

60 min; 如果单独测定甲醛时, 其衍生化温度和时间可以降低, 在 40 °C 水浴中加热 20 min 即可。

甲醛、乙醛衍生化后的产物比较稳定, 可放置 4 °C 冰箱中保存备用。

聚桂醇 400 注射液处方中含有 5% 左右的乙醇, 在生产过程中易产生杂质甲醛、乙醛。美国环境保护局建议的甲醛每日容许摄入量(ADI)为 0.2 mg·kg⁻¹(质量)^[3], 国内《生活饮用水卫生标准》中甲醛的限值为 0.9 mg·L⁻¹; 对乙醛的安全限度值未见报导, 但乙醛是 HBV 病毒的辅致癌物已有报导^[4], 且在成品酒中企业控制乙醛的量应小于 4 mg·L⁻¹^[5]。因此, 建议医药企业也应积极关注制剂中含有乙醇的注射液的醛类杂质检测。

REFERENCES

- [1] LI D F, JIA W, et al. Determination of formaldehyde, acetaldehyde and acrolein in water by HPLC [J]. Chin Public Health(中国公共卫生), 2003, 19(12): 1511-1513.
- [2] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix 194-195.
- [3] LAO M D, ZHU G Q, et al. Study on formaldehyde content in yellow rice wine [J]. Food Ferment Ind (食品与发酵工业), 2008, 34(12): 152-154.
- [4] CHEN C N, TAO S Y, et al. Effect of acetaldehyde on activation, proliferation and transdifferentiation of rat hepatic stellate cell hsc-t6 strain [J]. J Luzhou Med Coll (泸州医学院学报), 2011, 34(3): 217-220.
- [5] ZHAO D H. Controlling the content of acetaldehyde in the beer [N]. Beer Technology(啤酒科技), 2010-12-60(3).

收稿日期: 2012-12-25

氢溴酸高乌甲素亲水凝胶骨架片的制备及体外释放

高源, 李凤英, 刘玲, 李蔚雯, 何京, 钟海军* (南昌大学药学院, 南昌 330006)

摘要: 目的 为了减少给药次数, 方便患者, 并提高镇痛效果, 制备氢溴酸高乌甲素亲水凝胶骨架片, 优化制剂处方, 并探讨释放机制。方法 以羟丙甲纤维素(HPMC)为骨架材料, 乳糖、微晶纤维素(MCC)、淀粉为填充剂, 硬脂酸镁为润滑剂制备氢溴酸高乌甲素骨架片, 考察各因素对药物释放度的影响, 筛选优化处方, 并拟合讨论其释放机制。结果 HPMC 的用量及分子量, 微晶纤维素和硬脂酸镁的用量对药物释放有显著影响。所制缓释片无突释现象, 缓释周期 12 h, 根据拟合方程, 药物释放符合一级释放模型, 其释放既有扩散, 又有骨架溶蚀。结论 本方法制备的氢溴酸高乌甲素缓释片工艺简单, 生产成本低, 且具有良好的释放性能。

关键词: 氢溴酸高乌甲素; 凝胶骨架片; 体外释放

中图分类号: R284.1; R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)07-0740-05

Hydrophilic Matrix Sustained Release Tablets of Lappaconite Hydrobromide: Preparation and Release *in Vitro*

GAO Yuan, LI Fengying, LIU Ling, LI Weiwen, HE Jing, ZHONG Haijun* (College of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To reduce the frequency of administration, enhance patient compliance, increase antinociceptive effect of lappaconitine hydrobromide, hydrophilic matrix sustained release tablets of lappaconitine hydrobromide were prepared. The formulations of the tablets were optimized. Then the *in vitro* release models were also evaluated in present study. **METHODS** The effects of various molecular masses and contents of HPMC(using as hydrophilic matrix), various contents of lactose(filling agent), microcrystalline cellulose(filling agent), starch(filling agent) and magnesium stearate(lubricant) on drug release from the matrix tablets *in vitro* were investigated, respectively. The *in vitro* release mechanism of the optimal formulation was discussed by fitting various models. **RESULTS** The results showed that the molecular mass and the content of HPMC, the contents of microcrystalline cellulose and magnesium stearate influenced greatly on drug release *in vitro* from the tablets. No burst drug release from the obtained matrix tablets was observed. Drug release *in vitro* sustained up to 12 h. It was better agreed

