B)。加入 DBP 药物释

放平稳,且重现性较好,笔者最终选择 0.35 g DBP。包衣膜厚度对药物释放的影响为衣膜增重越大,药物释放越慢,累积释药量越少(图 5C)。

2.5 最优处方的确定 含药层/片:尼莫地平微粉化物 60 mg, PEO(M_r 200 000) 120 mg, 乳糖 20 mg, 硬脂酸镁微量。助推层/片: PEO(M_r 500 000) 80 mg, HPMC K4M 30 mg, 氯化钠 30 mg, 硬脂酸镁微量。包衣液配制量:CA 15 g, PEG 6000 3%, DBP 0.35 g, 丙酮 500 ml, 包衣膜重量百分比:7%。

改变转速(图 6A)及释放介质(图 6B)对最优处方进行考察。由图可见,在不同释放条件下,药物释

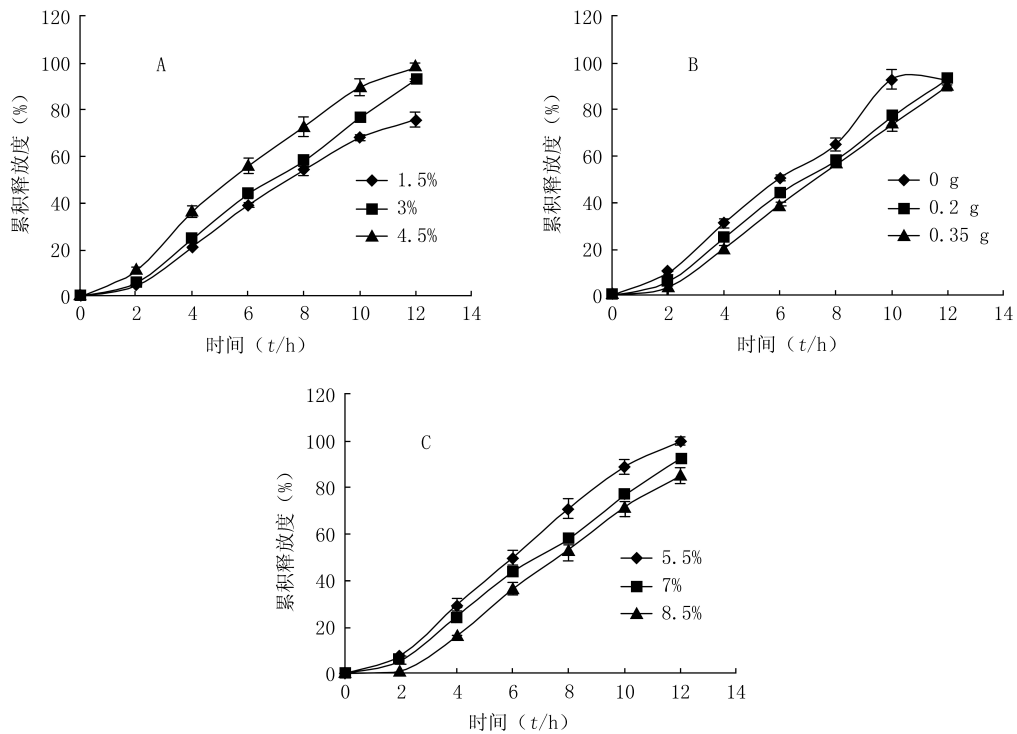


图5 包衣膜中 PEG 6000 用量(A)、DBP 用量(B)、包衣膜重量百分比(C)对药物释放的影响

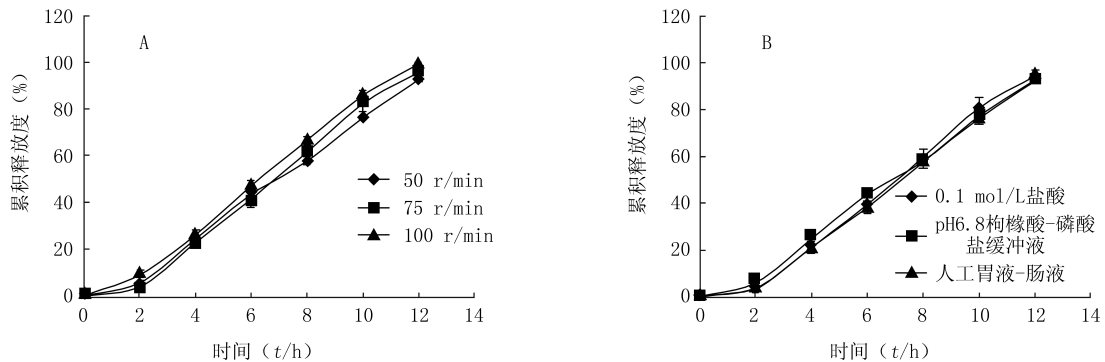


图6 转速(A)和 pH(B)对药物释放的影响

药速率在 2~12 h 内基本恒定,呈现良好的零级释放特征。

2.6 释药机制研究 将双层渗透泵片的体外释放数据分别按零级模型、一级模型和 Higuchi 模型进行拟合,比较各回归方程的相关系数 r ,结果见表 3。双层渗透泵片的体外释放模型拟合接近程度均依次为 Zero-order 模型> Higuchi 模型> First-order 模型,符合渗透泵的释药机制,即药物以混悬形式恒速

