

慢心律微囊骨架片的研究(初报)

张钧寿 孙杏华 刘国杰 丛大可 岳志伟

Studies on the Matrix Tablets of Mexiletine Microcapsules I

Zhang Junshou Sun Xinghua Liu Guojie Cong Daike Yue Zhiwei

提 要

本文主要介绍水溶性药物中慢心律的包微囊法——喷雾凝冻法,以相同的原辅料和不同的工艺制成了缓释片与微囊骨架片;比较了慢心律片、缓释片与微囊骨架片的体外释放试验;证明慢心律微囊骨架片的缓释作用最强。

前 言

慢心律(Mexiletine)是用于抗心律失常的一种药物。它对心肌梗塞、心脑血管手术、洋地黄中毒等引起的急性心律失常都有较好的疗效^[1]。本品口服后在胃肠道吸收良好,但病人反映对胃肠道付反应较大(如头晕、恶心及少数病人出现呕吐等^[2])。为了充分发挥慢心律的治疗作用并降低其付作用,制成长效制剂则很有必要。根据微囊片能控制释药的特点^[3],我们采用了微型包囊新技术,将水溶性药物慢心律制成微囊骨架片,使其在胃肠道缓慢释放,以达降低刺激、延长药效、减少服药次数的目的。

微型包囊是五十年代发展起来的新工艺,六十年代应用于药物制剂的制备。包囊的方法很多,国内外报导的以凝聚法较多,其中尤以复凝聚法^[4,5]比较成熟,易于掌握,故应用较广。但此法仅适用于在水中难溶或为油溶的药物,对水溶性药物的包囊工艺也是目前国外微囊研究的一个侧面。如最近 P.L. Madan 等^[6,7],介绍了一种新的包囊法——毛细管法(Capillary method);但类似这方面的研究在国内的报导尚少。我们为了寻找简而易行的水溶性药物包囊法,结合慢心律的剂型要求进行了多种方法的探索,找到了一种比较可行的制备慢心律微囊的喷雾凝冻法,将所得微囊又制成了骨架片。通过体外释放试验证明有明显的缓释作用。对慢心律微囊骨架片的生物利用度有待进一步研究续报。

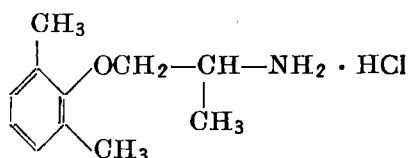
实 验 与 结 果

实验分慢心律微囊骨架片的制备、含量测定与体外释放三个部分。所用原料:慢心律系江苏南通勤奋制药厂出品;乙基纤维素为中国医药公司上海化学试剂采购供应站 BDH 进口

分装；微晶纤维素为湖南邵阳市第八中学产品；硬脂酸为药用规格。

一、慢心律微囊骨架片的制备：

慢心律为1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-氨基丙烷盐酸盐，结构如下：

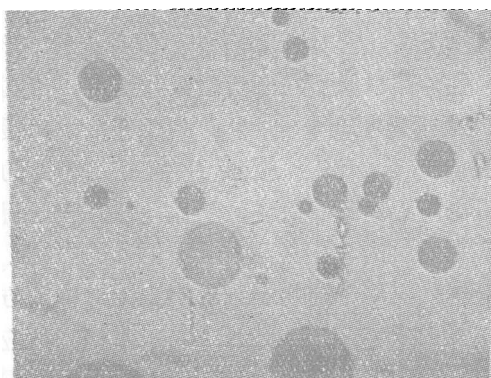


本品为无色结晶性粉末，易溶于水、乙醇，不溶于乙醚。我们选择硬脂酸和乙基纤维素作为复合衣膜，通过喷雾凝冻法将慢心律包成微囊。经显微镜观察微囊形态较好，绝大部分呈球形，而且喷成的微囊容易收集。收集所得微囊再以微晶纤维素、乙基纤维素为辅料制成骨架片。具体制备如下：

