

文章编号:(2008)05-0227-07

阿奇霉素 HPMC 骨架片体外释药影响因素考察

宁 婷, 李 赫, 王安娜, 陈继平, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 考察影响阿奇霉素羟丙甲纤维素(HPMC)骨架缓释片体外释药的各种因素, 为阿奇霉素骨架片的研制提供实验依据。**方法** 选用 HPMC 为骨架材料, 将水难溶性药物阿奇霉素制成缓释骨架片, 通过测定体外释放度, 考察 HPMC 的黏度及用量、辅料、释放介质 pH 值、制片压力、释放度测定装置及其转速对阿奇霉素骨架片体外释药速率的影响。

结果 HPMC 黏度及用量、辅料、释放介质 pH 值、释放度测定装置及其转速对释药速率有显著影响, 制片压力对释药速率影响不显著。**结论** 选用适宜黏度及用量的 HPMC, 调节辅料中乳糖的用量, 可制备具有理想释药行为的阿奇霉素骨架缓释片。

关键词: 药剂学; 骨架片; 阿奇霉素; 分光光度法; 释药速率; 羟丙甲纤维素

中图分类号: R 94 **文献标识码:** A

阿奇霉素(azithromycin)是一种由红霉素 A 衍生的广谱抗生素, 临床上主要用于治疗敏感菌株引起的呼吸道感染、泌尿生殖系统感染、皮肤和软组织感染等^[1]。阿奇霉素口服吸收迅速, 但在大量患者中可导致胃肠道不良反应^[2]。辉瑞公司研制上市的阿奇霉素缓释干混悬剂, 可用于单剂量治疗, 并能降低药物不良反应, 减少耐药性的产生。周桂荣等^[3]制备了阿奇霉素缓释片并对其释放度进行考察。目前, 国内外尚未见阿奇霉素缓释片释药影响因素的相关报道。作者以羟丙甲纤维素(HPMC)为亲水凝胶骨架材料, 对 HPMC 黏度及用量、辅料、释放介质 pH 值、制片压力、释放度测定装置及其转速对阿奇霉素缓释片体外释药速率的影响进行了研究, 为研制具有理想释药行为的阿奇霉素骨架缓释片提供了实验依据。

1 仪器与材料

ZRS-8G 智能溶出仪(天津大学无线电厂), PHDJ-4A 实验室 pH 计(上海精密科学仪器有限公司), ZDY 重型单冲压片机(上海制药机修三厂), WFZ800-D₂ 紫外-可见光光度计(北京第二光学仪器厂)。

阿奇霉素(山东中亚制药有限公司), 阿奇霉素对照品(中国药品生物制品检定所), HPMC K100LV、K4M、K15M、K100M(上海 Colorcon 公司), 微晶纤维素(辽宁营口奥达制药有限公司), 乳糖(德国 Meggle 公司), 硬脂酸镁(上海药用辅料厂), 其他试剂(分析纯, 市售)。

收稿日期: 2008-04-01

作者简介: 宁婷(1981-), 女(满族), 辽宁丹东人, 硕士研究生, Tel. 024-23986320, E-mail ningting_nt@163.com; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 主要从事生物药剂学与药物新剂型的研究, Tel. 024-23986321, E-mail hezhonggui@gmail.com。

2 方法与结果

2.1 骨架片的制备

将主药和辅料分别粉碎后过 0.154 mm 筛备用。称取处方量的阿奇霉素及 HPMC、微晶纤维素、乳糖,过 0.154 mm 筛混匀,加入适量质量分数为 90 %的乙醇制软材,0.90 mm 筛制粒,60 烘箱中通风干燥,1.00 mm 筛整粒,加入总处方质量 1 %的硬脂酸镁,混匀,压片即得。每片含阿奇霉素 500 mg,片质量 1 000 mg。

2.2 释放度测定方法的确证

2.2.1 测定波长的选择

称取阿奇霉素对照品适量,加 pH 6.0 的磷酸盐缓冲液(0.1 mol·L⁻¹磷酸氢二钠 6 000 mL,加盐酸约 40 mL,调节 pH 至 6.0 ± 0.05)溶解并制成质量浓度约为 55 mg·L⁻¹的溶液;精密吸取该溶液 5 mL,置具塞试管中,向其中精密加入体积分数为 75 %的硫酸溶液 5 mL,摇匀,放置 30 min,冷却至室温,同法配制辅料溶液,照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 A 分光光度法在波长 400 ~ 600 nm 间进行扫描,测得阿奇霉素溶液在 482 nm 处有最大吸收,空白辅料在该波长处无吸收,选择 482 nm 为测定波长。

