

# 格列吡嗪缓释片的制备及其释药特性的研究

孙国庆 徐 坚 陈 琦 赵 聪

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

**摘要** 研究了羟丙甲纤维素(HPMC)水凝胶型格列吡嗪缓释片的制备及其释药特性。结果表明, 药物从 HPMC 水凝胶骨架片中的释放符合零级动力学过程, 其零级释药速率受到多种因素, 如 HPMC 的型号、规格、用量, 附加剂, 制剂的大小与形状及压力的调节和控制。

**关键词** 格列吡嗪; 水凝胶型缓释片; HPMC

水凝胶型骨架片工艺简单, 释药变异小, 约占上市骨架片品种的 60%~70%, 它在各种控释与缓释制剂中占有十分重要的地位。羟丙甲纤维素(HPMC)具有优良的物理性能, 适合于湿颗粒法及全粉末直接压片工艺, 加之对多种不同类型药物的优良的控释能力, 使得其在水凝胶型骨架片中的应用十分广泛<sup>[1]</sup>。本文选用进口及国产 HPMC, 以水难溶性降血糖药格列吡嗪<sup>[2]</sup>为模型药物, 制备了 HPMC 水凝胶型缓释片, 并对其影响药物释放的因素进行了初步探讨, 为进一步发挥该药的治疗效果, 创造一种安全有效的新制剂打下基础。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

格列吡嗪(上海第十五制药厂), HPMC (Methocel K4M 及 K100M, 英国 Colorcon 公司生产), RT50 及 RT4000(瑞泰精细化工有限公司生产, 相当于 Mtehocel E50 及 E4M), 其余辅料均为药用规格, 试剂均为分析纯。

TDP 单冲压片机(上海第一制药机械厂), PVC-A 型片剂硬度仪(上海黄海药检仪器厂), 752C 紫外-可见分光光度计(上海第三分析仪器厂), ZRS-4 型智能实验溶出仪(天津大学无线电厂)。

### 1.2 格列吡嗪缓释片的制备

称取一定量的格列吡嗪、HPMC 及各种附加剂, 分别过 80 目筛, 按等量递增法混匀, 以 5% PVP 无水乙醇溶液为粘合剂, 制软材, 挤压过筛制粒, 置 60℃ 烘箱内干燥, 取出整粒, 压片前加入 0.5% 硬脂酸镁混匀, 压片即得外观光洁的白色骨架片。

### 1.3 释放度测定

取本品, 照中国药典 1995 年版附录释放度测定第一法, 采用释放度测定第一法的装置, 以磷酸盐缓冲液(pH=7.4) 500 ml 为溶剂, 在 37±0.5℃, 100 r/min 转速条件下, 经 1, 2, 4, 6, 8, 12 h 分别取样 5 ml, 并即时补充新鲜介质 5 ml, 立即经 0.8 μm 微孔滤膜过滤, 续滤液在 274 nm 波长处分别测定吸收度, 计算每片药物累积释放百分率。

## 2 结果与讨论

### 2.1 格列吡嗪缓释片释药机理分析

由 HPMC 组成的水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; 水分进一步向内部渗透, 凝胶层继续水化, 骨架膨胀, 凝胶层增厚, 从而阻滞药物向介质中扩散, 延缓药物释放, 而后片剂骨架逐渐水化并最终溶蚀, 药物完全释放。

药物从 HPMC 水凝胶骨架中的释放规

律已有深入的研究报道<sup>[1,3]</sup>。一般而言,以骨架向介质扩散为主要控释形式的水溶性药物,实验结果趋于一致,理论模型也较成熟,普遍认为其释药行为符合 Higuchi 提出的  $Q-t^{1/2}$  方程。但对于以骨架溶蚀为主要控释形式的水难溶性药物,有关其释药方程的研究报道较少,即使是同一药物也有不同的结论。对于以扩散与溶蚀并存的中等溶解度的药物,情况更为复杂。

本研究对大量格列吡嗪缓释片的释放度数据进行了  $Q-t^{1/2}$  及  $Q-t$  处理,结果表明对于水难溶性药物格列吡嗪缓释片的释药行为以  $Q-t$  描述更为合适。实验选择的较优处方的释放度数据见表 1,以累积释药百分率  $Q(\%)$  对释药时间  $t(h)$  进行回归,线性良好,其零级释药方程为:  $Q=6.78\%t+13.8\%$ , 相关系数  $r=0.983$ 。

Tab 1. Cumulative released amount ( $Q, \%$ ) of glipizide from HPMC matrix tablets

Time, h	1	2	4	6	8	12
Q, %	20.2	27.7	36.0	54.9	77.5	90.3

## 2.2 格列吡嗪缓释片释药影响因素考察

从上述 HPMC 水凝胶骨架片的释药机理分析可以看出,许多因素都会影响其缓释片的药物释放,这些因素包括 HPMC 的型号、规格、用量、附加剂的种类及用量、制剂的大小与形状、压力等<sup>[1,3,4]</sup>。