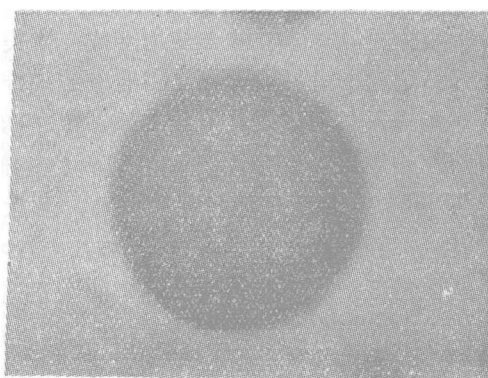
1. 慢心律微囊的制备：

〔处方〕	慢心律	21g	硬脂酸	15g
	10%乙基纤维素醇溶液	21ml	95%乙醇	适量

〔制法〕 取硬脂酸15g，放入小喷雾器中，在水浴上熔化，将慢心律21g、10%乙基纤维素醇溶液 21ml 及适量乙醇的混合物加入已熔化的硬脂酸中，在水浴上继续加热，使成流动性很好的均匀液体，然后用 5~10磅/时²压缩空气，将液体喷入长筒形大塑料袋中，待冷却与沉降完全后收集，即得大小为 8~100 μ 之间的球形微囊。如图所示：



（低倍放大200倍）



（高倍放大720倍）

图 慢心律微囊显微照相

2. 慢心律微囊骨架片的制备：

〔处方〕	慢心律微囊	30g	微晶纤维素	6g
	10%乙基纤维素醇溶液	12ml	95%乙醇	适量
	硬脂酸镁	适量		

〔制法〕 将慢心律微囊与微晶纤维素充分混匀，加10%乙基纤维素醇溶液混合制成软材，通过 18目尼龙筛使成颗粒，于 35°以下烘干，再放入干燥器24小时，加 1~2%硬脂酸镁压片。

为便于比较，还制备了慢心律缓释片及慢心律片。

3. 慢心律缓释片的制备:

取与慢心律微囊骨架片相同量的原、辅料制成缓释片。

〔处方〕	慢心律	16.53g	微晶纤维素	7.32g
	乙基纤维素	1.65g	硬脂酸	10.62g
	10%乙基纤维素醇溶液	12ml	95%乙醇	适量
	硬脂酸镁	适量		

〔制法〕 将硬脂酸放入烧杯中,于水浴上加热熔化,加10%乙基纤维素醇溶液混匀,再加入慢心律、微晶纤维素、乙基纤维素及适量乙醇混合拌匀,制成软材,通过18目尼龙筛两次,将制得的颗粒置35°以下干燥,再移入干燥器中,24小时后加1~2%硬脂酸镁压片。

4. 慢心律片的制备:

〔处方〕	慢心律	5g	淀粉	6g
	10%淀粉浆	适量	硬脂酸镁	适量

〔制法〕 将慢心律与淀粉混匀(过60目筛三次),加入10%淀粉浆拌匀,制成软材,过18目尼龙筛,制粒,烘干,整粒,加入1%硬脂酸镁,压片。

二、含量测定

1. 慢心律片的含量测定按文献^[8]的方法进行。精密称取慢心律片(2片),置研钵中研细,加少量水转移滤入到50ml容量瓶中,加水到刻度,吸取25ml在水浴上蒸干,置红外线灯下105°烘30分钟,加20ml冰醋酸、5%醋酸汞冰醋酸溶液5ml、结晶紫指示剂1滴,用0.1N高氯酸冰醋酸溶液滴定到溶液由紫变兰,即为终点(同时进行空白校正)。含量按下列公式计算:

$$\text{慢心律含量}\% = \frac{NVT \frac{1}{n}}{\frac{W}{50} \times 25} \times 100$$

N: 标准溶液的当量浓度;

V: 滴定 ml 数;

T: 滴定度,即 $T=0.02157$;

n: 药典规定的标准溶液浓度,在这里 $n=0.1N$

W: 样品重

2. 慢心律微囊、微囊骨架片及缓释片的含量测定方法如下:

