技术与方法 文章编号：0253-3626（2011）06-0711-03

溴新斯的明 1 日 2 次缓释片的工艺优化及体外释放特性

廖 娟[1]，谭群友[2]，熊华蓉[1]，陶绍林[2]，张景勋[1]

（1. 重庆医科大学药物高校工程研究中心和生物化学与分子药理学重点实验室，重庆 400016；
2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所胸外科，重庆 400042）

【摘 要】目的：优化溴新斯的明 1 d 2 次缓释片的制备工艺并考察其体外释放特性。方法：采用亲水凝胶骨架与薄膜包衣控释技术制备溴新斯的明缓释片，并对处方进行体外累积释放度的考察。结果：所研制的缓释片能够持续释药 12 h，释放规律符合一级释放方程。结论：溴新斯的明缓释片制备工艺合理，具有良好的缓释效果，符合设计要求。

【关键词】溴新斯的明；缓释片；释放

【中国图书分类法分类号】R943 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-02-29

Study on preparation and *in-vitro* release of neostigmine bromide sustained-release tablets

LIAO Juan[1], TAN Qun-you[2], XIONG Hua-rong[1], TAO Shao-lin[2], ZHANG Jing-qin[1]

(1. Medicine Engineering Research Center, Chongqing Key Laboratory of Biochemical & Molecular Pharmacology, Chongqing Medical University; 2. Department of Thoracic Surgery Daping Hospital & Research Institute of Surgery, the Third Militany Medical University)

【Abstract】*Objective*: To optimize the preparation of neostigmine bromide sustained-release tablets and to study its *in-vitro* drug release property. *Methods*: Hydrophilic matrix tablets and film coating were used to prepare neostigmine bromide sustained-release tablets and the *in-vitro* accumulated release rate of the formula was studied. *Results*: The releasing of the sustained-release tablets prepared here lasts 12 hours and fits the first-order releasing equation. *Conclusion*: The neostigmine bromide sustained release tablets obtain good releasing and are consistent with specification.

【Key words】neostigmine bromide; sustained-release tablet; release

溴新斯的明具有抗胆碱酯酶作用，且能直接激动骨骼肌运动终板上的 N_2 胆碱受体，故对骨骼肌的作用较强而对腺体、眼、心血管及支气管平滑肌作用较弱，对胃肠道平滑肌可促进胃收缩和增加胃酸分泌，在食道明显弛缓和扩张的病人，能有效地提高食道张力。本品可用于治疗重症肌无力、手术后功能性肠胀气及尿潴留等。

溴新斯的明的半衰期短，服用后吸收差且不规则，生物利用度低，目前市售溴新斯的明普通片剂 1 d 给药 3 次以上。本研究拟将溴新斯的明制成能够持续释放 12 h 的缓释片，以减少服药次数，提高患者的依从性，同时提供相对平稳的血药浓度，提高生物利用度，适应临床安全用药的要求。

作者介绍：廖 娟（1986-），女，硕士，研究方向：药物新剂型与新技术研究。

通信作者：张景勋，女，教授，Email:zjqrae01@163.com。

基金项目：教育部博士点基金资助项目（编号：20095503120008），重庆市教育委员会资助项目（首批高等学校优秀人才资助，编号：KJ090308）。

1 材料与试药

TDP 型单冲式压片机（上海天祥健台制药机械有限公司）；UV-7054 单光束紫外-可见分光光度计（上海欣茂仪器有限公司）；ZRD6-A 药物溶出仪（上海黄海药检仪器厂）；溴新斯的明（武汉远城科技发展有限公司，纯度>99%）；乙基纤维素（EC，山东聊城阿华制药有限公司）；羟丙甲基纤维素（HPMC，山东聊城阿华制药有限公司）；乳糖（山东聊城阿华制药有限公司）。

