

磷酸川芎嗪丙烯酸树脂水分散体包衣小丸的体外释放研究

张瑜¹, 崔志敏², 陈勇敢¹, 张缨¹ (1. 河南大学药学院, 河南 开封 4750012; 2. 许昌卫生职业中专, 河南 许昌 461000)

摘要:目的 研究磷酸川芎嗪丙烯酸树脂水分散体包衣缓释小丸的体外释药。方法 采用丙烯酸树脂 RS30D 和丙烯酸树脂 RL30D 混合液包衣制备磷酸川芎嗪缓释小丸, 并考察包衣混合液中两种丙烯酸树脂水分散体比例、包衣增重、溶出介质 pH 对磷酸川芎嗪包衣制剂体外释药的影响。结果 随着包衣液中丙烯酸树脂 RL30D/ 丙烯酸树脂 RS30D 比例增大、包衣增重降低、溶出介质 pH 增大, 释药速率加快。结论 包衣液中丙烯酸树脂 RL30D/ 丙烯酸树脂 RS30D 比例、包衣增重、溶出介质 pH 均显著影响制剂药物释放。

关键词:磷酸川芎嗪; 丙烯酸树脂水分散体; 缓释

中图分类号: R94

文献标识码: A

文章编号: 1007 - 7693(2003)01 - 0028 - 03

Studies on the dissolution profile of phosphate tetramethylpyrazine sustained-release pellets coated with eudragit pseudolatex

ZHANG Yu¹, CUI Zhi-min², CHEN Yong-gan¹, ZHANG Yin¹ (1. College of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475001, China; 2. Xuchang profession polytechnic school of health, Xuchang 461000, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the dissolution profile of phosphate tetramethylpyrazine sustained-release pellets coated with Eudragit pseudolatex. **METHOD** The Phosphate Tetramethylpyrazine sustained-release pellets were coated with the mixture of Eudragit RL30D and Eudragit RS30D. The effects of the Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D ratio, coating level or different pH value of the dissolution medium on the drug releasing rate from the pellets were observed. **RESULTS** With the increasing of Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D ratio, decreasing of coating level or increasing of the pH value of dissolution medium, the drug release from the pellets was increased. **CONCLUSION** The ratio of Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D ratio, coating level or different pH value of the dissolution medium significantly influenced phosphate tetramethylpyrazine release from sustained-release pellets.

KEY WORDS: phosphate tetramethylpyrazine, eudragit pseudolatex, sustained release

聚合物水分散体包衣是 70 年代中期发展起来的薄膜包衣新技术,丙烯酸树脂作为最早用于水分散体包衣的合成聚合物使用广泛,常用的有 Eudragit RL30D 和 Eudragit RS30D 两种渗透型材料,它们是采用溶剂转换法制备得到,可用于缓释片和缓释小丸的制备^[1]。本试验以磷酸川芎嗪为模型药物,研究渗透型丙烯酸树脂水分散体包衣制剂的体外释放情况。

1 仪器与试剂

流化床包衣设备(自制);包衣锅(上海制药机械厂);ZRS-4 型智能溶出仪(天津大学无线电厂);UV754 型紫外可见分光光度计(上海第三分析仪器厂);磷酸川芎嗪(广东利民制药厂);Eudragit RL30D, Eudragit RS30D(德国罗姆公司);枸橼酸三乙酯(TEC,美国 Morflex 公司)

2 试验方法与结果

2.1 磷酸川芎嗪标准曲线

分别用 pH1.0 的盐酸液和 pH5.0,6.8,7.5 的磷酸盐缓冲液配制浓度为 1,2,4,8,12,16 μ g/mL 的磷酸川芎嗪溶液,于 300nm(pH1.0 介质)和 295nm(pH5.0, pH6.8 和 pH7.5 介质)处测定吸收度,进行线性回归,得标准曲线:

pH1.0 $A = 0.04141C - 0.005318$ $r = 0.9999$

pH5.0 $A = 0.03065C - 0.009850$ $r = 0.9999$

pH6.8 $A = 0.03015C - 0.006462$ $r = 0.9999$

pH7.5 $A = 0.02943C + 0.003163$ $r = 0.9999$

2.2 包衣小丸的制备

取磷酸川芎嗪与淀粉、糖粉,用 2%蔗糖溶液作为黏合剂于包衣锅内,采用泛丸法(包衣锅转速为 40r/min)制得含药小丸;筛选 20~24 目小丸,进行流化床包衣(包衣液配制:称取一定量丙烯酸树脂水分散体,加入占聚合物固含物 20%的增塑剂 TEC 和聚合物固含物 30%的抗黏剂滑石粉,连续搅拌 2h 后,加水稀释至固含物浓度为 12%。包衣过程中,包衣液应连续搅拌,包衣方式采用底喷,喷嘴直径为 0.6mm,喷液速度 1.4mL/min,床温为 35℃,包衣结束后于烘箱内 50℃热处理 8h,即得。

2.3 释放度的测定

按照中国药典 2000 年版二部释放度测定项下桨法进行,溶出介质 900mL,转速 50r/min,温度 37℃,分别于规定时间间隔取样 5mL(同时添加等体积新鲜介质),经 0.8 μ m 微孔滤膜滤过,精密量取续滤液 1mL,稀释至 10mL,摇匀,于相应波长处测定吸收度,代入标准曲线进行计算。