取慢心律微囊骨架片2片(缓释片相同,微囊则取相当量),精密称定,置小烧杯中,加入大约25ml蒸馏水,在水浴上加热,俟微囊完全破坏后,用定量滤纸过滤到50ml容量瓶中,残渣加水,加热,冷却,过滤,反复数次,洗涤过滤,加水到刻度,混匀,定量吸取25ml于烧杯中,放水浴上加热蒸干,在105°红外线灯下干燥30分钟,加20ml冰醋酸、50%醋酸汞冰醋酸溶液5ml、结晶紫指示剂1滴,用0.1N高氯酸冰醋酸溶液滴定到溶液由紫变兰,即为终点(同时进行空白校正)。计算方法同慢心律片的含量测定法。

3. 慢心律片,缓释片及微囊骨架片的含量测定结果见下表:

表 1

批 号	样 品 名		
	慢 心 律 片	慢 心 律 缓 释 片	慢 心 律 微 囊 骨 架 片
	百 分 含 量		
780525	43.72%	43.39%	
780526			
780503			44.45%
760616			44.33%

三、体外释放

慢心律片、缓释片及微囊骨架片的体外释放试验，均用77~1型药片四用测定仪（上海黄河制药厂）的释放部分，以中速（约93转/分）进行测定；比较了三者在人工胃液中的释放度；又测定了慢心律微囊骨架片与缓释片在人工肠液中的释放度（人工肠、胃液均按新药典草案配制）。

1. 测定方法：

① 人工胃液中的释放测定：精密称取10片，置于上述四用仪的转兰内，放入250ml $37 \pm 1^\circ$ 的人工胃液中，以中速旋转，每隔一定时间（慢心律片为半小时，微囊骨架片及缓释片均为一小时）精确取样25ml（即时补加25ml人工胃液），通过滤纸滤入50ml烧杯中，蒸干，按慢心律片含量测定项下自“105°烘30分钟起……同时进行空白校正”进行测定。

② 人工肠液中的释放测定

取上述人工胃液释放四小时后的样片，换入250ml $37 \pm 1^\circ$ 的人工肠液继续进行释放试验，每隔一小时精确吸取样液25ml（即时补加25ml人工肠液），过滤，滤液加10%盐酸2ml，微火蒸干，于105°烘30分钟，用无水乙醇30ml分三次提取，过滤，滤液置水浴蒸干，按慢心律片含量测定项下自“105°烘30分钟起……同时进行空白校正”进行测定。

2. 含量计算：

$$\text{慢心律片释药百分率} = \frac{\frac{250}{50} \text{NVT} \frac{1}{n}}{W \times \text{慢心律含量}} \times 100$$

慢心律微囊骨架片与缓释片在人工胃液中四小时的累积释药浓度计算式为：

$$C_{\text{corr}} = C_p + \sum_{s=1}^{m-1} C_s$$

C_{corr} ：在“t”时间处校正后的累积释药浓度；

C_p ：在“t”时间处实测药物浓度；

$\sum_{s=1}^{m-1} C_s$ ：在“t”时间处（第m次）前述各次测定时抛弃的药物浓度之总和。

累积释药百分率的计算为：

$$\text{一小时释药百分率}\% = \frac{\frac{250}{25} NV_1 T \cdot \frac{1}{n}}{W \times \text{片剂的百分含量}} \times 100$$

$$\text{二小时累积释药百分率}\% = \frac{\frac{250}{25} NV_2 T \cdot \frac{1}{n} + NV_1 T \cdot \frac{1}{n}}{W \times \text{片剂的百分含量}} \times 100$$

$$\text{三小时累积释药百分率}\% = \frac{\frac{250}{25} NV_3 T \cdot \frac{1}{n} + NT(v_1 + v_2) \cdot \frac{1}{n}}{W \times \text{片剂的百分含量}} \times 100$$

$$\text{四小时累积释药百分率}\% = \frac{\frac{250}{25} NV_4 T \cdot \frac{1}{n} + NT(v_1 + v_2 + v_3) \cdot \frac{1}{n}}{W \times \text{片剂的百分含量}} \times 100$$

计算人工肠液中四小时的累积释药百分率时,只要将上述算式中的分母改为 $W \times \text{片剂的百分含量} \times (1 - \text{人工胃液四小时的累积释药百分率})$ 即可。

3. 实验结果与数据处理:

〔结果〕 ① 慢心律片的释药百分率在30分钟时就达99.95%

② 慢心律微囊骨架片在人工胃液中的释放情况如下:

表 2

实验号	累 积 释 药 百 分 率 %			
	一 小 时	二 小 时	三 小 时	四 小 时
1	18.03	25.40	28.09	37.41
2	17.89	26.70	34.34	46.67
3	20.78	30.34	38.37	45.23
4	20.12	28.52	34.61	41.51
5	19.29	27.94	34.61	40.77
6	16.34	23.22	30.98	36.67
7	17.16	23.43	29.47	33.33

慢心律缓释片在人工胃液中的释放情况如下:

表 3

实验号	累 积 释 药 百 分 率 %			
	一 小 时	二 小 时	三 小 时	四 小 时
1	30.39	44.64	55.12	65.86
2	27.80	38.70	48.07	58.12
3	31.62	44.15	65.71	68.69
4	32.21	45.75	60.78	73.52
5	29.02	42.95	52.60	62
6	28.76	41.50	55.51	60.39

〔数据处理〕 将上述慢心律微囊骨架片与缓释片的累积释药百分率对时间作图呈线性关系, 分别按回归分析法处理如下:

① 慢心律微囊骨架片在人工胃液中 X_m 小时的累积释药百分率为 Y_m , 根据表2得:

X_m	1	2	3	4
Y_m	18.51	26.51	32.87	40.23

X_m	X_m^2	Y_m	Y_m^2	$X_m Y_m$
1	1	18.51	342.7	18.51
2	4	26.51	702.8	53.02
3	9	32.87	1081	98.61
4	16	40.23	1618	160.92
$\sum_{m=1}^4 X_m = 10$	$\sum_{m=1}^4 X_m^2 = 30$	$\sum_{m=1}^4 Y_m = 118.12$	$\sum_{m=1}^4 Y_m^2 = 3744.5$	$\sum_{m=1}^4 m X Y_m = 331.06$

计算得 $a = 7.152$ $b = 11.65$

因此求得慢心律微囊骨架片在人工胃液中1~4小时内累积百分释药率的一元线性回归方程式为 $Y_m = 7.152 X_m + 11.65$, 相关系数 $r = 0.9991$

② 慢心律缓释片在人工胃液中 X_s 小时的累积释药百分率为 Y_s , 根据表3得:

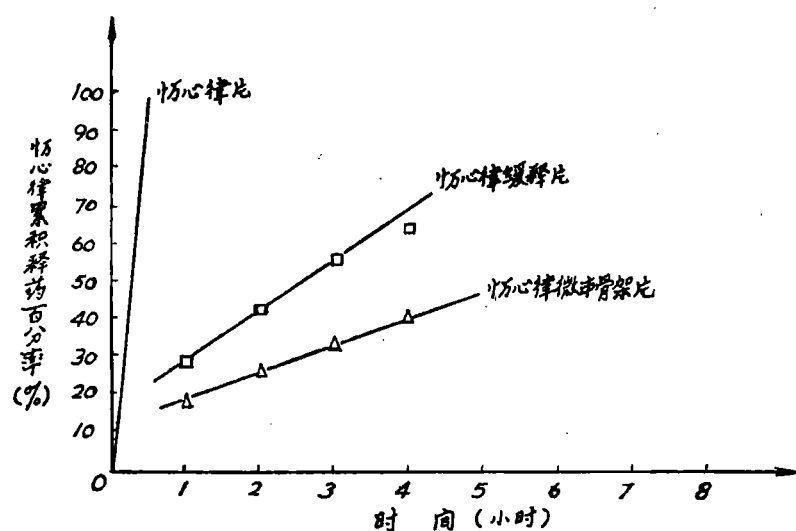
X_s	1	2	3	4
Y_s	29.98	42.95	56.30	64.76

X_s	X_s^2	Y_s	Y_s^2	$X_s Y_s$
1	1	29.98	898.70	29.98
2	4	42.95	1844	85.90
3	9	56.30	3170	168.9
4	16	64.76	4194	259.04
$\sum_{s=1}^4 X_s = 10$	$\sum_{s=1}^4 X_s^2 = 30$	$\sum_{s=1}^4 Y_s = 193.99$	$\sum_{s=1}^4 Y_s^2 = 10106.7$	$\sum_{s=1}^4 X_s Y_s = 543.82$