基金项目: 国家自然科学基金项目(30960466); 江西省教育厅科技项目(GJJ10311)

作者简介: 高源, 男, 硕士生 Tel: (0791)86361839 E-mail: qdgaoyuan911@126.com

*通信作者: 钟海军, 男, 博士, 副教授 Tel:

(0791)86361839 E-mail: zhonghj@ncu.edu.cn

with first-order kinetics model, which indicated that drug release from the tablets was controlled by drug diffusion from the hydrophilic gel and degradation of the matrix. **CONCLUSION** The obtained hydrophilic matrix tablets of lappaconite hydrobromide in present study had many advantages, such as ease of manufacturing, low production costs and good performance of drug release, etc.

KEY WORDS: lappaconite hydrobromide; hydrophilic matrix sustained release tablets; release *in vitro*

氢溴酸高乌甲素为高乌甲素的氢溴酸盐(lappaconite hydrobromide, LH)。高乌甲素是从毛茛科植物高乌头根中提取出来的一种二萜类生物碱,具有很强的镇痛活性,与解热镇痛药氨基比林相比,镇痛作用是其 7 倍,镇痛效果和杜冷丁相当^[1]。高乌甲素长期用药既无非甾体解热镇痛抗炎药的胃肠道副作用(如胃溃疡、胃出血、胃穿孔等),同时也没有吗啡类止痛药的成瘾性和依耐性。因其无成瘾性及较强的镇痛作用被中国卫生部、国际癌痛研究会认可并推荐用于癌症患者三阶梯止痛疗法的中度以上镇痛^[2-3]。此外,研究表明,高乌甲素还具有抗炎、抗肿瘤、抗心律失常等作用^[1]。癌症等疾病患者常常感觉到疼痛时才使用镇痛药物,这种按需给药的方式使得疼痛得不到有效的控制。根据癌症止痛三阶梯治疗原则,镇痛药物的应用应该按时给药,而不是按需给药,体内血药浓度维持有效血药浓度,才能达到较好的镇痛效果^[4]。临床上氢溴酸高乌甲素现有的口服片剂存在服药次数多等缺点。此外,为了达到较好的镇痛效果,需长时间频繁给药,导致患者用药的依从性降低,从而影响治疗效果。为了减少给药次数,方便患者,提高患者服用依从性,从而提高氢溴酸高乌甲素的镇痛效果,本研究制备了氢溴酸高乌甲素亲水凝胶口服缓释片。

1 仪器与试剂

ZRS-6G 智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司), Tu-1900 紫外分光光谱仪(北京普析通用仪器有限公司), TDP-5 单冲压片机(长沙市岳麓区中南制药机械厂)。

氢溴酸高乌甲素(陕西大河药业,纯度 96.0%以上),羟丙甲基纤维素(HPMC, K4M、K15M、100M,英国 colorcon 辅料公司),微晶纤维素(MCC,安徽山河药用辅料股份有限公司),淀粉(安徽山河药用辅料股份有限公司),硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司),乳糖(上海青析化工科技有限公司),氢溴酸高乌甲素片(批号:120102,广西梧州神农药业有限公司,规格:5 mg·片⁻¹)。

2 方法与结果

2.1 LH 缓释片的制备

取适量的 LH、HPMC 及其他辅料。药物过 120 目筛,辅料过 100 目筛,混匀,加 90%的乙醇溶液制软材,20 目筛制粒。于 50~60 °C 干燥 1.5 h,18 目筛整理后加入适量硬脂酸镁,充分混匀,用 8 mm 浅凹冲压片,即得氢溴酸高乌甲素缓释片,平均片重 150 mg,每片含 LH 15 mg。

2.2 体外释放度测定方法

2.2.1 波长选择 取 LH 用 pH 6.8 PBS 溶解,过滤,滤液进行紫外扫描,选择 241 nm 作为测定波长。取空白辅料按上述同法操作,结果表明,空白辅料无干扰。

