

吲哚美辛缓释片制备工艺及体外溶出特性的研究

赵瑞芝 王中彦¹ 胡良才¹ (广州 510120 广州中医药大学第二临床医学院;¹ 沈阳 110015 沈阳药科大学物理化学教研室)

摘要 目的:采用新型骨架材料甲壳胺制备吲哚美辛缓释片。方法:单因素考察法考察工艺因素如压力及甲壳胺粒度对缓释作用的影响,利用正交设计优化处方。结果:甲壳胺粒度小于 $154\mu\text{m}$ 时,抗张强度在 $(4.0 \pm 10.0)\text{kg}$ 范围内,对甲壳胺缓释作用无明显影响,当抗张强度大于 13kg 时,药物释放明显减慢,优化后的处方可达到美国药典 XXII 版对缓释制剂体外溶出的要求。结论:该片剂处方合理,制备工艺简单易行,适合工业化大生产。

关键词 吲哚美辛;缓释片剂;甲壳胺

The study of preparation and in vitro release properties of sustained release tablets of indomethacin

Zhao Ruizhi(Zhao RZ), Wang Zhongyan(Wang ZY), Hu Liangcai(Hu LC) (The Center Laboratory, Traditional Chinese Medicine of Guangdong Hospital of Province, Guangzhou 510120)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Preparation of sustained release tablet of indomethacin using chitosan as matrix. **METHOD:** Using single factor method to study the effect of particle size of chitosan and hardness of tablet on drug release profile, using orthogonal design method to optimize the prescription. **RESULTS:** The hardness of tablet and particle size of chitosan have very weak effect on drug release profile. The release of optimized prescription accords with the pharmacopoeia of american XXII. **CONCLUSION:** The prescription is in reason and the preparation is easy, it is suitable for manufacturing industries. **KEY WORDS** indomethacin, sustained-release tablet, chitosan

吲哚美辛为非甾体抗炎药,自 80 年代末期合成并应用于临床。由于在治疗风湿病方面的突出效果,已成为应用非常普遍的药物。然而,可靠的证据表明,使用吲哚美辛可引起症状明显的出血性溃疡。据文献报道^[1],大约有 20% 的病人因为副作用严重而中断治疗,严重影响了药效的发挥。本文利用天然高分子材料甲壳胺为辅料,制备了吲哚美辛缓释片,可减少其在胃内的释放并减少服药次数,从而减少其副作用,使其更好的服务于临床。

1 仪器与药品

甲壳胺(自制);吲哚美辛、淀粉(中国药典品),所有试剂均为分析纯。WFZ-D2 型可见紫外分光光度计(北京科学仪器厂);TDP 型单冲压片机(上海第一制药机械厂东海分厂);RC 药物溶出仪(天津医疗器械研究所)。

2 实验方法与结果

2.1 甲壳胺缓释片制备

精密称取吲哚美辛 0.85g,加乙醇 10ml,加热使溶解,同时称取淀粉,甲壳胺各适量,混匀后与药物乙醇液混合,挥干溶媒。加水湿法制粒,过 18 目筛,在 60°C 干燥 30min,加入润滑剂,混匀,压成 0.1g 片剂。

2.2 含量测定

2.2.1 波长选择 配制 1ml 含吲哚美辛约 $25\mu\text{g}$ 的吲哚美辛磷酸盐缓冲液($\text{pH}6.80$),进行紫外扫描,得最大吸收为 321nm 及 266nm,辅料对其吸收无干扰。因此,选择 321nm 为检测波长。

2.2.2 标准曲线绘制 准确称取吲哚美辛粉末 25mg,定容于 50ml 甲醇中(1),精密量取(1)液 5ml 置于 50ml 量瓶中,用 $\text{pH}6.80$ 磷酸盐缓冲液稀释至刻度。分别取稀释液 1.0,2.0,3.0,4.0 和 5.0ml 于 10ml 量瓶中,加入 $\text{pH}6.80$ 磷酸盐缓冲液定容,并以磷酸盐缓冲液为空白在 $(321 \pm 2)\text{nm}$ 处测定吲哚美辛溶液吸收度,以浓度 c 对吸收度 A 回归,得方程: $c = 0.04795 A + 8.86 \times 10^{-5}$ (1), $r = 0.9996$ 。

