

氢溴酸加兰他敏缓释微丸胶囊的制备及体外释放

李应霞, 余 佳(重庆市第九人民医院药研室 400700)

【摘要】 目的 对氢溴酸加兰他敏缓释微丸胶囊的处方和工艺进行研究,并考察其体外释放度。**方法** 以释放度为评价指标,采用单因素考察缓释包衣处方工艺,确定主要辅料的种类、用量范围和工艺条件等,在此基础上采用正交设计进一步筛选具有理想缓释效果的处方工艺。**结果** 氢溴酸加兰他敏缓释微丸胶囊的最优工艺为 Eudragit RS30D 与 RL30D 的质量比为 4:1,包衣增重 15%,热处理时间 12 h。其释药行为具有明显的缓释特征。**结论** 氢溴酸加兰他敏缓释微丸胶囊具有良好的体外释放效果。

【关键词】 氢溴酸加兰他敏; 缓释微丸胶囊; 体外释放

DIO:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.16.011

中图分类号:R971;R944.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)16-1686-03

Study on preparation and release in vitro of Galanthamine Hydrobromide Extended-Release Pellet Capsule LI Ying-xia, YU Jia, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China

【Abstract】 Objective To study the prescription and technology of Galanthamine Hydrobromide Extended-Release Pellet Capsule(EPC) and to inspect the extended-release property in vitro. **Methods** The single factor orthogonal design was used to screen the prescription and technology with the release as index and determine the type and account of main auxiliary materials and technological condition. **Results** The optimal prescription and technology were as follows: the mass ratio of RS30D to RL30D was 4:1, coating with weight increment by 15% and heat treating for 12h. The drug release behavior had the character of sustained release. **Conclusion** Galanthamine Hydrobromide EPC has the good effect of extended-release in vitro.

【Key words】 galanthamine hydrobromide; extended-release pellets capsule(EPC); release in vitro

氢溴酸加兰他敏是非甾体类生物碱^[1],是第 2 代可逆性、竞争性胆碱酯酶抑制剂,其作用比毒扁豆碱弱,但能选择性地抑制乙酰胆碱酯酶,且作用持久,毒性低。国内近年公开报道的有普通口服常释剂型——分散片、片剂的研究文献^[2-3],但口服常释剂型因半衰期短,有效血药浓度维持时间短,每日需服用 2~3 次,给患者带来不便。本文通过正交试验对缓释微丸的处方工艺进行了筛选,拟研制日服 1 次的氢溴酸加兰他敏缓释微丸胶囊剂(GAL-SRC),以便减少给药次数,提高患者的顺应性,降低不良反应,维持稳定平稳的血药浓度,避免峰谷现象的产生。

1 材料与方法

1.1 仪器 Minibatch 流化床(德国海能公司生产),FA25 型实验室高剪切分散乳化机(上海弗鲁克流体机械制造有限公司生产),BT00-600M 蠕动泵驱动器(保定兰格恒流泵有限公司生产),ZRS-8G 智能溶出试验仪和 XB-1 小溶出杯架法装置(天津大学无线电厂生产),BS22455 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司生产),CS101-3ABN 电热鼓风干燥箱(重庆市永生实验仪器厂生产),DF-101B 集热式恒温加热搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂生产),HP1100 高效液相色谱仪、HP1100 紫外检测器,HP 色谱工作站(美国安捷伦公司生产)。

1.2 试药 氢溴酸加兰他敏原料药(药用,江苏吴中实业股份有限公司苏州第六制药厂),氢溴酸加兰他敏胶囊(规格:5 mg,苏州长征-欣凯制药有限公司生产),Eudragit RS30D 和 RL30D(药用,德国萨化学上海有限公司生产),25 目空白微丸(药用,上海华高药用丸芯有限公司生产),微晶纤维素(药用,艾维素亚洲太平洋有限公司生产),聚乙烯吡咯烷酮 K30(药用,国际特品有限公司生产),1000 目微粉化滑石粉(药用,北

