DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.14.018
第26卷第14期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 14
2004年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2004

文章编号:1000-5404(2004)14-1269-03

论著

贝诺酯缓释骨架片释药速率影响因素实验研究

陈代勇,臧志和,杨万青,赵 淼 (第三军医大学成都军医学院药学教研室,成都 610083)

提 要:目的 研究贝诺酯缓释骨架片体外释药速率的影响因素。方法 以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为骨架材料制备贝诺酯缓释骨架片,利用Peppas经验式释放指数n值,评价HPMC、PVP、MCC用量及制片工艺对贝诺酯缓释骨架片体外制释药速率的影响。结果 释药速率随HPMC含量增高而减慢,PVP、MCC的加入均加快贝诺酯释药速率,干法制片的释药比湿法快。结论 HPMC、PVP、MCC的用量对释药速率有影响,HPMC用量的影响较大,制片工艺的影响较小。

关键词:贝诺酯;缓释片;羟丙基甲基纤维素;释药速率
中图法分类号:R914.4;R944.9 文献标识码:A

Influence factors of the release rate of benorilate from sustained-release matrix tablets

CHEN Dai-yong, ZANG Zhi-he, YANG Wan-qing, ZHAO Miao (Department of Pharmaceutics, Chengdu Medical College, Third Military Medical University, Chengdu 610083, China)

Abstract: **Objective** To study the influence factors of the release rate of benorilate from sustained-release matrix tablets. **Methods** The matrix tablets of benorilate were prepared by using hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as the matrix material. The effects of the contents of HPMC, polyvinyl pyrrolidone (PVP), and microcrystaline cellulose (MCC), and the method of preparation on *in vitro* drug release were studied by evaluating the n value in the Peppas equation. **Results** The increasing HPMC content led to decrease of benorilate release. However, PVP and MCC used in this experiment accelerated the benorilate release from the tablets. The drug released from the tablet prepared by dry method was faster than that by wet method. **Conclusion** The contents of HPMC, PVP, and MCC, especially HPMC, have effects on the release rate of benorilate, but the two preparation methods have less effect.

Key words: benorilate; sustained-release tablet; hydroxypropylmethylcellulose; release rate

羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)骨架片已广泛用于控释和缓释制剂的研究,骨架片是缓释制剂的主要类型之一,具有制备简单,安全性能好,组方比较容易的特点,在缓释制剂的开发中占有十分重要的地位。本研究以HPMC为骨架材料,贝诺酯(Benorilate)为模型药物,聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP),微晶纤维素(microcrystaline cellulose, MCC)等为辅料,研究贝诺酯缓释骨架片释药行为的影响因素,为贝诺酯缓释骨架片的制备、处方优化提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 仪器与试药

TU-1201紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司),RCZ-5A型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂),TDP单冲压片机(上海第一制药机械厂)。

贝诺酯(药用标准),羟丙基甲基纤维素(泰安瑞泰纤维素有限公司),聚乙烯吡咯烷酮(河南焦作开源精细化工厂),微晶纤维素(国内药用辅料生产厂),十二烷基硫酸钠和硬酯酸镁(药用规格),分析用试剂(分析纯)。

1.2 实验方法

1.2.1 贝诺酯缓释骨架片的制备 粉末直接压片法:贝诺酯与HPMC、PVP、MCC分别过100目筛,按一定比例称量,加入1%十二烷基硫酸钠和0.2%硬脂酸镁,混合均匀,硬度保持在490 kPa左右,压片即得。

湿制颗粒法:贝诺酯与各辅料分别过100目筛后,按一定比例混匀,加入适量90%乙醇制软材,16目筛制粒,60 ℃烘干。20目筛整粒后加入1%十二烷基硫酸钠和0.2%硬脂酸镁,硬度保持在490 kPa左右压片。

1.2.2 贝诺酯缓释片释放度的测定 按文献[1]中有关浆法规定进行。条件:转速(100±1) r/min,温度(37±0.5) ℃,释放介质为1%十二烷基硫酸钠液1 000 ml。每隔一定时间取液3 ml,同时补充释放介质3 ml,滤过,贝诺酯含量用紫外分光光度

作者简介:陈代勇(1970-),男,四川省宜宾市人,讲师,主要从事缓释制剂方面的研究。电话:(028)86579130

收稿日期:2003-01-21;修回日期:2003-10-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

法测定[1]。

2 结果

2.1 HPMC 用量的影响

按处方固定其它辅料用量不变，分别加入 10%，20%，30%，40%，50% HPMC，可压性淀粉调节片重不变，粉末直接压制成片，分别测定释放度，结果见图 1，通过 Peppas 经验式拟合，结果见表 1。

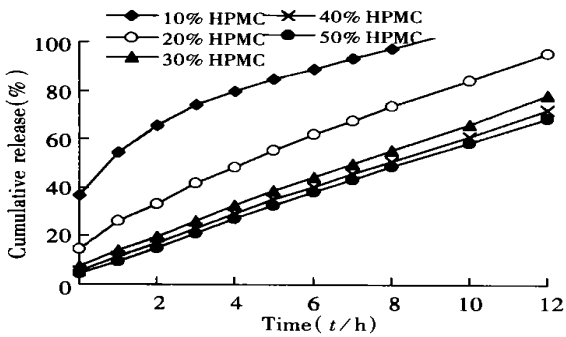


图1 不同 **HPMC** 含量骨架片中贝诺酯累积溶出百分率

Fig 1 Cumulative percentage of benorilate released from the matrix tablets containing different contents of HPMC

