

文章编号：(2008)03-0084-07

盐酸阿比朵尔凝胶缓释片的制备及体外释放度考察

徐璐, 刘洪卓, 王齐放, 李三鸣

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要：目的 研究盐酸阿比朵尔亲水凝胶缓释片的制备工艺及体外释药影响因素。方法 以盐酸阿比朵尔为模型药物，以羟丙基甲基纤维素（HPMC）为骨架材料，以乳糖为填充剂，以微晶纤维素（MCC）为致孔剂，将盐酸阿比朵尔制成凝胶缓释片，进行体外释放度试验。结果 制备了盐酸阿比朵尔亲水凝胶缓释片，HPMC的黏度和种类、填充剂种类、润滑剂用量是影响释药的主要因素。结论 盐酸阿比朵尔亲水凝胶缓释片体外释药规律良好，符合缓释制剂的要求。

关键词：药剂学；释放度；羟丙基甲基纤维素；盐酸阿比朵尔

中图分类号：R 94 **文献标志码：**A

流感是一种由病毒传播的急性呼吸道传染病，历史上由于流感而导致巨大的社会和经济损失的例子不胜枚举，很多国家都在积极开发预防及治疗流感的药物^[1-2]。盐酸阿比朵尔（arbidol hydrochloride）是用于治疗 and 预防由 A、B 型流感病毒引起的流感及急性呼吸道病毒感染的新型抗病毒药物，具有免疫调节、干扰诱导和抗氧化作用^[3]。体外试验表明，盐酸阿比朵尔能有效地抑制高致病性禽流感 A-H5N1 型病毒的复制^[4-5]。盐酸阿比朵尔为白色或类白色结晶性粉末，分解点为 132 ~ 134 °C，味微苦，分子结构如图 1 所示。大鼠体内药物动力学研究表明，该药经口服后迅速吸收入血，20 min 后血浆中药物浓度达到峰值，并迅速分布于各器官和组织中，肝脏中的药物浓度最高，按照药物浓度递减顺序排列，依次为胸腺、肾、脑。大脑中发现药物的存在表明该药可通过血脑屏障；在 48 h 内近 40% 的药物以原形药物排出。该药生物半衰期约为 2 h，绝对生物利用度较低，药效维持时间短，每日给药 4 次，每次 200 mg。因此，提高盐酸阿比朵尔的生物利用度，延长给药时间，平稳血药浓度，增加患者顺从性，进一步提高其抗病毒能力是亟待解决的问题。作者以盐酸阿比朵尔为模型药物，制备了盐酸阿比朵尔亲水凝胶缓释片并考察了各种因素对其体外释放度的影响。

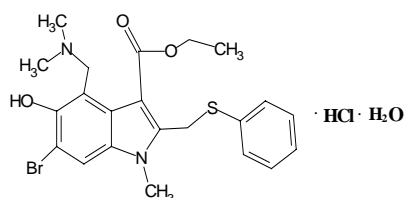


Fig. 1 Molecular structure of arbidol hydrochloride

收稿日期：2007-11-25

作者简介：徐璐(1974-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 讲师, 主要从事药物制剂研究, Tel. 024-23986258, E-mail xulu1974@hotmail.com; 李三鸣(1957-), 男(汉族), 辽宁开原人, 教授, 主要从事药物制剂研究, Tel. 024-23986258, E-mail li_sanming@sina.com.

