醋氯芬酸缓释片的研制

苏　杰　张钧寿　吴葆金[1]　张秀芝[1](南京 210009 中国药科大学药剂教研室;[1] 中国药科大学医化所)

摘要　目的:研制醋氯芬酸缓释片,评价其体外释药性质及释放机制。方法:采用不同的高分子材料,按照均匀设计得到不同的处方,制成亲水凝胶骨架片,测定其释放度,并用 SAS 统计软件进行分析。结果:处方 R_3 24h 释放达 95 %以上,具有很好的缓释作用,其释放机制符合 Hixon Crowell 方程,为亲水凝胶溶蚀与药物扩散共同作用的结果。结论:该制剂体外释药性质主要受 HPMC K4M 和 Carbopol 934p 的量及压力的影响。

关键词　醋氯芬酸;缓释片;释放度;释药动力学

Preparation and evaluation of sustained-released aceclofenac tablets

Su Jie(Su J), Zhang Junshou(Zhang JS), Wu Baojin(Wu BJ), *et al*(*Department of Pharmaceutics, Institute of Medicine Chemical Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing* 210009)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To develop the aceclofenac sustained-release tablet and evaluate its release property and mechanism in vitro. **METHOD:** Several formulations were designed with different types of polymers which were in different ratios. Test their releasing degrees by basket dissolution method and analyse the results with SAS software for statistic. **RESULTS:** R_3 released almost 95 % drug within 24h, which was quite good for controlled release. The behavior of the tablet followed the Hixon Crowell's cube-root equation and the Co-function of the gel matrix and drug diffusion. **CONCLUSION:** The release of drug from tablet was mainly controlled by the quantity of HPMC K4M and Carbopol 934p, also it was influenced by the pressure it was used.

KEY WORDS　aceclofenac, sustained-released tablets, dissolution, release kinetics

醋氯芬酸(Aceclofenac)是西班牙 Prodesfarma 公司在 1992 年首先推向市场的一种新型的口服强效非甾体抗炎药,为苯乙酸类抗炎药物[1]。该药物具有显著的抗炎、止痛和退热作用,适用于治疗各种风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎和脊椎炎,也适用于各种疾病引起的疼痛和发热。它的抗炎、镇痛、解热作用较萘普生、保泰松强,镇痛效能类似于双氯芬酸或吲哚甲新,但其具有高效解热作用,分别是萘普生的四倍,吲哚美辛的七倍。而且本品的毒副作用约分别低于双氯芬酸和吲哚甲新的 2 和 6 倍。是治疗急慢性疼痛、抗炎的安全可靠的新型药物[2,3]。

醋氯芬酸的半衰期较短($t_{1/2}$ = 4h)[4],为维持治疗的有效浓度,需一日服药数次,使用不便,且血药浓度波动大,疗效不稳定,长期服用的主要不良反应为胃肠道刺激性较大,罕见消化道溃疡和出血。为了使血药浓度平稳,从而减少胃的刺激性,降低不良反应的发生率,延长治疗时间,方便病人服药,将其制成一日一次的缓释制剂。

1　实验部分

1.1　试剂与仪器

醋氯芬酸(中国药科大学医化所);醋氯芬酸缓释片(自制);HPMC K4M、HPMC E4M(Colorcon 赠送);Carbopol 934p(美国 Goodrich 公司);PVP K30(进口分装);硬脂酸镁(药用);95 %乙醇(药用);磷酸二氢钾(分析纯);氢氧化钠(分析纯);ZRS-4 型智能溶出仪(天津大学无线电厂);UV-2101 PC 型分光光度计(日本岛津);TDP 型单冲压片机(上海无祥制药机械有限公司);78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

1.2　处方及工艺

1.2.1　处方设计　在处方的设计中,采用了均匀设计,以片剂的释放度作为考察指标。我们针对可能影响药物释放的 4 个主要因素在 8 个水平上进行了设计,

选用均匀设计表 $U_9(9^6)$,对不同因素进行分析[5~7],见表 1。

表 1 处方中各因素、水平均匀设计表(%)

Factors	Levels							
	1	2	3	4	5	6	7	8
HPMC K4M	10	15	20	25	30	35	40	45
HPMC E4M	5	10	15	20	25	30	35	40
Carbopol 934p	1	2	3	4	5	6	7	8
Pressure (kg/mm^2)	3	3	5	5	7	7	9	9

