

文章编号: (2005) 03-0098-04

盐酸文拉法辛渗透泵控释片衣膜处方的研究

李威, 潘卫三, 王东凯

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 研究盐酸文拉法辛渗透泵控释片衣膜的最佳处方。**方法** 利用正交设计优化处方, 根据不同时间累积释放度考察药物的释放情况。**结果** 所得衣膜的优化处方为: 包衣材料为醋酸纤维素, 增塑剂为 PEG - 1500, 增塑剂用量为 20%, 衣膜厚度(以片芯增重表示)为 5%。**结论** 以优化处方包衣的渗透泵控释片, 在 10 h 内呈现良好的零级释放特征。

关键词: 药剂学; 渗透泵控释片; 衣膜处方; 正交设计; 盐酸文拉法辛

中图分类号: R 944; R 451

文献标识码: A

近年来, 缓控释制剂的研究与开发逐渐受到重视, 国内外已进行了广泛而深入的研究。其中, 口服渗透泵制剂以其独特的释药方式和平稳的释药速度而成为控释制剂的典型代表, 它可避免普通口服制剂血药浓度波动较大的现象, 减少用药次数与全身不良反应, 提高药物的安全性和有效性, 且释药速度不受胃肠道 pH 值影响, 个体差异的影响也较小^[1]。目前, 已有硫酸沙丁胺醇渗透泵片、硝苯地平渗透泵片、普萘洛尔渗透泵片等产品上市。盐酸文拉法辛(venlafaxine hydrochloride)为选择性的 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 是一种新型抗抑郁剂, 它具有起效快、不良反应少、疗效好等特点^[2,3], 被认为是有效的抗抑郁药。衣膜处方合理与否是保证渗透泵控释片质量的关键, 作者采用正交设计法对衣膜处方进行了优化, 选择了合适的衣膜处方。

1 仪器与试药

ZRD6-B 药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂); TDP 单冲压片机(上海第一制药机械厂); BY300A 小型包衣机(上海黄海药检仪器厂); UV9100 紫外可见分光光度计(北京瑞利分析仪器公司)。

盐酸文拉法辛(成都大西南制药股份有限公司); 氯化钠(青岛第二制药厂); 微晶纤维素(营口奥达制药厂); 聚维酮 K30 (PVPK30, 星华化工有限责任公司); 硬脂酸镁(营口奥达制药厂); 醋酸纤维素(中国医药集团上海化学试剂公司); 聚乙二醇 400、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 4000 (PEG400、PEG1500、PEG4000, 沈阳化学试剂厂); 乙醇、丙酮等试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 盐酸文拉法辛渗透泵控释片的制备

将盐酸文拉法辛与氯化钠分别粉碎后过 80 目筛。按处方量称取各原辅料, 混合均匀, 加入质量分数为 95% 的乙醇制软材, 20 目筛制粒, 40 °C 干燥, 18 目筛整粒, 加入适量硬脂酸镁, 混合均匀后压片, 制得每片含盐酸文拉法辛 75 mg 的片芯; 醋酸纤维素与 PEG 溶解于丙酮中, 混合均匀, 即得包衣溶液; 将片芯置于包衣锅内, 进行包衣, 片床温度约 35 °C, 包衣液输入速度为 7 mL·min⁻¹,

收稿日期: 2005-03-18

作者简介: 李威(1978-), 男(汉族), 吉林四平人, 硕士, 主要从事速释和缓控释制剂的研究, Tel. (024)23986313, E-mail liwei_1111@yahoo.com.cn。

压力为 $6 \times 10^5 \sim 8 \times 10^5$ Pa, 直至片芯外包衣膜的重量达到预定要求为止, 然后将包衣片在干燥箱中 40°C 下干燥 24 h。用机械方法在包衣片一侧打成孔径为 0.6 mm 的小孔, 即得盐酸文拉法辛渗透泵控释片。

2.2 标准曲线的制备

精密称取盐酸文拉法辛对照品 100 mg, 置于 100 mL 量瓶中, 用水溶解, 定容, 作为标准贮备液。分别精密量取标准贮备液 1.5、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、9.0 mL 至 50 mL 容量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 用分光光度法在 274 nm 波长处测定吸收度, 用吸收度 (A) 对质量浓度 (ρ) 作线性回归, 得回归方程: $A=0.0039\rho-0.0044$, 相关系数 $r=0.9999$ 。表明盐酸文拉法辛在 $30.06 \sim 180.36 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 质量浓度内, 吸收度与浓度线性关系良好。

2.3 体外释放度的测定

取盐酸文拉法辛控释片, 参照释放度测定法 (中国药典 2000 版二部附录 XD 第一法), 采用溶出度测定法 (中国药典 2000 版二部附录 XC 第二法) 的装置, 以蒸馏水 500 mL 为溶剂, 转速为 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 分别在 2、4、6、8、10、12 h 取样 6 mL, $0.8 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 并即时在操作容器中补充蒸馏水 6 mL, 取续滤液, 以水为空白, 按分光光度法 (中国药典 2000 版二部附录 IVA), 在 274 nm 波长处分别测定吸收度; 另精密称取盐酸文拉法辛对照品适量, 用蒸馏水配制成 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 同法测定。计算累积释放百分率。

