

枸橼酸钾凝胶骨架缓释丸体外释放的影响因素研究

董广金, 王洪光* (青岛科技大学药学院, 山东 青岛 266042)

摘要:目的 自制枸橼酸钾凝胶骨架缓释丸, 考察影响其体外释放度的处方和工艺因素。方法 实验采用硫酸铜比色法测定枸橼酸钾含量, 研究不同型号、不同黏度的 HPMC、丸剂大小及压力大小对药物释放的影响。结果 该缓释微丸的体外释放度与美国药典对枸橼酸钾缓释片体外释放度的相关要求相符。结论 该剂型可以作为缓释片的替代剂型用于相关疾病的治疗。

关键词: 枸橼酸钾; 体外释放度; 羟丙基甲基纤维素

中图分类号: R943.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)06-0475-03

Factors Influencing the Release of Potassium Citrate Gel Matrix Sustained-release Pill *in Vitro*

DONG Guangjin, WANG Hongguang* (Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the formulated and technological factors that influence the release of potassium citrate gel matrix sustained-release pill. **METHODS** The factors which include different models and different viscosity of HPMC, the size of pills and production pressure were investigated by determining the content of potassium citrate in potassium citrate solution using the UV spectrophotometry. **RESULTS** The release of sustained-release pills *in vitro* was in line with of the requirements of USP for the potassium citrate extended-release tablets. **CONCLUSION** The formulations can be used as alternative formulations for the treatment of related diseases.

KEY WORDS: potassium citrate; release rate *in vitro*; HPMC

枸橼酸钾极易溶于水, 其缓释片剂已在美国药典 28 版中收载^[1]。因单片的剂量为 1 080 mg, 在胃肠道中造成局部浓度过高, 产生刺激性。实验通过改进压片机用于压丸, 将其制成丸剂(180 mg·丸⁻¹), 单次服用 6 丸。克服了局部刺激的不良反应, 且较易吞服。本实验主要研究影响丸剂体外释放度的因素, 以考察该丸剂和美国药典中片剂的相符程度。

1 仪器与试剂

RCZ-8A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂); TG328A 分析天平(上海精科天平); T6 新世纪紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司); ZDY-8 单冲重型压片机(上海远东机械制造有限公司); 枸橼酸钾(天津市巴斯夫化工有限公司); HPMC(上海卡乐康包衣技术有限公司); 其他化学试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 试验样品的制备

自制枸橼酸钾凝胶骨架缓释丸, 称取 500 丸量的枸橼酸钾, 干燥粉碎过 80 目筛, 按实验要求加入不同量的黏合剂 HPMC, 混匀制软材, 过 20 目筛造

粒, 于 50 °C 下干燥 30 min 后放冷, 整粒, 加入 3% 的硬脂酸镁(或滑石粉)混匀后压丸。制备出的丸剂主药含量 180 mg·丸⁻¹, 不同处方的丸重 310~340 mg。

2.2 最大吸收波长的确定

本实验采用硫酸铜络合法^[2], 利用枸橼酸盐与 Cu²⁺ 成络合物, 当枸橼酸钾与硫酸铜的络合摩尔比为 1:1 时, 可以通过测吸光度算出枸橼酸钾浓度。按要求配制供试品溶液和对照品溶液, 在 200~700 nm 波长范围内对上述溶液进行扫描^[3], 供试品在 (240±1)nm 波长处有最大吸收, 而其他辅料成分在此波长处无吸收。

2.3 溶液稳定性试验

取上述枸橼酸钾供试液置室温分别于不同时间考察其最大吸收波长和吸收值, 结果被测液在 3 h 内最大吸收波长和吸收值稳定不变。故选定(240±1)nm 为测定波长。

2.4 标准曲线

精密称取枸橼酸钾适量, 用水配成浓度为 1 083.0 mg·L⁻¹ 贮备液, 精密量取贮备液制成系列硫

作者简介: 董广金, 男, 硕士生 Tel: 13884956172 *通信作者: 王洪光, 男, 博士, 教授 Tel: 13396480660
E-mail: whwhongg@yahoo.com.cn

酸铜络合物溶液,以水为空白在(240±1)nm 波长处测定吸收度。以枸橼酸钾浓度(C)对吸光度(A)做图,得回归方程为: $A=0.013 C+0.009 9$ ($r=0.999 9, n=6$)。表明:枸橼酸钾在 20~50 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 内,吸收度与浓度呈良好线性关系。

