

文章编号: (2007)04-0161-07

格列吡嗪缓释片的制备及体外释放度的考察

李琳, 翟国松, 张伟, 徐淑英, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 制备格列吡嗪缓释片, 并考察其体外释放度。方法 以 HPMC 为凝胶骨架材料制备缓释片, 采用正交设计对处方进行优化, 以 f_2 因子法考察受试处方与参比处方释放曲线的相似度, 并考察压片压力、释放介质 pH 值、浆转速等因素对释放的影响。结果 采用 HPMC K4M 和 HPMC K100LV 为基本骨架材料制得缓释片, 药物释放符合 Higuchi 模型。介质 pH 值、压片压力、浆转速对药物释放影响较小。结论 作者研制的格列吡嗪缓释片处方合理, 体外释放符合缓释制剂要求。

关键词: 药剂学; 缓释片; 羟丙甲纤维素; 格列吡嗪; 释放度

中图分类号: R943 **文献标志码:** A

格列吡嗪(glipizide) 是第二代磺脲类口服降糖药, 是目前临床上用于治疗非胰岛素依赖型(2型)糖尿病较为有效的常用药物。该药剂量小、吸收快、疗效好, 但是药物半衰期较短, 格列吡嗪普通制剂日服次数较多(3、4次, 餐前服用), 给长期用药带来不便; 而且普通制剂血药浓度波动较大的缺点还可能导致在高血药浓度时病人出现低血糖等不良反应^[1-2]。将其制成缓释片可以减少给药次数, 使血药浓度平稳, 提高患者的顺应性。目前国内外报道的格列吡嗪缓控释剂型主要有渗透泵控释片、缓释片、控释微球等^[1,3]。作者采用高分子材料羟丙基甲基纤维素(HPMC)为主要缓释材料制备亲水凝胶骨架片, 并对其体外释放的影响因素进行考察。

1 仪器与试药

SPEKOL1200 紫外分光光度计(德国 JENA 公司), ZRS-8G 型药物溶出测定仪(天津大学无线电厂), ZDY 型单冲压片机(上海制药机修三厂), 78X-II 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

格列吡嗪(天津中央药业, 批号 050504, 含量 99.8%), 羟丙基甲基纤维素(HPMC, Methocel K4M、K15M、K100M, 上海卡乐康包衣技术有限公司), 乳糖(上海运宏化工有限公司), 硬脂酸镁(上海药用辅料厂), 格列吡嗪缓释片(嗪苏, 扬子江药业集团有限公司, 批号 06041201)

2 方法与结果

2.1 格列吡嗪缓释片的制备

采用粉末直接压片的方法制备格列吡嗪缓释片。将 HPMC、乳糖和硬脂酸镁混合均匀后再与格列吡嗪混合, 由于主药含量较少, 混合时采用等量递加法, 混合均匀后过 150 μm 筛。压片压力 4.9×10^5 Pa, 冲直径为 6 mm。

收稿日期: 2007-01-27

作者简介: 李琳(1981-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士研究生, E-mail: linlin0802@gmail.com; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 博士, 主要从事生物药剂学与新剂型研究的研究, Tel. 024-23986320, E-mail hezhonggui@gmail.com。

2.2 释放度方法的建立

2.2.1 标准曲线的制备

精密称取干燥至恒质量的格列吡嗪对照品 20 mg,置 50 mL 量瓶中,加甲醇定容,制成 400 mg·L⁻¹ 的储备液。精密吸取储备液 0.25、0.50、1.00、2.50、5.00、10.00 mL 于 100 mL 量瓶中,用 pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液稀释至刻度,在 274 nm 处测吸光度 A 。将 A 值对质量浓度 ρ 进行线性回归,得回归方程: $A = 0.0223\rho + 0.0075$, 线性范围 1~30 mg·L⁻¹, $r = 0.9998$ 。

2.2.2 释放度的测定

参照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录溶出度测定第三法有关规定,以 pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液 250 mL 为释放介质,转速 75 r·min⁻¹,温度 37℃。于规定时间点取样 5 mL,同时补等量介质,样品经 0.8 μm 微孔滤膜过滤(释放介质 pH 值对释放行为的影响实验采用 0.22 μm 微孔滤膜),于 274 nm 下测定吸光度 A 值,计算累计释放百分率。