1.2.2 缓释片的制备 将醋氯芬酸过 120 目不锈钢筛,HPMC K4M、HPMC E4M、Carbopol 934p 过 100 目筛,然后以等量递增的原则充分混匀,加入 PVP K30 95%乙醇溶液适量制成软材,过 20 目筛制成湿颗粒,于 50℃烘干,干颗粒于 24 目筛整粒,然后加入硬脂酸镁混匀,压片,得醋氯芬酸缓释片。

1.2.3 处方筛选 将压制好的制剂进行释放度测定,计算累积释放百分率。对各处方的释放度结果用 SAS(Statistical Analysis System)统计软件进行逐步回归,筛选出最佳处方,并对此处方的释放机制进行研究。

1.3 含量测定

1.3.1 吸收光谱的绘制 精密称取醋氯芬酸对照品适量,用磷酸盐缓冲液(pH6.8)配制成浓度约为 20μg/ml的溶液,于 200~400nm 处扫描得吸收图谱。最大吸收波长为 273.6nm。

1.3.2 干扰情况考察 按照处方配比,配制成不含醋氯芬酸的磷酸盐缓冲液模拟液,于 200~400nm 扫描其吸收图谱。发现,在最大吸收波长处辅料对主药的吸收无干扰。

1.3.3 标准曲线的建立 精密称取醋氯芬酸对照品适量,用磷酸盐缓冲液(pH6.8)配制成系列浓度,于 273.6nm 处测定吸收度,进行回归,得到的回归方程:$C = 42.30A - 0.0947$ ($r = 0.9996$)。回归方程表明,醋氯芬酸在 7~40μg/ml 范围内浓度与吸收值呈良好线性关系。

1.3.4 回收率实验 取醋氯芬酸对照品适量,加处方比例量的相当各种辅料,用磷酸盐缓冲液(pH6.8)配制成高、中、低三个浓度,于 273.6nm 处测定其吸收度,由标准曲线回归方程计算出平均回收率。高、中、低浓度的平均回收率分别为(MEAN ± *RSD*) 100.28% ± 0.15%,100.01% ± 0.09%和 99.93 ± 0.07%。

1.3.5 稳定性实验 精密称取醋氯芬酸对照品适量,用磷酸盐缓冲液(pH6.8)配成浓度约为 20μg/ml 的溶液,分别在 0,6,12,18 和 24h 取样,于 273.6nm 处测其吸收度。重复上述实验 5 次。结果表明,醋氯芬酸在磷酸盐缓冲液(pH6.8)中是稳定的,且日内差与日间差均较好。

1.3.6 样品测定 取本品 10 片研细,精密称取细粉适量(约相当于醋氯芬酸 20mg),用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)溶解,定容。过滤,弃去初滤液,照 95 版药典二部附录,于 273.6nm 处测吸收度,由回归方程计算缓释片的醋氯芬酸含量。平均含量为 100.2% ± 0.3%。

1.4 体外释放度实验

1.4.1 不同溶出介质对醋氯芬酸缓释片释放度的影响 按中国药典 95 版二部附录,将自制缓释片分别在 900ml 蒸馏水、4‰ SLS、pH1.2 的盐酸溶液、pH4.5 醋酸-醋酸铵缓冲液和 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中进行释放度实验。

1.4.2 释放度测定 在 900ml 磷酸盐缓冲液(pH6.8)中(37 ± 0.5)℃,50r/min 条件下,采用转篮法进行释放度测定。分别在 2,5,8,12,16 和 24 小时取 5ml 溶液,同时补液,用 0.8μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液(必要时要稀释)于 273.6nm 处测吸收度,由标准曲线回归方程计算浓度,求出累积释放百分率。

2 结果与讨论

2.1 醋氯芬酸在不同溶出介质中的释放度

图 1 列出了醋氯芬酸缓释片在 900ml 蒸馏水、4‰ SLS、pH1.2、pH4.5 醋酸-醋酸铵缓冲液和 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的释放度情况。