1 仪器与材料

WFZ800-D₂ 紫外-可见分光光度计(北京第二光学仪器厂), RC2-5A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂), ZRD6-B 药物溶出仪(上海药检仪器厂), 高效液相色谱系统: PU-980 泵、UV-975 检测器、CKCHROM 色谱工作站(日本分光公司)。

盐酸阿比朵尔(沈阳药科大学药物化学实验室), 羟丙基甲基纤维素(Methocel K4M CR PREMIUM, K15M CR PREMIUM, K100 CR PREMIUM, 美国卡乐康公司), 微晶纤维素、乳糖、微粉硅胶、硬脂酸镁(辽宁营口第二制药厂)。

2 方法

2.1 亲水凝胶骨架片的制备

将主药和辅料分别干燥、粉碎, 过 150 μm 筛, 按处方比例将盐酸阿比朵尔、乳糖、羟丙甲纤维素和微晶纤维素用等量稀释法混合, 过 250 μm 筛混合 5 次, 加质量分数为 95% 的乙醇液适量制软材, 过 1 000 μm 尼龙筛制粒, 60 °C 条件下干燥 3 h, 过 850 μm 尼龙筛整粒, 加微粉硅胶和硬脂酸镁, 混合均匀, 压片, 即得。

2.2 体外释放度实验

2.2.1 检测波长的确定

盐酸阿比朵尔在水中的最大吸收波长为 257 nm 和 314 nm, 选用 314 nm 为含量和释放度测定用波长, 且辅料在该波长处对测定不干扰。

2.2.2 标准曲线的绘制

标准储备液的制备: 取盐酸阿比朵尔对照品适量, 精密称定, 加适量乙醇溶解, 制成 25.82 mg·L⁻¹ 阿比朵尔对照品水溶液, 作为标准储备液。

取盐酸阿比朵尔标准储备液, 加水制成质量浓度为 1.29、2.58、5.61、12.91、20.66、25.82 mg·L⁻¹ 的系列溶液, 于波长 314 nm 处测定吸光度。以吸光度(*A*)对质量浓度(*ρ*)进行回归, 得直线方程为 $\rho = 32.506A - 1.61 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9999$)。

结果表明, 盐酸阿比朵尔质量浓度在 1.29 ~ 25.82 mg·L⁻¹ 内与吸光度呈良好的线性关系。

2.2.3 释放度试验

取盐酸阿比朵尔亲水凝胶缓释片, 参照《中华人民共和国药典》2000 年版二部附录 X C 释放度测定法, 以 900 mL 蒸馏水为释放介质, 转速为 100 r·min⁻¹, 定时取样 5 mL, 同时补加等量溶剂, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 精密量取续滤液 2.0 mL 置 10 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 在波长 314 nm 处测定吸光度, 计算累积释放百分率。

2.2.4 含量测定

取盐酸阿比朵尔亲水凝胶缓释片 10 片, 精密称质量, 研细, 称取适量置于 100 mL 量瓶中, 加适量水, 超声 10 min, 使盐酸阿比朵尔溶解, 用水稀释至刻度, 过滤, 取续滤液, 在波长 314 nm 处测定吸光度, 代入标准曲线方程计算含量。

3 结果

3.1 HPMC 的黏度对药物释放的影响

选用不同规格的 HPMC, 即 K4M、K15M、K100M, 用量均为片质量的 15%, 其他辅料均相同制备的盐酸阿比朵尔缓释片在不同时间的释放曲线见图 2。

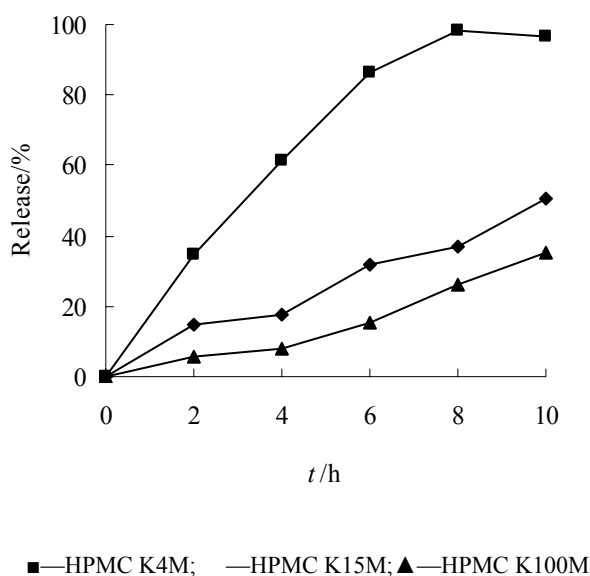


Fig. 2 Effect of viscosity of HPMC on the release of arbidol hydrochloride from tablets

