

辛伐他汀缓释片制备及体外释放研究

石雷^{1,2}, 钱俊青^{1*} (1.浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2.台州职业技术学院, 浙江 台州 318000)

摘要: 目的 制备辛伐他汀凝胶骨架缓释片, 对影响药物释放的因素进行考查。方法 采用紫外分光光度法测定其体外释放度, 应用湿法制粒压片法制备缓释片, 以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为骨架材料, 考察了 HPMC 规格、用量及其它辅料对药物释放的影响, 并进行了正交实验优化及处方和制备方法的验证。结果 辛伐他汀缓释片的体外释放受 HPMC 规格、HPMC 用量、粘合剂种类的影响, 选择 HPMC(K15M)为骨架材料, 其与主药质量比为 1.5 : 1, 所制缓释片能持续释药 12 h, 批间重现性良好。结论 该制剂处方合理, 制备方法可行, 具有良好的缓释效果。

关键词: 辛伐他汀; 凝胶骨架缓释片; 羟丙基甲基纤维素; 释放度

中图分类号: R943.41; R943.3 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2011)11-1013-05

Preparation and Study on Release Rate in Vitro for Sustained-release Tablets of Simvastatin

SHI Lei^{1,2}, QIAN Junqing^{1*} (1.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.Taizhou Vocational & Technical College, Taizhou 318000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare gel matrix sustained-release tablets of simvastatin and examine the factors affecting drug release rates. **METHODS** Assay the release rates in vitro by UV spectrophotometry, prepare the sustained-release tablets by wet granulation squash method with hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as matrix material, examine the impact on the release rates with the specification and quantity of HPMC and other excipients, optimize the formulation with orthogonal test method and validate the preparation method. **RESULTS** The specification and quantity of HPMC and the kind of adhesive can impact on the release rates in vitro. When the proportion of HPMC (K15M) as matrix material to simvastatin is 1.5 : 1, the release of the sustained-release tablets can stably last 12 hours, and the release rates in batches have good reproducibility. **CONCLUSION** The formulation is appropriate, the preparation method is feasible, and the sustained-release tablets has good and stable release rate.

KEY WORDS: simvastatin; gel matrix sustained-release tablets; hydroxypropyl methyl cellulose; release rate

辛伐他汀(Simvastatin)是临床广为使用的一线调脂药物, 通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶

作者简介: 石雷, 男, 硕士, 讲师 Tel: (0576)88665194
Tel: (0571)88320217 E-mail: qjq@zjut.edu.cn

E-mail: sl_1026@126.com

*通信作者: 钱俊青, 男, 博导, 教授

A(HMG-C_oA)还原酶的活性,使肝脏合成的胆固醇(TC)减少,进而降低血浆中低密度脂蛋白(LDL)及三酰甘油(TG)水平^[1]。辛伐他汀难溶于水,生物利用度低,临床使用剂型主要为普通片,现有剂型起效快但维持药效时间短,血药浓度起伏大。

亲水凝胶骨架缓释片是缓释制剂研究的热点之一,其骨架材料为亲水性的高分子材料,口服后遇水形成凝胶屏障控制药物释放,该类片剂具有制备方法简单、药物释放完全、生物利用度高等优点^[2]。羟丙基甲基纤维素(HPMC)为甲氧基和羟丙基取代的纤维素醚类衍生物,高黏度 HPMC 具有明显的阻滞释药性能,为常用的缓释片剂的骨架材料^[3]。

血脂调节需要长期给药,为获得作用持久、疗效稳定、毒副作用小的理想制剂,笔者以 HPMC 为骨架材料,研制辛伐他汀亲水凝胶骨架缓释片,并对缓释片进行处方筛选及体外释放度考察。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

AR2140 电子天平(美国 OHAUS 公司), SP-2500 型双光束紫外可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司), TDB-115T 单冲压片机(上海力超电机有限公司), RC-8D 溶出度测试仪(天津市光学仪器厂)。

1.2 试剂

辛伐他汀(浙江海正药业股份有限公司,批号: B2080532,纯度: 98.2%),辛伐他汀对照品(中国药品生物制品检定所,批号: 200502,纯度: 100.0%); HPMC(上海昌为医药辅料技术有限公司,型号: K4M、K15M、K100M),乳糖、聚维酮(PVP,型号: K30)、微晶纤维素(MCC)、乙基纤维素(EC)均为药用辅料;其它为分析纯试剂;辛伐他汀亲水凝胶骨架缓释片(自制,规格: 每片 20 mg,批号: 20100525),辛伐他汀片(浙江京新药业股份有限公司,规格: 每片 10 mg,批号 0811031)。

