

## 双氯芬酸钾亲水凝胶骨架型缓释片剂的制备

于大海, 陈大为, 李淑斌, 袁波, 王涛

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要：**目的 制备双氯芬酸钾亲水凝胶骨架型缓释片剂, 对影响药物释放的处方因素和工艺因素进行考察。方法 以 HPMC 为骨架材料、EC 为阻滞剂, 通过正交设计确定了最优处方, 在此基础上分别考察了制粒及制片压力等工艺因素的影响。结果 最优处方在各时间点的释放均符合要求, 而工艺因素对片剂的释放没有明显的影响。结论 该制剂达到了预期的实验目的。

**关键词：**药剂学; 缓释片; 正交设计; 双氯芬酸钾; 羟丙基甲基纤维素

**中图分类号：**R 94

**文献标识码：**A

双氯芬酸钾 (diclofenac potassium, DP) 是非甾体消炎镇痛药, 用于术后、产后、痛经、牙痛、偏头痛、耳鼻咽喉以及创伤后的止痛和消除炎症。常规制剂每天需给药 3~4 次, 口服后吸收较快, 在体内迅速达到较高的血药浓度, 呈现明显的峰谷现象<sup>[1,2]</sup>。缓释制剂具有治疗作用持久、用药次数少、不良反应低、血药浓度峰谷波动小的特点<sup>[3]</sup>。为了方便病人用药, 作者以羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和乙基纤维素 (EC) 为缓释材料, 研制了体外维持释药 12 h 的凝胶骨架缓释片作为口服 2 次的缓释给药剂型。在片剂设计中, 以 DP 释放度为指标, 对影响药物释放的处方因素和工艺因素进行了考察, 并通过正交试验筛选出了最优处方。

### 1 材料与仪器

双氯芬酸钾 (DP, 原料药, 深圳制药厂), 羟丙基甲基纤维素 (HPMC-K4M、K15M, 英国 Colorcon 辅料公司上海办事处), 乙基纤维素 (EC-45 cps, 英国 Colorcon 辅料公司上海办事处), MCC (药用, 沈阳化学试剂厂), 乳糖 (药用, 内蒙古海拉尔乳品厂), 硬脂酸镁 (药用, 沈阳化学试剂厂), PVP K30 (药用, BASF 进口分装)。其他试剂均为分析纯。

WFZ-800 紫外-可见分光光度计 (北京第二光学仪器厂), TDP 单冲压片机 (上海第一制药厂), 78X-2 片剂四角测定仪 (上海黄海药检仪器厂), ZRD6-B 药物溶出度仪 (上海黄海药检仪器厂)。

### 2 方法与结果

#### 2.1 分析方法的建立

##### 2.1.1 吸收波长的选择

收稿日期：2003-09-09

作者简介：于大海 (1974—), 男 (汉族), 辽宁本溪人, 在读硕士, 现在辽宁省药品检验所从事药品质量检验工作, Tel: 25435807, 13066520410, E-mail: yudahai@cloudnet.com.cn。

称取 DP 对照品适量，加入 pH6.8 磷酸盐缓冲液配制质量浓度约  $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的溶液，按紫外分光光度法在波长  $200 \sim 400 \text{ nm}$  内进行扫描。结果表明 DP 在  $276 \text{ nm}$  处有最大吸收（见图 1）；另取处方量的辅料同上操作，辅料在此波长处无吸收，表明辅料对 DP 测定无干扰。