京门头沟医药化工材料厂生产),柠檬酸三乙酯(药用,安徽丰原生物化学集团有限公司生产),微粉硅胶(药用,湖州展望化学药业有限公司生产),甲基硅油(药用,安徽省蚌埠市鑫盛化工有限责任公司生产),胭脂红(食用,上海染料研究所有限公司生产),4 号不透明空心胶囊(药用,苏州胶囊有限公司生产)。

1.3 方法

1.3.1 微丸胶囊的制备

1.3.1.1 速释微丸的制备 将氢溴酸加兰他敏与微晶纤维素分别过 100 目筛,称取氢溴酸加兰他敏 5.3 g、微晶纤维素 3.9 g 溶于 3% 聚乙烯吡咯烷酮 K30 溶液中,得药物溶液^[4]。将 25 目空白丸芯 60 g 置于流化床内,流化预热至 38℃ 后喷入药物溶液。上药初始阶段保持较低的喷液速率,避免水分引起微丸黏结。喷液 10 min 后,即可提高喷液速率至包衣完毕。包衣完毕后,60℃ 烘干,包衣增重 20%。利用公式(1)计算包衣增重(%)。包衣增重(%)=(X/Y-1)×100% (1)。X、Y 分别为包衣微丸和空白丸芯的质量。

1.3.1.2 缓释微丸的制备 缓释包衣液的配制:将适量 Eudragit RS30D 和 RL30D 水分散体混合,加水 10 g,搅匀。将抗黏剂滑石粉、增塑剂柠檬酸三乙酯、消泡剂甲基硅油加入到适量的水中,用高剪切分散乳化机匀化 5 min,得混悬液。将此混悬液慢慢地倒入上述水分散体中,搅匀,包衣液固含物质量约为 15%。经 80 目筛过滤,即得。在包衣过程中需持续搅拌。将速释微丸 60 g 置于流化床内,流化预热至 38℃ 后喷入缓释包衣液。包衣完毕后,置室温晾干。包衣小丸中加入小丸总重 0.4% 的滑石粉和微粉硅胶(1:1)混合物,充分混匀,放在浅盘中,置于 40℃ 烘箱中进行热处理。

1.3.1.3 微丸胶囊的制备 将速释微丸、缓释微丸分别测定含量,按照每粒胶囊速释微丸中含主药 3.3 mg、缓释微丸中含主药 6.7 mg 的比例,将速释微丸、缓释微丸混合均匀,装入 4 号不透明空心胶囊,使每粒胶囊重量为 150 mg 左右,主药含量为 10 mg,即得。

1.3.2 含量测定方法 取胶囊 20 粒,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于氢溴酸加兰他敏 10 mg),置 200 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液 20 μ L,注入液相色谱仪,记录色谱图;另取氢溴酸加兰他敏对照品适量,精密称定,同法测定。按外标法以峰面积计算,即得。

1.3.3 释放度测定方法 取本品,照释放度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 X D 第一法),采用溶出度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 X C 第三法)装置,以水 250 mL 为释放介质,转速为每分钟 50 转,依法操作,经 1、6、12 h,分别取溶液 2 mL,并同时在溶出杯中补充相同温度、相同体积的释放介质,滤过,按照含量测定下的色谱条件,精密量取续滤液 20 μ L,注入液相色谱仪,记录色谱图;另取氢溴酸加兰他敏对照品适量,精密称定,加释放介质溶解并定量稀释制成 40 μ g/mL 的溶液,同法测定。分别计算每粒在不同时间的释放量。

1.3.4 缓释包衣处方工艺的单因素考察

1.3.4.1 包衣液中 Eudragit RS30D 与 RL30D 的对比对药物释放的影响 选择 Eudragit RS30D 与 RL30D 配比分别为 4 : 1、1 : 1、1 : 4,加入 20% 的柠檬酸三乙酯、30% 的滑石粉及 0.2% 的甲基硅油,增重 10%。所得缓释微丸与速释微丸混合装入空心胶囊中。对胶囊进行体外释放试验。