2.2.2 标准曲线的测定 精密称取 LH 49.4 mg,置 100 mL 量瓶中,加释放介质溶解、定容。精密量取 0.5, 1, 2, 3, 5, 8 mL 于 50 mL 量瓶中,用同一溶剂稀释至刻度,0.8 mm 微孔滤膜过滤,分别在 241 nm 波长处测定吸光度,用浓度与吸光度进行线性回归,得标准曲线 $A=0.011\ 75\ C+0.005\ 62$ ($r=0.999\ 9$),线性范围为 4.94~79.04 mg·L⁻¹。

2.2.3 回收率的测定 分别配制质量浓度为 10, 30, 50 mg·L⁻¹ 的溶液,加入处方比例的辅料。测得上述三浓度的回收率分别为(98.69±1.12)%, (100.98±1.01)%和(99.75±0.85)%,RSD 分别为 1.13%, 1.00%和 0.85%。

2.2.4 精密度实验 称取适量 LH,分别配制质量浓度 10, 30 和 50 mg·L⁻¹ 的溶液各 3 份,在 241 nm 处分别测定吸光度,得上述三浓度的精密度 RSD 分别为 0.54%, 0.32%和 0.18%。

2.2.5 药物稳定性实验 分别配制质量浓度为 10, 30 和 50 mg·L⁻¹ 的溶液,分别在 0, 2, 4, 8, 12 h 测定其吸光度,计算 RSD 值为 1.12%, 0.85%, 0.35%。

2.2.6 体外释放度实验 采用转篮法,以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 250 mL 为释放介质,转速为 100 r·min⁻¹,温度(37±0.5)°C,依法操作。在第 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 5 mL,用 0.8 mm 微孔滤膜滤过,并及时补充 5 mL 介质。将所取样品在波

长 241 nm 处测定吸光度,按上述回归方程计算累计释放量。以时间为横坐标,累计释放百分率为纵坐标作图,得释放曲线。

2.3 药物释放影响因素考察

2.3.1 HPMC 用量的影响 以 HPMC K4M 为骨架材料,用量分别为 20%, 30%, 40%, 50%, 药物和其他辅料不变,制备 LH 缓释片,测定释放度,结果见图 1。结果表明,在所考察的 HPMC 用量范围内,HPMC 的用量对药物释放影响较明显,随着 HPMC 用量的增加,骨架片的释药速率减慢。

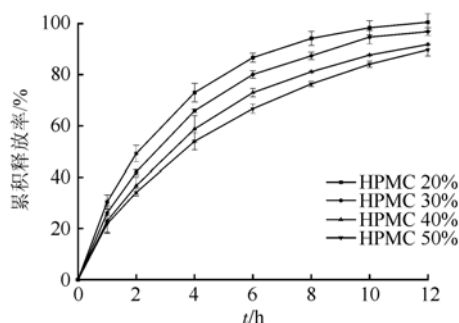


图 1 HPMC 用量对氢溴酸高乌甲素释放的影响

Fig 1 The effect of HPMC content on the release of LH from the sustained tablets

2.3.2 HPMC 分子量的影响 分别选用两种不同分子量的 HPMC(K4M, K15M, K100M)作为骨架材料,药物及其他辅料相同,制备 LH 缓释片,测定释放度,考察 HPMC 分子量对药物释放的影响,结果见图 2。结果表明,HPMC 分子量增大,药物释放速率减慢。

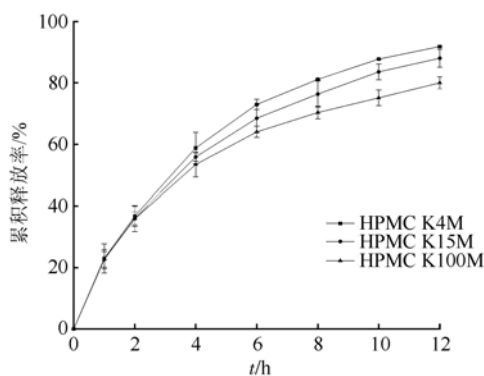


图 2 HPMC 分子量对氢溴酸高乌甲素释放的影响

Fig 2 The effect of HPMC molecular mass on the release of LH from the sustained tablets

