

控释薄膜包衣对盐酸曲马多缓释片体外释放行为的影响

张 涛^{1*}, 陈 兰¹, 平其能², 蒲道俊¹, 邓履红¹, 李中非¹

(¹西南药业股份有限公司药物研究所, 重庆 400038; ²中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

【摘要】 目的: 考察控释薄膜包衣对盐酸曲马多缓释片释放体外行为的影响及其制备方法。方法: 采用骨架控释与控释薄膜包衣技术制备盐酸曲马多缓释片, 并考察控释薄膜包衣对释放度的影响。结果: 以丙烯酸酯聚合物为成膜材料的控释薄膜包衣, 对以羟丙甲纤维素(HPMC)为骨架材料的亲水凝胶骨架片药物释放具有显著影响。制备的盐酸曲马多缓释片体外药物释放能够达 12 h 以上。结论: 采用控释薄膜包衣技术和骨架控释技术可用于制备强水溶性药物控释制剂。

【关键词】 盐酸曲马多; 缓释片; 薄膜包衣技术; 羟丙甲纤维素; 丙烯酸酯聚合物

【中图分类号】 R944.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-5048(2005)04-0311-05

盐酸曲马多(tramadol hydrochloride)是一种作用于中枢神经系统、非麻醉性的吗啡类强效镇痛药, 用于治疗各种原因引起的急、慢性疼痛^[1-3]。1977 年在德国格兰泰公司研究开发上市以来, 相继在德国、日本等 70 多个国家上市^[4-6], 剂型以普通剂型为主。近年来, 1 日给药 2 次的盐酸曲马多缓释制剂有研究报道和产品上市。为了进一步减少给药次数, 提高病人的顺应性, 研制 1 日给药 1 次的盐酸曲马多缓释片具有重要的临床价值。由于盐酸曲马多极易溶于水, 采用普通的骨架控释技术难以控制药物释放达到 12 h 以上。本文结合丙烯酸酯聚合物包衣与羟丙甲纤维素(HPMC)亲水凝胶骨架控释技术制备了盐酸曲马多缓释片, 并探讨了影响药物释放的因素和释药机制。

1 仪器与试药

Shimadzu 2010 UV-8453 高效液相色谱仪(日本岛津); BYW 包衣机(宝鸡健华机械有限公司); HD-20 多相运动混合机(温州市制药设备厂); RCZ-5A 智能溶出仪(天津大学精密仪器厂); HP 8453 分光光度仪(安捷伦)。

盐酸曲马多(石家庄第一制药厂); 盐酸曲马多对照品(中国药品生物制品检定所, No. 242-200001); 羟丙基甲基纤维素(HPMC, 美国 Dow 化学公司); 预胶化淀粉(Starch 1500, 上海卡乐康包衣技术有限公司); 丙烯酸树脂水分散体(Eudragit

RS100, 德固赛化学(上海)有限公司); 聚乙烯吡咯烷酮(PVP, 美国国际特品公司); 甲醇(色谱纯, Tedia Company, Inc.)。其余试剂均为分析纯。

2 方 法

2.1 释放度测定方法的建立

2.1.1 检测波长的确定 将盐酸曲马多对照品配成 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的水溶液, 在紫外分光光度仪上扫描(波长范围 200~400 nm), 得最大吸收波长(λ_{max})为 271 nm; 将各辅料按处方比例混合, 同法测定, 271 nm 处几乎无吸收。故选择测定波长为 271 nm。

2.1.2 标准曲线的制备 精密称取盐酸曲马多对照品 53.4 mg, 加水溶解后定容于 25 mL 量瓶中。分别精密吸取 0.3, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mL 于 50 mL 量瓶中, 定容, 摆匀, 于 271 nm 处测定。以浓度 $c(\mu\text{g}/\text{mL})$ 对吸收度 A 进行线性回归, 得回归方程: $c = 302.9794A - 0.1823$, $r = 0.9998$ ($n = 6$)。结果表明, 盐酸曲马多在 10~170 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内与吸收度呈良好的线性关系。

