

阿昔洛韦缓释片的工艺研究

吴宁苹,范淑玲,方文军,陆振宇(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,浙江 金华 321016)

摘要:目的 研究制备阿昔洛韦缓释片最佳工艺。方法 以羟丙甲纤维素和卡波普为亲水凝胶型骨架材料,聚乙烯吡咯烷酮溶液为黏合剂,采用湿法制粒压片,制备阿昔洛韦缓释片。进行体外释放度试验,并与普通片剂进行比较。结果与结论 研制的缓释片缓释效果良好,比普通片有更好的释药性能,药物释放规律符合 Higuchi 方程。

关键词:阿昔洛韦;缓释片;羟丙甲纤维素;卡波普

中图分类号:R978.7;TQ460.6 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2004)04-0276-03

The technical research of aciclovir sustained release tablets

WU Ning ping, FAN Shu-ling, FANG Wen-jun, LU Zhen-yu (*Zhejiang Jinhua CONBA Bio-Pharm. CO., LTD., Jinhua 321016, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE To achieve an optimum manufacturing process for aciclovir sustained release tablets. **METHOD** Hydroxypropylmethylcellulose and Carbomer as carriers, and 5% polyvinylpyrrolidone solution as adhesive, acyclovir sustained release tablets were prepared by wetting granulation method. The release rates of the tablets were determined and compared with common tablets. **RESULTS & CONCLUSION** The sustained release tablets had an expected sustained release quality, and the drug release pattern was in accorded with the Higuchi kinetics.

KEY WORDS: aciclovir; sustained release tablets; hydroxypropyl methylcellulose; Carbomer

阿昔洛韦是目前治疗疱疹病毒感染的首选药物,主要治疗单纯性疱疹病毒(HSV-1,2)和水痘-带状疱疹病毒的感觉^[1]。目前国内有胶囊剂、普通片剂、注射剂、滴眼剂和软膏剂,我们尚未有缓控释制剂的报道。普通片每天给药1 000~1 200 mg,分5次给药,血药浓度波动较大,经常有“峰谷”

现象。常出现头痛、恶心、呕吐、晕眩等不良反应。由于阿昔洛韦半衰期短(2~3h),为了提高疗效,改善其血药浓度曲线状态,本实验应用羟丙甲纤维素和卡波普等骨架材料研制了口服1d2次的阿昔洛韦缓释片,持续释药可达12h,不仅减少了给药次数,且有效的减少了不良反应的发生。

1 材料与仪器

1.1 材料

阿昔洛韦原料(浙江家园药业有限公司 020116 批),普通片(湖北康纳制药有限公司),羟丙甲纤维素(HPMC K100 M,美国 Colocoon 公司),卡波普(934 FPN 美国古立德公司),聚乙烯吡咯烷酮(PVP K-30 浙江湖州药用辅料厂),硬脂酸镁(浙江湖州药用辅料厂),其它试剂均为分析纯。

1.2 仪器

TDP 单冲压片机(上海强顺机模制造有限公司),RCZ-5A 智能溶出仪(天津大学精密仪器厂),751-GW 紫外分光光度计(惠普上海分析仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 缓释片的处方及制备

2.1.1 处方 阿昔洛韦 500g,羟丙甲纤维素 100g,卡波普 60g,硬脂酸镁 6g,滑石粉适量,聚乙烯吡咯烷酮适量,制成 1000 粒。

2.1.2 制备 将主药和辅料分别过 100 目筛,按处方量称取主药和辅料,过 80 目筛 3 次,混合均匀后,加入 PVP 乙醇液制软材,用 14 目筛制粒,于 60℃通风干燥,加入硬脂酸镁和滑石粉,过 14 目筛整粒,压片,平均每片含阿昔洛韦 500 mg。

2.2 分析方法的建立

2.2.1 吸收波长的选择 精密称取适量主药和辅料,加蒸馏水溶解,过滤。取续滤液稀释成含主药 10μg/mL 的溶液,在波长 200~400nm 的范围内扫描,结果显示,主药在 252nm 处有最大吸收,而辅料在此波长无吸收,故选择 252nm 为测定波长。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取干燥至恒重的阿昔洛韦对照品,用 pH7.4 的磷酸盐缓冲液稀释成浓度分别为 10, 20, 30, 40, 50, 60μg/mL 的系列溶液,于(252±1)nm 处测定吸收度,将 A 值与对应浓度 C 进行线性回归,得标准曲线方程为:

$A = 0.01074 C + 0.00168$ ($r = 0.9999$) 说明药物在 10~60μg/mL 范围内线性关系良好。

2.2.3 回收率试验 取主药和辅料适量,用 pH7.4 的磷酸盐缓冲液配制成 20, 30, 40, 50μg/mL 的溶液,测定吸收度,根据回归方程计算平均回收率,结果如表 1。

表 1 回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery determination

加样量 (ug/mL)	测得量 (ug/mL)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
20	19.88	99.4		
30	29.96	99.8	99.4	0.34
40	40.04	100.1		
50	49.32	98.6		

2.2.4 溶液稳定性考察

按“2.2.3”项下方法配制 3 份样品溶液,分别于配制后 0, 6, 12, 24, 36, 48h 测定吸收度,考察溶液稳定性。结果表明阿昔洛韦溶液在 48h 内稳定。

2.3 对实验制备工艺影响因素的考察

根据资料和初步的试验结果,以直接影响缓释片质量的聚乙烯吡咯烷酮溶液浓度和卡波普的用量以及制片压力进行正交设计试验,以筛选最佳处方。见表 2。

表 2 因素与水平表

Tab 2 The factors and levels

水平	A PVP 浓度(%)	B 制片压力(kg)	C 卡波普(%)
1	2	3	3
2	5	5	6
3	10	7	9

根据因素与水平表建立正交试验,采用综合分析方法,将片剂的释放度、外观、硬度、颗粒流动性等指标(按 5:3:1:1),得出综合分。见表 3。

表 3 正交试验结果分析

Tab 3 The analysis of orthogonal design result

处方号	A	B	C	综合分 Y
1	1	1	1	40
2	1	2	2	75
3	1	3	3	70
4	2	1	2	82
5	2	2	3	100
6	2	3	1	55
7	3	1	3	77
8	3	2	1	60
9	3	3	2	65
X1	61.6	66.3	51.6	
X2	79	78.3	74	
X3	67.3	63.3	82.3	
极差 R	17.4	15	30.7	

从表 3 的数据进行直观分析,对片子质量影响因素中 $C > A > B$,不同因素水平的综合平分大小为 $C_3 > C_2 > C_1$, $A_2 > A_1 > A_3$, $B_1 > B_2 > B_3$,其中 B 的影响最小,因此我们选用 $A_2 B_2 C_3$ 为最佳处方

3 释放度的测定

我们按处方 $A_2 B_2 C_3$ 制备了一批阿昔洛韦缓释片,取缓释片和普通片各 6 片,按溶出度测定法(中国药典 2000 版二部附录 XD 第一法,以 pH7.4 的磷酸盐缓冲液(900 mL)为介质,转速 100r/min,依法操作,在规定时间内取溶液 6 mL,并及时补加缓冲液 6 mL,分别精密量取续滤液 1 mL,用缓冲液稀释成含主药 10μg/mL 的溶液,在(252±1)nm 处测定吸收度,计算出每片在 0.5, 1, 2, 4, 8, 12h 时的累积释放百分率。结果见表 4。

表 4 缓释片与普通片的溶出度比较

Tab 4 Comparison of sustained release tablets and common tablets in the release rates

时间(h)	0.5	1	2	4	8	12
缓释片	19.06	27.46	40.18	56.82	80.64	98.65
普通片	70.68	91.23	96.89			

由表 4 结果可见,阿昔洛韦缓释片的释放规律较好的符合 Higuchi 方程 $Q = 28.8486t^{1/2} - 1.3847$ (相关系数 $r = 0.9995$),比普通片有更好的控制释药速度。

4 讨论

由于卡波普的流动性差,所以实验中采用湿法制粒压片,而卡波普一碰到水就会形成凝胶。我们采用乙醇溶液为润湿剂,但只靠卡波普的阻滞作用,不能取得好的缓释效果,经过处方筛选,加入了高黏度的 HPMC 和 PVP,得到比较满意的缓释效果。

有报道^[2]润滑剂硬脂酸镁的用量对以 HPMC K100 M 和卡波普为骨架材料制备的 PPA 凝胶型骨架片进行考察,硬脂酸镁的用量对骨架片的 Higuchi 释药速度无显著影响。

我们研制的样品在各时间的释放度和持续释放时间均

达到了设计要求和预期效果,样品可作进一步的生物等效性试验。

参考文献

- [1] 中国药典 2000 年版[S].2000,749.
- [2] 吕丹 裴元英,羟丙甲纤维素-卡波普缓释亲水凝胶骨架片的研制和释药影响因素的考察[J].中国药学杂志,2000,36(9):603.

收稿日期:2003-07-15