

卡托普利延迟起释型缓释片的研制

骆快燕^{1,2}, 姚彤炜^{1*}, 黄安琪²

(1. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310031; 2. 杭州民生药业集团有限公司, 浙江 杭州 310011)

摘要:目的 制备适用于临睡前服用, 间隔 4~6h 后于次日凌晨开始释放药物并持续释放较长一段时间的卡托普利延缓片。方法 用干压包衣技术制备卡托普利延缓片, 中心组合设计优化处方, 人工神经网络预测释药时滞, 在 SAS 上进行多元线性回归, 并对优化结果进行验证, 从而确定衣层处方。然后以卡托普利缓释片为对照制剂, 以相似因子 f_2 为筛选指标, 确定片芯组成, 从而确定最终处方。结果 所优化的卡托普利延缓片体外释药时滞为 5h, 开始释放后与对照制剂有良好的相似性 ($f_2 = 64.06$), 体外释放符合一级动力学规律。结论 以干压包衣技术制得包芯片, 由衣层控制延迟释放的释药时滞, 由衣层和片芯共同控制药物缓慢释放。

关键词: 卡托普利; 延迟起释; 缓释片; 干压包衣技术

中图分类号: R943.41; R972.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)03-0224-05

Preparation of captopril delayed-onset, sustained release tablets

LUO Kuai-yan^{1,2}, YAO Tong-wei^{1*}, Huang An-q² (1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China; 2. Hangzhou Minsheng Pharmaceutical Group CO., LTD., Hangzhou 310011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare captopril delayed-onset, sustained release tablets that start releasing after a lag time 5h. **METHODS** Captopril delayed-onset, sustained release tablets were prepared with dry-coated technology. Central composite design was used to optimize the formulation, artificial neural networks was used to predict the lag time of release, and multiple regression was performed using statistic analysis software (SAS). The observed values of the lag time of captopril delayed-onset, sustained release tablets prepared under the optimum condition were compared with the predicted. The out shell composition was confirmed. The composition of core tablets was optimized using captopril sustained release tablets as reference preparation and the similarity factor (f_2) as the evaluation standard. Then the formulation of captopril dry-coated tablets was finally confirmed. **RESULTS** The lag time in vitro of captopril delayed-onset, sustained release tablets prepared under the optimum condition was 5h. The tablets had similar release behavior to refer

作者简介: 骆快燕 (1974-), 女, 工程师, 研究方向为药物新剂型及其质量控制

* 通讯作者: 姚彤炜 (1953-), 女, 教授, 从事药物代谢与药物质量研究; E-mail: Yaotw@zjuem.zju.edu.cn

ence products($f_2 = 64.06$) and the drug release pattern was accorded with the first order kinetics. **CONCLUSION** The lag time of this dry-coated tablets is only controlled by the composition of out shell. The sustained release after release starting is controlled by both out shell and core tablet.

KEY WORDS: captopril; delayed-onset; sustained release tablet; dry-coated technology

择时释药系统是一种新的释药模式,该系统可在疾病发作的重要时刻,自动释放有效剂量的药物,从而保证疗效,降低不良反应。高血压、心绞痛及其他心血管意外事件(心肌梗死、心源性猝死、脑卒中)等疾病的发作有昼夜节律的特点,睡醒时患者体内的儿茶酚胺水平增高,最易有心脏病发作和心肌缺血^[1,2]。抗高血压药物要求能适应发病的节律性特点,提供相应节律性的有效血药浓度^[3]。临床研究表明,高血压病人最佳给药时间为凌晨2~3时左右,血中药物浓度水平达到治疗范围,能更有效地预防和治疗疾病的发生发作。基于时辰治疗学原理,FDA于1996年2月批准上市了Alza公司和Searle公司共同开发的用于高血压和心绞痛治疗的维拉帕米昼夜节律脉冲给药系统^[4],该系统在服药后隔特定的时间(5h)释放药物,即晚上睡前给药,次日凌晨释放出脉冲剂量药物,非常符合高血压、心绞痛节律变化的需要。卡托普利是第一代血管紧张素转化酶抑制剂,是临床治疗高血压及充血性心衰的首选药之一。本研究以干压包衣技术制备其延迟起释型缓释片(以下简称缓释片),适用于临睡前服用,间隔4~6h后于次日凌晨开始释放药物,并持续释放较长一段时间。参考文献^[5],我们也用描述药物释放特性的一个时间参数 $t_{0.1}$ 代表药物开始释放时间,即释药时滞(t_{lag})。