表1 不同 **HPMC** 含量骨架片中贝诺酯溶出数据分析

Tab 1 Analysis of the release data from benorilate matrix tablets containing different contents of HPMC

HPMC content (%)	*n* Values	Constant K	*r*
10	0.327 7	50.372 0	0.977 5
20	0.557 4	23.113 1	0.992 5
30	0.714 4	12.589 9	0.994 8
40	0.772 9	10.293 2	0.997 0
50	0.827 0	8.736 2	0.998 6

r: Coefficient of correlation

2.2 PVP 用量的影响

按处方固定 HPMC 及其它辅料用量不变，分别加入 10%，20%，30%，40% PVP，可压性淀粉调节片重不变，粉末直接压制成片，分别测定释放度，结果见图 2，通过 Peppas 经验式拟合，结果见表 2。

表2 不同 **PVP** 含量骨架片中贝诺酯溶出数据分析

Tab 2 Analysis of the release data from benorilate matrix tablets containing different contents of PVP

PVP content (%)	*n* Values	Constant K	*r*
10	0.796 4	10.467 7	0.997 3
20	0.734 8	12.997 8	0.998 4
30	0.691 9	15.395 5	0.998 2
40	0.637 7	19.185 2	0.996 9

r: Coefficient of correlation

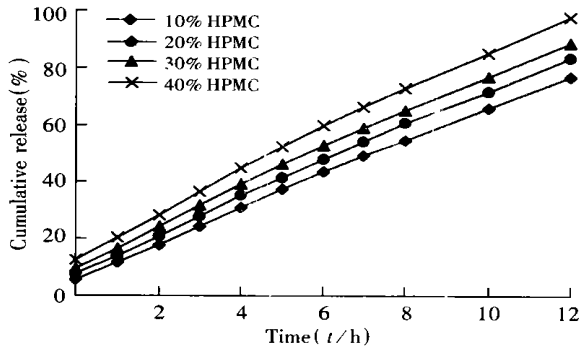


图2 不同 **PVP** 含量骨架片中贝诺酯累积溶出百分率

Fig 2 Cumulative percentage of benorilate released from the matrix tablets containing different contents of PVP

2.3 MCC 用量的影响

按处方固定 HPMC 及其它辅料用量不变，分别加入 10%，20%，30%，40% MCC，可压性淀粉调节片重不变，粉末直接压制成片，分别测定释放度，结果见图 3，通过 Peppas 经验式拟合，结果见表 3。

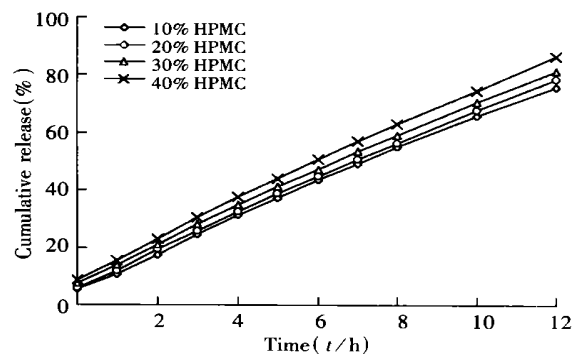


图3 不同 **MCC** 含量骨架片中贝诺酯累积溶出百分率

Fig 3 Cumulative percentage of benorilate released from the matrix tablets containing different contents of MCC

表3 不同 **MCC** 含量骨架片中贝诺酯溶出数据分析

Tab 3 Analysis of the release data from the benorilate matrix tablets containing different contents of MCC

MCC content (%)	*n* Values	Constant K	*r*
10	0.816 5	10.063 5	0.998 5
20	0.787 6	11.021 2	0.998 8
30	0.735 3	12.805 5	0.998 6
40	0.709 0	14.387 5	0.998 5

r: Coefficient of correlation

2.4 压片工艺的影响

分别以粉末直接压片法和湿制颗粒法制片，并分别测定释放度，结果见图 4，通过 Peppas 经验式拟合，结果见表 4。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

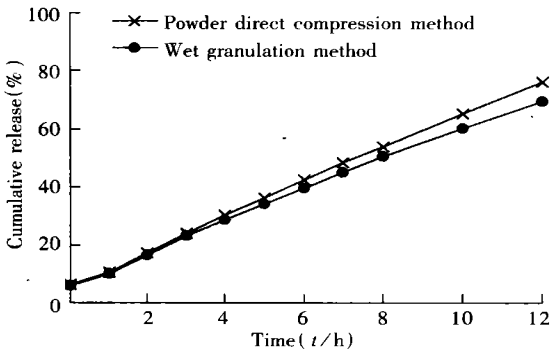


图 4　两种压片方法贝诺酯累积溶出百分率

Fig 4　Cumulative percentages of benorilate released from the matrix tablets compressed by two methods