计算得 $a = 11.749$ $b = 19.117$

因此求得慢心律缓释片在人工胃液中1~4小时内累积百分释药率的一元线性回归方程式为: $Y_s = 11.749 X_s + 19.117$, 相关系数 $r = 0.9988$ 。

将慢心律三种片剂的累积释药百分率对时间作图如下:



由上可知慢心律微囊骨架片与缓释片在人工胃液（4 小时）中呈零级释放。

4. 三种慢心律片在人工胃肠液中累积释药百分率的比较见下表。

	人 工 胃 液		人 工 肠 液	8 小 时 释 药 总 量
	0.5小时	4 小 时	4 小 时	
慢 心 律 片	99.75%	—	—	
慢心律缓释片		68.71%	19.62%	88.33%
慢心律微囊骨架片		38.52%	29.67%	68.19%

由上表可知：

① 慢心律片在人工胃液中半小时内已释放完毕。

② 慢心律缓释片在人工胃液中四小时的释药百分率为 68.71%，而微囊骨架片仅释放 38.52%。慢心律缓释片与微囊骨架片经人工胃液 4 小时后转人工肠液 4 小时释放总量各为 88.33% 和 68.19%，这充分说明微囊骨架片的缓释作用比缓释片强，且比普通慢心律片的释放要慢得多。

讨 论

1. 慢心律微囊的芯料与衣膜比为，慢心律：硬脂酸：乙基纤维素 = 1.4:1:0.14。为了便于喷雾，可用适量乙醇调节稠度（若用甘油或液状石蜡调节，则喷出的囊粒粘连于袋壁，不易收集），且喷雾口亦需保温，以免堵塞喷嘴口。

2. 喷雾时的空气压力应根据喷雾器、收集器及所要求囊粒的大小而定。本实验小量喷试时以 5~10 磅/吋压力为宜。

3. 微囊衣膜中有一定量的硬脂酸, 故所制颗粒宜在低温下(一般不超过 35°)干燥, 而且干燥要充分, 以防粘冲的发生。

4. 慢心律微囊骨架片若选用糊精为辅料时对含量测定有干扰。

5. 在吸取人工肠液的样液进行含量测定时, 需加一定量的 10% HCl 中和, 否则肠液将消耗大量的标准溶液, 使含测失败; 纵然如此, 回收率仍为偏低(约90%左右), 故人工肠液中的含量测定法尚可改进。

小 结

1. 水溶性药物, 如慢心律可用喷雾凝冻法制成微囊。可用硬脂酸及乙基纤维素为复合衣料喷成囊粒基本上呈球形且易于收集, 囊粒大小符合制片要求。本法工艺简单, 设备要求不高, 便于推广。

2. 慢心律微囊骨架片与缓释片在主、辅料的用量上完全一致, 但因药物包成微囊后药物的释放受到衣膜的阻抑而持久。体外试验结果亦证明微囊骨架片的缓释作用为最强。这种制剂的药理与临床试验尚待进一步研究。

3. 慢心律微囊骨架片在人工胃液 1~4 小时内释药的直线回归方程为 $Y_m = 7.152X_m + 11.65$, 缓释片则为 $y_s = 11.749 X_s + 19.117$ 。而慢心律片在人工胃液中半小时之内就释药99.75%。

参 考 文 献

- [1] 南京药学院慢心律研制组, 南通勤奋制药厂: 医药工业(2):14, 1977
- [2] 南京药学院, 南通勤奋制药厂: 慢心律针剂使用说明, 1976年(内部资料)
- [3] Estevenel M J et al: u s patent, 3,922,338, Nov 25, 1975
- [4] LOUIS A LUZZI and ROBERT J GERRAUGHTY: J Pharm Sci 53,429, 1964.
- [5] 上海医工院制剂研究室: 医药工业 (4):8, 1976.
- [6] MADAN P L, JANI R K and BARTILUCCI A J: J Pharm Sci, 67(3):409, 1978.
- [7] MADAN P L, SHANBHAG S R: J Pharm Pharmacol 30(1):65, 1978
- [8] 南京药学院、南通勤奋制药厂: 慢心律及其制剂质量标准讨论稿, 1976年(内部资料)。