2.2.2 标准曲线的绘制

精密称取阿奇霉素对照品约 20 mg 置 100 mL 量瓶中,用 pH 6.0 磷酸盐缓冲液溶解并稀释至刻度,分别吸取 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL 置 10 mL 量瓶中,加 pH 6.0 磷酸盐缓冲液至刻度,摇匀,精密量取上述系列溶液各 5 mL,置具塞玻璃试管中,再精密加入体积分数为 75 %的硫酸溶液 5 mL,摇匀,放置 30 min,冷却至室温,在波长 482 nm 处测定吸光度。以吸光度(*A*)对质量浓度(ρ)进行回归,得线性方程 $A=9.8 \times 10^{-3}\rho-5.83 \times 10^{-2}$ ($r=0.9999$)。结果显示,在 20 ~ 100 mg·L⁻¹内阿奇霉素的质量浓度与吸光度线性关系良好。

2.2.3 回收率测定

分别精密称取阿奇霉素原料适量,加入处方比例辅料,用 pH 6.0 磷酸盐缓冲液配制标示量质量分数为 50 %、80 %、100 %的供试品溶液;另精密称取阿奇霉素对照品适量,制成相应质量分数的对照品溶液。硫酸显色后,测定吸光度,回收率为(100.3 ± 0.53)%。

2.2.4 释放度测定

取阿奇霉素骨架片,参照《中华人民共和国药典》(2005 版),以 pH 6.0 磷酸盐缓冲液(0.1 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液 6000 mL,加盐酸约 40 mL,调节 pH 值至 6.0 ± 0.05)900 mL 为溶剂,转速为 100 r·min⁻¹,分别于 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 h 取溶液 5 mL,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液备用,并即时在操作容器中补充 pH 6.0 磷酸盐缓冲液 5 mL。分别精密吸取一定量的续滤液置具塞玻璃试管中,用 pH 6.0 磷酸盐缓冲液稀释至 5 mL,混匀,作为供试品溶液;另精密称取阿奇霉素对照品适量,用 pH 6.0 磷酸盐缓冲液定量制成每 1 mL 中约含阿奇霉素 55 μg 的溶液,作为对照品溶液。精密吸取供试品溶液和对照品溶液各 5 mL,分别置具塞玻璃试管中,加体

积分数为 75 % 的硫酸溶液 5 mL, 摇匀, 放置 30 min, 冷却至室温, 在波长 482 nm 处分别测定吸光度, 计算各取样时间点的累计释放度。

2.3 释药速率影响因素考察

2.3.1 HPMC 黏度的影响

选用 4 种不同黏度的羟丙甲纤维素为骨架材料, 即 HPMC K100LV、K4M、K15M、K100M, 用量均为片质量的 12 %, 其他辅料相同, 按“2.1”条方法制备骨架片, 测定释放度并比较其释药速率, 结果见图 1。HPMC 骨架材料的黏度对阿奇霉素骨架片的释药速率有显著性影响。

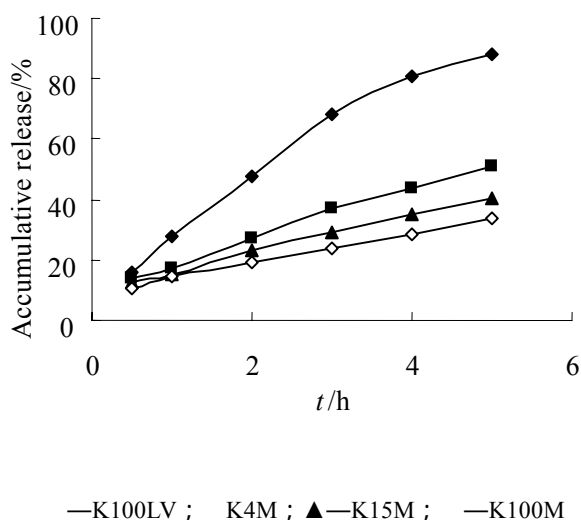


Fig. 1 Effect of the viscosity of HPMC on drug release

2.3.2 HPMC 用量的影响

以 HPMC K100LV 为骨架材料, 用量分别为片质量的为 12 %、15 %、18 %, 按“2.1”条方法制备骨架片, 测定释放度并比较其释药速率, 结果见图 2。在所考察的 HPMC K100LV 用量范围内, 随其用量增加, 释药速率减慢, HPMC 的用量对药物释放有显著性影响。