2 方法与结果

2.1 辛伐他汀缓释片制备方法^[4]

将辛伐他汀和 HPMC、乳糖、MCC、硬脂酸镁等辅料分别粉碎过 80 目筛。取处方量辛伐他汀、HPMC、填充剂、十二烷基硫酸钠(SDS),混匀,加适量粘合剂采用搅拌方法制软材,颗粒机中过 14 目筛挤压制湿颗粒,40 °C~50 °C 干燥,过 12 目筛整粒。制得干燥颗粒加硬脂酸镁、微粉

硅胶,混匀,单冲压片机压片,制成每片含辛伐他汀 20 mg 的缓释片,硬度保持在 40 N 左右。

2.2 释放度测定方法

2.2.1 吸收波长选择 取辛伐他汀对照品适量,加 pH 7.0 磷酸盐缓冲溶液溶解,制成每 1 mL 约含 10 μg 的溶液;取处方比例的辅料同法制成空白对照溶液,按紫外分光光度法,在 200~400 nm 波长范围扫描。结果表明,辛伐他汀在磷酸盐缓冲溶液中于 238 nm 波长处有最大吸收,而辅料在扫描波长范围内对检测无干扰。

2.2.2 标准曲线绘制 精密称取辛伐他汀对照品 10.0 mg,置于 100 mL 量瓶中,加适量 pH 7.0 磷酸盐缓冲溶液溶解,稀释定容。从上述溶液中精密量取 1, 2, 4, 6, 8, 10 mL 分别置于 50 mL 容量瓶中,加缓冲溶液稀释定容,在 238 nm 波长处测定吸收度。以吸光度(A)对质量浓度(C)作线性回归,得方程: $A=0.0446C-0.0368$, $r=0.9999$,结果表明辛伐他汀在 2~20 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好。

2.2.3 回收率实验 精密称取辛伐他汀适量,加 pH 7.0 磷酸盐缓冲溶液配制成 5, 10, 15 μg·mL⁻¹ 的药物溶液各 3 份,按处方比例加入各种辅料,测定 238 nm 波长处吸收度,计算回收率,平均回收率为 100.1%,RSD 为 0.8%。结果表明本方法可以作为体外释放度测定的定量方法。

2.2.4 释放度测定方法 取所制备缓释片,采用中国药典 2010 年版二部附录 XC 第一法操作,以 pH 7.0 磷酸盐缓冲溶液 900 mL 为释放介质,转速 100 r·min⁻¹,温度 36.5 °C~37.5 °C,分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 6 mL(及时补加等量同温度释放介质),用 0.8 μm 微孔滤膜过滤,滤液于 238 nm 波长处测定其吸收度,计算药物不同时间的累积释放度(Q%)。

2.3 辛伐他汀缓释片处方考察

处方初定如下:辛伐他汀 20 mg, HPMC 35 mg,乳糖 60 mg, SDS 3 mg,硬脂酸镁与微粉硅胶均为 1%,10%PVP 乙醇溶液适量。改变处方成分及质量,根据“2.1”项下方法制备缓释片,对不同因素进行考察。

2.3.1 HPMC 黏度考察 选用三种黏度规格的 HPMC(K4M, K15M, K100M),制得缓释片,考察 HPMC 黏度对药物释放的影响,结果见图 1。

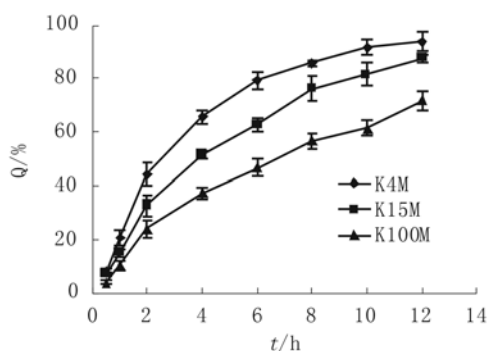


图 1 HPMC 黏度对药物释放影响

Fig 1 Effect on drug release rate with different viscosity of HPMC

由结果可见, 随着 HPMC 黏度增大, 释药速率逐渐减小。HPMC 具有不同的型号规格, 根据其水化速率大小, 实验中选择了水化速率最大的 K 型, 水化速率越大越容易形成凝胶层从而较好的控制药物释放。HPMC 的黏度越大, 则水化速度越快、凝胶层黏度越大、溶蚀越慢、药物释放速率越慢。