2.1.3 释放度测定 照《中华人民共和国药典》(2000 年版二部)附录 XD 溶出度测定法第一法装置测定。取样品 6 片, 置于溶出仪中, 以水 1 000 mL 为溶剂, 转速为 100 r/min, 依法操作。在预定时间分别取溶液 10 mL, 立即过滤, 并同时补充相同温度、相同体积的水。取滤液照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 IVA)于 271 nm 的波长

处分别测定吸收度。另精密称取经盐酸曲马多对照品适量,加水溶解并定量稀释制成每1 mL含75 μg 的溶液,同法测定吸收度。分别计算出药物累计释放百分率。

2.2 缓释片的制备

2.2.1 缓释片芯的制备 盐酸曲马多与羟丙甲纤维素(HPMC K15M)、预胶化淀粉(Starch 1500)分别过80目筛,按1.5:2:1混合。同时取滑石粉、硬脂酸镁适量加入混合器内搅拌混合均匀,混合物料置于压片机料斗内,冲模(直径12 mm)直接压制浅弧圆形片。

2.2.2 包衣液的配制 称取适量丙烯酸聚合物(Eudragit RS100)加入95%乙醇溶液中,搅拌溶解后加入适量PVP K30、邻苯二甲酸二乙酯等,搅拌混合溶解即得。

2.2.3 控释薄膜包衣 将缓释片片芯置包衣锅内,控制转速和温度,以约20 mL/min速度喷液包衣。包衣完成后,在包衣锅40 $^{\circ}\text{C}$ 热风干燥2 h。

3 结果与讨论

3.1 设计原理

采用亲水凝胶骨架控制释放技术和控释薄膜包衣技术(以下简称“双控技术”)相结合,制备1日1次的盐酸曲马多缓释片。采用HPMC直接压片法制成亲水凝胶骨架片芯。以丙烯酸酯聚合物作为控释薄膜包衣成膜材料,加入水溶性辅料作为致孔剂,使形成药物溶出通道,控制释放介质进入片芯和药物释放速度,使盐酸曲马多释放达到12 h以上。设计体外释放度为1 h:0%~30%;4 h:30%~60%;8 h:60%~80%;12 h:70%~90%;24 h:85%以上。

3.2 影响释放度的因素

采用双控技术制备缓释片过程中,影响药物释放的因素除了凝胶骨架外,还与控释薄膜包衣有关。在药物释放的初始阶段,主药从片芯扩散,通过控释薄膜进入释放介质,膜的多孔性、弯曲性、几何形状、厚度等因素对药物通过包衣膜的速率起有重要作用,对释放度影响较大^[7]。

3.2.1 致孔剂种类的影响 采用聚丙烯酸酯(Eudragit RS100)作为成膜材料,加入水溶性或水溶胀型辅料,在接触溶出介质后溶解或溶胀,可产生致孔作用(简称“致孔剂”),在包衣处方中加入致孔剂

可调节药物释放^[7]。以PEG 6000、PVP K30和Eudragit RL100为致孔剂的聚丙烯酸酯膜控包衣缓释片释放曲线见图1。

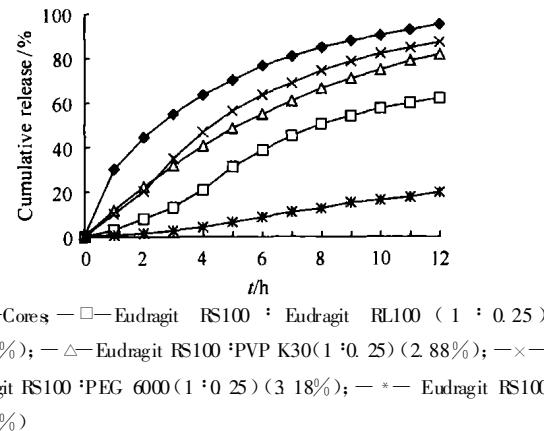


Fig. 1 Influence of pore-forming material on release profile of tramadol hydrochloride controlled release film-coated tablets