2.3 释放数据的统计分析

实验中释放数据的相似性评价方法采用 FDA 推荐的相似因子 (f_2) 法^[4]。该法是一种距离系数法,基于各点间释放度差异大小而进行计算。相似因子法计算的基本假设是实验制剂与对照制剂的累积释放度的差的平方和最小。区分因子 $f_1 = 100 \times |R_t - T_t| / T_t$, 相似因子 $f_2 = 50 \times \lg\{1 + 100 \times [1 + (1/n) \sum (R_t - T_t)^2] - 0.5\}$, 其中 R_t 和 T_t 分别为的参比制剂和实验制剂在 t 时刻的累积释放百分率。 f_1 值越趋近于 0, f_2 值越趋近于 100, 曲线的相似性越好。一般 f_1 值小于 15, f_2 值大于 50, 就可以判断参比制剂和实验制剂释放行为相似。

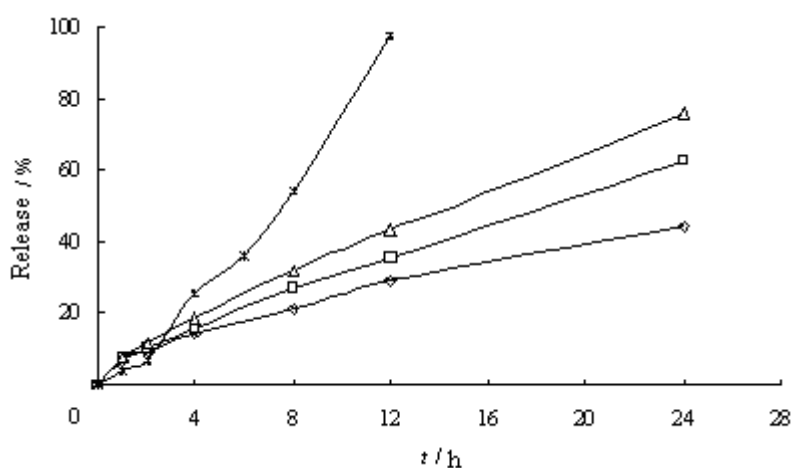
2.4 处方的筛选及体外释药行为

2.4.1 处方筛选

格列吡嗪为难溶性药物,所以作者实验选择不同黏度的 HPMC 为骨架材料,设计了 4 个处方,考察不同黏度的 HPMC 对药物释放的影响。处方见表 1,释放结果见图 1。

Table 1 Formulations of glipizide tablets

Formulation (F)	mg					
	Glipizide	Lactose	HPMC K100M	HPMC K15M	HPMC K4M	HPMC K100LV
F1	5	50	50	-	-	-
F2	5	50	-	50	-	-
F3	5	50	-	-	50	-
F4	5	50	-	-	-	50



×—HPMC K100LV; —HPMC K4M; —HPMC K15M; —HPMC K100M

Fig.1 Release profiles of glipizide sustained-release formulations with increasing HPMC viscosity ($n=6$)

结果表明, 4个处方的前期释放差异不大, 黏度大的 HPMC K100M、HPMC K15M 后期释放不完全, 而黏度小的 HPMC K100LV 可以使药物后期释放加快。因此选择 HPMC K4M 和 HPMC K100LV 作为难溶性药物格列吡嗪的主要缓释骨架材料。

以 HPMC K4M、HPMC K100LV 和乳糖的用量作为 3 因素, 各取 3 水平, 照 $L_9(3^4)$ 正交设计表设计实验。以 f_2 因子作为指标, 评价自制处方与对照制剂秦苏的相似性。正交实验设计实验结果见表 2。