2.3.2 HPMC 用量考察 确定 HPMC(K15M)为骨架材料, 选用不同用量, 使其与主药质量比分别为 0.75 : 1、1.5 : 1、2.25 : 1, 制得缓释片, 考察 HPMC 用量对药物释放的影响, 结果见图 2。

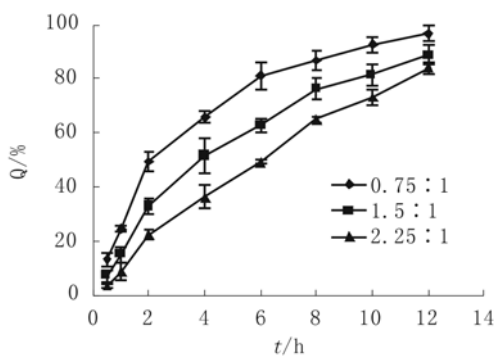


图 2 HPMC 用量对药物释放影响

Fig 2 Effect on drug release rate with different quantity of HPMC

由结果可见, 随着 HPMC 用量增大, 凝胶层增厚, 释药速率逐渐减小。HPMC 在片剂中的含量对其释放速率起着重要的作用, 用量增加, 凝胶层厚度增大, 骨架溶蚀变慢, 药物释放也变慢。

2.3.3 填充剂种类考察 选用淀粉、MCC 和乳糖三种填充剂, 制得缓释片, 考察填充剂种类对药物释放的影响, 结果见图 3。

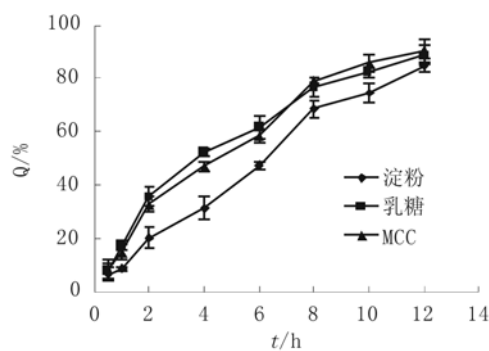


图 3 填充剂种类对药物释放影响

Fig 3 Effect on drug release rate with different filler

由结果可见, 填充剂种类对释药速率有一定影响, 主要在于其溶解性能和粘性对药物释放存在一定程度的影响^[5]。淀粉粘性较大, 药物释放较慢, 且颗粒流动性不好。乳糖能 1 : 5 溶解于水中, 因此在接触介质后迅速溶解并在片剂表面留下孔道, 有利于药物的扩散。MCC 不溶于水但有一定的崩解作用, 可吸水膨胀增大片剂体积, 使释药加快。

乳糖为填充剂制得片剂外观较为美观, MCC 流动性和可压性较好, 参考相关文献做法^[6], 选择乳糖和 MCC 混合(质量比 2 : 1)作为填充剂。

2.3.4 填充剂用量考察 选用不同填充剂用量, 使其与主药质量比分别为 1.5 : 1、2.5 : 1、3.5 : 1, 制得缓释片, 考察填充剂用量对药物释放的影响, 结果见图 4。

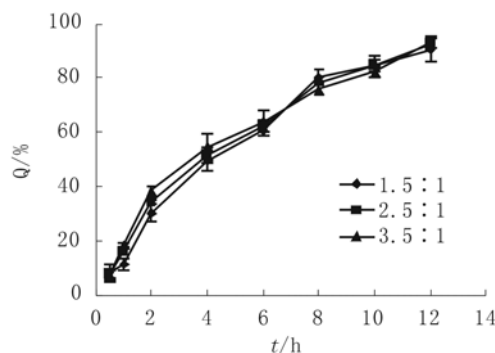


图 4 填充剂用量对药物释放影响

Fig 4 Effect on drug release rate with different quantity of filler

由结果可见, 填充剂的用量对药物的释放影响不大, 但考虑到药物的片重, 选择填充剂与主药质量比为 2.5 : 1。

2.3.5 粘合剂种类考察 选用 85%乙醇溶液、

10%EC 乙醇溶液、10%PVP 乙醇溶液三种粘合剂，制得缓释片，考察粘合剂种类对药物释放的影响，结果见图 5。

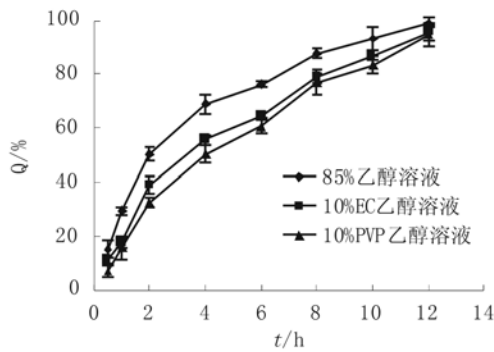


图 5 粘合剂种类对药物释放影响

Fig 5 Effect on drug release rate with different adhesive

由结果可见，粘合剂种类对药物释放有着一定的影响。10%PVP 乙醇溶液做粘合剂时对药物释放有一定的阻滞效果。

2.4 处方的正交实验优化

根据单因素实验考查结果，确定了影响辛伐他汀缓释片释药行为的主要因素为 HPMC 黏度、HPMC 用量、粘合剂种类 3 个因素，各取 3 水平，根据 $L_9(3^4)$ 正交表确定处方，按制备方法制成缓释片，测定不同时间的累积释放度。正交实验具体因素与水平见表 1。