**2.2.1 HPMC 的型号及规格** 实验选用 K100M、K4M、RT50、RT4000 分别与药物混合制粒压片,药物释放结果如图 1。可以看出 K 较 RT 具有较强的控释能力,在相同型号 HPMC 条件下,高粘度者较低粘度者控释能力强。

大量实验研究表明,水凝胶型骨架片表面凝胶层的形成是控制药物释放的重要条件,聚合物的水化速度对制剂的实际控释效果具有重大的影响。目前常用的 HPMC 的水化速度依次为: K>E>F>A, 由于 K 与 E 的

水化速度不同,因而骨架片的释放效果也不同。只有使用具有一定水化速度的 HPMC 制备的骨架片,才能得到有意义的控释效果。本实验结果与上述理论完全吻合。即使格列吡嗪缓释片完全采用 RT 作为控释骨架,则由于片子表面水化速度仍不够快,结果不能对片心提供有效的保护作用,格列吡嗪很快释放完毕(图 1)。

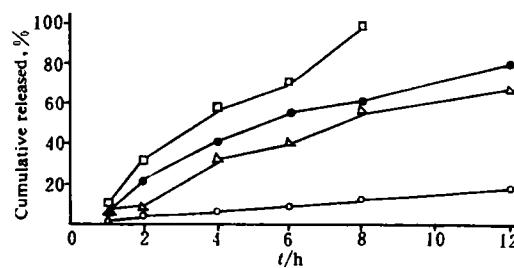


Fig 1. The effect of HPMC type and viscosity grade on the release of glipizide

○—K100M △—K4M ●—RT4000 □—RT50

格列吡嗪骨架片的释药速率随粘度增加而下降(图 1)。HPMC 粘度对药物释放的影响可能表现在两方面。本实验发现高粘度的 HPMC 的吸水能力及水化速度较低粘度者为大,这样高粘度 HPMC 骨架片对片心的保护作用就要强些,关于 HPMC 的粘度与水化速度的关系,目前尚无明确报道。建立两者之间的定量关系对研究 HPMC 粘度对药物控释的作用很有意义。此外,高粘度的 HPMC 比低粘度者的凝胶层粘度大,凝胶自身溶蚀也慢,可见无论是药物通过凝胶向介质扩散释放,还是通过凝胶的溶蚀释放,均与 HPMC 的粘度有关。

本实验研究发现不同型号及规格的 HPMC 配合使用,可有效调节格列吡嗪缓释片的水化速度及凝胶层粘度,因而释放效果可根据实际需要而进行有效的调节与控制。

**2.2.2 HPMC 的用量** 实验选择微晶纤维素与 K4M 混合,在保持片重不变的条件下研

究了 HPMC 用量对药物释放的影响,结果(图 2)可以看出,HPMC 用量在 2.5%~15% 范围内,骨架片药物释放速率随 HPMC 用量增加而显著减小,进一步加大 HPMC 用量,则药物的释放速率减慢程度趋缓,对于 HPMC 用量为 25% 及 95% 的场合,两者的释药速率无明显区别。上述结果提示 HPMC 用量对药物释放速率的影响可能存在突变,运用文献<sup>[3]</sup>报道的方法,将药物的零级释药速率的对数( $\lg K$ )与 HPMC 的百分用量的对数( $\lg C_{\text{HPMC}}$ )进行回归处理,结果发现在 HPMC 用量为 2.5%~15% 范围内,两者之间具有良好的线性关系:  $\lg K = -0.90 \lg C_{\text{HPMC}} + 1.56, r = -0.992$ ,一旦加入 25% 用量点,则上述方程线性发生明显偏移。从理论上支持了格列吡嗪缓释片中 HPMC 用量增加,药物的释放速率变化曲线存在拐点的观点。所以格列吡嗪缓释片处方设计时,应对上述现象加以关注,HPMC 用量以不超过拐点浓度为宜。

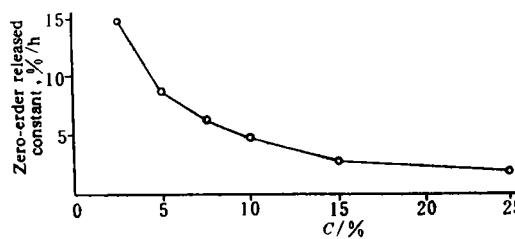


Fig 2. The effect of HPMC content on the release of glipizide

2.2.3 附加剂 实验在固定 K4M 用量并配合微晶纤维素保持片重不变的条件下,研究了多种辅料对药物释放的影响,结果发现在乳糖含量 20%, 40% 及 60% 三种水平时,药物的释放速率逐渐增大,其零级释药常数分别为 3.75%, 5.03% 及 8.96%, 这可能是由于水溶性乳糖可起致孔剂的作用,使得凝胶的孔隙率加大,从而减小药物的扩散阻力和增大扩散途径。