2.3.3 硬脂酸镁用量的影响 硬脂酸镁用量分别采用 0.5%, 1%, 2%, 药物及其他辅料相同,制备 LH 缓释片,测定释放度,结果见图 3。结果表

明,在实验用量范围内,随着硬脂酸镁用量的增加,药物释放减慢。

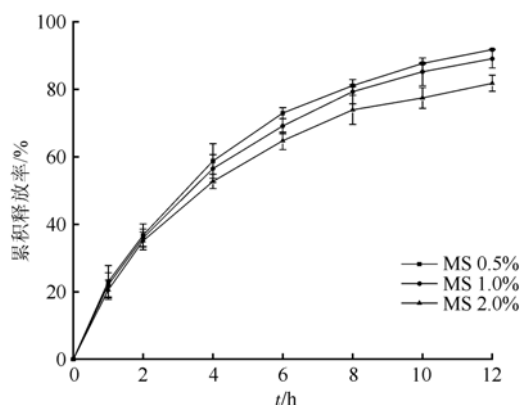


图 3 硬脂酸镁用量对氢溴酸高乌甲素释放的影响

Fig 3 The effect of the content of magnesium stearate on the release of LH from the sustained tablets

2.3.4 MCC 用量的影响 MCC 的用量分别采用 10%, 20%, 30%, 药物和其他辅料相同,制备 LH 缓释片,测定释放度,结果见图 4。结果表明,在实验用量范围内,随着 MCC 的用量增加,药物释放度先加快,后减慢。

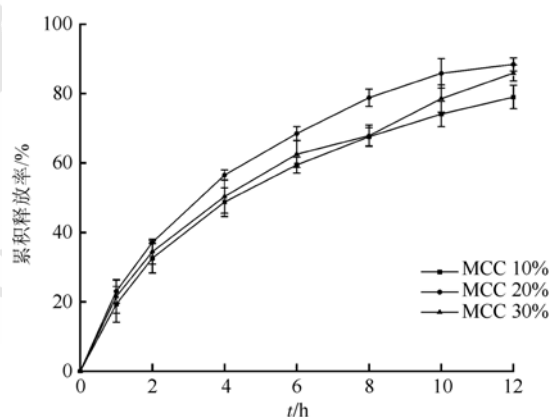


图 4 MCC 用量对氢溴酸高乌甲素释放的影响

Fig 4 The effect of the content of MCC on the release of LH from the sustained tablets

2.3.5 乳糖用量的影响 乳糖的用量分别为 0%, 10%, 20%, 30%, 药物和其他辅料相同,制备 LH 缓释片,测定释放度,结果见图 5。结果表明,在试验范围内,乳糖的用量对药物释放影响不大。

2.3.6 释放介质 pH 的影响 同一批次骨架片在 pH 2.0 盐酸溶液, pH 5.8, pH 6.8 磷酸盐缓冲液释放介质中,测定释放度,结果见图 6。结果表明,随着 pH 的增大,释放度相应的有所降低。因考虑药物释放大部分是在小肠中,因此选择 pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为释放介质。

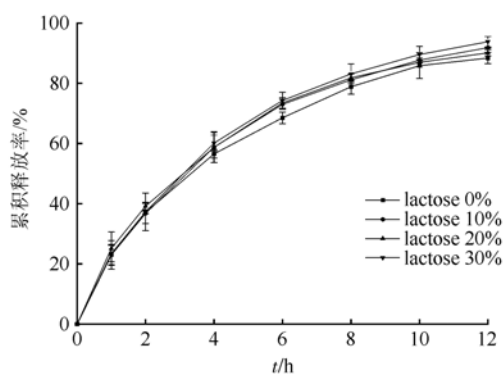


图5 乳糖用量对氢溴酸高乌甲素释放的影响

Fig 5 The effect of the content of lactose on the release of LH from the sustained tablets

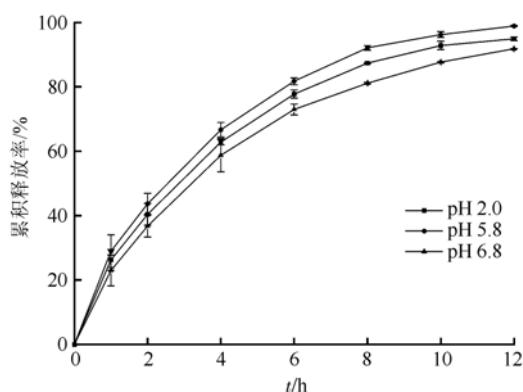


图6 释放介质 pH 对氢溴酸高乌甲素释放的影响

Fig 6 The effect of medium pH on the LH from the sustained tablets

2.4 正交设计优化处方

在单因素考察的基础上，确定了正交设计的影响因素和水平，选择对药物释放影响较大的三个因素，即 HPMC 用量、MCC 用量和硬脂酸镁用量 3 个因素，每个因素取 3 水平。按正交表 $L_9(3^4)$ 进行正交试验，优化处方。具体因素及水平见表 1。