Table 2 Results of orthogonal design

Formulation	A			B		C		f_2
	m (lactose) /mg	m (HPMC K4M) /mg	m (HPMC K100LV) /mg	m (HPMC K4M) /mg	m (HPMC K100LV) /mg	m (HPMC K15M) /mg	m (HPMC K100M) /mg	
F5	40	45	15	45	15	45	15	34
F6	40	40	10	40	10	40	10	43
F7	40	35	5	35	5	35	5	25
F8	50	45	10	45	10	45	10	35
F9	50	40	5	40	5	40	5	23
F10	50	35	15	35	15	35	15	82
F11	60	45	5	45	5	45	5	21
F12	60	40	15	40	15	40	15	54
F13	60	35	10	35	10	35	10	39
k_1	34.0	30.0	56.7	30.0	56.7	30.0	56.7	
k_2	46.7	40.0	39.0	40.0	39.0	40.0	39.0	
k_3	38.0	48.7	23.0	48.7	23.0	48.7	23.0	
Δk	12.7	18.7	33.7	18.7	33.7	18.7	33.7	

采用直观分析法对实验结果进行分析, 由表 2 可见, 3 个因素的影响因素依次为 $C>B>A$, 优化处方为: 乳糖 50 mg、HPMC K4M 35 mg、HPMC K100LV 15 mg。

2.4.2 优化处方的验证

本实验采用区分因子 f_1 和相似因子 f_2 来评价优化处方与对照凝胶骨架制剂 (秦苏) 体外释放行

为的相似程度。处方 10 与对照片嗪苏的平均溶出度的 f_1 值为 5.05, f_2 值为 79.56, 表明两者释药性能无差别。

2.4.3 压片压力对释放行为的影响

制备硬度分别为 3.9×10^5 、 4.9×10^5 、 5.9×10^5 Pa 的缓释片, 考察压片压力对释放度的影响。结果见图 2。

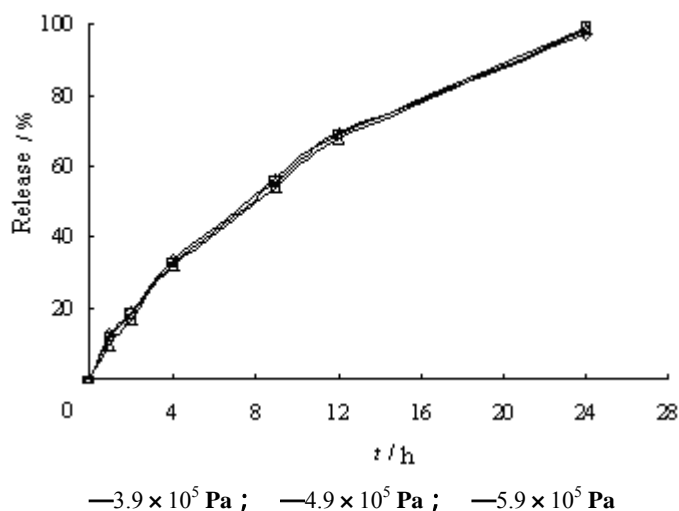


Fig.2 Release profiles of optimized glipizide sustained release formulations (F10) with different hardness of tablets ($n=6$)

3 种压力下制得的缓释片采用 f_2 法进行两两比较, f_1 值均小于 4.5, f_2 值均大于 82, 表明压片压力对释放影响不大。

2.4.4 释放介质 pH 值对释放行为的影响

选取 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸、pH 值为 6.8 的磷酸盐缓冲液和 pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液作为释放介质, 考察介质 pH 值对缓释片释放度的影响。结果见图 3。

