

盐酸哌甲酯缓释微丸的制备及处方优化

Preparation of sustained-release pellets of methylphenidate hydrochloride

吴娟, 丁雪鹰, 高静, 高申*

(第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 制备盐酸哌甲酯缓释微丸, 并对其体外释药情况进行研究。 **方法:** 采用流化床包衣技术制备盐酸哌甲酯缓释微丸。对包衣材料种类、配比及用量进行选择, 建立 HPLC 法测定包衣微丸体外释药度。HPLC 色谱条件: 色谱柱: Diamonsil C₁₈ (5 μm, 200 mm×4.6 mm); 流动相: 甲醇-0.02 mol/L 磷酸二氢钾-冰乙酸 (40:55:5); 检测波长: 210 nm; 流速: 0.8 ml/min; 进样量: 20 μl。 **结果:** 乙基纤维素水分散体 (Surelease[®]) 比丙烯酸树脂水分散体 (Eudragit[®] NE30D) 更适合作为盐酸哌甲酯缓释微丸的包衣材料。包衣增重 15%, HPMC 加入量为 6% 时包衣微丸在不同释放介质 (水、pH 1.2 盐酸溶液及 pH 4.0、pH 6.5、pH 6.8、pH 7.5 磷酸盐缓冲溶液) 中均呈现良好的缓释效果。 **结论:** 成功地制备了盐酸哌甲酯缓释微丸, 其体外释药缓慢、持续、平稳。

[关键词] 盐酸哌甲酯; 迟效制剂; 缓释微丸; 乙基纤维素水分散体; 丙烯酸树脂水分散体

[中图分类号] R 971 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2007)03-0341-04

盐酸哌甲酯 (methylphenidate hydrochloride, MPH) 是一种比较安全、非常有效的治疗注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 的药物, 对大约 80% 以上的 ADHD 的儿童有效^[1]。MPH 半衰期短, 约 2~3 h, 需每日服药 2~3 次; 副作用包括头痛、胃疼、失眠、食欲不振等, 患者顺应性差^[2]。目前已上市的剂型有注射剂、片剂、控释片。普通片剂需每日服药 3 次, 控释片口服 1 次药效持续 12 h, 但其工艺复杂、价格昂贵, 不利于推广应用。微丸释药体系由于自身的诸多优点^[3] 愈来愈受到人们的重视, 应用日趋广泛。MPH 缓释微丸制剂口服 1 次即可控制 12 h 症状, 减少用药次数, 增效减毒, 提高患者的顺应性^[4], 且生产工艺简单, 成本较低。

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂 GPCG1.1 型流化床 (德国 Glatt 公司); 微型流化床 (自制, 见图 1); BT-100 恒流泵 (上海沪西分析仪器有限公司); HJ-3 数显恒温磁力搅拌器 (上海和欣科教设备有限公司); 空气压缩机 (龙海力霸通用机械有限公司); RCZ-6C1 型药物溶出度仪 (上海黄海药检仪器有限公司); FJ-200S 数显高速分散匀质机 (上海标本模型厂); 接触调压器 (上海人民企业有限公司); CER 型单相鼓风机 (上海永帆机电设备有限公司); DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司); pH B-1 酸度计 (上海三信仪表厂); 岛津 LC-10AT 高效液相色谱仪 (岛津仪器有限公司)。

MPH (苏州第一制药厂); 蔗糖淀粉丸芯 (20~25 目, JRS 公司); 聚乙烯吡咯烷酮 (K30, 国际特品公司); 聚乙二醇 4000 (国药集团化学试剂有限公司); 羟丙基甲基纤维素 (E3, 国际特品公司); 乙基纤维素水分散体 (Surelease[®], 上海卡乐康公司); 丙烯酸树脂水分散体 (Eudragit[®] NE30D, 上海德固赛公司); 医药用滑石粉 (广西滑石工业公司)。