结果表明,在相同用量比例和相近增重的情况下,PEG 6000、PVP K30和Eudragit RL100均有致孔形成药物释放通道,提高药物溶出的作用。PVP K30、PEG 6000是水溶性高分子聚合物,嵌入膜内的水溶性物质遇水溶解,并在膜上形成微孔,释放介质通过微孔进入片芯溶解药物并通过膜上微孔释出药物;Eudragit RL100属快渗透型丙烯酸聚合物,与慢渗透型的Eudragit RS100混合使用可控制药物释放时间,适于比表面积大的制剂控释包衣。

3.2.2 致孔剂用量的影响 致孔剂在薄膜包衣中的用量,也是影响微孔薄膜包衣控制药物释放速率的重要因素。一般情况下,致孔剂用量越大,药物释放速率越快^[7]。以PVP K30为致孔剂,Eudragit RS100为成膜材料,按考察比例配制包衣液,对盐酸曲马多HPMC骨架控释片芯进行包衣,包衣片释药曲线见图2。

结果表明,控释薄膜包衣可以改变以HPMC为骨架的亲水凝胶控释片释药特性;在不添加致孔剂时,药物缓慢渗透释放;随着致孔剂用量增加,药物释放速率增加,当达到一定用量时(如PVP K30用量Eudragit RS100:PVP K30=1:0.5),薄膜包衣失去控制释放作用。致孔剂用量多少决定了包衣膜上微孔的分布密度,从而影响片芯药物释放速度和释药特征。因此,可通过致孔剂用量调节药物释放。

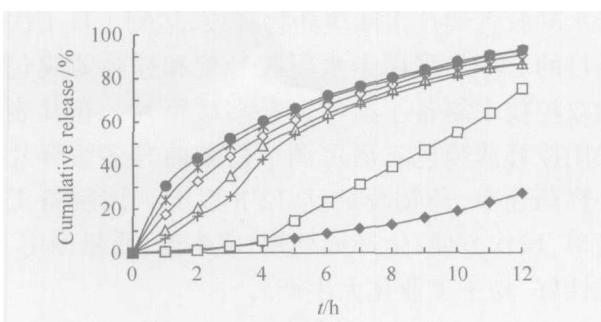


Fig. 2 Influence of pore-forming material quantity on release profile of tramadol hydrochloride controlled release film-coated tablets

3.2.3 包衣增重量的影响 采用 Eudragit RS100:PVP K30(1:0.25)的包衣处方, 对片芯进行薄膜包衣, 包衣增重量对缓释片释药速率的影响试验结果见图3。

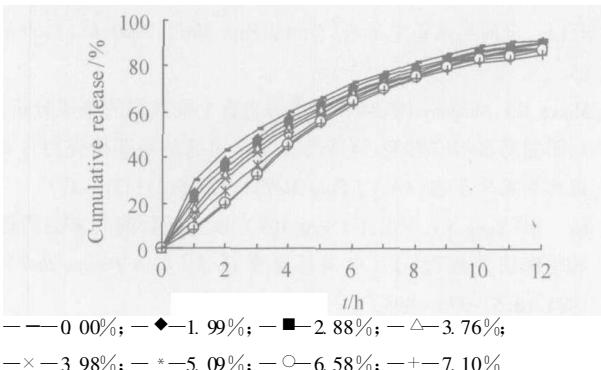


Fig. 3 Cumulative release profiles of tramadol hydrochloride controlled release film-coated tablets with different increased coating material weights

缓释片释放速率随包衣增重量的增加而降低, 这可能与衣膜上微孔的形成有关。薄膜越厚, 膜上有效孔数越少, 同时有效孔道曲折也随之变长, 因此药物溶出速率越小。

3.3 处方优化结果

根据缓释片释放度设计要求, 选择 Eudragit RS100与致孔剂 PVP K30 用量比为 1:0.20 至 1:0.5, 作为缓释片微孔薄膜包衣优化处方用量范围; 选择包衣增重范围为 4%~7%。按 Eudragit RS100 与 PVP K30 用量比为 1:0.3, 以 95%乙醇配制包衣处方, 连续试制 3 批, 考察控释膜包衣对盐酸曲马多缓释片体外释放行特性的影响, 结果见图 6。