1 材料、药品与仪器

羟丙甲纤维素(HPMC K4MCR、K100MCR,上海卡乐康包衣技术有限公司);甘露醇(青岛宇龙海藻有限公司);乳糖(荷兰DMV乳糖公司);卡托普利(浙江华海药业股份有限公司);卡托普利对照品(中国药品生物制品检定所);卡托普利缓释片(自制);卡托普利缓释片(上海凯宝药业有限公司,商品名凯宝压苧,规格37.5mg/片,批号021101);水为注射用水,其他试剂为分析纯。ZDY单冲异形压片机(上海制药机修三厂);ZRS-8G智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);Waters 1525高效液相色谱仪,Waters 2478紫外检测器。

2 方法

2.1 处方、工艺筛选与中心组合设计

2.1.1 卡托普利缓释片制备工艺 将卡托普利与适宜片芯辅料混匀后,制粒、干燥、整粒,加入润滑剂后压片,制得片芯。将衣层各辅料混匀后,制粒、干燥、整粒后加入硬脂酸镁、微粉硅胶混匀。将每片所用衣层颗粒的一半填入冲模内,将片芯置于冲模中心,再填入另一半颗粒,压片,即得。每片含卡托普利37.5mg。

2.1.2 中心组合设计

根据初步试验结果,片芯中填充剂乳糖与HPMC的比例(X_1)和衣层中填充剂甘露醇与HPMC的比例(X_2)对释药时滞及开始释药后释药持续时间影响显著,我们以这两个比例为因素进行了二因素中心组合实验设计,结果见表1、2。分

别按照不同比例压制延缓片,并测定释放度。

表1 因素与水平的划分

Tab 1 Partition of factors and levels

因素	水平				
	-1.414	-1	0	1	1.414
X1	40%	43%	50%	57%	60%
X2	50%	56%	70%	84%	90%

表2 二因素中心组合设计

Tab 2 Central composite design with 2 factors

试验号 No.	因素 X_1	因素 X_2
1	1	1
2	1	-1
3	-1	1
4	-1	-1
5	0	0
6	1.414	0
7	0	1.414
8	-1.414	0
9	0	-1.414

2.2 释放度测定

紫外扫描表明卡托普利在205nm处有吸收峰,但受波长影响大,吸收值不稳定,且所用辅料在此低波长下也有少量吸收,故参考美国药典(USP27)采用HPLC法作为该药缓释片释放度的测定方法,检测波长220nm,吸收值稳定。采用0.1mol·L⁻¹的盐酸溶液(人工胃液)750mL为释放介质,恒温(37±0.5)℃,采用转篮法,转速100r·min⁻¹。取延缓片置转篮中,开始计时,于设定时间抽取释放液2mL,同时补加人工胃液2mL,用0.8μm微孔滤膜过滤,弃去初滤液,留续滤液待测。

2.3 体外分析方法

色谱条件 色谱柱:DiamonsilTM C₁₈柱(4.6mm×150mm,5μm),迪马公司;流动相:甲醇:水:磷酸=35:65:0.03;检测波长:220nm;流速:1.0mL·min⁻¹;柱温:40℃;进样量:20μL。