表 1 因素水平表

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	HPMC 黏度(A)	HPMC 与主药质量比(B)	粘合剂种类(C)
1	K4M	0.75 : 1	85%乙醇溶液
2	K15M	1.5 : 1	10%EC 乙醇溶液
3	K100M	2.25 : 1	10%PVP 乙醇溶液

分别以 2, 6, 10 h 的累积释放度为指标进行综合评分，评价公式为^[7]: $L = |Q_2 - 30\%| \times 100 + |Q_6 - 60\%| \times 100 + |Q_{10} - 85\%| \times 100$ 。以评分最低组合为最优，表明其与所定释放度标准最接近，正交实验结果见表 2。

由结果可见，各因素的影响程度依次为 HPMC 用量 > HPMC 黏度 > 粘合剂种类，各因素最佳组合为 $A_2B_2C_3$ ，即处方中 HPMC 型号为 K15M，与主药质量比为 1.5 : 1(即 30 mg)，粘合剂为 10%PVP 乙醇溶液。

2.5 处方、制备方法的验证

按照优化的处方及制备方法制成缓释片三

表 2 正交实验结果

Tab 2 Results of the orthogonal test

编号	因素			$Q_2/\%$	$Q_6/\%$	$Q_{10}/\%$	L
	A	B	C				
1	1	1	1	54.3	83.5	96.7	59.5
2	1	2	2	41.6	71.0	87.6	25.3
3	1	3	3	37.4	61.2	74.4	19.2
4	2	1	2	41.5	69.5	88.1	24.1
5	2	2	3	39.8	64.2	83.2	15.8
6	2	3	1	32.3	55.2	73.9	18.2
7	3	1	3	42.7	66.2	91.7	25.6
8	3	2	1	36.5	57.9	76.5	17.2
9	3	3	2	18.3	42.9	65.5	48.2
I_j	34.6	36.4	31.6				
II_j	19.4	19.4	32.6				
III_j	30.4	28.6	20.2				
R_j	15.2	17.0	12.4				

批，对方与制备方法进行验证性考查，结果见图 6，采用相似因子法 f_2 判断不同批次缓释片体外释放行为的相似程度，下式中 n 为取样次数， R_t 与 T_t 分别表示两个不同批次第 t 时间点的累积释放度。

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

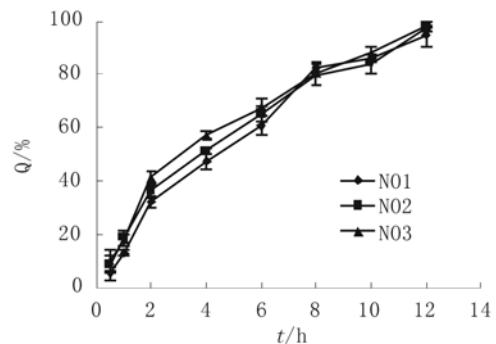


图 6 重现性考察

Fig 6 Reproducibility in three batches of simvastatin tablets

三个批次间 f_2 值分别为 69.3.1、59.5、72.5，通常认为， $50 \leq f_2 \leq 100$ 则表示两条释放曲线是相似的，实验结果表明该处方与制备方法重现性良好，处方与制备方法可行。

2.6 缓释片与普通片体外释放对比

取自制辛伐他汀缓释片和市售辛伐他汀普通片，采用 2.2.4 项下测定方法，普通片在 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 取样，求算药物的累积释放度，对其释放情况进行对比。自制辛伐他汀缓释片和市售辛伐他汀普通片的药物体外释放结果见图 7。

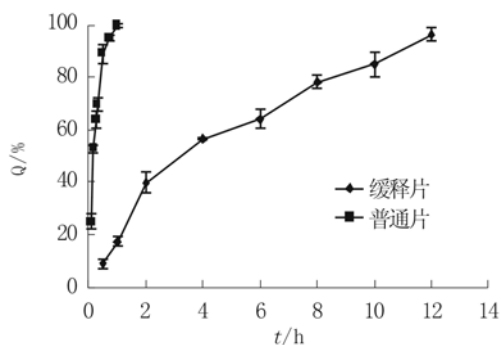


图7 普通片与缓释片释放对比

Fig 7 Comparison of release rate of sustained-release tablets with regular tablets