2 方法与结果

2.1 溴新斯的明缓释骨架片的制备

2.1.1 片芯的制备[1] 将羟丙甲基纤维素、乙基纤维素和乳糖过 100 目筛，按照处方量将溴新斯的明和辅料混合均匀后，加入体积分数 95%乙醇溶液制软材，过 20 目筛制粒。湿颗粒在 50℃干燥 1 h 后，过 24 目筛整粒。最后加入 1%的硬脂酸镁，混匀。每片含主药 22.5 mg，平均片重 113 mg。

2.1.2　乙基纤维素与羟丙甲基纤维素的用量[2-4]　调整乙基纤维素与羟丙甲基纤维素质量之比分别为 5:1、4:1、3:1、2:1、1:1，制粒压片后，考察处方片芯的体外释放情况，见图 1。

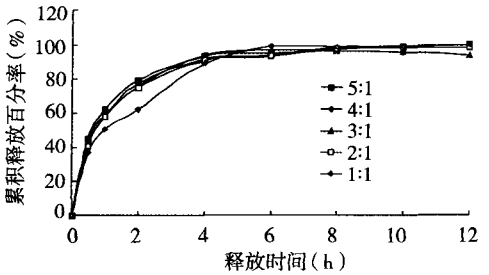


图 1　不同 EC 与 HPMC 质量之比的缓释片片芯的释放曲线

由图 1 可知，乙基纤维素与羟丙甲基纤维素质量之比 1:1 制备的缓释片 2 h 内释放低于其它处方制备的缓释片，乙基纤维素与羟丙甲基纤维素质量之比分别为 5:1、4:1、3:1、2:1 时制备的缓释片在 12 h 内的释放行为相似。为尽量避免或减小突释效应，以下研究中，选用乙基纤维素与羟丙甲基纤维素质量之比为 1:1。

2.1.3　致孔剂种类及其用量的筛选　用醋酸纤维素为包衣成膜材料，选择聚乙二醇 6 000 作为薄膜衣致孔剂，其用量分别为醋酸纤维素质量的 8%、10%、12%，保持对片芯包衣增重不变，考察不同种类和不同用量致孔剂对缓释片释放度的影响，见图 2。

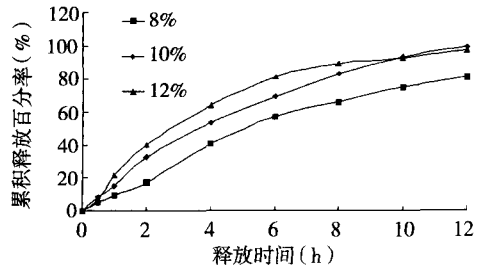


图 2　不同用量致孔剂的缓释片的释放曲线

由图 2 可知，随着致孔剂用量的增加，缓释片的释放增加，为尽量避免或减小突释效应，且使 12 h 内释放较平稳，以下研究中，选用致孔剂用量为醋酸纤维素质量的 10%。

2.1.4　包衣膜重量的筛选[5,6]　将成膜材料按比例溶于丙酮溶液对片芯进行薄膜包衣，包衣后分别增重约为片芯的5.0%，7.5%，10.0%，考察 3 种包衣重量对缓释片释放度的影响见图 3。

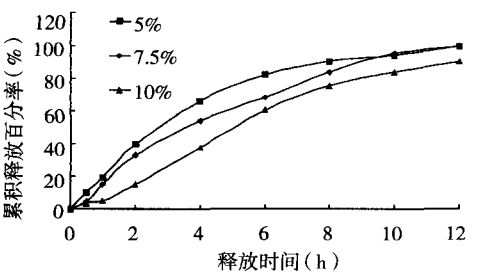


图 3　不同用量包衣膜的缓释片的释放曲线

由图 3 可知，随着包衣膜用量的增加，缓释片的释放增加，为在减小突释效应的同时，药物开始释放量适宜，且 12 h 内释放较平稳，以下研究中，选用包衣膜增重为片芯的7.5%。