标准曲线的制作 由于处方设计中将释放10%作为起释点,因此我们选择了5%~100%来测定其线性。精密称取卡托普利对照品,用0.1mol·L⁻¹的盐酸溶液溶解并制成2.5、5、15、25、40、50μg·mL⁻¹的系列溶液,摇匀,分别精密量取20μL进样测定。以主峰峰面积(A)对卡托普利浓度(c, μg·mL⁻¹)进行线性回归,得回归方程A=11403C-0.8036, r=0.9997。表明卡托普利在2.5~50μg·mL⁻¹浓度范围内线性关系良好。

色谱法评价 经考察该方法在2.5~50μg·mL⁻¹浓度范围内线性良好,专属性较高。辅料对测定无干扰,卡托普利的保留时间约为6.7min。该方法高、中、低释放10%点

四个浓度的平均回收率为 99.91%,RSD均小于 2%,日内与日间 RSD值均小于 3%。

2.4 人工神经网络预测释药时滞

运用 3 层 BP神经网络,以释放度作为输入层神经元,以对应时间点作为输出层神经元,隐层的神经元 8 个,网络结构 1-8-1。变换函数为双曲正切函数,学习规则为归一化累积 Delta 规则,目标误差为 0.001,学习速率为 0.01。以各时间点累积释放度为训练样本,以释药时滞为预测样本。

2.5 模型拟合与预测

以释药时滞 ($t_{0.1}$) 作为指标 (因变量),对 X_1 和 X_2 两因素 (自变量) 各水平用大型统计软件包 SAS 进行多元线性回归,数学模型采用 $Y = aX_1 + bX_2 + cX_1^2 + dX_2^2 + eX_1X_2 + f$ 所得拟合方程通过方差分析,删除无统计学显著意义的参数使方程简化。

2.6 优化结果验证

根据拟合方程选取优化条件制备卡托普利延缓片,测定 5h 的累积释放度,对优化所得结果进行验证分析。

2.7 片芯处方筛选

在前期工作的基础上,确定影响整个包芯片释药行为的片芯因素为 HPMC 规格、用量及甘露醇用量,各因素取不同值,分别制备系列不同处方的包芯片,各片剂照“释放度测定方法”测定各时间点的释放度,计算累积释放率 Q ,同法计算参比制剂 (卡托普利缓释片) 的 Q 作为参照,按下式^[6]计算相似因子 f_2 作为评价指标。

$$f_2 = 50 \times \lg \left[\frac{1 + 1/n \sum W_t (R_t - T_t)^2}{\sum W_t} \right]^{-0.5} \times 100$$

其中, R_t 和 T_t 分别是参比制剂和受试制剂在 t 时的累积释放率; n 是取样点的总数; W_t 是根据实际需要选择的权重系数 (本实验中 $W_t=1.0$)。 f_2 值为 50~100 可认为供试制剂与参比制剂释药无差别。

3 结果

3.1 释放度测定

根据中心组合设计,将 9 个处方的片剂分别按指定工艺压片,进行释放度试验,计算各测定点的累积释放百分率,见图 1。

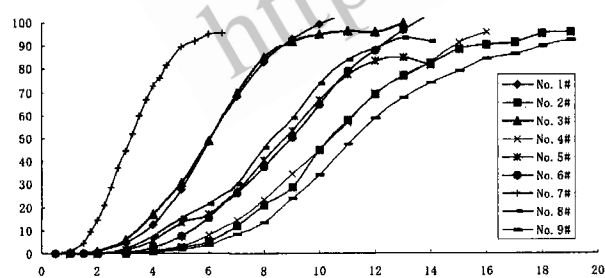


图 1 中心组合设计体外累积释放曲线

Fig 1 Accumulative release profile in vitro of captopril after central composite design

3.2 释药时滞预测与模型拟合

用 $t_{0.1}$ (累积释放达 10% 的时间) 来代表释药时滞 t_{lag} ,图 1 为实际测定值,不能直接得出 t_{lag} 值,经人工神经网络运算得出结果见表 3。