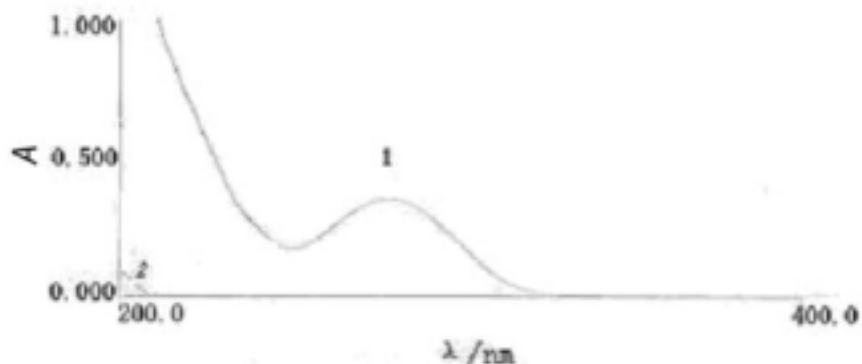


Fig.1 UV spectrum of sample DP and accessories

1----DP; 2----Accessories

### 2.1.2 标准曲线制备

精密称取 105 干燥至恒重的 DP 对照品约  $20 \text{ mg}$ ，置于  $50 \text{ mL}$  量瓶中，用 pH 6.8 磷酸盐缓冲液溶解并稀释至刻度，摇匀，作为贮备液。精密吸取贮备液  $1.0$ 、 $2.0$ 、 $3.0$ 、 $4.0$ 、 $5.0$ 、 $6.0 \text{ mL}$ ，分别置于  $100 \text{ mL}$  量瓶中，用 pH 6.8 磷酸盐缓冲液稀释至刻度，摇匀。以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为空白对照，在波长  $276 \text{ nm}$  处测定吸光度  $A$ ，以质量浓度对吸光度  $A$  作线性回归，得标准曲线方程为： $A = 0.0322A + 0.0109$ ， $r = 0.9999$  ( $n=5$ )。该法的日内、日间相对标准偏差均小于  $0.2\%$ ，平均回收率为  $99.6\%$ ，RSD 为  $1.4\%$  ( $n=5$ )。

### 2.2 释放度测定

以  $900 \text{ mL}$  pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质，温度  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ，转篮转速  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。取缓释片精密称量后，置于金属圈（用细金属丝制成疏松的长方型筛圈，内部空间大于缓释片的最大溶胀体积）中，一同放入溶出杯，同时计时。在  $1$ 、 $2$ 、 $4$ 、 $6$ 、 $8$ 、 $10$ 、 $12 \text{ h}$  取样  $5 \text{ mL}$ ，同时补加等体积的同温新鲜介质。样品液经  $0.8 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过，弃去初滤液，取续滤液  $2 \text{ mL}$  置  $10 \text{ mL}$  量瓶中，加 pH 6.8 磷酸盐缓冲液稀释至刻度，然后以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为空白对照，于波长  $276 \text{ nm}$  处测定吸光度  $A$ 。将实验测得的吸光度  $A$  代入标准曲线方程计算 DP 浓度，并根据下式求得累积释放百分率  $Q$ ：

$$Q(\%) = \frac{\rho \cdot V \cdot D}{W \cdot F \cdot 1000} \times 100\%。$$

式中： $\rho$  为释放液中 DP 质量浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )； $V$  为释放介质体积 ( $\text{mL}$ )； $D$  为稀释倍数； $W$  为片重 ( $\text{mg}$ )； $F$  为药物在制剂中的百分含量 (%)。

### 2.3 片剂的制备

分别按处方量称取 DP 原料药及辅料适量（过  $100$  目筛），混匀。加入适量粘合剂制软材， $24$  目标准筛制粒， $50^\circ\text{C}$  干燥  $1.0 \text{ h}$ ， $20$  目标准筛整粒；加入相当于干颗粒总重  $1.0\%$  的硬脂酸镁并混合