1.3.4.2 缓释层包衣增重对药物释放的影响 包衣量是影响药物释放较为关键的因素,分别制备增重为 10%、15%、20% 的缓释微丸。所得缓释微丸与速释微丸混合装入空心胶囊中,进行体外释放试验。

1.3.4.3 增塑剂柠檬酸三乙酯的用量对药物释放的影响 分别加入聚合物固含物质量 10%、20%、30% 的柠檬酸三乙酯,进行包衣,增重 10%。所得缓释微丸与速释微丸混合装入空心胶囊中,进行体外释放试验。

1.3.4.4 抗黏剂滑石粉用量对药物释放的影响 分别向包衣液中加入聚合物固含物质量 10%、30%、50% 的滑石粉进行包衣。所得缓释微丸与速释微丸混合装入空心胶囊中,进行体外释放试验。

1.3.4.5 热处理时间对药物释放的影响 为了避免小丸在热处理过程中相互粘连,向包衣后的缓释小丸中加入小丸总重 0.4% 的滑石粉和微粉硅胶(1 : 1)混合物,充分混合均匀。于 40 $^{\circ}$ C 烘箱中分别热处理 0、12、24 h,间隔一定时间翻动,以使小丸受热均匀,考察不同热处理时间对释药的影响。所得缓释微丸与速释微丸混合装入空心胶囊中,进行体外释放试验。

1.3.5 正交设计试验 单因素考察确定了主要辅料种类、用量范围和工艺条件等,在此基础上采用正交设计进一步筛选具有理想缓释效果的处方工艺。选择 Eudragit RS30D 与 RL30D 的配比(A)、包衣增重(B)、热处理时间(C)3 个因素,每个因素选定 3 个水平,按 L₉(3⁴)正交设计表安排实验。参考格列齐特缓释片综合评分的设计思想^[5],重点考察以下 3 个时间点缓释微丸胶囊的药物累积释放量:1 h 的累积释放量(W₁)以 35% 为标准,6 h 的累积释放量(W₆)以 60% 为标准,12 h 的累积释放量(W₁₂)以 90% 为标准。

因素水平表见表 1。按照正交设计因素水平表(表 1)进行

正交实验。按公式(2)综合计算试验结果分数 W_i。W_i 越低,表示与所选的标准趋势越接近。 $W_i = \triangle 1 + \triangle 2 + \triangle 3$ (2)。 $\triangle 1 = |W_1 - 35\%| \times 100$; $\triangle 2 = |W_6 - 60\%| \times 100$; $\triangle 3 = |W_{12} - 90\%| \times 100$ 。K 为试验结果的综合分数;K₁、K₂、K₃ 分别为 1、2、3 水平的综合分数。极差 R_j 的大小反映了各因素对指标影响的程度。

表 1 正交设计因素水平表

水平	因素		
	A RS30D : RL30D	B 包衣增重 (%)	C 热处理时间 (h)
1	4 : 1	20	24
2	1 : 1	15	12
3	1 : 4	10	0

1.3.6 缓释微丸的体外释药特性研究 对体外溶出数据的处理和分析,可以正确地探讨制剂的体外释药机制^[6]。微丸制剂释药遵循叠加原理,因此只对缓释微丸的释药特性进行了研究。将三批缓释微丸体外释放试验中的平均累积释放百分率 Q、待释放百分率(100 - Q)与时间 t 进行各种释药方程拟合,探讨氢溴酸加兰他敏缓释微丸的释药机制,以寻找描述药物释放的最佳模型。相关系数越接近于 1,表明拟合效果越好。

2 结 果

2.1 包衣液中 Eudragit RS30D 与 RL30D 的对比对药物释放的影响 结果如图 1 所示。随着 Eudragit RS30D 与 RL30D 比例的增加,释药速度变慢。当 Eudragit RS30D 与 RL30D 配比为 4 : 1 时可得到较理想的释药曲线。