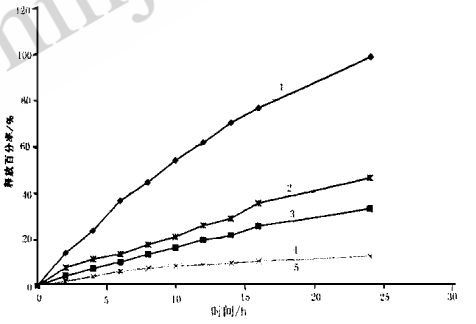

图 1 醋氯芬酸在不同溶出介质中的释放度曲线

1-pH6.8 磷酸缓冲液;2-pH4.5 醋酸缓冲液;3-SLS 溶液;4-蒸馏水;5-pH1.2 盐酸溶液

在蒸馏水、pH1.2 盐酸溶液及 4‰ SLS 中由于醋氯芬酸溶解度太小,不能满足漏槽条件,因此释放速率极其缓慢,24h 不能完全释放。在 pH4.5 醋酸—醋酸铵缓冲液中,因不能形成良好的凝胶层,药物只能通过被动扩散方式释放到溶出介质中,在 24h 内同样不能将药物完全释放出来。在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中药物骨架能较快形成凝胶层,药物通过扩散及凝胶溶蚀而释放

到介质中,由图可知,24h 的残留量很少。而且醋氯芬酸在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶解度(C_s = 13.53 mg/ml)远大于 200 mg/900 ml,符合漏槽条件,pH6.8 磷酸盐缓冲液又较其它介质更接近生理条件。因此本文采用 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为释放介质。

2.2 不同处方的体外释放度

按表 1 中的处方进行释放度实验,得到不同处方在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液的体外释放度,见图 2。

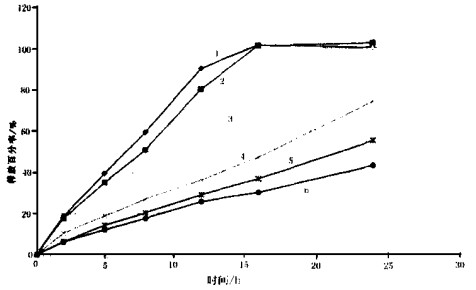

图 2 不同处方的体外释放度曲线

1 - 处方 1;2 - 处方 2;3 - 处方 3;4 - 处方 4;5 - 处方 5;6 - 处方 6

对上述各处方在 12 及 24h 的释放度,用 SAS (Statistical Analysis System)统计软件进行逐步回归,得到 12 和 24h 的药物释放百分率与处方中各辅料的关系:

12h: $Q = 99.66 - 2.05x - 0.95y$

24h: $Q = 105.54 - 0.89x - 0.45y + 2.24z$

Q 为药物的释放百分率(%),x 为 HPMC K4M 的含量(%),y 为 HPMC E4M 的含量(%),z 为 Carbopol 934p 的含量(%)。

初步以 12h 的释放量为 40%~60%,24h 的释放量为 90%~100%为标准进行筛选,筛选出的处方如下:醋氯芬酸 200 mg/片,HPMC K4M 51.4 mg/片,HPMC E4M 8.6 mg/片,Carbopol 934p 14.3 mg/片,PVP K30 8.6 mg/片,硬脂酸镁 2.9 mg/片。

在进行处方筛选的过程中,我们发现 HPMC K4M 在骨架中起着主要作用。用量较大时,骨架在介质中形成的凝胶层较厚,彼此间的相互粘连较为紧密,使得其溶蚀速率及药物扩散速率均较慢。而 HPMC E4M 由于水化速率比 HPMC K4M 慢,醋氯芬酸又是水难溶性药物,阻止了水份的进一步渗入,因而,很难形成致密的凝胶层,溶蚀作用及扩散作用均受到抑制,因此,用 HPMC E4M 制得的骨架片将大大降低药物的释放速率[8]。Carbopol 934p 是一种非常理想的缓/控释材料,尤其对水难溶性药物,用 Carbopol 934p 更易得到零级释放。同时,Carbopol 934p 在水溶液中可以有效形成亲水凝胶,与 HPMC K4M 协同作用控制药物的释放[9~11]。

2.3 释放机制的研究

对上面确定的处方的释放度曲线分别进行零级、一级、Hixon Crowell 方程以及 Higuchi 方程模型拟合,结果如下:

零级: $Q = 4.13t + 5.29$ ($r = 0.9843$)