3.4 释药行为

按释放度测定法并分别于 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10,

12, 16, 20, 24 h 取样, 并记录药物释放过程中缓释片外观变化情况, 如图 4 所示。

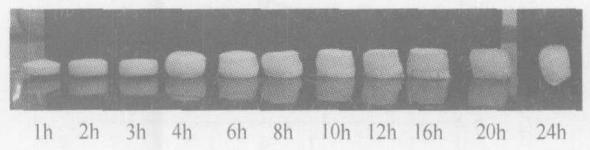


Fig. 4 Shape of tramadol hydrochloride controlled release tablets

盐酸曲马多缓释片由亲水凝胶骨架和控释衣膜两部分组成, 具有薄膜控释和骨架控释双重药物释放特性。药物释放可能涉及以下过程: (1) 溶出介质溶解包衣薄膜上致孔剂, 形成药物溶出通道; (2) 溶出介质通过(1)形成的药物溶出通道或包衣薄膜上固有的空隙进入片芯表面; (3) 片芯表面上药物溶解, 并透过膜孔扩散溶出; (4) 溶出介质不断透过膜孔渗入片芯, 片芯内亲水基质(HPMC)水化并形成凝胶层, 药物依次透过凝胶层、膜孔溶出; (5) 随片芯水化凝胶层厚度不断增加, 片芯体积膨胀, 薄膜膨胀, 通透性增加, 膜控作用减弱、凝胶层阻止药物释放作用增强; (6) 进一步水化, 形成凝胶层厚度增加, 片芯体积膨胀致薄膜破裂, 膜控作用消失, 药物释放行为转变为亲水凝胶骨架控制药物释放行为, 即: 溶出介质不断进入片芯, 亲水基质(HPMC)不断水化并形成凝胶, 药物溶解于溶出介质并透过凝胶层扩散溶出。

亲水凝胶骨架片经薄膜包衣后, 改变了药物释放的行为, 使其有别于亲水凝胶骨架和膜控制剂释药过程, 但药物溶出机制主要以扩散机制为主。

3.5 盐酸曲马多缓释片体外释药特性

3.5.1 缓释片片芯释药特性 盐酸曲马多缓释片片芯体外释放曲线如图 5。1 h 累计释药量达到 30%, 突释效应显著。8 h 累计释药量达到 80%以上, 12 h 内基本达到完全释放。取 3 批盐酸曲马多缓释片片芯平均体外释放度数据(Q), 分别按零级、一级和 Higuchi 方程拟合释药行为, 经回归处理得回归方程:

$$Q=8.9717t+9.3272, r=0.9407 \text{ (零级)}$$

$$\ln(100-Q)=-0.1977x+4.6775, r=0.9949 \text{ (一级)}$$

$$Q=29.0290t^{1/2}+1.5947, r=0.9984 \text{ (Higuchi 方程)}$$

盐酸曲马多缓释片片芯体外释放按 Higuchi 方程拟合效果最好, 与盐酸曲马多亲水凝胶骨架缓释片一致^[8-10], 符合亲水凝胶骨架片的释药特征。

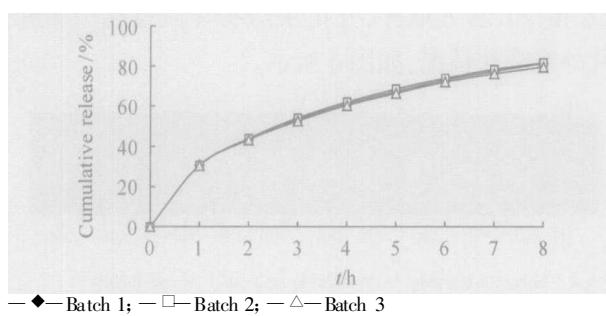


Fig. 5 Cumulative release profiles of cores of tramadol hydrochloride sustained release tablets without film-coating