2.2.3 回收率试验 分别配制浓度为 $5.2 \times 10^{-3} \text{g/L}$, $1.56 \times 10^{-2} \text{g/L}$, $3.56 \times 10^{-2} \text{g/L}$ 的吡啶美辛磷酸盐缓冲液溶液,于 $(321 \pm 2) \text{nm}$ 处测定吸收度,按方程(1)计算 c ,计算回收率,结果分别为 102.2,101.1 和 99.5;RSD 分别为 0.94,0.99 和 0.15。

2.2.4 溶出度测定 采用浆法,片剂在 pH1~2 人工胃液中于 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 浸泡 2h 后转移至 pH6.80 磷酸盐缓冲液中(1000ml),转速 100r/min ,温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,每隔一定时间取液 5ml(同时补加同种介质 5ml),表 1 压力对药物释放结果的影响

抗张强度/kg	时间/h					
	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
4.0	16.8±3.0	20.2±3.1	25.0±2.1	29.8±1.8	34.0±4.5	36.9±1.2
6.0	11.5±1.9	14.0±2.0	19.9±1.5	25.8±2.7	31.5±1.8	33.0±1.4
8.0	9.9±1.4	13.0±0.6	18.2±1.7	22.5±1.6	26.2±1.2	29.9±1.7
10.0	14.0±2.1	17.8±2.0	21.9±2.4	24.9±2.6	27.9±2.0	30.8±2.0
13.0	6.5±1.0	8.7±1.2	13.0±1.8	17.9±1.2	21.5±2.5	23.4±1.1

范围内,压力对药物溶出结果影响不大,当抗张强度大于 13kg 时,压力才对溶出结果有影响,使溶出变慢,这是因为此时片中孔隙率很小,吸水性较差所造成的。

表 2 甲壳胺粒度对药物溶出的影响($n=6$)

甲壳胺粒度/ μm	时间/h					
	2.0	3.0	5.0	7.0	9.0	11.0
96.2~154.0	33.0±.6	38.7±3.0	42.7±4.3	46.8±4.1	48.8±3.7	51.6±3.5
77.0~96.2	32.0±1.6	36.6±1.6	41.4±1.8	45.3±1.7	47.9±2.2	50.2±2.2
<77.0	32.5±3.7	35.6±3.0	40.4±3.8	44.6±3.4	46.7±3.0	49.6±1.7

由表 2 可以看出,甲壳胺粒度小于 $154\mu\text{m}$ 时,粒度对药物溶出无明显影响。

3 正交设计实验优选处方

根据前面实验结果,制片压力及甲壳胺粒度在一定范围内对药物溶出结果影响甚微,甲壳胺的脱乙酰度,表观粘度及用量均对药物释放有显著影响^[2],因此正交设计实验不考虑工艺因素。因素水平表见表 3。

表 3 因素与水平表

因 素	水 平		
	1	2	3
脱乙酰度/%	70	75	80
甲壳胺用量/%	20	30	40
表观粘度/cp	70	150	250

根据美国药典(XXII)版对缓释制剂的要求,时间在 3.0,6.0 和 12.0h 的溶出量分别为 20%~45%,45%~75%和 >75%。

对吡啶美辛缓释片剂进行处方筛选,溶出度结果

滤过,在 $(321 \pm 2) \text{nm}$ 处测定吸收度。计算不同时间累积溶出百分率。

2.3 工艺条件对药物释放结果的影响

2.3.1 压片压力对药物释放结果的影响 取同一规格甲壳胺,在处方相同时,分别制成抗张强度为 $(4.0 \pm 0.5) \text{kg}$, $(6.0 \pm 0.5) \text{kg}$, $(8.0 \pm 0.5) \text{kg}$, $(10.0 \pm 0.5) \text{kg}$ 以及大于 13kg 的片剂,测定溶出度,比较溶出结果,见表 1。