表 3 人工神经网络预测释药时滞

Tab 3 Predicting the lag time of release with artificial neural networks

No.	X_1	X_2	$t_{lag} (h)$
1	1	1	3.8456
2	1	-1	6.8679
3	-1	1	3.5689
4	-1	-1	6.2766
5	0	0	4.5869
6	1.414	0	5.4939
7	0	1.414	1.7927
8	-1.414	0	4.3916
9	0	-1.414	7.4109

经大型统计软件包 SAS 处理,拟合得到的回归方程为 $t_{0.1} = 4.915 - 1.7095X_2$,方差分析得 $F = 84.257, P = 0.0001, r = 0.9233$,说明直线回归方程有非常显著性的意义。回归方程中无 X_1 项,表明片芯中乳糖与 HPMC 的比例与时滞无关,这与我们最初的理论预测相符; X_2 项系数为负值,表明衣层中随甘露醇比例增加,时滞变短。为此,确定以下基本衣层处方:按设计要求取 $t_{0.1} = 5h$ 代入上述回归方程,得 $X_2 = -0.0497$,根据表 1 中水平与 X_2 的相应关系,采用内插法计算,当 $X_2 = -0.0497$ 时,相应的衣层中甘露醇与 HPMC 的比例为 69.30%。

3.3 优化结果验证

预测结果表明,释药时滞与 X_1 无关,只与 X_2 成线性关系。为此,我们取不同的 X_1 值,并改变片芯中 HPMC 规格,同时取优化得到的 X_2 值,制备了 4 批样品,并测定 5h 时的累积释放百分率。4 批样品 5h 时的累积释放百分率的预测值和实测值见表 4。由表 4 可见,批号 030815-2 与 030819 取片芯 HPMC 不同规格,030827-2 和 030902 取不同 X_1 值,实测值均与预测值基本一致,表示 X_1 与释药时滞无关的预测正确,优化得到的处方释药时滞为 5h。

表 4 4 批样品 5h 累积释放百分率

Tab 4 Accumulative release percent at 5h of 4 batches of sample

批号	HPMC 规格	X_1	X_2	预测值 (%)	实测值 (%)
030815-2	K4M	0	-0.0497	10	11.87
030819	K100M	0			10.30
030827-2	K100M	-5.5556			9.83
030902	K100M	-2.794			10.01

3.4 片芯处方筛选

在确定衣层处方的基础上,通过对 Methocel K4M 和 Methocel K100M 两种 HPMC 和乳糖进行不同比例组合,形成以下 6 个处方进行压制包芯片,测定体外释放度,以参照制剂为对照,计算各处方的相似因子 f_2 ,见表 5。

由表 5 可知,选用 K100M 的片芯处方 f_2 值大于 K4M,乳糖和 HPMC 用量比例为 3:7 时 f_2 值最大,因此选用 030815-1 作为最终处方。

测定 030815-1 批自制品与参比制剂的体外释放曲线见图 2,由体外释放曲线可知,5h 累积释放 10%,体外时滞时间

表 5 片芯处方筛选结果

Tab 5 Selection results of core tablet formulation

因素	批 号					
	030815-1	030815-2	030819	030827-1	030827-2	030827-3
乳糖	30%	50%	50%	0%	10%	10%
HPMC	K100M70%	K4M50%	K100M50%	K100M100%	K4M90%	K100M90%
ξ 值	64.06	59.60	63.50	49.61	47.82	60.89

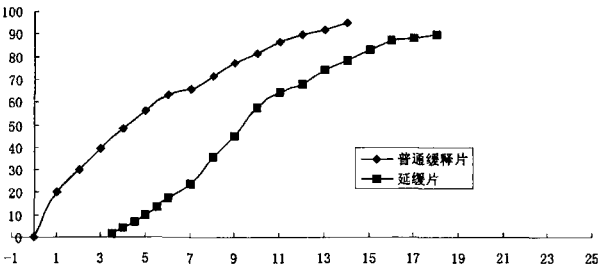


图 2 卡托普利普通缓释片和延缓片的体外释放曲线

Fig 2 The release profile in vitro of captopril sustained release tablets and delayed-onset, sustained release tablet

