

不同厂家生产的盐酸曲马多缓释片的三维释放特性考察

严伟,王飞,章明磊*,李晴宇,孙国明,李芸(杭州市第一人民医院药剂科,浙江 杭州 310006)

摘要:目的 对不同厂家生产的盐酸曲马多缓释片进行 pH-时间-释放度考察,探讨其体外释放机制。方法 转篮法,用紫外分光光度法检测,描绘其三维释放图像,对释放数据分别用相似因子法分析,以零级、一级、Higuchi、Peppas方程进行拟合。结果 A、C片在不同 pH条件下,均为非-Fickian扩散,分别以Higuchi和一级方程为最佳拟合模型;B片为Fickian扩散,且释放行为受pH影响,以Higuchi(pH3.0、pH7.0)一级(pH1.0、pH5.5、pH6.6、pH8.0)方程为最佳拟合模型。结论 不同厂家的盐酸曲马多缓释片的体外释放行为受pH影响。

关键词:盐酸曲马多;缓释片;三维释放;相似因子法;Peppas方程

作者简介:严伟(1964-),女,副主任药师,研究方向:医院药学, Tel: 0571-87065701-53304

通讯作者:李芸,女,浙江省药学会常务理事,杭州市药学会会长,主任药师,本课题导师, Tel: 0571-87065701-53304。* 浙江医学高等专科学校 01级实习生

Study on the 3-D release characteristics of tramadol hydrochloride sustained-release tablets from the different factories

Yan Wei, Wang Fei, Zhang Ming-lei, Li Qin-yu, Sun Guo-ming, Li Yun (Department of Pharmacy, The First Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the three-dimension (pH-time-release) release characteristics of tramadol hydrochloride sustained tablets from the different factories (ABC). **METHOD** According to Chp (2000) dissolution method I. The accumulation release percentage of tramadol hydrochloride sustained-release tablets under the different pH conditions was determined by ultraviolet spectrophotometry at $\lambda = 270\text{nm}$, then the release characteristics were explored by similarity factor method, Zero grade model, First grade model, Higuchi model and Reger-Peppas model. **RESULTS** The effect of pH (range from 1.0 to 8.0) on the dissolution of the A and C was little, the release mechanism of A and C belonged to unfick diffusion. The curves of accumulative release were accorded with the Higuchi model (A) and First grade model (C), respectively. However, the release mechanism of B was fick diffusion and the release behavior was affected by pH, the curve of accumulative release was accorded with Higuchi model (pH3.0, 7.0) and First grade model (pH1.0, 5.5, 6.6, 8.0). **CONCLUSION** The pH affect the release *in vitro* of the tramadol hydrochloride sustained-release table of the three factories.

KEY WORDS: tramadol hydrochloride; sustained-release tablet; 3-D release drawing; similarity factor method; Peppas equation

美国一研究小组模拟人体生理 pH,通过对 pH-T释放度三维图像分析,有效地预测某些缓释制剂的体内血药浓度及生物利用度^[1]。盐酸曲马多缓释片是 WHO指定的二阶梯止痛药物,对各种急慢性疼痛有明显疗效,临床应用广泛^[2]。目前生产盐酸曲马多缓释片的厂家有多个,其缓释技术和生产工艺不尽相同,导致产品的体外释放行为有差异。2000版中国药典二部未收录盐酸曲马多缓释片。因此,本实验通过对不同厂家的盐酸曲马多缓释片的三维释放考察,探讨其体外释放规律,为临床筛选用药提供参考数据。

1 仪器与试剂

ZRS-8型智能溶出试验仪(天津大学);TU-1800紫外可见分光光度计(北京普析);pHS-3C型精密酸度计(上海)。盐酸曲马多缓释片(A厂,批号 0307069,规格 0.1g×6片,简称 A片;B厂,批号 03010711,规格 0.1g×10片,简称 B片;C厂,批号 729F,规格 0.1g×10片,简称 C片);盐酸曲马多对照品(中国生物制品鉴定所,批号 1242-20001,含量 99.8%)。

2 方法与结果

2.1 不同 pH介质的选择

为较好表现缓释制剂在体内释放吸收的情况,需要在不同 pH的介质中进行释放规律的考察。结合人体胃肠道生理,模拟缓释制剂在胃肠道运转状况,选择 pH1.0,3.0,5.5,6.6,7.3,8.0 6种介质,对 A、B、C三家盐酸曲马多缓释片的释放特性进行考察。

2.2 不同 pH条件下标准曲线的制备

精密称取盐酸曲马多对照品适量,加不同 pH介质定容至 100mL量瓶中备用。分别精密吸取上述溶液至 100mL量瓶中,用不同 pH介质加至刻度,制成浓度为 20,40,60,80,

100mg·L⁻¹的标准液,以不同 pH的介质为空白,在 $\lambda = 270\text{nm}$ 处,用紫外分光光度法测其 A值,并分别进行线性回归,结果在 20~100mg·L⁻¹范围内,6个 pH条件下,A与浓度有很好的线性关系。