3.5.2 缓释片释药特性 取3批经薄膜包衣制备的盐酸曲马多缓释片平均体外释放度数据(Q),分别按零级、一级、Higuchi方程拟合释药行为,经回归处理得回归方程:

$$Q=3.4725t+29.1349, r=0.8418 \text{ (零级)}$$

$$\ln(100-Q)=-0.1017t+4.3288, r=0.9590 \text{ (一级)}$$

$$Q=19.8161t^{1/2}+8.6774, r=0.9509 \text{ (Higuchi方程)}$$

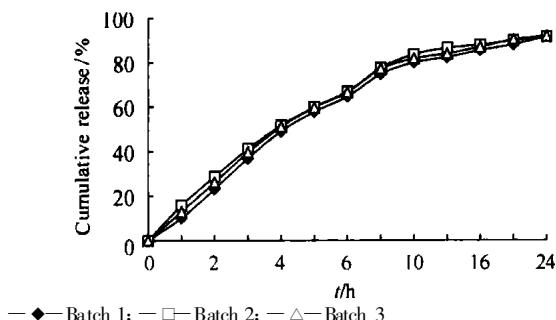


Fig. 6 Cumulative release profiles of tramadol hydrochloride controlled release tablets with different batches

控释薄膜包衣改变了盐酸曲马多缓释片亲水凝胶骨架片体外释药特性。动力学模型拟合结果表明,零级拟合、一级、Higuchi方程拟合,与片芯相比,相关性较差,药物释放特性不符合经典的Higuchi方程和一级方程。释药初期(0~4 h)缓释片释药特性呈零级释药动力学特征($Q=12.7170t+0.2640, r=0.9997$),符合Fick's扩散定律^[7],消除了亲水凝胶骨架等一般缓释制剂常常出现的“突释”(burst release)现象^[11],使缓释片在治疗初期以零级释药速度恒速释放,延长了缓释片作用时间。

4 小结

由于盐酸曲马多水溶性较大,难以通过单一的

亲水凝胶骨架技术减缓药物释放,达到1日1次用药目的。本文采用亲水凝胶骨架和控释薄膜包衣的双控技术制备了盐酸曲马多缓释片。在其表层采用控释薄膜包衣后可调节盐酸曲马多缓释片体外释药速率,药物释放达12 h以上。该制备工艺简单,操作方便,生产周期短,成本低,质量稳定,重现性好,易于工业化大生产。

【参考文献】

- [1] Lee CR, McAvish D, Sorkin EM. Tramadol, a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic in acute and chronic pain states[J]. Drugs, 1993, **46**(2): 313—340.
- [2] Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl[J]. Am J Med, 1996, **101**(1A): 47S—46S.
- [3] Anderson A, Stadler TH, Olligs J. 曲马多缓释片治疗疼痛安全性的调查研究[J]. 中国疼痛医学杂志(Chin J Pain Med), 1998, **4**(4): 251—253.
- [4] Nossol S, Schwarzbold M, Stadler TH. 先期投放市场用于治疗疼痛的曲马多缓释片,100、150、200 mg,三组剂量的售后调查研究[J]. 中国疼痛医学杂志(Chin J Pain Med), 2000, **6**(1): 59—63.
- [5] Moore RA, McQuay HJ. 3453例术后患者个案数据的集成分析:口服曲马多与安慰剂、可待因及复合镇痛的对照研究[J]. 中国疼痛医学杂志(Chin J Pain Med), 1999, **5**(2): 121—127.
- [6] 杨阳(Yang Y), 宋必卫(Song BW). 镇痛新药曲马多的药理和临床研究近况[J]. 中国药理学通报(Chin Pharm Bull), 1994, **10**(5): 396—398.
- [7] Graham C, John H, Michael A著. 郑俊民译. 片剂包衣的工艺和原理[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001. 374—385.
- [8] Bonferroni MG, Caramella C, Lennholm H, et al. Characterisation of partial properties and behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy polymers hydroxypropyl substitution[J]. Eur J Pharm Sci, 1999, **9**(2): 171—184.
- [9] Maggi L, Bruni R, Conte U. High molecular weight polyethylene oxides (PEOs) as an alternative to HPMC in controlled release dosage forms[J]. Int J Pharm, 2000, **195**(1—2): 229—238.
- [10] Everstad KL, Malhotra KR, O'Neil VA. Controlled release tablet containing water soluble medicament[P]. US Patent 5126145, 1992 6—30.
- [11] Xiao H, Brazel CS. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems[J]. J Controlled Release, 2001, **73**(2): 121—136.