2.5 回收率试验

按处方量 80%~120%称取枸橼酸钾,并按处方配比加各种辅料,测定回收率,结果见表 1。

表 1 回收率试验结果($n=7$)

Tab 1 Results of recovery test($n=7$)

加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
21.51	21.30	99.72	100.30	0.83
25.58	25.83	100.98		
30.02	30.01	99.97		
37.25	37.87	101.66		
42.16	42.08	99.81		
49.25	49.17	99.84		
58.95	59.04	100.15		

3 枸橼酸钾凝胶骨架丸体外释放度的影响因素研究

美国药典要求枸橼酸钾缓释片在 30 min 的释放度不大于 45%±10%, 1 h 的释放度不大于 60%±10%, 3 h 的释放度不低于 80%±5%^[1]。

3.1 处方因素的研究

3.1.1 HPMC 不同黏度对体外释放度的影响 选用 3 种不同规格的 HPMC, 即 K4M, K15M, K100M, 其他辅料均相同, 测定不同时间的释放度, 绘制释放曲线, 见图 1。

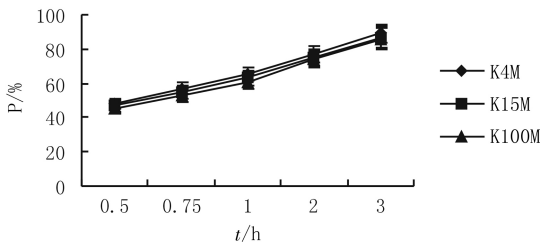


图 1 不同规格的 HPMC 对释放度的影响

Fig 1 Effect of different HPMC type on drug release

结果表明,相同用量、不同黏度的 HPMC 对缓释丸的释放度影响不大。处方对比分析:相同用量、不同黏度,释放度总体趋势是随 HPMC 黏度增加而下降。高黏度的 HPMC 具有较大的内在吸水性,水化成凝胶的速率的相对较大;形成的凝胶层强度相对较高,可有效地阻滞药物扩散。实验选用 K100MCR 规格的 HPMC 作为辅料。

3.1.2 相同型号 HPMC 不同用量对药物溶出度的影响 固定其他辅料的量和主药用量,使每丸中 HPMC K100MCR 用量分别为 108, 116, 125 mg,

测定 HPMC 不同用量对体外释放度的影响,并绘制释放度曲线,见图 2。处方中 HPMC 的用量对于控制 0.5 h 的溶出结果影响最大,时间越长,影响越不明显,3 h 的溶出结果基本重合。原因是随着缓释丸中 HPMC K100M 用量的增多,提高了凝胶层形成的速度和程度,凝胶层的厚度和黏度均增大,药物透过凝胶层的扩散速度和溶蚀速度均减慢,导致药物的释放速率减慢,特别对前期溶出的阻滞作用影响较大。处方中 HPMC 的用量对于控制药品溶出速率有影响,其阻滞作用的强弱与 HPMC 的用量呈正相关,实验选用 125 $\text{mg}\cdot\text{丸}^{-1}$ 用量,既与美国药典片剂的释放度曲线一致又保证了适宜的丸重。

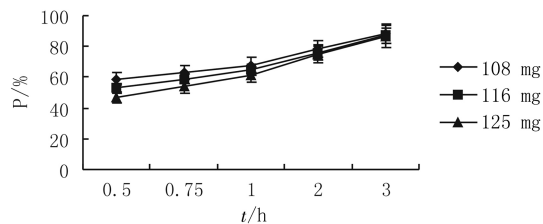


图 2 HPMC 用量对体外释放度的影响

Fig 2 Effect of amount of HPMC on drug release

3.1.3 润滑剂种类的影响 常用的润滑剂有滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁十二烷基硫酸钠(镁)、聚乙二醇等。鉴于本次试验目的是制备缓释制剂,所以设计选用疏水性的硬脂酸镁、滑石粉作润滑剂。处方对比分析:滑石粉、硬脂酸镁两种不同种类的疏水性的润滑剂对枸橼酸钾缓释丸的释放几乎没有影响。主要因为枸橼酸钾为水易溶药物,且润滑剂在处方中所占比例较小的缘故。