2.4 处方的筛选与优化

在预试验的基础上, 确定影响渗透泵制剂释药过程的主要因素为包衣膜的厚度 (以片芯增重表示)、包衣液中增塑剂的种类和用量。因此, 固定释药孔径, 选用三因素三水平正交设计制备渗透泵片, 测定各处方的体外释放度。其中片芯实际增重用下式求得: 片芯实际增重 = (包衣后片重 - 包衣前片重) / 包衣前片重 \times %。以 L ($L = |P_2 - 15\%| \times 100 + |P_6 - 55\%| \times 100 + |P_{10} - 80\%| \times 100$) 为评价指标, 对上述各因素的影响进行了考察。实验因素水平的划分及实验结果见表 1 及表 2。

Table 1 Factors and levels of orthogonal design

Factors	Levels		
	1	2	3
Species of PEG (a)	PEG-1500	PEG-4000	PEG-6000
PEG content (b,%)	10	15	20
Tablet weight gain (c,%)	3	5	7

Table 2 The result of the experiments

Formulation	1(a)	2(b)	3(c)	L
1	1	1	1	11.2
2	1	2	2	11.4
3	1	3	3	9.6
4	2	1	2	12.7

to be continued

Continued Table 2

Formulation	1(a)	2(b)	3(c)	<i>L</i>
5	2	2	3	18.6
6	2	3	1	15.2
7	3	1	3	33.5
8	3	2	1	6.6
9	3	3	2	2.8
<i>I</i>	32.2	57.4	33.0	
<i>II</i>	46.5	36.6	26.9	
<i>III</i>	42.8	27.6	61.6	
<i>R</i>	4.76	9.93	11.59	

I、*II*、*III* 为各因素同一水平之和，*R* 为平均极差。由上表可知各因素对释放的影响大小次序为 $c>b>a$ 。最佳处方为：包衣液处方中加入 20% 的 PEG-1500，包衣膜增重为 5%。按照最佳处方制备 3 批盐酸文拉法辛渗透泵控释片，依照释放度测定方法，测定体外释放度，平均释放曲线见图 1。分别用零级、一级和 Higuchi 方程对释放曲线进行拟合，结果见表 3。可见该制剂体外释放呈零级释放特征。

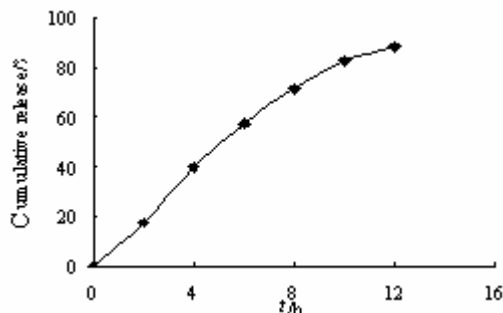
Fig.1 The drug release profiles of the optimal formulation ($n=3$)

Table 3 The result of different equations fitted for optimal formulation

Drug release kinetics	Equation	Relative coefficient(<i>r</i>)
Zero-order	$F=8.4757t+2.4714$	0.9935
One-order	$\ln F=0.3813t+1.3065$	0.8542
Higuchi	$F=26.99t^{1/2}-8.4759$	0.9699

3 讨论

国外已经上市了日服 1 次的盐酸文拉法辛缓释胶囊，取得了良好的经济效益和社会效益。作者利用渗透泵技术制备了日服 1 次的渗透泵控释片，服用方便，提高了患者的顺应性。

影响渗透泵控释片释放的因素主要有片芯和包衣膜组成两方面的因素^[4]。包衣膜的组成和厚度是影响药物释放的主要因素，包衣膜中加入不同量的增塑剂，可以调节衣膜的通透性、柔韧性及抗张强度等，进而控制药物的释放及药物的稳定性和安全性^[5]。

正交设计法是应用于多因素、多水平实验的设计方法，可用较少的实验次数优化出相对最佳的

工艺条件, 可大大减少科研工作的时间。作者通过正交设计得到最佳包衣膜处方。

参考文献:

- [1] Theeuwes F. Osmotic system development[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1983, 9(7): 1331 - 1357.
- [2] Khan A, Rudolph R, Baumel B, *et al.* Venlafaxine in depressed geriatric outpatients: an open - label study [J]. *Psychopharmacol Bull*, 1995, 31: 753 - 759.
- [3] Derivan A, Entsuh AR, Kikta D. Venlafaxine: measuring the onset of antidepressed action [J]. *Psychopharmacol Bull*, 1995, 31: 439 - 447.
- [4] WU Tao, PAN Wei - san, ZHUANG Dian - you, *et al.* The preparation and drug release test of salbutamol sulfate oral osmotic pump controlled release tablets [J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报)*, 1999, 16(2): 79 - 82.
- [5] Okimoto K, Ohike A, Ibuke R, *et al.* Factor affecting membrane - controlled drug release for an osmotic tablet (OPT), utilizing (sem) 7m - β - CD as both a solubilizer and osmotic agent [J]. *J controlled Release*, 1999, 60 (2 - 3): 311 - 319.

Study on the coating formulation of venlafaxine hydrochloride osmotic pump controlled release tablets

LI Wei, PAN Wei-san, WANG Dong-kai

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

Abstract: Objective To choose the optimum coating formulation of venlafaxine hydrochloride osmotic pump controlled release tablets. **Method** The optimal formulation was selected by the orthogonal design. **Results** The content of PEG-1500 in the optimal formulation is 20 %, and cellulose acetate is used for coating, meanwhile, tablet weight gain is 4 %. **Conclusion** The release profile of this formulation fits to zero-order release mechanism during first 10 h.

Keywords: pharmaceuticals; osmotic pump controlled release tablets; coating formulation; orthogonal design; venlafaxine hydrochloride

(本篇责任编辑: 时硕坤)