表 6 两种制剂的体外释放行为比较

Tab 6 Comparison of release behavior in vitro of two preparations

方程类型	自制品	参比制剂
零级	$Q = 6.4079t + 13.133 (R^2 = 0.9101)$	$Q = 6.186t + 17.78 (R^2 = 0.9392)$
一级	$\ln(100-Q) = -0.1423t + 14.5572 (R^2 = 0.9788)$	$\ln(100-Q) = -0.1955t + 4.7191 (R^2 = 0.9733)$
Higuchi方程	$Q = 26.442t^{0.5} - 6.9413 (R^2 = 0.9738)$	$Q = 26.875t^{0.5} - 4.487 (R^2 = 0.9949)$

延迟释放的释药时滞,由衣层和片芯共同控制药物缓慢释放,采用包芯片加凝胶技术可兼顾这两个方面,而 HPMC 是研究最多、最典型的凝胶材料^[7,8]。HPMC 可作为片剂骨架以控制药物的释放。普通 HPMC 亲水性凝胶骨架片遇水首先在片剂表面润湿形成水凝胶层,使表面药物溶出;凝胶层继续水化,骨架溶胀,凝胶层增厚延缓了药物的释放,这时水溶性药物可透过凝胶层向溶出介质扩散;片剂骨架逐渐水化并溶蚀,水分向片芯渗透至骨架完全溶蚀,最后使药物全部释放^[9]。由于 HPMC 凝胶骨架片释放必须先用水润湿,故该类骨架片释放本身都有一定的时滞,Salomen 等^[10]认为时滞随 HPMC 黏度增大而增大。我们在衣层中使用 HPMC,可通过改变其黏度或用量来达到本研究所需要的释药时滞。由于 HPMC 骨架片已能使药物缓慢释放,因此本实验最关键的指标是释药时滞。理论上释药时滞完全由衣层的水化时间决定,而与片芯组成无关,因此,通过时滞的确定来确定干包衣层后,可以以普通卡托普利缓释片为对照,以它们体外释放的相似因子为筛选指标,通过考察不同片芯组成的包芯片的体外释放度来优选最适片芯,从而最终确定处方。参照文献^[11],片芯主要成份为主药、乳糖、HPMC,衣层主要成分为甘露醇和 HPMC。衣层中的 HPMC 遇水形成凝胶,随着 HPMC 用量或黏度的增加,衣层中凝胶层强度增加,溶蚀速度减慢,因而释药时滞延长。此外,由于水溶性药物扩散性强,加上骨架处片释放面积是影响其释放速度的一个重要因素,故普通水溶性药物骨架片往往由于开始时释放面积大,

与设计要求(释药时滞 $t_{0.1} = 5h$)一致;开始释放后与普通卡托普利缓释片一致,11h(普通缓释片 6h)累积释放约 60%,17h(普通缓释片 12h)累积释放大于 80%,具有很明显的缓释特征。

将两者累积释放率(Q)或待释放率(100-Q)与时间(t)分别代入零级、一级和 Higuchi 方程拟合,结果见表 6。由表 6 可知,两种制剂的体外释放行为均以一级动力学方程或 Higuchi 方程拟合优于零级动力学方程拟合。

4 讨论

以干压包衣技术制备卡托普利延缓片,要综合考虑延迟释放和缓慢释放两方面的制剂特征,初步定位为由衣层控制

都存在前期释放较快的现象,林晓等^[12]通过压制多层片增加释药屏障层来调节药物释放速度,屏障层通过降低含药层和溶出介质接触面积,限制了介质进入含药层的速度,从而避免了药物的初始突释效应,使之接近零级释放。本实验中通过干法包衣压制的衣层也可起到类似的调节作用,使整个系统达一定时滞延迟释放的同时避免药物的初始突释效应。

我们采用中心组合设计进行释药时滞优化,中心组合设计(central composite design, CCD)是国外近年应用较多的一种优化方法,可用非线性数学模型进行拟合,有实验次数少、精度高、预测性好等优点^[13]。本实验中二因素中心组合设计只需进行 9 次试验,这种处方优化方法比传统经验试差法更为快速、有效。