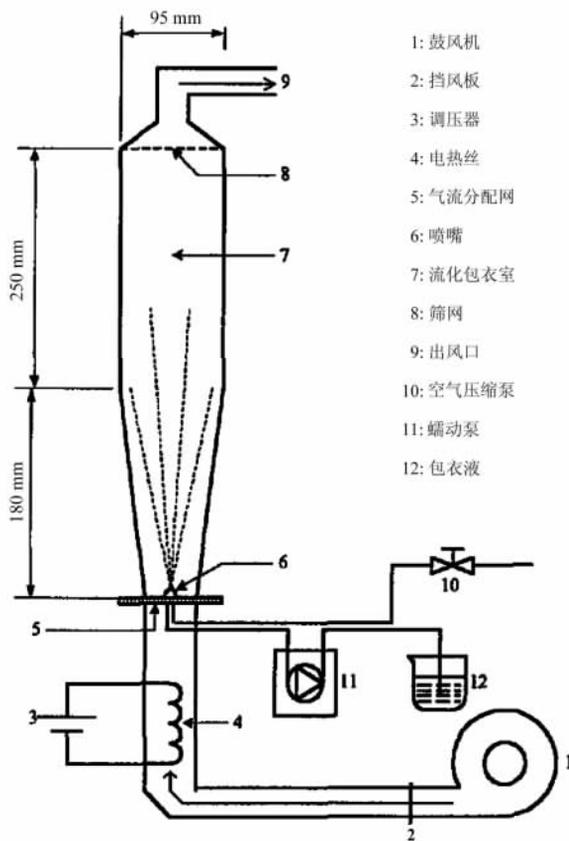


图 1 自制微型流化床构造图

1.2 Glatt 流化床制备载药微丸 将聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 及聚乙二醇 4000 (PEG4000) 溶于水中, 在搅拌下加入微粉化的药物制成混悬液, 用高速组织捣碎器匀化 2 min, 然

[作者简介] 吴娟, 硕士生。

* Corresponding author. E-mail: ggss99@126.com

后过 80 目筛,即可对空白丸芯喷液上药。将蔗糖淀粉丸芯 500 g 加入 Glatt 流化床中,用直径 1 mm 的喷嘴喷液上药,条件如下:进风温度 55℃,物料温度 42℃,出风温度 40℃,流化风量 110 m³/h,雾化压力 1.5 bar(1 bar=0.1 MPa),喷液速率 8~12 g/min。

1.3 自制流化床制备缓释微丸

1.3.1 Surelease[®] 包衣 取一定量的 Surelease[®] 用搅拌器轻搅,使其分散均匀,将含有 5% 的羟丙基甲基纤维素(HPMC)水溶液加入其中,搅拌 15 min,混合均匀得固含量 15% 的缓释包衣液。精确称取一定量载药微丸(约 7 g),加入自制流化床流化室中,预热 5 min,出口温度 35~38℃,喷液速度 0.8 ml/min,在连续搅拌下包衣。喷液到预定包衣增厚后停止,继续流化干燥小丸 5 min,即得 MPH Surelease[®] 缓释微丸。

1.3.2 Eudragit[®] NE30D 包衣 称取一定量的滑石粉加入水中,用高速匀化器匀化,搅拌下倒入称量好的 Eudragit[®] NE30D,过 100 目筛配制成固含量 20%,聚合物含量 10% 的包衣液。精确称取一定量载药小丸(约 7 g),加入流化室中。预热 5 min,出口温度为 25~30℃,喷液速度 0.4 ml/min,在连续搅拌下包衣。喷液到预定包衣增厚后停止,继续流化小丸 10 min,取出于 40℃ 烘箱放置 24 h。即得 MPH Eudragit[®] NE30D 缓释微丸。

1.4 体外释放度测定

1.4.1 色谱条件 色谱仪:岛津 LC-10AT 高效液相色谱仪;色谱柱:Diamonsil C₁₈(5 μm,200 mm×4.6 mm);流动相:甲醇-0.02 mol/L 磷酸二氢钾-冰乙酸(40:55:5);检测波长:210 nm;流速:0.8 ml/min;进样量:20 μl;柱温:室温。

1.4.2 标准曲线的制备 精确称取 MPH 约 100 mg 于 100 ml 容量瓶中,甲醇溶解,定容,制备成浓度约为 1 mg/ml 的贮备液。精确吸取此溶液不同体积于 25 ml 容量瓶中,以水稀释到刻度,配制成 2、10、20、40、80、100 μg/ml 浓度的溶液。