由表 1 可以看出,片剂抗张强度在 $(4.0 \pm 10.0) \text{kg}$

2.3.2 甲壳胺粒度对药物溶出的影响 取同一规格不同粒度范围的甲壳胺,在处方相同时,制备片剂,考察甲壳胺粒度对药物溶出的影响,结果见表 2。

见表 4。

表 4 正交设计实验溶出度测定结果($n=6$)

序 号	时间/h		
	3.0	6.0	12.0
1	42.6±5.8	54.2±3.4	70.1±3.2
2	41.3±5.2	51.8±5.0	66.8±3.2
3	61.5±1.4	69.9±4.0	76.8±3.8
4	28.7±1.8	37.1±1.2	50.2±1.6
5	44.7±1.8	57.0±2.2	72.0±4.1
6	42.2±4.4	50.7±3.6	60.0±2.8
7	31.0±1.3	39.2±0.5	51.3±0.6
8	29.9±1.9	40.7±1.6	58.7±2.5
9	51.1±6.7	56.8±7.7	62.0±4.6

由表 4 可以看出,1,5 号处方稍好,但 1,5 号处方在 12.0h 的溶出稍低,按照考察标准的要求均不太理想,因此,我们在此二个处方的基础上又做了适当改进,结果见表 5。

表 5 改进处方溶出结果

处方 脱乙酰度/ %	用量 / %	表观粘度 /cp	时间/h		
			3.0	6.0	12.0
70	20	100	39.8 ±3.5	64.7 ±4.7	82.3 ±3.4
75	30	132	38.4 ±5.1	60.0 ±4.3	80.5 ±3.0

结果全部符合要求。对其数据分别用零级,一级, Higuchi 模型拟和时,相关系数分别为 0.9701,0.9976, 0.9737,0.9902,0.9983,0.9855,均以一级拟和效果较好。

4 讨 论

4.1 本文所用甲壳胺是利用青岛甲壳素厂中等粘度的甲壳素按照需要制备。为黄白色片状固体,无特殊气味,其灰分重金属含量等均符合中国药典对口服片剂辅料的一般要求。由于其脱乙酰度及表观粘度对缓释作用影响较大,因此,脱乙酰度及表观粘度作为主要质控指标。文中所用甲壳胺的脱乙酰度值误差不超过 0.3 %,表观粘度值误差不超过 3cp。

4.2 压力对缓释效果的影响作者曾选择 3 种不同规格

(脱乙酰度分别为 74.8 %,80.1 %,90.3 %;表观粘度分别为 73,100,136cp) 的甲壳胺进行实验,结果相同,原因在于甲壳胺可溶于稀盐酸,并在溶解过程中膨胀,溶蚀,与 HPMC 等骨架辅料不同的是,其溶解速率不仅与分子量,粒度有关,还与脱乙酰度有关,且后者大小是决定其能否溶解及溶解快慢的主要因素。片剂的孔隙率及甲壳胺的粒度则变为次要因素,对其溶出效果影响甚微。两者对溶解速率的影响只有在极端情况下才有意义,即在粒度非常大时(不能通过 60 目筛)或压力超过 13kg 时,而此时的压力或粒度已不适合进行压片。

参考文献

1 赵铁键.消炎痛的剂型改革及临床评价.中国医院药学杂志,1988,8(4): 26.

2 赵瑞芝,王中彦,胡良才.新型缓释片剂辅料甲壳胺的研究 I 甲壳胺的性质对药物溶出的影响.天然产物研究与开发杂志,1997,9(4): 68.

收稿日期:1998 - 09 - 07