同样地,我们发现 PVP K30 的加入存在

类似的情况,只是其影响的程度相对小些。这是由于水溶性的 PVP 本身可形成凝胶,存在一定的粘度。相反在处方中加入少量 NaCl,则对药物的释放产生巨大的促进作用。当其用量达 10% 时,药物可在 1 h 内全部释出。这与强电解质对凝胶产生破坏作用有关。

2.2.4 片剂大小及形状 药物从骨架片释放的主要机理是扩散和溶蚀,所以片子的大小和形状必然对药物释放特性产生一定影响。实验在固定药物剂量及聚合物用量的条件下,考察了 100, 200, 300 mg 片剂的释药性能。虽然这时凝胶性质不变,但由于药物在骨架片中的浓度、制剂表面积及厚度不同,导致片剂完全水化、溶蚀时间及药物扩散的浓度改变,其结果是片重增加,释放度下降。

2.2.5 压力 以 4 种不同压力压制的硬度分别为 3.0, 4.0, 5.0 及 6.0 kg/cm<sup>2</sup> 的缓释片,释放度研究结果表明,压力对格列吡嗪缓释片的释药性能的影响与所用 HPMC 的型号与规格及用量有关。对于有足够水化速度和粘度的聚合物或其组合的场合,缓释片的释药性能与压力基本无关,这是由于压力改变虽可使骨架片的孔道弯曲率及孔隙率产生变化,但对于药物释放相关的骨架片的水化速度与溶胀性质影响不大。相反对于水化速度和粘度一般的聚合物或其组合的场合,则其释放性质与压力呈现依赖性。压力增加,则骨架片的密度增加,孔隙率减小,片子表面水化速度减慢,导致对片心的保护能力下降,结果药物的释放速率随压力增加而增大。

#### 参考文献

- 董志超. 羟丙甲纤维素在凝胶骨架片的应用. 国外医药成药、生化药、制剂分册, 1993, 14: 41
- 柯汝明, 美尼达. 北京医药, 1982, 2: 40
- Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm*, 1985, 24: 339
- Peppas MA. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*; Vol. 2. Boca Raton: CRC Press, 1987. 115

# Studies on the Preparation and Release Characteristic of Glipizide Hydrophilic Gel Tablets

Sun Guoqing, Xu Jian, Chen Qi, Zhao Cong

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

**Abstract** Glipizide hydrophilic gel tablets containing hydroxypropylmethyl-cellulose (HPMC) were prepared, and their drug release characteristic was also evaluated. The results indicated that the drug release process could be best described by zero-order kinetics mechanism. The zero-order release constant might be controlled or adjusted by some formulation and processing factors, such as: type and viscosity of HPMC, HPMC content, presence of additions, compressed force, shape and weight.

**Key words** Glipizide; HPMC; Hydrophilic matrices; Release mechanism

## 庆祝建校 60 周年学术交流活动

为庆祝建校 60 周年,学校在 11 月 12~17 日期间安排了十多场学术报告、学术交流和专题讲座等学术活动。报告人及其内容主要有:Paul Janssen 博士(比利时杨森公司):创新的药物化学;彭司勋院士:心血管药物的研究;刘国卿教授:基因治疗;盛龙生教授:现代质谱法导论;周俊研究员:天然组合物的化学与活性筛选——中药复方的一些研究思路;北川勋教授:海绵产物的制药化学研究;周亦昌研究员:微生物活性代谢物金褐霉素与南湖霉素化学结构研究;难波恒雄教授:口腔至肠的消化道药物学——传统药物对口腔内、肠内、胃内的菌丛作用;黄文龙教授:未来医药技术的发展趋势;山西惠司教授:影响固体药品分子状态的化学效应;吴梧桐教授:生物药物研究进展;朱家璧教授:新世纪药剂学的发展任务和前景;廖清江教授:甾体药物研究的回顾与进展;张正行教授:HPCE 及其在药物分析中的应用;屠锡德教授:国内外口服缓释制剂研究动向及其药物动力学研究方法;戴德哉教授:抗心律失常药物的进展;钱之玉教授:抗生素药物研究进展;饭活宗和教授:自然界黄酮类的化学及其意义;袁昌齐研究员:中国药用生物多样性的保护;周荣汉教授:论中药资源学;王宝琴教授:中药质量标准研究;罗厚蔚教授:从美国保健品开发热看天然药物化学发展趋势;赵守训教授:我国中药化学、天然药物化学发展纪要;沈子龙教授:①药物代谢动力学在缓释控释制剂设计中的应用;②国内生物利用度研究的趋势及最新进展;胡廷熹教授:我国实施 GMP 中与西方国家的差距;周和平副研究员:医药知识产权保护与新药开发。