2.1.5　优化后的制备工艺　将羟丙甲基纤维素、乙基纤维素和乳糖过 100 目筛，按照乙基纤维素与羟丙甲基纤维素质量之比为 1:1 将溴新斯的明和辅料混合均匀后，加入体积分数 95%乙醇溶液制软材，过 20 目筛制粒。湿颗粒在 50℃干燥 1 h 后，过 24 目筛整粒。最后加入 1%的硬脂酸镁，混匀，选择直径 7 mm 浅凹冲压片。每片含主药 22.5 mg，平均片重 113 mg。用醋酸纤维素作为薄膜衣材料，包衣液中醋酸纤维素的质量浓度为 3.0%，聚乙二醇 6 000 用量为醋酸纤维素质量的 10%的丙酮溶液作为包衣液，对片芯进行薄膜包衣，包衣后增重约为片芯的 7.5%。制备得到的溴新斯的明缓释片完整光洁，色泽均匀。重量差异为±2.3%，符合《中国药典》2010 年版规定（平均片重为 0.3 g 以下，重量差异限度为±7.5%）。

2.2　体外释放度测定方法的建立

2.2.1　吸收波长的选择　称取溴新斯的明适量，加水配制成浓度为 0.2 mg/ml 的溶液，以水为空白，照紫外分光光度法（中国药典 2010 年版二部附录Ⅳ A）在 200~400 nm 范围内进行紫外扫描，可见溴新斯的明在 260 nm 波长处有最大吸收峰。另作空白辅料干扰实验，结果在 260 nm 处辅料无干扰。故本实验采用 260 nm 为测定波长。

2.2.2　贮备液的配制　精密称取干燥至恒重的溴新斯的明 100.00 mg，置于烧杯中加少量纯化水溶解，然后用纯化水冲洗杯壁 2~3 次，冲洗液合并至 50 ml 容量瓶中，用纯化水定容，得质量浓度为 2 000.00 mg/ml 溴新斯的明贮备液，冰箱冷藏保存备用。

2.2.3　线性范围的考察　精密量取贮备液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0 ml 于 25 ml 的容量瓶中，用纯化水定容，得系列浓度的溴新斯的明对照品溶液。在 260 nm 波长处测定系列浓度的溴新斯的明对照品溶液的吸收度（A），以 A 值为纵坐标，浓度 C 为横坐标，制备标准曲线并进行线性回归，得到回归直线方程：A=0.001 6C+0.011 4，r=0.999 9，结果表明，溴新斯的明在 80~560 mg/ml 范围内呈良好的线性关系。

2.2.4　回收率试验　精密量取贮备液 1.0、4.0、7.0 ml 于 50 ml 量瓶中，按主药量 100%的处方比例加入空白辅料，用纯化水超声使溶解并稀释至刻度，摇匀，0.45 μm 的微孔滤膜滤过，取续滤液于 260 nm 处测定吸收度（A），代入标准曲线计算浓度，以测定浓度与配制浓度之比计算回收率，分别测定 5 次，测得高、中、低 3 种浓度的 RSD 分别为 1.67%、1.05%、1.07%。

2.2.5　日间精密度试验　以“2.2.4”项下高、中、低浓度的溶液，连续测定 5 d，结果可见该方法的 RSD 分别为 1.24%、1.06%、2.37%，符合规定。

2.3　体外释放度的测定[7]

精密称取溴新斯的明缓释片 6 片，按《中国药典》2010年版附录Ⅹ D 释放度测定法有关规定测定释放度。向小型溶

出杯加入 100 ml 纯净水，调节温度为(37.0 ± 0.5)℃，转速 100 r/min，于 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 取样。每次取 3 ml，经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，及时补充同温等体积介质到各容器。所取的续滤液于 260 nm 处测定紫外吸光度，计算药物累积释放百分率。溴新斯的明缓释片与普通片的体外释放结果见图 4。从图 4 可知普通片剂在 0.5 h 左右已释放完全，而缓释片释放缓慢，至 12 h 时完全释放。