3.2 HPMC 用量对药物释放的影响

4 种不同用量的 K4M 对药物释放的影响结果见图 3。随着 HPMC K4M 用量的增加, 药物释放速率降低。

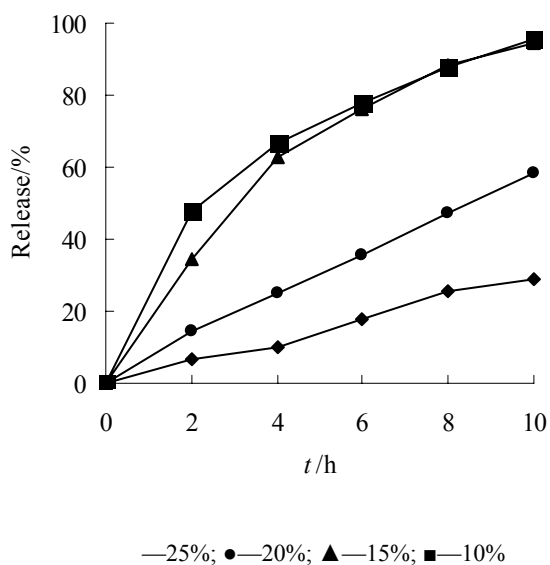


Fig. 3 Effect of HPMC amount on the release of arbidol hydrochloride from tablets

3.3 填充剂种类对药物释放的影响

分别以可压性淀粉和乳糖为填充剂，填充剂用量为总片质量的25%，制备的缓释片的释放度结果见图4。填充剂种类对释药速率有显著影响。

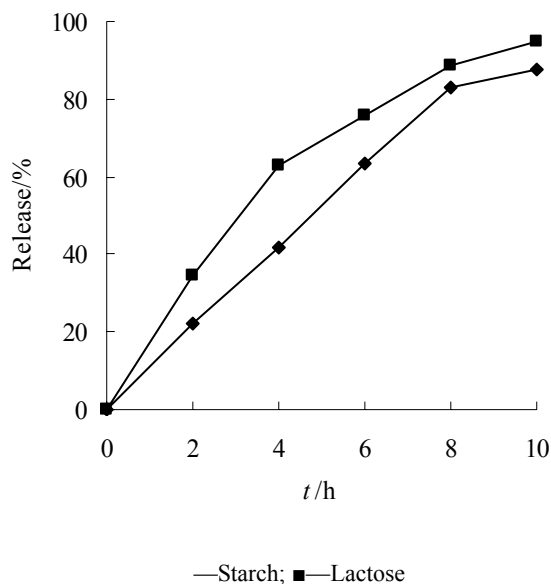


Fig. 4 Effect of types of filler on the release of arbidol hydrochloride from tablets

3.4 润滑剂用量对药物释放的影响

以硬脂酸镁为润滑剂，用量分别为片质量的0.5%和0.3%，制备的缓释片的释放度结果见图5。润滑剂用量对药物释放有显著影响。

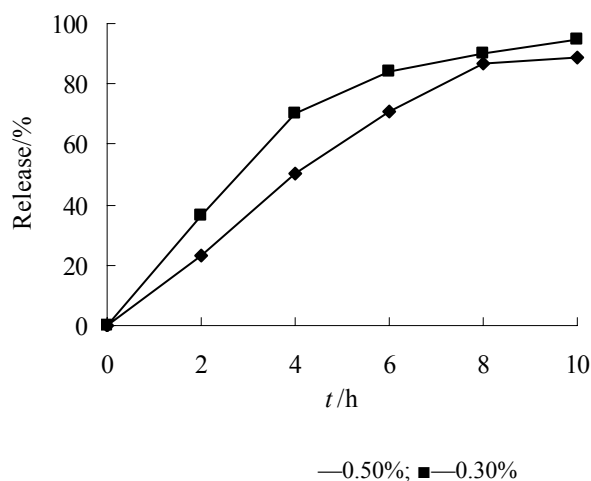


Fig. 5 Effect of lubricant amount on release of arbidol hydrochloride from tablets