均匀；用浅凹冲模压成片径为 8 mm、片重为 200 mg 的片子，即得。

## 2.4 处方因素考察

### 2.4.1 HPMC 粘度对药物释放的影响

取不同粘度的 HPMC (用量为片剂总量的 40%)，乳糖调节片重，按上述工艺过程制备缓释片。分别测定不同时间 DP 的累积释放百分率，结果见图 2。

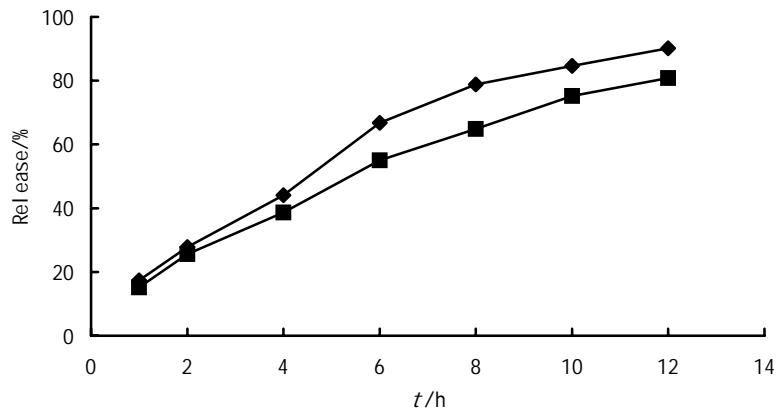


Fig.2 Release profiles of DP from sustained release tablets containing different viscosities of HPMC

---K4M; ---K15M

可见，DP 的释放速度随 HPMC 粘度的增加而减慢。根据处方要求，本实验选择 HPMC-K4M 为 DP 缓释片剂的骨架材料。

### 2.4.2 HPMC 用量对药物释放的影响

选用 HPMC-K4M 作为骨架材料，使其在片剂总量的比例分别为 40%、50%、60%，乳糖调节片重。分别测定不同时间 DP 的累积释放百分率，结果见图 3。

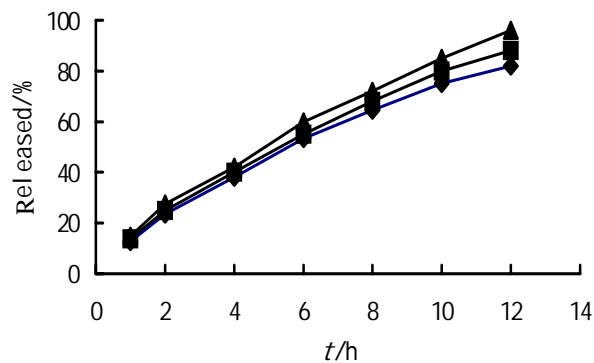


Fig.3 Release profiles of DP from sustained release tablets containing different amounts of HPMC

---40%; ---50%; ---60%

可见，药物的释放速度随着 HPMC-K4M 用量的增加而减慢，在 HPMC 用量较大时，药物释放过于缓慢，含量为 40% 时药物的缓释效果较为理想。因此，选择骨架材料 HPMC-K4M 的用量为 40%。

### 2.4.3 EC 用量对药物释放的影响

选择 EC-45cps 为阻滞剂,使其占片剂总量的比例分别为 5%、10%和 15%,用乳糖调节片重。分别测定不同时间 DP 的累积释放百分率,结果见图 4。

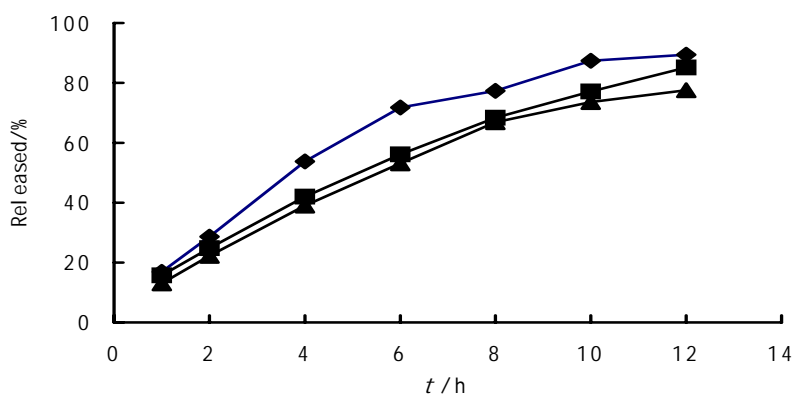


Fig.4 Release profiles of DP from sustained release tablets containing different amounts of EC

----5%; ----10%; ----15%

可见,随着 EC 用量的增加,其对药物的缓释作用也有所增强,但差别不明显。实验中选择 EC-45cps 用量为片剂总量的 5%。

#### 2.4.4 填充剂对药物释放的影响

固定片剂处方中 HPMC-K4M 用量为片剂总重的 40%,EC-45 cps 比例为片剂总量的 5%,分别以乳糖或 MCC 作为填充剂。分别测定不同时间 DP 的累积释放百分率,结果见图 5。