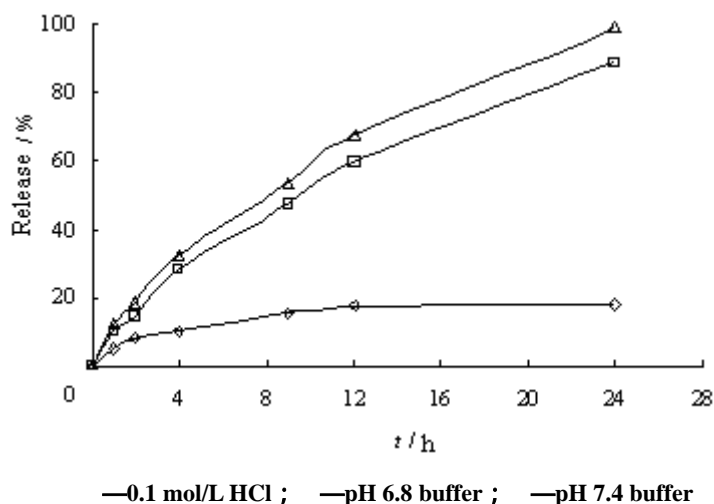


Fig.3 Release profiles of optimized glipizide sustained release formulations (F10) in different mediums ($n=6$)

2.4.5 浆转速对释放行为的影响

在其他条件不变, 浆转速为 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的条件下分别进行释放度考察, 结果见图 4。

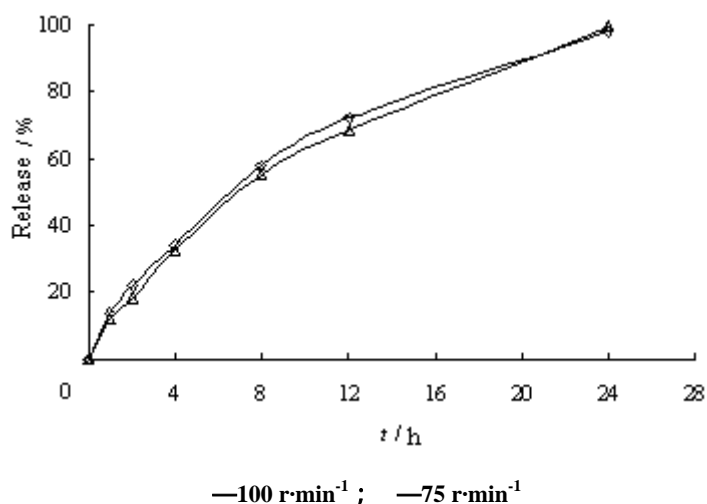


Fig.4. Release profiles of optimized glipizide sustained release formulations (F10) in different rotating rates ($n=6$)

2.5 释药动力学方程拟合

以 pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液为释放介质，转速为 $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的释放条件下得到的优化处方的释放数据分别进行零级动力学、一级动力学、Higuchi 方程和 Ritger-Peppas 方程拟合。结果见表 3。

Table 3 The release kinetics equations of glipizide sustained-release tablets

Model	Equations	r
Zero order	$M_t = 3.7598t + 14.309$	0.9842
First order	$\ln(100-M_t) = -0.181t + 5.0099$	0.9610
Higuchi	$M_t = 22.656t^{1/2} - 12.688$	0.9986
Ritger-Peppas	$\ln M_t = 0.6636 \ln t + 2.5109$	0.9979

结果表明，药物释放最符合 Higuchi 方程。根据 Peppas 方程，对于圆柱形制剂，时间 t 的指数 n 可用来描述释药机理。当 $0.45 < n < 0.89$ 时，药物释放机制为非 Fick 扩散（药物和骨架溶蚀协同作用）；当 $n < 0.45$ 时，为 Fick 扩散；当 $n > 0.89$ 时，为骨架溶蚀。本试验方程拟合的 n 值为 0.65，说明药物释放是药物扩散和骨架溶蚀共同作用。

3 讨论

3.1 骨架材料的选择

格列吡嗪为难溶性药物，释放受 HPMC 黏度影响较显著^[5]。随着 HPMC 黏度的增加，格列吡嗪的释放速率逐渐降低。高黏度的 HPMC，其内在吸水性强，水化速度快，凝胶层形成也较快，而且凝胶层坚固，溶蚀慢，药物释放速率小^[6]。加入低黏度的 HPMC 可以降低所形成的凝胶层，使聚合物在一定程度上发生解聚。作者在处方 3 的基础上用低黏度的 HPMC K100LV 取代部分 HPMC K4M 的量，制成混合骨架材料，取得了良好的缓释效果。