由结果可见, 市售辛伐他汀普通片在 30 min 平均累积释放度即达到 85% 以上, 1 h 基本释放完全, 而所制得缓释片在 10 h 其释放度才达到 80% 以上, 12 h 达到 96.5%。表明所制得辛伐他汀亲水凝胶骨架缓释片具有较好的缓释效果。

3 讨论

3.1 释放介质的选择

释放介质选择的一个重要标准是漏槽条件, 即药物在释放介质中的浓度远小于其饱和浓度^[8]。辛伐他汀脂溶性, 为真实的模拟胃肠道环境, 本文中 choice pH 7.0 磷酸盐缓冲溶液(内含 0.5% SDS)为辛伐他汀缓释片体外释放度测定的释放介质。

3.2 释放机制

骨架片中药物的释放机制可通过 Ritger-Peppas 模型来描述, 公式为: $M_t/M_\infty = Kt^n$, 公式中 M_t 为 t 时刻药物的释放量, M_∞ 为最大药物释放量, n 为药物释放机制的特征参数, 该参数与制剂的骨架形状相关^[9]。对于圆柱形制剂(如本文中的片剂), 当 $n \leq 0.45$ 时, 药物释放机制为 Fick 扩散; 当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 药物释放机制为非 Fick 扩散(即药物扩散和骨架溶蚀协同作用); 当 $n \geq 0.89$ 时, 药物释放机制为骨架溶蚀。对制备的辛伐他汀缓释片采用 Ritger-Peppas 方程进行拟合, 得到模型方程为: $M_t/M_\infty = 3.4818t^{0.7261}$, $r = 0.9822$ 。

由结果可见, 式中 n 为 0.7261, 在 0.45~0.89 之间, 可见释药过程是药物扩散和骨架溶蚀共同

作用的结果, 开始时水分润湿水化缓释片的骨架材料 HPMC, 表层药物释放较快, 随着凝胶层的形成, 水化速度变慢, 同时药物不断溶解并扩散渗透通过凝胶层; 实验进行到 10 h 以后, HPMC 凝胶扩散在释放介质中, 片剂不能保存完整形状, 骨架阻滞作用逐渐消失, 药物释放逐渐完全。

所确定的辛伐他汀缓释片体外释放度测定方法简便可行, 为处方优化提供了较好的评价方法。自制辛伐他汀缓释片批次间释放差异小, 工艺重现性良好, 达到了预期的缓释效果, 能持续释药 12 h, 释放情况优于普通片。所制缓释片释药过程为药物扩散和骨架溶蚀的协同作用过程。所确定辛伐他汀缓释片处方较为合理, 制备方法简便可行, 能为辛伐他汀的临床应用提供更多的选择。

REFERENCES

- [1] Blumenthal R S. Statins: effective antiatherosclerotic therapy[J]. Am Heart J, 2000, 139(4): 577-583.
- [2] LI L R, ZHU J B. Advances in oral solid controlled-release drug delivery systems[J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2006, 37(1): 14-17.
- [3] CHEN H Y, WANG J H, XU S R, et al. Application of cellulose ethers in the medical subsidiary substances of sustained preparations[J]. Materials Review(材料导报), 2005, 19(7): 48-50, 60.
- [4] LU Y D, SU B, BAI J M. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of lovastatin sustained-release tablets [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2006, 37(5): 329-331, 342.
- [5] CHEN K. Studies on sustained-release and controlled-release tablets of insoluble lovastatin[D]. Shenyang: Shenyang Pharm Univ, 2005.
- [6] LIU Y L, JIANG R G, LIU X H, et al. Investigation of preparation and release *in vitro* of double-layer sustained-release lovastatin and niacin tablets[J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2004, 21(3): 181-184.
- [7] GUO Y Z, ZHANG D W, HUANG Z, et al. Formula and preparation technology of gel matrix sustained release tablet of nicotinic acid[J]. J China Pharm(中国药房), 2009, 20(1): 45-47.
- [8] SUN Y L, HU R F, HAN L L, et al. Determination of in vitro release of simvastatin osmotic pump controlled release tablets by ultraviolet spectrophotometry[J]. J Anhui Tradit Chin Med Coll(安徽中医学院学报), 2007, 26(4): 39-41.
- [9] YANG C G. Studies on extended-release tablets of niacin and lovastatin compound[D]. Tianjin: Tianjin Univ, 2005.

收稿日期: 2011-04-01