Influence of Controlled Release Film-coating on Release of Tramadol Hydrochloride Controlled Release Tablets

ZHANG Tao¹, CHEN Lan¹, PING Qi-Neng², PU Dao-Jun¹, DENG Lu-Hong¹, LI Zhong-Fei¹

¹ Institute of Southwest Pharmaceutical Co. Ltd. Chongqing 400038;

² Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

【ABSTRACT】 AIM: To study the influence of controlled release film-coated process on release of tramadol hydrochloride cores, and to prepare tramadol hydrochloride controlled release tablets. METHODS: The tramadol hydrochloride controlled release drug delivery system was prepared by matrix-controlled release technique and controlled release film-coating technology. The influence of controlled release film-coated technique on drug release was studied. RESULTS: The cumulative release of controlled release tablets with HPMC as inner matrix-controlled material was obviously influenced by controlled release film-coating with polyacrylate as the film material. The release of tramadol hydrochloride was over 12 h. CONCLUSION: The controlled release film-coated technique and the matrix technique can be used to prepare controlled release tablets for highly hydrophilic drugs.

【KEY WORDS】 Tramadol hydrochloride; Controlled release tablets; Film-coating technique; HPMC; Polyacrylate

·征订启事·

欢迎订阅 2006 年药学期刊

《中国天然药物》是由中国药科大学与中国药学会共同主办的国家级药学学术期刊, 主要报道天然药物学科创新性成果, 辟有药学前沿、综述、论文、简报、思路与方法、技术交流、快报、热点聚焦、药事法规、临床研究等栏目; 登载中药学、天然药物化学、药剂学、药物分析学、药理学、毒理学、生物化学、微生物学、分子生物学及其相关学科的研究原著。目前已被多个国内外权威检索数据库收录, 是我国药学领域高水平学术期刊。

本刊为双月刊, 每期定价 15 元, 全年 90 元。欢迎到当地邮局订阅, 邮发代号: 28-306。漏订者可向编辑部补订。地址: 南京市童家巷 24 号《中国天然药物》编辑部; 邮编: 210009; 电话: 025-83271565/8; 传真: 025—83271229; 电子信箱: zgtryw@sohu.com, zgtryw@cpu.edu.cn。

《药学进展》杂志由中国药科大学主办, 国内外公开发行。为“中国科学引文数据库”、“中国核心期刊数据库”等多家数据库收录。本刊以登载反映当今世界药学领域发展现状和趋势的药学研究理论和技术、对我国医药事业的发展有一定指导意义的综述类文章为特色; 同时也登载各类有关的研究论文、研究报告及总结, 内容涉及中西新药的合成、纯化、分析、药理、毒理、药剂、临床试验及其计算机在药学领域的应用等各方面。另外, 本刊还辟有“医药沙龙”和“信息广角”等特色栏目。

本刊为月刊, 48 页。每册定价 7.00 元, 全年共 84.00 元。邮发代号: 28-112。欢迎到当地邮局订阅。亦可直接汇款至编辑部订阅。编辑部地址: 南京童家巷 24 号 中国药科大学内, 邮编: 210009; 电话: 025—83271475; 025—83271227; E-mail: yxjz@163.com。