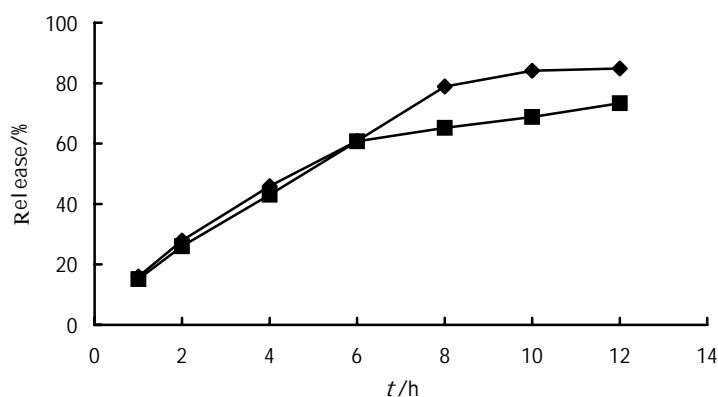


Fig.5 Release profiles of DP from sustained release tablets containing different fillers

----Lactose; ----MCC

可见,乳糖和 MCC 作为填充剂对药物释放的影响前期较为接近,但在释药后期含乳糖的制剂释放度较含 MCC 的制剂大。为了保证药物在后期的释放完全,选用乳糖为片剂的填充剂。

#### 2.4.5 粘合剂对药物释放的影响

按“2.4.4”条确定的处方分别以乙醇( $w=95%$ )液或 PVP K30( $w=3%$ )的乙醇( $w=95%$ )液制软材,分别测定不同时间 DP 的累积释放百分率,结果见图 6。

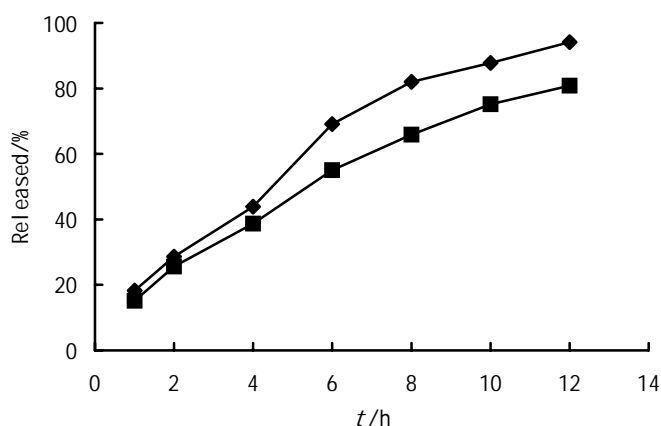


Fig.6 Release profiles of DP from sustained release tablets granulated with different wetting agents

----3%PVP of 95% EtOH; ----95% EtOH

可见,药物释放的顺序为3%PVP的95%乙醇液(w)>95%乙醇(w)。因此,选择3%PVP(w)的95%乙醇液(w)为DP缓释片剂的粘合剂。

## 2.5 工艺因素考察

### 2.5.1 制粒方法对药物释放的影响

按“2.4.5”条确定的处方,分别进行湿法制粒压片和粉末直接压片,释药曲线见图7。

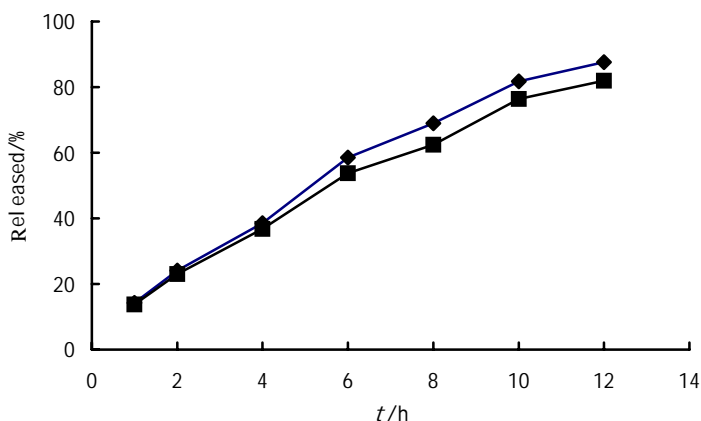


Fig.7 Release profiles of DP from sustained release tablets prepared with different preparation methods