3.5 搅拌方法对药物释放的影响

采用《中华人民共和国药典》2000年版溶出度测定第1、2法，以蒸馏水为释放介质，转速为 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，测定的释放度结果见图6。桨法测定时，片粘附在溶出杯底部，导致释药面积减小，因此药物释放量随之减小。

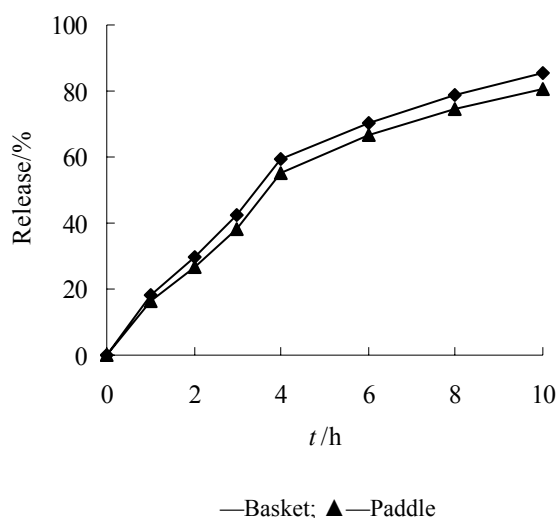


Fig. 6 Effect of different agitating method on the release of arbidol hydrochloride from tablets

3.6 桨转速对药物释放的影响

按释放度测定方法以蒸馏水为释放介质，桨转速分别为 50 、 75 、 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时，测定的药物释放度结果见图7。转速增加，溶剂的流动增加了扩散层两侧药物的浓度差。由Fick's扩散定律可知，扩散层两侧的药物浓度差增大，扩散速度加大，药物溶出速率随之加快。

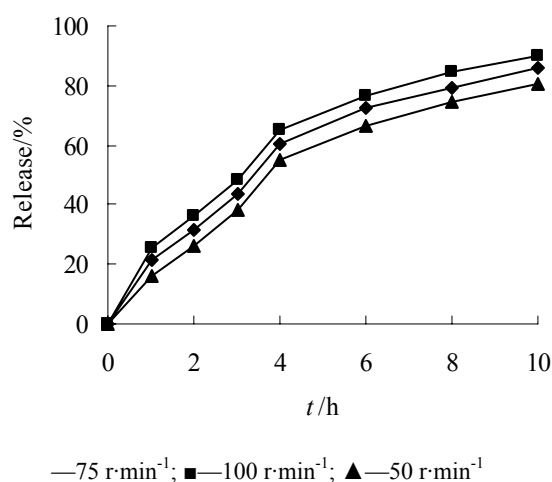


Fig. 7 Effect of different agitating speed on the release of arbidol hydrochloride from tablets

3.7 体外释药动力学模型的建立

将盐酸阿比朵尔缓释片的体外释放试验数据分别按零级、一级、Higuchi方程进行拟合，结果见表1。盐酸阿比朵尔缓释片的释放符合一级释放动力学方程。

Table 1 Fitting results for release of arbidol hydrochloride sustained release tablets

Model	Equation	Correlation coefficient
Zero order equation	$Q=8.024t+10.673$	0.961 1
One order equation	$Q=-0.168 9t+4.587 4$	0.995 0
Higuchi equation	$Q=27.925t-6.140 4$	0.984 4