3.2 工艺因素的研究

3.2.1 丸剂大小的影响 将枸橼酸钾分别用 $\Phi 7\text{mm}$ 、 $\Phi 6\text{mm}$ 的球形冲头压丸,测定其释放度,见图 3。结果表明,直径小的丸在 1 h 之前的释放度大于大丸的释放度,1~3 h 之间两者的释放度差别逐渐减小,3 h 时两者释放度非常接近。因其表面积不同的结果,根据亲水性凝胶骨架片的释药机制,药物从亲水性凝胶骨架片中溶出主要靠药物从凝胶层的扩散和凝胶层的溶蚀,但对较大丸来说,其水合骨架的有效容积 V、基质中微细孔道的扭曲系数 γ 都大于小丸,所以它的单位面积的药物释放量 Q 较小。若要达到治疗剂量要求,7 mm 需要一次服用 6 丸,6 mm 则需要 10 丸。故实验选用 $\Phi 7\text{mm}$ 球形冲头压丸。

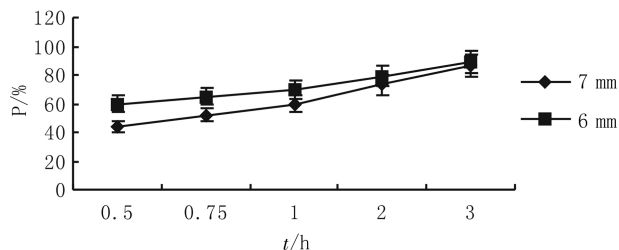


图3 冲头大小对释放度的影响

Fig 3 Effect of punch size on drug release

3.2.2 压丸时压力大小对释放度的影响 调节压丸时压力大小得到不同硬度的丸剂, 见图 4。结果表明, 压力对枸橼酸钾缓释丸体外释放影响不明显。本实验采用中间压力压丸, 以达到要求的表面光洁度和硬度。

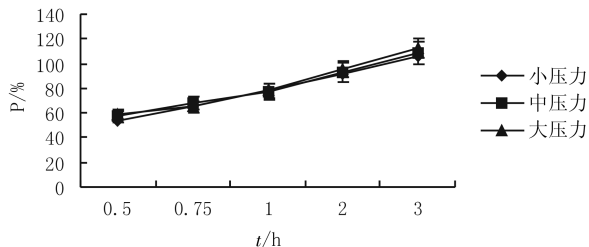


图4 压力对释放度的影响

Fig 4 Effect of press on drug release

3.3 重复性试验

按照处方和工艺的最佳条件, 取 3 批进行重复性试验, 见图 5。溶出效果稳定均匀理想, 符合要求, 重复性良好。

4 结论

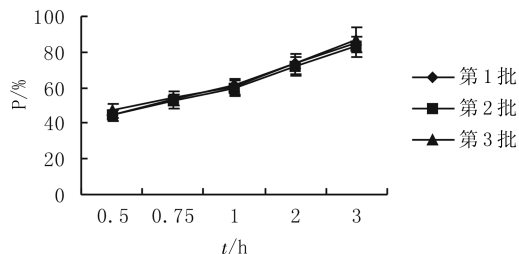


图5 重复性试验结果

Fig 5 The result of repeat test

HPMC 对小分子药物有很明显的缓释作用, 并且 HPMC 用量越多缓释效果越好, 药物溶出为骨架扩散溶出, 对水易溶性药物阻滞作用可达到缓释要求。

表面积大小也是影响缓释丸释放速度的重要因素。片剂改成缓释丸剂可有效降低局部高浓度引起的刺激性不良反应。

实验通过对影响制剂释放度的相关单因素的考察, 最终确定枸橼酸钾缓释丸符合美国药典对片剂的相关要求。可以替代片剂用于相关疾病的治疗。

REFERENCES

- [1] USP28-NF23 [S]. 2005: 1590.
- [2] LI L J, WANG H G. Measurement of potassium citrate by UV spectrophotometry of Cu^{2+} complex [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2008, 28(1): 146-148.
- [3] Ch.P(2005)Vol II (中国药典 2005 年版.二部)[S]. 2005: Appendix 179-181.

收稿日期: 2008-07-07