----Wet granulated; ----Directly compressed

可见,两种制粒方法对药物的释放无明显影响。而在压片过程中发现,全粉末直接压制时可压性稍差,片剂外表不光滑,易掉粉。因此,选择湿法制粒压片作为DP缓释片的制备方法。

### 2.5.2 片剂硬度对药物释放的影响

按“2.4.5”条确定的处方湿法制粒压片,以不同压力制备硬度分别为0.2、0.4、0.8 MPa的缓释片。分别测定不同时间DP的累积释放百分率,结果见图8。可见,所考察的3个范围的片剂硬度对骨架片释药的影响不大,本实验选择硬度为4.0~6.0 kg·cm<sup>-2</sup>。

## 2.6 片剂处方的筛选

在单因素考察的基础上,确定了主要辅料的种类、规格和用量范围等,在此基础上采用正交实验

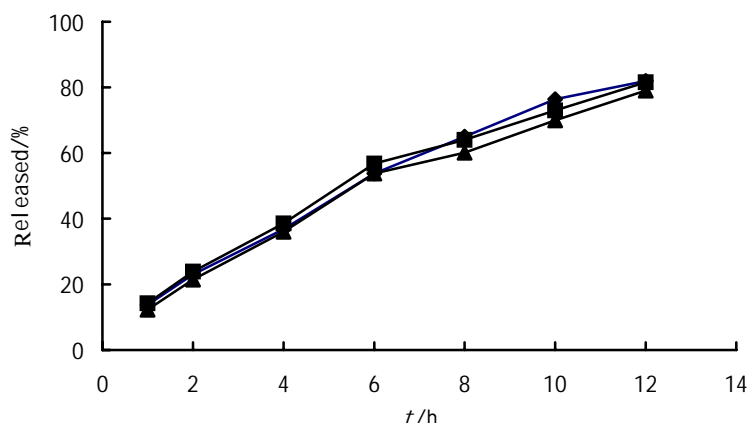


Fig.8 Release profiles of DP from sustained release tablet with different hardness

---0.2 MPa; ----0.4 MPa; -·-·-0.8 MPa

筛选最优处方。分别测定 0~12 h 药物的累积释放百分率，以药物累积释放量为 20%、50%、80% 的时间作为指标，采用综合评分法对结果进行评价，评价公式如下：

$$S = \frac{|t_{20} - 90|}{90} + \frac{|t_{50} - 360|}{360} + \frac{|t_{80} - 720|}{720}$$

式中：药物累积释放量 ( $S$ ) 20% 的理想时间 ( $t_{20}$ ) 为 90 min；50% 的理想时间 ( $t_{50}$ ) 为 360 min；80% 的理想时间 ( $t_{80}$ ) 为 720 min。 $S$  越小，表明处方中药物释放 20%、50%、80% 的时间越接近理想值，即缓释效果越好。

$L_9(3^4)$  正交实验设计的因素和水平及实验结果分别见表 1、2。

Table 1 Factors and levels of the orthogonal test

Levels	Factors			
	A: HPMC (K4M, mg)	B: EC (45 cps, mg)	C: MCC (mg)	D: Preparation method
1	60	15	0	Directly compressed
2	70	10	5	95% EtOH as binder
3	80	5	10	3% alcoholic PVP solution as binder

极差  $R$  反映各因素对综合指标  $S$  的影响程度， $R$  越大则对  $S$  的影响越大，可见，在整个释药过程中，各因素对药物释放度的影响大小顺序为：制法 > HPMC > MCC > EC。最优处方和工艺的组合为  $A_3B_3C_2$ 。