释放,即刻便溶解于介质中,溶解过程不再成为限速步骤。

3 讨论

3.1 药物的微粉化 渗透泵的常用辅料 PEO 熔点范围为 63~67 °C,不宜进行混合粉碎,故采取药物单独粉碎的方式进行微粉化。超微粉碎机 and 行星式球磨机适合实验室小试,故选择二者进行研究,改变

表3 释放模型拟合

模型	方程	r
Zero-order 模型	$Q_t = 8.883 t - 7.551 2$	0.998 4
First-order 模型	$\ln(Q_0 - Q_t) - \ln Q_0 = -0.299 t + 0.893 7$	0.931 7
Higuchi 模型	$Q_t = 43.654 t^{1/2} - 56.824$	0.987 1

粉碎时间,筛选出最佳粒径。在使用球磨机的过程中,随着研磨时间增加,药物粒径先减小后增加,分析原因为药物在达到一定粒径后,继续研磨便发生聚集、结块,使粒径增大。

3.2 影响因素考察结果 处方筛选结果经相似因子法判定表明,含药层 PEO 分子量及用量、助推层氯化钠用量、控释衣膜厚度及韧性对控释片的体外释放行为均有影响。

3.2.1 含药层的影响 含药层需加入释药载体即助悬剂,其目的是保证含药层吸水后难溶性药物形成混悬液,防止药物沉淀析出。如若助悬剂助悬能力不足,药物不能完全混悬,即使增加助推层的推动力,也难以完全释药,并且沉淀物易将释药孔堵塞,使片芯内部压力不断上升,导致衣膜破裂,释药孔胀大。本实验研究表明 PEO (M_r 200 000)能满足要求,使药物顺利释放。当 PEO 相对分子质量继续增加时,水化时间延长,使初期释药速率过慢。同时,PEO 相对分子质量过大会使片芯内部混悬液黏稠度过高,减慢释药速率。

3.2.2 助推层的影响 氯化钠是形成片芯内外渗透压的主要因素,故可通过调节助推层氯化钠的用量来调节释药速率。氯化钠用量增加,片芯内外渗

透压差增大,水分渗入片芯速率加快,从而导致药物释放加快。

3.2.3 控释衣膜的影响 控释衣膜的性质对于渗透泵控释片的释药影响很大,其具体因素包括控释衣膜对水分的通透性、成膜材料性质、衣膜厚度及释药孔径等。本实验选择 CA 为成膜材料,丙酮为溶剂,当不加增塑剂时,药物释放曲线偏离零级释放,且重现性不好,加入适量的邻苯二甲酸二丁酯,衣膜韧性增强,药物零级释放效果好,也易于重现。

【参考文献】

- [1] Thombre AG, Appel LE, Chidlaw M, *et al.* Osmotic drug delivery using swellable-core technology[J]. *J Control Release*, 2004, 94(1):75-89.
- [2] Langley MS, Sorkin EM. Nimodipine: a view of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in cerebral vascular disease [J]. *Drugs*, 1989, 37(5): 669-699.
- [3] 姜红, 金少红. 固体药物制剂的溶出度比较[J]. *中国药事*, 2000, 14(5):326-328.
- [4] 夏锦辉, 刘昌孝. 固体药物制剂的体外溶出度的统计学评价分析[J]. *中国药学杂志*, 2000, 35(2):130-131.

[收稿日期] 2015-08-25 [修回日期] 2016-05-03

[本文编辑] 顾文华

(上接第 30 页)

表 1 目标化合物的最大吸收波长及其摩尔吸收系数数据

	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j
λ_{\max} (nm)	709	711	710	709	709	708	707	708	710	710
$\epsilon \times 10^4$ ($M^{-1} cm^{-1}$)	4.3	4.0	4.2	4.1	4.0	4.1	4.1	4.2	4.2	4.3

【参考文献】

- [1] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, *et al.* Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA Cancer Clin*, 2011, 61(4): 250-281.
- [2] Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy[J]. *Biochem J*, 2016, 473(4): 347-364.
- [3] Dougherty TJ. An update on photodynamic therapy applications[J]. *J Clin Laser Med Sur*, 2002, 20(1): 3-7.
- [4] Drogat N, Gady C, Granet R, *et al.* Design and synthesis of water-soluble polyaminated chlorins and bacteriochlorins with nearinfrared absorption [J]. *Dyes Pigments*, 2013, 98: 609-614.
- [5] Oliveira KT, Momo PB, Assis FF, *et al.* Chlorins: natural sources, synthetic developments and main applications [J].

Curr Org Synth, 2014, 11(1): 42-58.

- [6] Meng Z, Yu B, Han G, *et al.* Chlorin p6-based water-soluble amino acid derivatives as potent photosensitizers for photodynamic therapy[J]. *J Med Chem*, 2016, 59: 4999-5010.
- [7] 沈卫楠, 姚建忠, 方勇, 等. 叶绿素 a 降解产物紫红素-18 的光动力效应[J]. *中国医药工业杂志*, 2001, 32(5): 217-219.
- [8] 姚建忠, 许德余, 陈文晖, 等. 蚕沙叶绿素的降解及二氢卟吩 P₆ 酰胺衍生物的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 1999, 30(9): 403-406.
- [9] 王进军, 韩光范, 郭旭然, 等. 叶绿素-a 及其衍生物的 Q_y 轴向氧化反应和 E-环重排反应[J]. *有机化学*, 2005, 25(1): 101-108.

[收稿日期] 2016-11-16 [修回日期] 2016-12-12

[本文编辑] 顾文华