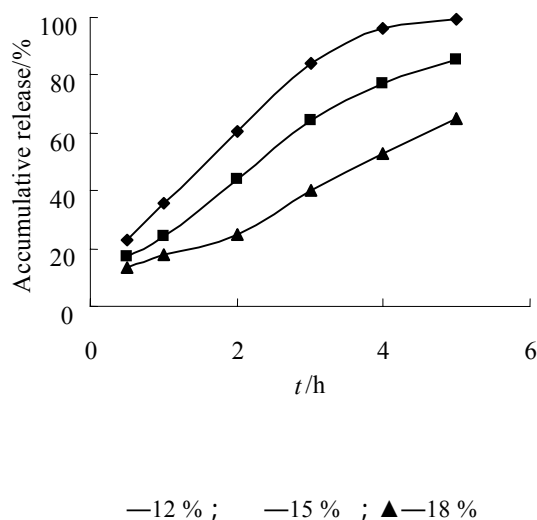


Fig. 2 Effect of HPMC K100LV content on drug release

2.3.3 辅料的影响

乳糖用量分别为片质量的10%、15%、30%，用微晶纤维素调节片质量至1.0 g。按“2.1”条方法制备骨架片，测定释放度并比较其释药速率，结果见图3。阿奇霉素骨架片的释药速率随乳糖用量的增加而加快，乳糖用量对药物释放有显著性影响。

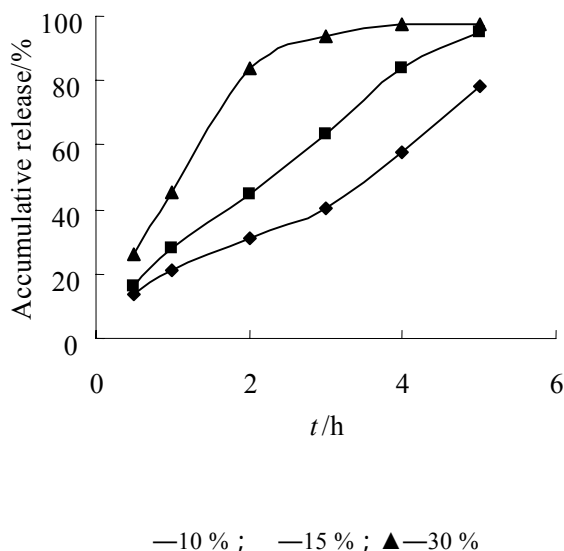


Fig. 3 Effect of lactose content on drug release

2.3.4 骨架片硬度的影响

同一处方按“2.1”条方法制备骨架片，调节制片压力，使骨架片的硬度分别为0.6、0.9、1.2 MPa，测定释放度并比较其释药速率，结果见图4。在所考察的硬度范围内，骨架片的硬度对释药速率无显著性影响。