2.3 回收率和精密度试验

配制不同 pH条件下的高、中、低浓度(20,60,100mg·L⁻¹)的盐酸曲马多溶液,分别测定回收率和日内、日间精密度,结果回收率均在 96%~100%之间,日内 RSD≤1.40%(n=5),日间 RSD≤1.14%(n=3)。

2.4 稳定性试验

将不同 pH条件下高、中、低浓度的盐酸曲马多溶液置(37±0.5)℃水浴中,于 1,2,4,8,12,24h,在 $\lambda = 270\text{nm}$ 处,用紫外分光光度法测定其 A值,结果 RSD≤1.20%,表明本品在 24h内稳定。

2.5 三维溶出特性考察

分别取 A、B、C盐酸曲马多缓释片,照转篮法^[3],以 900mL pH为 1.0,3.0,5.5,6.6,7.3,8.0的溶液为介质,转速为 100r/min,温度为(37±0.5)℃,在 0.5,1,2,4,6,8,10h,分别取出 10mL溶液,同时加入 10mL与取出液有相同 pH值的介质,过滤,取续滤液,用紫外分光光度法,在 $\lambda = 270\text{nm}$ 处,测其 A。计算并处理得 pH-T累积释放度的三维图像,见图 1。

2.6 数据拟合处理

2.6.1 相似因子法 采用美国 FDA推荐使用的相似因子法^[4],比较 A、B、C各片在不同 pH条件下释放度的相似性,计算结果见表 1。结果显示,A片、C片在不同 pH条件下,50<f₂<100,表明各 pH之间的释放曲线相似,而 B片的 pH3.0与 pH5.5, pH6.6, pH7.3之间; pH1.0与 pH7.3之间的 f₂<

50,它们的释放曲线不相似,表明 B片的释放受 pH的影响。

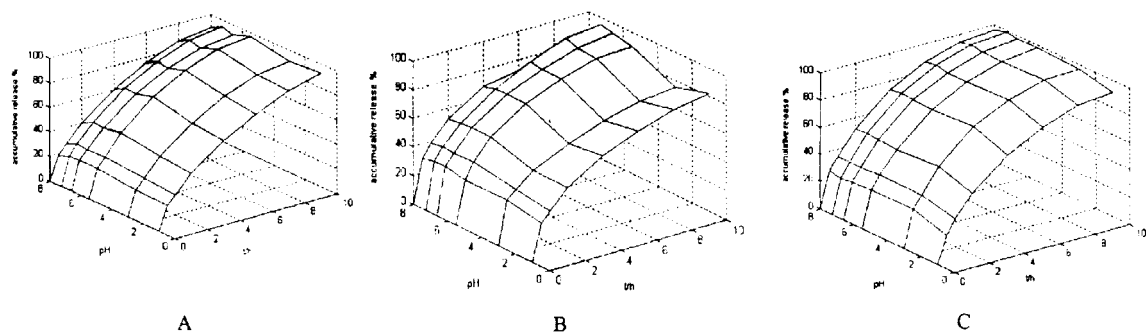


图 1 不同厂家盐酸曲马多缓释片的三维释放图 (A, B, C)

Fig 1 3-D (pH-time-release) release drawing of tramadol hydrochlo-ride tablets from different factories

2.6.2 释放机制及释放模型拟合 Regier和 Peppas在大量实验基础上总结出骨架制剂中药物释放机制^[5]: $Q = K T^n$,其中 n表示释放机制的特征参数,当 $0.45 < n < 0.89$ 时,药物释放机制为非 Fickian扩散;当 $n < 0.45$ 时为 Fickian扩散,当 $n > 0.89$ 时为骨架溶蚀。将 A、B、C药物的累积释放量 (Q)与相应的取样时间 (T)取对数后作线性回归,结果见表 2, A、C片 $0.45 < n < 0.89$,为非 Fickian扩散机制; B片 $n < 0.45$,为 Fickian扩散机制。再将各片的释放数据用 Higuchi一级、零级方程拟合,结果 A片以 Higuchi方程为最佳拟合模型, C片以一级方程为最佳拟合模型, B片分别以 Higuchi方程 (pH1.0、pH7.3)和一级方程 (pH1.0、pH5.5, pH 6.6, pH

8.0)为最佳拟合模型。

3 讨论

口服缓释制剂通常经消化道在不同 pH条件下进行药物释放,因此需要在不同 pH介质中进行体外释放规律的考察,而且各国对口服缓释制剂的释放要求也不一样,中国药典2000版二部未对盐酸曲马多缓释片提出要求,各厂家由于缓释技术、生产工艺的不一样导致制剂的体外释放行为有差异。本实验通过模拟人体胃肠道生理特性,选择 6种不同 pH介质,对 A、B、C三家的盐酸曲马多缓释片进行体外释放度考察,最大限度地表现出缓释片的体外释放特性。