表 4　两种压片方法贝诺酯释药数据分析

Tab 4　Analysis of the release data from the benorilate matrix tablets compressed by two methods

Method	*n* Values	Constant k	*r*
Powder direct compression method	0.787 4	10.445 5	0.998 7
Wet granulation method	0.769 1	10.095 3	0.999 0

r: Coefficient of correlation

3　讨论

在本制剂中, HPMC 的含量是影响药物释放机制的最主要因素。对于 HPMC 骨架片的药物释放过程包含以下几个步骤: 骨架片的润湿、吸水; 继而亲水材料的水化、膨胀及凝胶层的形成; 已溶药物的扩散及凝胶层的溶蚀[2,3]。因而药物从亲水骨架材料中的释放一般通过两种机制: 药物扩散和凝胶骨架的溶蚀, 而难溶性药物的释放机制以骨架溶蚀为主[4]。一般情况下, 药物从骨架片中的释放机制可通过 Peppas 经验式 $W=Ktn$ 来描述[5,6], W 为药物在 t 时间的累积释放分数, K 为释放速率常数, n 是表征释放机制的特征参数, 对于圆柱型制剂(如片剂)而言, 当 $0.45<n<0.89$ 时, 药物释放机制为非 Fick 扩散(即药物扩散和骨架溶蚀协同作用); 当 $n<0.45$ 时, 为 Fick 扩散; 当 $n>0.89$ 时, 为骨架溶蚀机制, 当 $n=0.66$ 时, 可以认为两者作用相当[7]。从图 1 可以看出, 随着片剂中 HPMC 含量的增高, 药物的释放速度变慢。表明HPMC 含量的增加, 水化速度加快, 可迅速形成凝胶层, 使药物释放速度趋于缓慢[2,8]。但当 HPMC 用量超过 30%时, 进一步增大 HPMC 含量, 不会明显降低药物的释放速度。从表 1 看出, 当HPMC 含量为 10%时, $n<0.45$, 释药过程符合 Fick 扩散机制; 当 HPMC 含量为 20%时, $0.45<n<0.66$, 释药过程是扩散和溶蚀协同作用的过程, 且以扩散为主, 释药曲线接近 Higuchi 方程; 当 HPMC 含量大于等于 30%时, $n>0.66$, 释药过程虽仍存在扩散和溶蚀两种机制, 但以骨架溶蚀为主。

PVP 和 MCC 表现为增加释放量, PVP 在处方中用作致孔剂, 而MCC 具有吸水膨胀的特性, 二者均能增强毛细管作用, 使得凝胶的空隙率加大, 从而减小药物的扩散阻力和增大扩散途径, 药物易通过毛细管透过凝胶层向外扩散。因此二者均表现为, 随着用量的增加, 释放速度逐渐加大。但从表 2、3 释放指数 n 可以看出, 在本实验研究的辅料用量范围内, 释药机制以骨架溶蚀为主。

粉末直接压片法所得片剂释放速率常数 K 略大于湿制颗粒法, 说明前者释药稍快于后者, 与文献[8]报道结果一致, 但二者释药指数 n 相近, 表明其释药机制相似, 压片方法对贝诺酯释药机制影响不大。

本研究采用的模型药物贝诺酯为水难溶性药物, 因此加入表面活性剂 1%十二烷基硫酸钠以增大其溶解度。贝诺酯系阿司匹林与扑热息痛采用前药原理形成的酯, 主用于风湿性关节炎及其它发热所引起的疼痛, 特别适用于儿童。骨架缓释片可降低血药浓度波动, 减慢药物释放的速度, 减少不良反应及用药次数, 保证用药的安全性、有效性。本研究对贝诺酯 HPMC 骨架缓释片的研制及处方优化有一定的指导意义, 对于贝诺酯缓释骨架片体内释药机制的影响因素及体内生物利用度, 还尚需进一步研究。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中国药典二部[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 59－60.

[2] Sujja-areevath J, Munday D L, Cox P J. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations [J]. Eur J Pharm Sci, 1998, 6(3): 207－217.

[3] Nellore R V, Rekhi G S, Hussain A S, *et al*. Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration[J]. J Control Release, 1998, 50(1－3): 247－256.

[4] 柳　晨, 王晓黎, 陈御石, 等. 阿司匹林HPMC 骨架片药物释放因素研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(10): 674－677.

[5] Ritger P L, Peppas N A. A simple eqution for description of solute release. Ⅰ. Fickian and non-Fickian release from non－swellable devices[J]. J Controlled Release, 1987, 5(1): 23－36.

[6] Ritger P L, Peppas N A. A simple eqution for description of solute release. Ⅱ. Fickian and anomalous release from swellable devices[J]. J Controlled Release, 1987, 5(1): 37－42.

[7] 王宝庆, 陆新汉, 唐　星, 等. 乌拉地尔HPMC 骨架片的研制及释放度的考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(1): 5－8.

[8] 肖秋生, 蒋永培. 羟丙甲基纤维素控释、缓释骨架片研究进展[J]. 西北药学杂志, 2000, 15(3): 133－135.

(编辑　薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net