一级 $\ln(100 - Q) = -0.119t + 4.824$ ($r = 0.9773$)

Higuchi 方程: $Q = 20.51t^{1/2} - 9.58$ ($r = 0.9796$)

Hixon Crowell 方程: $(100 - Q)^{1/3} = -0.121t + 4.734$ ($r = 0.9964$)

Q:药物的释放百分率(%),t:药物的释放时间(小时)

从上面结果可见,用 Hixon Crowell 方程对醋氯芬酸骨架片的体外释放拟合的结果较其他 3 种模型要好。因此认为,可以用此模型描述药物在体外的释放过程。而药物的具体释放机制则用方程 $Q = Kt^n$(K 为常数)来评价,通过拟合得到 n 值为 0.788 ($r = 0.9962$),符合非 Fickian 扩散机制,是亲水凝胶溶蚀与药物扩散的共同作用的结果。由于 n 值在 0.45 与 0.89 间更接近 0.89,可以推测,这两种机制中凝胶溶蚀作用占主要[7]。

2.4 实验中发现,片剂的硬度对亲水凝胶骨架片的释放速率有较大影响,硬度小,骨架的孔隙率大,亲水凝胶融蚀快,药物释放快,达不到缓释作用。相反,硬度大,药物不易释放,见图 3。

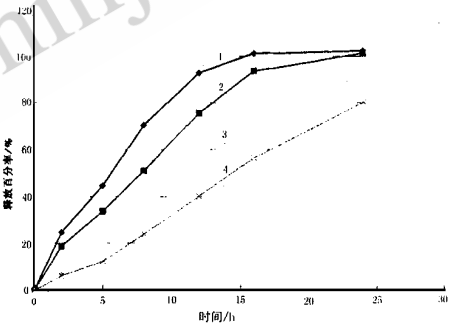

图 3 硬度对药物释放度的影响

1 - 3kg;2 - 5kg;3 - 7kg;4 - 9kg

3 结 论

本文研究的亲水凝胶骨架片,其控制药物释放的主要因素是辅料形成凝胶的速率及凝胶的粘度。凝胶的速率越快,粘度越大,药物的释放速率越缓慢。另外,压力影响骨架的孔隙率,孔隙率越大,水份越容易渗入到骨架内部,使形成凝胶,反之,则骨架不易形成凝胶,影响药物的释放。

参考文献

1 江一帆.世界最新药物手册.北京:中国医药科技出版社,1994:423.

2 Brogden RN, Wiseman LR. Aceclofenac, a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management. Drugs,1996,52(1):113.

3 Arano A, Zapatero MI, Basi N, *et al*. Comparison of the anti-inflammatory effect and gastrointestinal tolerability of aceclofenac and diclofenac. Drug Res,1996,46(11):398.

4 Bort R, Ponsoda X, Carrasco E, *et al*. Comparative metabolism of the nonsteroidal antiinflammatory drug, Aceclofenac, in the rat, monkey, and human. Drug Metab Dispos,1996,24(9):969.

5 董志超,蒋雪涛.羟丙基纤维素的性质对药物亲水骨架片溶出度的影响.药学学报,1994,29(12):920.

6 陆锦芳,戴叶军,周洁.羟丙甲基纤维素性质对布洛芬基-羟丙甲纤维素凝胶骨架片释放度的影响.上海医科大学学报,1996,23(5):365.

7 Xu GJ, Sunada H. Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. Chem Pharm Bull,1995,43(3):483.

8 董志超.羟丙基甲基纤维素在凝胶骨架片的应用.国外医药,1993,14(1):41.

9 French DL, Himmelstein KJ, Manger JM. Physicochemical aspects of controlled release of substituted benzoic and naphthoic acids from Carbopol gels. J Controlled Release, 1995,37:281.

10 French DL, Haglund BO, Himmelstein KJ, *et al*. Controlled release of substituted benzoic and naphthoic acids using Carbopol gels: Measurement of drug concentration profiles and correlation to release rate kinetics. Pharm Res,1995,12(10):1513.

11 Durrani MJ, Andrews A, Whitaker R, *et al*. Studies on drug release kinetics from Carbomer matrices. Drug Dev Ind Pharm,1994,20(15):2439.

收稿日期:1998-12-01