## 2.7 优化后的片剂处方及制备

在 DP 缓释片剂的设计中，以累积释放度为评价指标，对影响药物释放的各种处方因素和工艺因素进行了较为全面的考察，在此基础上，用正交试验对该处方进行了筛选，得到的最优处方为：DP 75 mg、HPMC 80 mg、EC 10 mg、MCC 5 mg、乳糖 28 mg、硬脂酸镁 2 mg。

分别按处方量称取已过 100 目筛 DP 原料药及辅料适量，过筛混匀 3 次。加入适量粘合剂制软材，过 24 目标准筛制粒，于 50℃ 干燥 1.0 h，过 24 目标准筛整粒；外加法加入相当于干颗粒总重 1.0% 的

硬脂酸镁并混合均匀；加乳糖调节平衡片重；用 8 mm 浅凹冲模于单冲压片机上压片，即得。

Table 2 Results and analysis of the orthogonal test

No.	A	B	C	D	t/min			S
					t <sub>20</sub>	t <sub>50</sub>	t <sub>80</sub>	
1	1	1	1	1	1.4	3.9	8.4	0.95
2	1	2	2	2	1.4	4.5	11	0.63
3	1	3	3	3	1.5	4.5	9.2	0.73
4	2	1	2	3	1.8	5.4	11.4	0.25
5	2	2	3	1	1.4	4.6	10	0.7
6	2	3	1	2	1.4	3.2	8.3	1.08
7	3	1	3	2	1.4	4.4	10	0.73
8	3	2	1	3	1.8	5.5	11.6	0.22
9	3	3	2	1	1.6	5	11.7	0.39
K1	2.32	1.93	2.242	2.042				
K2	2.03	1.55	1.275	2.442				
K3	1.34	2.2	2.167	1.2				
k1	0.772	0.644	0.747	0.681				
k2	0.675	0.517	0.425	0.814				
k3	0.447	0.733	0.722	0.400				
R	0.325	0.216	0.322	0.414				

### 3 讨论

DP 缓释片遇水后，表面 HPMC 膨胀形成水化凝胶层，同时，表面药物释放。随后水分进一步向内部渗透，凝胶层逐渐增厚，从而达到阻滞药物向介质中扩散的目的。但随着膨胀的不断进行，HPMC 骨架中的孔隙越张越大，可能会降低其阻滞作用，因此，加入水不溶性缓释材料 EC 来减少高分子聚合物形成网孔的大小，以便在释药中期继续起到延缓药物释放的作用。在释药后期，由于片子内药物的释放造成浓度梯度的降低及扩散路径的延长，使片芯处的药物不易释放，此时，水溶性成分乳糖溶解产生的孔道起到了释药完全的作用。因此，凝胶骨架材料 HPMC、阻滞剂 EC、释放促进剂乳糖的合理应用，共同达到了 DP 缓释释药 12 h 的目的。

#### 参考文献：

- [1] Mendes GBB, Franco LM, Moreno RA, *et al.* Comparative bioavailability of two suspension formulations of potassium diclofenac in healthy male volunteers[J]. *Int J Pharm*, 1991,12(1):106-109.
- [2] Zong L, Wang B, Zhang N. Development of diclofenac potassium sustained-release tablets and exploration of release character[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2001, 32(3):206-209.
- [3] 刘昌孝. 缓释制剂的药物动力学原理及其评价[J]. *天津药学*, 1999, 11(2):1-3.

## Preparation of hydrogel matrix sustained release tablets containing potassium diclofenac

YU Da-hai , CHEN Da-wei , LI Shu-bin , YUAN Bo , WANG Tao

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

**Abstract : Objective** To prepare hydrogel matrix sustained release tablets containing potassium diclofenac with HPMC as the matrix material and EC as the retarder. **Methods** Formulation and process factors on the release of potassium diclofenac from the sustained release tablets were investigated, and the optimum formulation was produced by the orthogonal test. **Results** The optimum formulation were able to meet the standard. **Conclusions** The preparation mentioned above could realize the design aim.

**Key words** : pharmaceutics ; sustained release tablets; orthogonal test; diclofenac potassium; HPMC