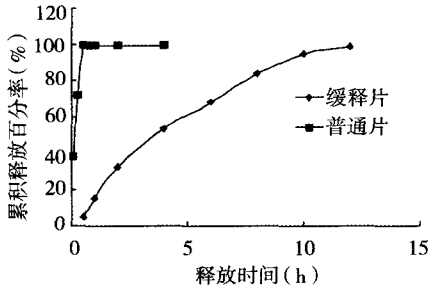


图 4 缓释片与普通片剂的体外释放特性比较

采用不同的释放动力学方程对累积释放曲线进行拟合，结果见表 1。表 1 中，Q 为 t 的时间的累积释放量(M_t/M_∞)，t 为取样时间。相关系数 r 最大时为拟合结果最好。从表 1 可知，溴新斯的明缓释片的体外释放以一级释放方程拟合最好。

表 1 释放曲线拟合结果

释药模型	拟合方程	相关系数(r)
零级释放方程	$Q=4.356\,5t+12.169$	0.914 7
一级释放方程	$Ln(100-Q)=-0.147\,4t+4.775\,4$	0.998 3
Higuchi方程	$Q=25.919t^{1/2}-18.297$	0.979 3
Crowell方程	$(100-Q)^{1/3}=-0.299\,9t+4.762\,6$	0.992 7
Peppas方程	$LnQ=1.045\,6Lnt-2.601$	0.977 9
Weibull方程	$Lnln(1/1-Q)=0.744Lnt$	0.992 7

3 讨 论

溴新斯的明是易溶性药物，单独使用高黏度的骨架材料不能获得良好的缓释效果，因此本实验采用亲水凝胶骨架结合薄膜包衣控释技术来制备缓释片，体外释放研究显示本法制备得到的缓释片，缓释效果明显。本法制备的缓释片主要通过以下机制来控制药物释放[8]：溴新斯的明缓释片中的羟丙甲基纤维素为亲水凝胶骨架材料，遇水时水化形成凝胶层，水溶性药物通过从凝胶层的扩散以及凝胶的溶蚀释放，包衣膜中的聚乙二醇 6 000 与水接触溶解形成表面孔道，同时羟丙甲基纤维素的阻滞使释放递质不能快速渗透至片芯，此时药物主要以扩散的机制释放，释放后期随着羟丙甲基纤维素的逐渐溶蚀，药物以溶蚀的机制释放，从而起到较好的缓释效果。

《中国药典》2010 年版规定缓释制剂从释药曲线图中至少选出 3 个取样时间点，第一个为开始 0.5~2 h 的取样时间点，用于考察药物是否有突释，第二点为中间的取样时间点，用于确定释药特性，最后的取样时间点，用于考察释药是否基本完。本研究制备得到的 12 h 缓释片在 2、6、12 h 的累积释药分别为 33%、68%、99%，符合药典标准，实现了药物缓慢释放的设计目的。

参 考 文 献

[1] 付桂英，温明铃，潘 强，等.烟酸缓释片的制备及释放度的研究[J].解放军药学学报，2004，20(6)：466-468.

[2] Xu G j，Sunada H.Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethyl cellulose matrix tablets[J].Chem Pharm Bull，1995，43(3)：65.

[3] Vazquez M J，Casal Derrey M，Duro R，et al.Atenolo release from HPMC mixtures as gelling agent:effects of the viscosity of the HPMC mixture[J].Eur J Pham Sci，1996，4(1)：39.

[4] Li C L，Martini L G，Ford J L，et al.The use of hypromellose in oral drug delivery[J].Pharm Pharmacol，2005，57(5)：533-546.

[5] Wang G，Fiske J D，Jennings S P，et al.Identification and control of a degradation product in Avapro film-coated tablet: low does formulation[J].Pharm Dev Technol，2008，13(5)：393-399.

[6] Luppi B，Bigucci F，Baldini M，et al.Hydroxypropylmethyl cellulose films for prolonged delivery of the antipsychotic drug chlorpromazine[J].Pharm Pharmacol，2010，62(3)：305-309.

[7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2010 年版二部)[M].北京：化学工业出版社，2010.附录 86.

[8] Aldemann D A.A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms[J].Int J Pharm Technol Prod Manuf，1984，5(3)：1.

（责任编辑：关蕴良）