2.4 不同因素对释药速度的影响

2.4.1 Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D 比例的影响 分别配制 Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D 不同比例(1:0,1:1,1:2,1:5,0:1)的包衣液,对含药小丸包衣,包衣增重均为 15%,以 pH7.5 的磷酸盐缓冲液为释放介质,进行体外释放试验,结果见图 1。

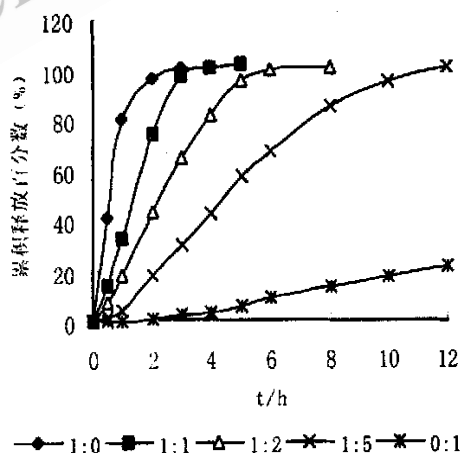


图 1 Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D 比例对释药的影响

Fig 1 Influence of different ratio of Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D on the drug release

2.4.2 包衣增重的影响 配制 Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D 比例为 1:2 的包衣液,对含药小丸包衣,包衣增重分别为 15%,20%和 25%,以 pH7.5 的磷酸盐缓冲液为释放介质,进行体外释放试验,结果见图 2。

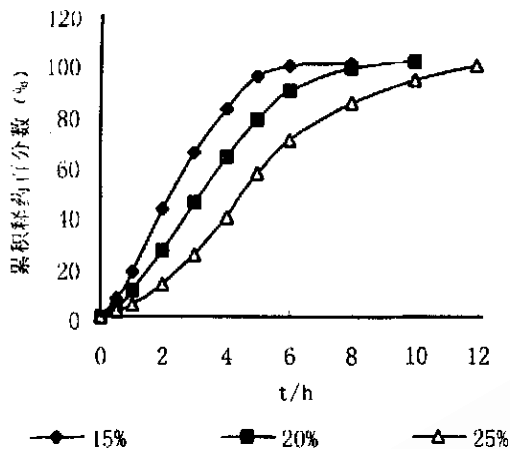


图2 包衣增重对释药的影响

Fig 2 Influence of coating weight on the drug release

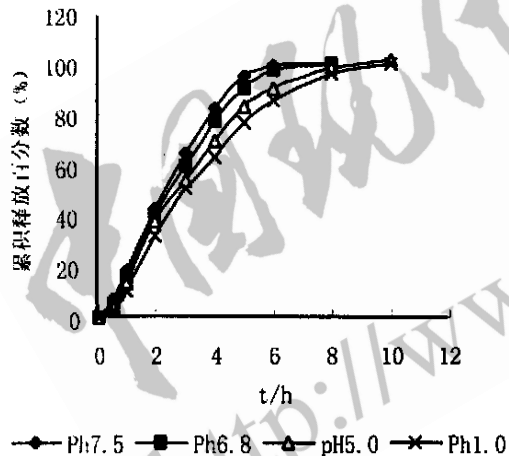


图3 释放介质 pH 对释药的影响

Fig 3 Influence of solvent pH values on the drug release

2.4.3 释放介质 pH 的影响 配制 Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D 比例为 1:2 的包衣液,对含药小丸包衣,包衣增重为 15%,分别以 pH1.0 的盐酸液, pH5.0, 6.8, 7.5 的磷酸盐缓冲液为释放介质,进行体外释放试验,结果见图 3。

3 讨论

3.1 由图 1 发现随着包衣液中 Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D 比例降低,释药速率逐渐下降。这与两种丙烯酸树脂材料的渗透性有关, Eudragit RL30D 中含季铵基团的量为 10%,渗透性好,而 Eudragit RS30D 中含季铵基团的量为 5%,渗透性差。因此,在包衣增重一定的情况下,包衣液中 Eudragit RL30D/ Eudragit RS30D 比例越高,衣膜渗透性越好,释药越快,与文献报道^[3]相符。

3.2 由图 2 发现随包衣增重增加,释药速率降低。这是因为包衣增重越大,衣膜越厚,而衣膜内外药物浓度差一定,根据 Fick 扩散定律释药速率下降。

3.3 由图 3 发现在不同 pH 溶出介质中释药速率不同,表现为在 pH7.5 的溶出介质中释药速率最快,在 pH1.0 的溶出介质中释药速率最慢。这是因为渗透型丙烯酸树脂包衣制剂的释药机制为渗透扩散,在包衣增重一定的情况下,衣膜内外药物浓度差大小决定释药速率,该浓度差则与药物溶解度有关。因此,在不同 pH 介质中药物溶解度不同,可改变衣膜内外浓度差,从而影响释药速率。

参考文献

- 1 张立超,胡晋红. 聚合物水分散体包衣技术的进展[J]. 药学实践杂志, 1999, 17(3): 144.
- 2 王振国,谷顺才,韩艳丽. 维生素 C 缓释包衣片的研究[J]. 解放军药学报, 1999, 15(3): 22.
- 3 Chang RK. A review of aqueous coating techniques and preliminary data on release from a theophylline product. Pharm Technol, 1987, 11(3): 56.