表 1 因素水平表

Tab 1 Factors and levels of the orthogonal test

因素	HPMC 量(A)	MCC 量(B)	硬脂酸镁量(C)
水平	1(25%) 2(30%) 3(40%)	1(10%) 2(20%) 3(30%)	1(0.5%) 2(1.0%) 3(1.5%)

参照中国药典 2010 版第二部 X IX D 附录缓释、控释和迟释制剂指导原则，缓释制剂评价时，须从释药速率曲线图中至少选出 3 个取样时间点，第一点为开始 0.5~2 h 的取样时间点，用于考察药物是否有突释；第二点为中间的取样时间点，用于确定释药特性；最后的取样时间点，用于考察释药量是否基本完全，此三点可用于表征体外药物释放度。但具体的释药标准药典无具体规定，

三个取样时间点以及不同时间点的释放标准，不同文献设定也有所不同^[5-7]。根据剂型的作用特点和药物疗效的要求，结合单因素实验结果，本实验采用 2, 4, 10 h 的累积释放率作为评价指标，2 h 的累积释放率以 35% 为标准；4 h 的累积释放率以 60% 为标准；10 h 的累积释放率以 90% 为标准。采用直观分析的方法，对结果进行分析。将各时间点的权重均定为 1，总分的计算公式为： $Y_i = |P_2 - 35\%| + |P_4 - 60\%| + |P_{10} - 90\%|$ ，分值最低者为最优，表明释放率与所定标准最接近。

表 2 正交设计试验结果

Tab 2 Results of the orthogonal test

No.	A	B	C	Y
1	1	1	1	13.82
2	1	2	2	20.02
3	1	3	3	11.56
4	2	1	2	11.56
5	2	2	3	12.67
6	2	3	1	14.58
7	3	1	3	12.92
8	3	2	1	5.25
9	3	3	2	10.15
I	15.13	12.77	11.22	
II	12.94	12.65	13.91	
III	9.44	12.10	12.38	
R	5.69	0.67	2.69	

正交试验结果见表 2。由表 2 可知，各因素对药物释放影响的大小为 $A > C > B$ ，最优处方为 $A_3B_3C_1$ ，即用量为 HPMC 40%，MCC 30%，硬脂酸镁 0.5%。

2.5 缓释片与普通片体外释放比较

取自制的氢溴酸高乌甲素亲水凝胶骨架片(ST)与市售的氢溴酸高乌甲素片(CT)，在相同的条件下测定释放度，结果见图 7。

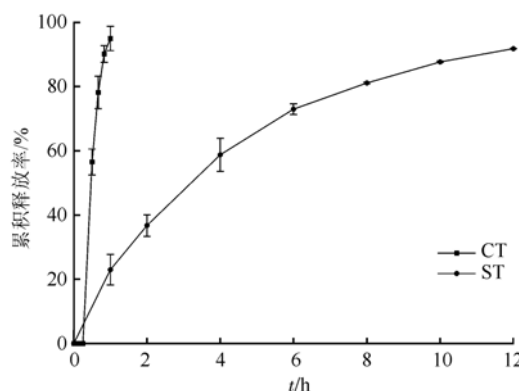


图 7 氢溴酸高乌甲素缓释片(ST)与市售氢溴酸高乌甲素片(CT)的药物释放曲线

Fig 7 The release profile of hydrophilic matrix sustained release tablets of lappaconite hydrobromide (ST), compared with that of the commercial lappaconite hydrobromide tablets (CT)

结果表明,市售氢溴酸高乌甲素片在 1 h 内药物基本释放完全,而本实验所制氢溴酸高乌甲素骨架片 1 h 释放 20%左右,能够持续释放 12 h。因此本实验制备的氢溴酸高乌甲素骨架片具有较好的缓释效果。