3.2 压片压力

压片的压力会改变片剂的硬度，压力越大骨架片的致密度越大，使骨架的孔隙率和孔径减小，

从而使释放减慢^[7]。从实验的结果来看,当压力到达 3.9×10^5 Pa 时,缓释片的密度、孔隙率和孔径都趋于稳定,压力在 $3.9 \times 10^5 \sim 5.9 \times 10^5$ Pa 内凝胶骨架的水化和膨胀不会因为压力增加而改变,因而释放曲线没有明显区别。

3.3 释放介质

格列吡嗪是弱酸性药物 ($pK_a = 5.9$),在水中或酸性环境下几乎不溶,在磷酸盐缓冲液、碱性溶液和甲醇中有一定溶解度^[8]。如图4所示格列吡嗪在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸释放介质中的释放速率明显低于在碱性释放介质中的释放速率。经过观察,在酸性条件下骨架片的膨胀与溶蚀情况与碱性释放介质条件相似,释放速率的减慢主要是由格列吡嗪本身的溶解度特性导致,而且在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸的释放介质下并没有达到实验要求的漏槽条件,与文献报道一致^[1-3]。考虑到格列吡嗪在 pH 值为 7.4 的释放介质中溶解度最大,而且可以满足漏槽条件,作者试验选择 pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液作为释放介质。

3.4 浆转速

浆的转速通常会对以扩散机制为主的释药机制产生影响,例如水溶性药物^[9]。难溶性药物的释放机制通常是扩散与骨架溶蚀相结合,当骨架片所形成的凝胶结构比较薄弱时,增加转速会促进聚合物从基质的边缘分离增加凝胶层的溶蚀,从而增加难溶性药物的释放。试验结果表明,转速在 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,药物的释放速率整体上比 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 时稍快。对2种条件下的溶出数据用 f_1 和 f_2 因子进行比较, f_1 值为 5.91, f_2 值为 75.51,由于试验的处方能够形成比较坚固的凝胶层,因而增加转速对药物的释放没有显著的影响。

参考文献:

- [1] 江田民,谭丰苹,杜佳丽,等. 格列吡嗪控释微球的制备及体外释药性质[J]. 清华大学学报(自然科学版), 2004, 44(6): 732-735.
- [2] 甘勇,周新腾,胡建平,等. 格列吡嗪双层渗透泵控释片的制备及体外释放度考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 119(13): 157-160.
- [3] JAMZAD S, FASSIHI R. Development of a controlled release low dose class drug-glipizide [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2006, 312: 24-32.
- [4] 刘清飞,罗国安,王义明. 缓控释制剂释放度相似性评价方法的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(15): 1121-1124.
- [5] 柳晨,王晓黎,陈御石,等. 阿司匹林HPMC骨架片释放因素研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(10): 674-677.
- [6] 龚炜,赵磊磊,朱盛山. 辅料性质对缓控释制剂体外释药特性的影响[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(18): 1370-1373.
- [7] 宗莉,陈伶俐,张勇. 尼群地平缓释片的研制及体外释药因素分析[J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(6): 503-507.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 596-597.
- [9] 李颖,王佳苗,南宁,等. 马来酸曲美布汀缓释片体外释药影响因素的考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(8): 488-491.

Study on preparation and release of glipizide sustained-release tablets *in vitro*

LI Lin, ZHAI Guo-song, ZHANG Wei, HE Zhong-gui

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

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

Methods The tablets were prepared with HPMC as matrix material and optimized by orthogonal test. The similarity factors (f_2) were used to calculate similarity of release profiles of test and reference tablets. The effect of hardness of tablets, pH of release medium and the speed of paddle on the release profile was investigated. **Results** The sustained-release tablets were prepared with HPMC K4M and HPMC K100LV as basic matrix material. The release pattern of glipizide was properly described by Higuchi equation. The release rate was slightly affected by pH value, the hardness of the tablets and the speed of paddle.

Conclusions The selected formulation of glipizide sustained-release tablets is reasonable and the drug release *in vitro* confirms the requirements of the sustained-release formulation.

Key words: pharmaceuticals; sustained-release tablets; HPMC; glipizide; release rate

(本篇责任编辑：赵桂芝)