Tab 1 Similar factors of the release curves under different pH

| A片 | B片 | | | | | C片 | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| pH | 1.0 | 3.0 | 5.5 | 6.63 | 7.3 | 1.0 | 3.0 | 5.5 | 6.63 | 7.3 | 1.0 | 3.0 | 5.5 | 6.63 | 7.3 |
| 3.0 | 78.8 | | | | | 67.2 | | | | | 55.5 | | | | |
| 5.5 | 55.9 | 62.2 | | | | 52.1 | 46.2 | | | | 58.5 | 87.9 | | | |
| 6.6 | 67.0 | 80.7 | 69.0 | | | 50.3 | 44.9 | 85.6 | | | 58.6 | 89.9 | 94.5 | | |
| 7.3 | 62.5 | 72.2 | 79.6 | 84.0 | | 48.1 | 42.9 | 76.9 | 85.7 | | 55.7 | 90.8 | 86.0 | 90.2 | |
| 8.0 | 84.7 | 90.7 | 58.5 | 73.1 | 66.4 | 62.3 | 57.5 | 62.7 | 59.7 | 55.2 | 58.9 | 90.3 | 95.4 | 96.0 | 85.7 |

表 2 不同 pH盐酸曲马多缓释片 (A、B、C)的 Peppas方程拟合结果

Tab 2 The Peppas parameters of tramadol hydrochloride sustained-release tablets(A、B、C)

| pH | A片 Peppas方程 | B片 Peppas方程 | C片 Peppas方程 |
|-----|---|---|---|
| 1.0 | $\ln Q = 0.5654 \ln T + 3.2759$ $R^2 = 0.9989$ | $\ln Q = 0.4137 \ln T + 3.5012$ $R^2 = 0.9986$ | $\ln Q = 0.5454 \ln T + 3.3752$ $R^2 = 0.9949$ |
| 3.0 | $\ln Q = 0.5394 \ln T + 3.3485$ $R^2 = 0.9987$ | $\ln Q = 0.3297 \ln T + 3.5887$ $R^2 = 0.9975$ | $\ln Q = 0.467 \ln T + 3.6101$ $R^2 = 0.9913$ |
| 5.5 | $\ln Q = 0.5192 \ln T + 3.4672$ $R^2 = 0.9959$ | $\ln Q = 0.3893 \ln T + 3.6822$ $R^2 = 0.9948$ | $\ln Q = 0.4662 \ln T + 3.5978$ $R^2 = 0.9959$ |
| 6.6 | $\ln Q = 0.4957 \ln T + 3.4476$ $R^2 = 0.9961$ | $\ln Q = 0.3708 \ln T + 3.7222$ $R^2 = 0.9978$ | $\ln Q = 0.4813 \ln T + 3.5747$ $R^2 = 0.9935$ |
| 7.3 | $\ln Q = 0.5103 \ln T + 3.4504$ $R^2 = 0.9985$ | $\ln Q = 0.3822 \ln T + 3.7199$ $R^2 = 0.9996$ | $\ln Q = 0.493 \ln T + 3.5713$ $R^2 = 0.9925$ |
| 8.0 | $\ln Q = 0.5594 \ln T + 3.2984$ $R^2 = 0.9985$ | $\ln Q = 0.3471 \ln T + 3.6757$ $R^2 = 0.9909$ | $\ln Q = 0.4694 \ln T + 3.5903$ $R^2 = 0.9932$ |

固体药物的体外溶出度是评价同种药品相同规格、不同厂家、不同批次间药效的重要数据,它在某种程度上与药物在体内的生物利用度有一定的相关性,从中可估计药动学和

药物生物利用度的特性。因此,美国 FDA在 1999年的口服固体药物生物利用度和生物等效性研究指南中推荐使用相似因子法评价其溶出度,并认定相似因子 $f_2 > 50$ 为相似, f_2

<50不相似。本实验采用相似因子法,对同一厂家生产的同一批次的药品,在不同 pH 条件下的各释放曲线相似性进行评价,并采用 Peppas 方程对扩散机制进行探讨,进一步将各释放数据与 Higuchi 方程、一级方程、零级方程进行拟合,提示由于不同厂家生产的盐酸曲马多缓释片(A、B、C)的骨架材料、缓释技术、生产工艺有差异,导致 pH 对不同厂家生产的盐酸曲马多缓释片的体外释放行为有不同的影响。

参考文献

[1] 梁文权.生物药剂学与药物动力学[M].北京:人民卫生出版社,2003.351-353.

[2] 陈坚,寇伯龙,袁燕林,等.曲马多(奇曼丁)治疗肌肉骨骼系统慢性疼痛的临床疗效评价[J].中国医院用药评价与分析,2003,3(4):213.

[3] 中国药典 2000年版二部[S].2000.附录 75.

[4] 夏锦辉,刘昌孝.固体药物制剂的体外溶出度的统计学评价分析[J].中国药学杂志,2000,35(2):130.

[5] 周莉,平其能,杨霖.阿司匹林与双嘧达莫双层片的研制与体外释放[J].中国药学杂志,2003,38(6):434.

收稿日期:2004-01-12