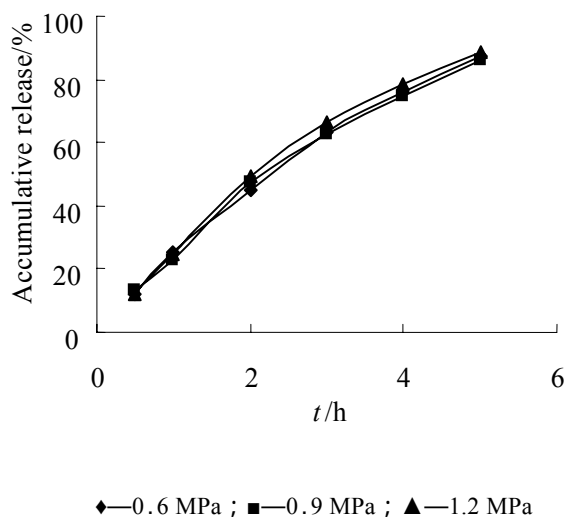


Fig. 4 Effect of compression force on drug release

2.3.5 释放介质 pH 值的影响

同一处方按“2.1”条方法制备缓释片，采用“2.2.4”条方法，在其他条件不变的情况下，分

别以 900 mL 的 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液、pH 4.5 的醋酸-醋酸钠缓冲盐、pH 6.0 及 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液为释放介质,测定阿奇霉素在不同 pH 值释放介质中的释放度并比较其释药速率,结果见图 5。释放介质的 pH 值对阿奇霉素骨架片的释药速率有显著性影响。

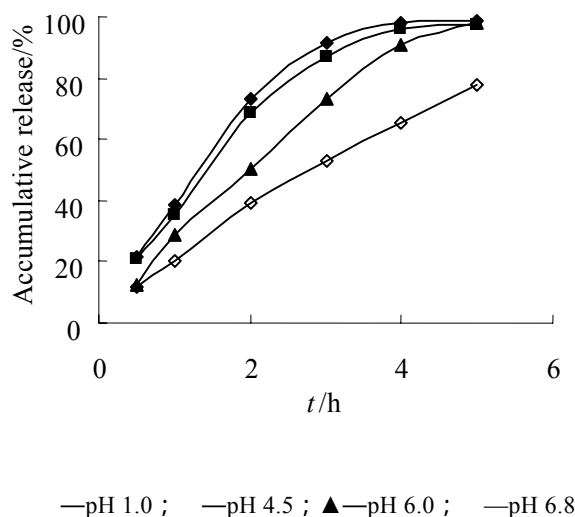


Fig. 5 Effect of pH of dissolution medium on drug release

2.3.6 释放度测定装置的影响

同一处方按“2.1”条方法制备缓释片,分别采用《中华人民共和国药典》2005年版二部附录XC溶出度测定法中的第1、2法装置进行释放度试验,转速均为 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,比较其释药速率,结果见图 6。转篮法比桨法的释药速率更快。

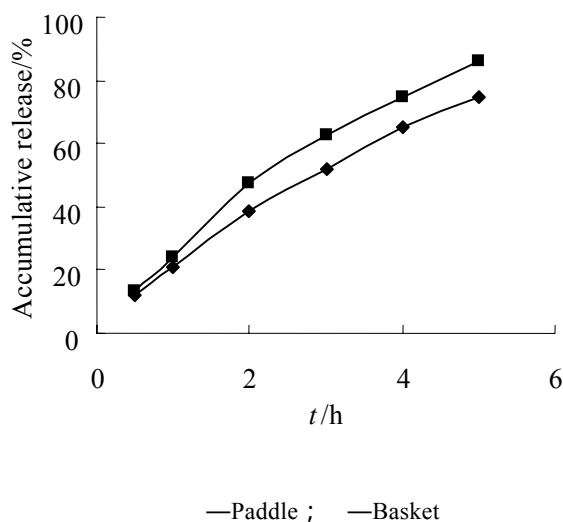


Fig. 6 Effect of release apparatus on drug release

2.3.7 释放度测定转速的影响

同一处方按“2.1”条方法制备缓释片,按“2.2.4”条方法,在其他条件不变的情况下,转篮转速分别选用 50 、 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,比较其释药速率,结果见图 7。转篮转速对释药速率有显著性影响。