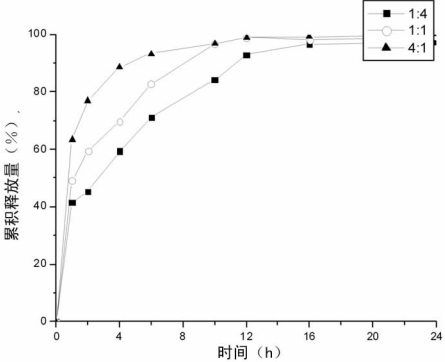


图 1 RS30D /RL30D 不同配比时的药物释放曲线

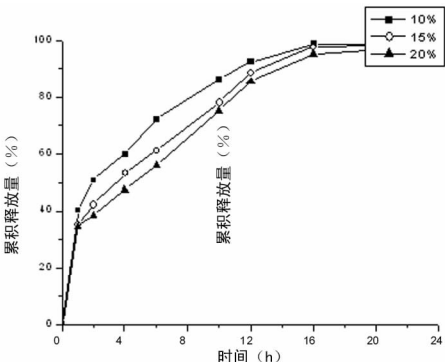


图 2 包衣量不同时的药物释放曲线

2.2 缓释层包衣增重对药物释放的影响 结果如图 2 所示。随着包衣增重的增加,释药速率降低。通过比较,发现包衣增

重 15% 的制剂释药速率较为理想。

2.3 增塑剂柠檬酸三乙酯的用量对药物释放的影响 结果见图 3。当柠檬酸三乙酯用量为聚合物固含物质量的 10%~30% 时,释药行为无显著差异。当用量为 30% 时,包衣过程中小丸之间有粘连现象,使操作困难。10% 与 20% 的包衣液在包衣过程中区别不大,由于 20% 较 10% 加入量稍多,效果更易于重复,故选择聚合物固含物质量 20% 的柠檬酸三乙酯作为增塑剂。

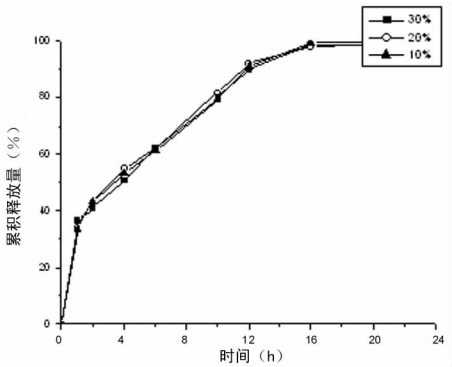


图 3 增塑剂不同用量时的药物释放曲线

2.4 抗黏剂滑石粉用量对药物释放的影响 结果如图 4 所示。当滑石粉用量为聚合物固含物质量的 30% 和 50% 时,药物释放变化不大。但用量为 10% 时,抗黏效果不够理想,包衣小丸间有粘连现象;用量为 50% 时,在包衣操作后期,滑石粉易堵塞喷枪口且管路中有沉淀,堵塞管路。而选择聚合物量 30% 的滑石粉,即可实现抗黏效果,同时也减小了堵塞管路的危险。

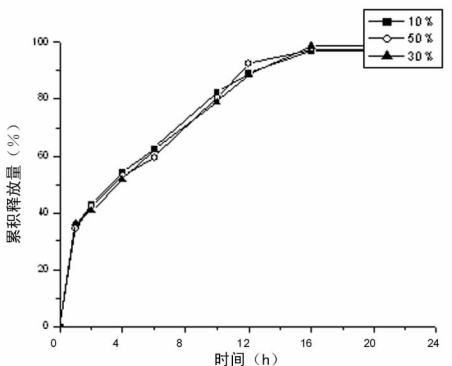


图 4 滑石粉不同用量时的药物释放曲线

2.5 热处理时间对药物释放的影响 结果如图 5 所示。包衣过程中 Eudragit RS30D/RL30D 膜愈合并不完全。与不热处理的样品相比,缓释微丸 40℃ 热处理 12 h 或 24 h 后,缓释微丸胶囊的释药速率会变慢。说明缓释微丸经过 40℃ 热处理后,即可使膜愈合完全,保证制剂具有理想的缓释特性和稳定性。