4 讨论

a. 释放介质的选择。在处方前研究中，首先考察了盐酸阿比朵尔在 4 种溶剂中的稳定性。结果表明，盐酸阿比朵尔在无水乙醇、蒸馏水、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液中，室温放置 24 h，吸光度无显著变化。选择蒸馏水作为介质，继续考察盐酸阿比朵尔水溶液在不同温度下和不同 pH 值溶液中的稳定性。结果表明，盐酸阿比朵尔在室温条件下、蒸馏水中相对稳定。因此，选择蒸馏水作为释放介质，室温下考察缓释片的溶出性质。

b. HPMC 的黏度选择。释放度结果显示，随着 HPMC 黏度增大，药物释放减慢。原因是 HPMC 黏度增大，吸水后形成的凝胶强度大。一方面骨架溶蚀较慢，阻碍水分的进一步渗入；另一方面，骨架中已经溶解的药物在强大的凝胶中扩散较慢，故高黏度 HPMC 所制成的骨架片对药物的控制作用强。因此，选择 HPMC K4M 作为骨架材料。

c. 填充剂种类的影响。乳糖为水溶性填充剂，有致孔作用，使得凝胶的孔隙率加大，从而减小药物的扩散阻力并增大扩散途径，加快药物释放。而可压性淀粉为水不溶性填充剂，释药速度相对缓慢、平稳。因此选用乳糖为填充剂。

d. 润滑剂用量的影响。常用的水不溶性润滑剂如硬脂酸镁等，其润滑作用好，可显著降低片剂的推片力，并有防止粘冲的作用，可以显著改变片剂的外观。但是由于其有较强的疏水性，影响水润湿片剂，影响药物的溶出。因此，为使药物在释药初期就有较高的释药量，以迅速达到有效血药浓度，本试验中选用质量分数为 0.3% 的硬脂酸镁作为润滑剂。

5 结论

作者以盐酸阿比朵尔作为模型药物，制备了盐酸阿比朵尔亲水凝胶缓释片。结果表明，HPMC 的黏度和种类、填充剂种类、润滑剂用量对释药起主要作用。体外释药符合一级动力学模型，缓释效果明显，可进一步考察体内释药行为。

参考文献：

- [1] FOCK R, BERGMANN H, BUSSMANN H, et al. Influenza pandemic: Preparedness planning in Germany [J]. Euro Surveill, 2001, 7(1): 1-5.
- [2] TAMBLYN S E. Pandemic planning in Canada [J]. Eur J Epidemiol, 1994, 10(4), 503-505.
- [3] LUSHKOV R, GUSKOVA T, KRYLOVA L, et al. Mechanisms of arbidol's immunomodulating action [J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 1999, 3: 36-40.

- [4] L'VOV D, FEDIAKINA I, SHCHELKANOV M, et al. *In vitro* effects of antiviral drugs on the reproduction of highly pathogenic influenza A/H5N1 virus strains that induce epizooty among poultry in the summer of 2005 [J]. *Vopr Virusol*, 2006, 51(2): 20-22.
- [5] FEDIAKINA I, LENEVA I, IAMNIKOVA S, et al. Sensitivity of influenza A/H5 viruses isolated from wild birds on the territory of Russia to arbidol in the cultured MDCK cells [J]. *Vopr Virusol*, 2005, 50(6): 32-35.

Preparation and drug release *in vitro* of arbidol hydrochloride gel sustained release tablets

XU Lu, LIU Hong-zhuo, WANG Qi-fang, LI San-ming

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

Abstract: Objective To prepare arbidol hydrochloride sustained tablets, and to evaluate its release *in vitro*.

Methods The tablets were prepared with hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as the matrix material.

The effects on drug release from the matrix tablets were investigated. **Results** The release behavior of the tablets followed one order kinetics equation. The viscosity and amount of HPMC, the kind of the filler and the content of the lubricant had important effects on the release of arbidol hydrochloride from the sustained release tablets. **Conclusions** The drug release *in vitro* from arbidol hydrochloride sustained release tablets confirms the requirement of sustained-release formulation.

Key words : pharmaceutics; release; HPMC; arbidol hydrochloride

(责任编辑 高明)