2.6 释药模型拟合

采用零级方程($M_t/M_\infty=Kt$)、一级方程[$\ln(1-M_t/M_\infty)=-Kt$]、Higuchi 方程($M_t/M_\infty=Kt^{1/2}$)³ 种模型进行拟合,并按 Peppas 方程初步探讨其释药机制,结果见表 3。

表 3 药物释放模型和相关系数

Tab 3 Drug release kinetics of the obtained matrix tablets with optimal formation

方程类型	拟合曲线	相关系数
Zero-order 方程	$Q=9.308t$	0.775
First-order 方程	$\ln Q=-4.742t$	0.998
Higuchi 方程	$Q=28.19t^{1/2}-0.991$	0.988
Peppas 方程	$\ln Q=0.556\ln t-0.609$	0.983

由表 3 可知,药物的释放模型较符合一级方程。根据 Peppas 方程,当制剂为圆柱体,释放指数介于 0.45~0.89,骨架片的释药行为符合 non-Fickian 扩散机制;当 $n<0.45$ 时,为 Fick 扩散;当 $n>0.89$ 时,为骨架溶蚀机制。制备的氢溴酸高乌甲素缓释片释放指数为 $n=0.556$,说明释药行为符合 non-Fickian 扩散机制,即包括溶蚀和扩散共同存在。

3 讨论

HPMC 的用量和分子量对药物的释放有明显的影响。HPMC 作为阻滞药物释放的缓释材料,随着其用量的增加,形成凝胶层的厚度相应的增加,使水进入骨架片的速度减慢,因而药物从骨架片扩散速度也相应的减慢,骨架的溶蚀相应减慢,亦使药物释放减慢^[8-9]。随着 HPMC 的分子量的增大,HPMC 的分子链越长,形成的凝胶层不容易溶蚀,导致药物的释放速率降低。

因硬脂酸镁为水不溶性物质,随着用量的增加会使得药物的释放降低。因此在满足生产的条件下减少硬脂酸镁的用量,以降低其对药物释放

产生的影响。

MCC 具有吸水的作用,能够使药物的释放速率加快。同时,MCC 亦为水不溶性物质,随着用量的增加,药物的释放减慢。因此两者会相互制约。因此在本实验用量中,随着 MCC 的用量增加,药物释放出现先加快,后减慢的现象。

本研究通过药物与辅料混合、湿法制粒、压片,制备氢溴酸高乌甲素亲水凝胶骨架片,该工艺简单,容易工业化大批量生产。实验中所用辅料来源广泛价廉,生产成本较低。体外释放试验表明制备的骨架片无突释现象,12 h 药物释放达到 90%,具有良好的释放性能,能满足患者用药的需求。

REFERENCES

- [1] TANG Q N, MO G H. The pharmacological effects and clinical application of lappaconitine [J]. Shandong Med J(山东医药), 2007, 47(25): 116-117.
- [2] RAFACL M. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder [J]. Cancer Control, 2000, 7(2): 149-156.
- [3] RAPHAEL J, HESTER J, AHMEDZAI S, et al. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners [J]. Pain Med, 2010, 11(6): 872-896.
- [4] ZHANG Y J. The three ladder medication is the best solution for cancer pain patients [J]. Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine (中国伤残医学), 2009, 7(5): 92-93.
- [5] SHI L, QIAN J Q. Preparation and study on release rate *in vitro* for sustained-release tablets of simvastatin [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(11): 1013-1017.
- [6] GUO Y Z, ZHANG D W, HUANG Z, et al. Formula and preparation technology of gel matrix sustained release tablet of nicotinic acid [J]. China Pharmacy(中国药房), 2009, 20(1): 45-47.
- [7] LU J, WU T, PAN W S, et al. Preparation and *in vitro* dissolution of gliclazide sustained-release tablets [J]. Chinese J Pharm(中国医药工业杂志), 2004, 35(07): 410-412.
- [8] ZHENG F, SHI L Y, WANG H. The factors of drug release HPMC matrix tablets [J]. Journal of Baoji of Arts and Science (宝鸡文理学院学报), 2002, 22(3): 197-199, 240.
- [9] XU G, SUNADA H. Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose [J]. Chem Pharm Bull, 1995, 43(4): 483-487.

收稿日期: 2012-10-09