2.6 正交设计试验 对结果进行直观分析和方差分析可知,影响本品释放行为的主次顺序为: A>B>C。最佳水平 A 因素为 1(1>2>3), B 因素为 2(2>1>3), C 因素为 2(2>1>3)。各因素取最佳水平,则对于速释微丸,最优化的缓释包衣处方工艺为 Eudragit RS30D 与 RL30D 质量比为 4:1,包衣增重 15%,热处理时间为 12 h。

2.7 缓释微丸的体外释药特性研究 缓释微丸的释放度试验数据,用不同方程式拟合的结果见表 2。结果表明氢溴酸加兰

他敏缓释微丸采用零级模型能够进行很好的拟合。

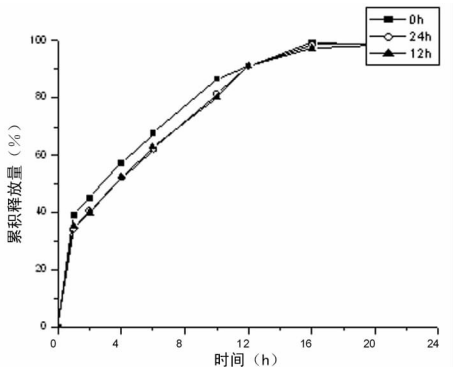


图 5 不同热处理时间的药物释放曲线

表 2 缓释微丸溶出的模型拟合参数

方程类型	回归方程	回归系数
Higuchi equation	$Q = -24.5454 + 29.5874t^{1/2}$	0.9858
一级	$\ln(100-Q) = 4.9446 - 0.1935t$	-0.9515
零级	$Q = 3.4293 + 6.2939t$	0.9925
Weibull distribution function	$\ln \ln 100/(100-Q) = -2.5165 + 1.1909 \ln t$	0.9823

3 讨 论

本试验采用速释微丸和缓释微丸混合装囊制备氢溴酸加兰他敏缓释微丸胶囊。采用单因素考察和正交设计筛选缓释微丸最优处方,实验结果采用了直观分析和方差分析。最终确定优化工艺为:Eudragit RS30D 与 RL30D 的质量比为 4:1,包衣增重 15%,热处理时间 12 h。

在缓释微丸的处方筛选中,随着包衣液中 Eudragit RS30D 和 RL30D 的比例增大,释药速率逐渐下降。这与两种聚丙烯酸树脂材料的渗透性有关,RS30D 中含季铵基团的量为 5%,渗透性差;而 RL30D 中含季铵基团的量为 10%,渗透性好。因此,在包衣增重一定的情况下,包衣液中 RS30D 和 RL30D 的比例越高,衣膜渗透性越低,释药越慢,符合渗透型包衣制剂的释药规律-渗透扩散的特点。

在缓释微丸的处方筛选中,随着包衣增重增加,释药速率降低。这是因为包衣增重越大,衣膜越厚,而衣膜内外药物浓度差一定,根据 Fick 扩散定律: $J = P \Delta C / l$ (J 为释药速率, P 为渗透参数, ΔC 为浓度梯度, l 为膜厚度),其释药速率下降。

采用水分散体包衣时,由于水的挥发速度较慢,所以在包衣的初始阶段应保持较低喷液速率,以少量、多次的方式喷入包衣液,以防止微丸粘连,当小丸表面包上一层薄膜后,再加大喷液速度,这样可避免水分渗入小丸中,在储存过程中影响药物的性质。同时因为丙烯酸树脂包衣液黏度较大,包衣过程中喷雾雾滴应较细,以达到较好的包衣效果。

评价和控制缓释制剂质量的一项重要指标是其体外的释放行为,药物释放动力学一直是缓控释制剂研究的重要课题,而利用一定的已知模型对释药过程进行拟合是释药机制研究的常用方法。释药模型主要有零级模型、一级模型和 Higuchi 模型等。氢溴酸加兰他敏缓释微丸在整个释药区间内,基本以恒定的速率释药,零级模型能够进行很好的拟合,说明释药行为主要是基于膜控原理,即药物通过衣膜的扩散为主要限速步骤。由释药曲线分析,缓释微丸药物释放的(下转第 1690 页)