人工神经网络(artificial neural networks, ANNs)是人工智能技术的一个重要分支,它由许多类似于生物神经元的简单单元并行运算而成。虽然组成神经网络的单个神经元的结构简单,功能有限,但大量神经元构成的网络系统却具有很强的集体运算能力和自适应的学习能力,因此善于联想、综合、推广^[14,15]。人工神经网络作为一个复杂非线性系统,在复杂系统的建模问题上表现出了它的优越性,在各领域已经获得广泛应用。本实验用来预测 9 次试验的释药时滞,为后面用 SAS 进行多元线性回归提供了可靠的数据,使预测优化处方可很快达到设计要求。

在进行片芯处方优化时,引入了相似因子 ξ 作为评价指标。这主要是考虑到应用 ξ 可对供试制剂和参比制剂的体

外释放情况进行点对点的比较,方法简便,结果客观,不致发生某些评价指标在应用过程中所遇到的问题^[6],这有益于达到预期的实验结果。

在衣层中除采用 HPMC 作为凝胶材料外,也可用其他的水溶性凝胶材料,如羟丙纤维素、羟乙基纤维素^[16]等代替,这些材料黏度范围广,释药不受介质 pH 值影响,均是可选择的延迟起释型片剂的衣层材料。

参考文献

- [1] Weber MA, Fodera SM. Circadian variations in cardiovascular disease: chronotherapeutic approaches to the management of hypertension [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2004, 5(3):148.
- [2] Hemida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertension*, 2004, 13(5):501.
- [3] Lemmer Bjorn. Implications of chronopharmacokinetics for drug delivery: antiasthmatics, H₂-blockers and cardiovascular active drugs [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1991, 6(1):83~100.
- [4] Scrip, 1996, 2138:17.
- [5] 范田园,魏树礼,严文伟,等.盐酸地尔硫卓爆破型脉冲控释片研究 [J]. *药学学报*, 2002, 37(3):221.
- [6] Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of dissolution profiles [J]. *Pharm Technol*, 1996, 6:64.
- [7] Aldeman DA. A review of cellulose ethers in hydrophilic matrixes for oral controlled release dosage forms [J]. *Int J Pharm Technol* Prod Manuf 1984, 5(3):1.
- [8] Wan LSC, Paul WSH. Prediction of drug release rates from hydroxypropyl methylcellulose matrixes [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1993, 9(3):1201.
- [9] 董志超,蒋雪涛.羟丙基甲基纤维素在凝胶骨架片的应用 [J]. *国外医药·合成药、生化药、制剂分册*, 1993, 14(1):41.
- [10] Salomen JL. *Pharm Acta Helv*, 1979, 54:86.
- [11] Conte U, Maggi L, Torre ML, et al. Press-coated tablets for time-programmed release of drugs [J]. *Biomaterials*, 1993, 14(13):1017.
- [12] 林晓,陈济民.水溶性药物骨架片释放达零级的几种方法 [J]. *中国药理学杂志*, 2002, 37(3):192.
- [13] 张志荣,王建新,吕剑.中心组合设计法优化 3',5'-二辛酰基一氟苷药质体制备工艺 [J]. *药科学报*, 2001, 36(6):456.
- [14] 叶婷,魏晓红,梁文权,等.神经网络在预测难溶性药物从 HPMC 骨架片中释放的应用 [J]. *中国药理学杂志*, 2002, 37(10):758.
- [15] 张星一,苑振亭,陈大为.人工神经网络及其在药剂学研究中的作用 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2001, 18(6):456.
- [16] Mitsuyuki Matsuo, Chizuko Nakamura, Kazuhiko Arimori, et al. Evaluation of hydroxyethylcellulose as a hydrophilic swellable material for delayed-release tablets [J]. *Chen Pharm Bull*, 1995, 43(2):311.

收稿日期:2004-08-09