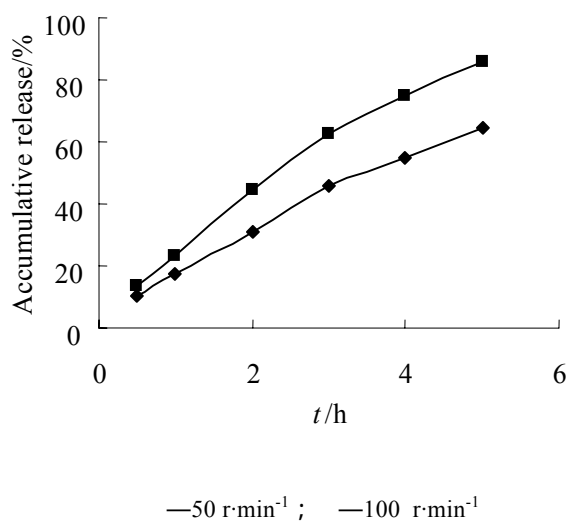


Fig. 7 Effect of rotation speed of basket on drug release

3 讨论

a. 难溶性药物主要是通过骨架溶蚀途径释药^[4]。黏度较大的 HPMC K4M、K15M、K100M 所形成的凝胶层强度大，骨架溶蚀速度慢，导致药物释放缓慢，5 h 释放不完全；较低黏度的 HPMC K100LV 具有适宜的水化速度和溶蚀速度，能达到较好的缓释效果。同时，骨架材料的用量越大，所形成的凝胶层越厚，骨架溶蚀速度越慢，释药速率越低。微晶纤维素为水不溶性填充剂，阻塞骨架孔隙；乳糖为水溶性填充剂，有致孔作用，使凝胶孔隙率增大，减小药物的扩散阻力和增加扩散途径，乳糖用量增大，释药速率加快。

b. 骨架片的硬度可影响骨架片的孔隙率和孔道曲率，而释药速率仅与凝胶层的形成速率和凝胶层性质有关，所以硬度的改变不影响阿奇霉素骨架片的释药行为^[5]。

c. 阿奇霉素在所考察的各 pH 值释放介质中的溶解度均符合漏槽条件，但溶解度随介质 pH 值的增大而减小，从而使阿奇霉素骨架片在酸性介质中的释药速率较快，随介质 pH 值的升高，释药速率减慢。

d. 释放度测定装置选用浆法时，骨架片与溶出杯接触并黏附，减少了片剂与释放介质的接触面积，使骨架片的释药速率降低，选用转篮法可避免该问题的发生。转篮转速增加，骨架溶蚀速度加快，使释药速率加快。

4 结论

HPMC 的黏度及用量、辅料、释放介质的 pH 值、释放度测定装置及其转速对阿奇霉素 HPMC 骨架片释药速率均有显著性影响，骨架片硬度对释药速率无显著性影响。选用适宜黏度及用量的 HPMC，调节辅料中乳糖的用量，可制备具有理想释药行为的阿奇霉素骨架缓释片。

参考文献:

- [1] 王佩, 李玉珍. 新大环内酯类抗生素—阿奇霉素[J]. 中国新药杂志, 1996, 5(3): 180-183.
- [2] RODERLCK J R, LEAH A, DWAYNE F, et al. Controlled release dosage forms of azithromycin: US, 2005123615[P]. 2005-06-09.
- [3] 周桂荣, 李素哲, 王涛. 阿奇霉素缓释片的研制[J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(10): 453-454.
- [4] 董志超, 蒋雪涛. 羟丙基甲基纤维素的性质对药物亲水性骨架片溶出度的影响[J]. 药学报, 1994, 29(12): 920-924.
- [5] 陈挺, 陈子晟, 包泳初, 等. 国产 HPMC 作为盐酸普萘洛尔缓释骨架片基质的研究[J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(1): 10-16.

Factors influencing *in vitro* release of azithromycin from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets

NING Ting, LI He, WANG An-na, CHEN Ji-ping, HE Zhong-gui

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objectives To investigate factors influencing *in vitro* release of azithromycin from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets. **Methods** Poorly soluble drug azithromycin containing HPMC matrix tablets were prepared with wet granulation method, and effects of HPMC viscosity, HPMC content, adjuvant content, pH of release media, compression force, release apparatus and rotation speed of baskets on *in vitro* release of azithromycin from the matrix tablets were investigated by release experiments. **Results** The release rate of azithromycin from HPMC matrix tablets was mainly controlled by the viscosity and content of HPMC, properties of the adjuvants, pH of the release medium, release apparatus and rotation speed of basket. The influence of compression force on drug release was not significant. **Conclusions** Azithromycin sustained release tablets with ideal release behavior could be prepared by selecting HPMC with suitable viscosity, adjusting the content of HPMC and lactose.

Key words: pharmaceuticals; matrix tablet; spectrophotometry; azithromycin; release rate; hydroxypropylmethylcellulose

(责任编辑 高明)