1.4.3 精密度试验 精确称取 MPH 适量,分别用蒸馏水配制成浓度为 5、50、80 μg/ml 低、中、高 3 个浓度的溶液,连续进样 6 次分别在日内和日间重复测定,考察精密度。

1.4.4 辅料干扰与回收率试验 称取处方量辅料于 100 ml 容量瓶中,加不同 pH 介质至刻度,充分振摇后过滤,取续滤

液于 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描,辅料在 210 nm 处无干扰吸收峰。

精密称取药物 10、50、100 mg,分别加入处方量辅料于 100 ml 容量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度,充分振摇后过滤,取续滤液 1 ml 于 10 ml 容量瓶中,用流动相稀释至刻度,使浓度为 10、50、100 μg/ml。取 20 μl 注入液相色谱仪,记录峰面积,以测得量与加入量比较,计算回收率。

1.4.5 释放介质的选择 将浓度为 50 μg/ml 的 MPH 水溶液、pH 1.2 盐酸溶液及 pH 4.0、pH 6.5、pH 6.8、pH 7.5 磷酸盐缓冲溶液分别放置于 37℃ 水浴中,分别于 0、1、2、4、6、8、10、12、24 h 测定浓度,考察 MPH 在不同溶液中的稳定性。

1.4.6 释放度测定 取自制 MPH 缓释微丸(含 MPH 80 mg),按《中国药典(2005 版)》释放度测定法(附录 XD 第一法),转速 100 r/min,37℃,以 900 ml 经脱气处理的水为释放介质。分别于 0.5、1、2、4、6、8、12 h 取样 2 ml,0.45 μm 滤膜过滤,同时补充相同体积介质^[5]。取 20 μl 注入液相色谱仪,记录峰面积,并计算不同时间 MPH 的药物累积释放百分率。

2 结果

2.1 标准曲线的制备 以浓度(C)对峰面积(A)作直线回归,得到标准曲线方程为:A=5 637 C+18 503,r=0.999 7。表明峰面积与浓度在 2.03~101.7 μg/ml 范围内呈良好的线性关系,检测限 20 ng(S/N=3)。

2.2 精密度试验 由表 1 可见,日内和日间精密度均小于 3%,符合方法学要求。

表 1 方法精密度结果

浓度 (ρ _B /μg·ml ⁻¹)	日内 RSD	日间 RSD
5	0.4	0.5
50	1.4	2.0
80	0.9	0.9

2.3 辅料干扰与回收率试验 加入载药小丸辅料,Surelease[®]和 Eudragit[®] NE30D 的平均回收率结果见表 2。

表 2 方法回收率测得结果

辅 料	加入量 (μg·ml ⁻¹)	测得量 (μg·ml ⁻¹)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD(%)
载药层辅料	10.256	10.000	97.5		
Surelease	9.879	9.423	98.4	98.7	1.1
NE30D	9.923	9.881	99.6		
载药层辅料	50.897	50.374	99.0		
Surelease	50.232	50.640	100.8	99.8	0.8
NE30D	49.879	49.734	99.7		
载药层辅料	99.796	100.037	100.2		
Surelease	99.246	99.062	99.8	99.9	0.2
NE30D	100.053	100.000	99.9		

2.4 释放介质的选择 结果见表3,释放介质对 MPH 的稳定性影响较小。Surelease[®]与 Eudragit[®] NE30D 均为非 pH

敏感型包衣液。为操作方便,选用水作释放介质。

表3 不同介质中 MPH 稳定性结果

($\rho_B/\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)

介质	时间(t/h)									
	0	1	2	4	6	8	10	12	24	
水	50.02	50.01	50.01	49.97	49.98	49.87	49.92	49.57	49.49	49.49
pH 1.2 HCl	49.99	49.76	49.57	48.73	48.97	48.13	48.79	48.76	48.21	48.21
pH 4.0 PBS	49.89	49.78	49.80	49.54	49.06	49.23	48.98	48.85	48.80	48.80
pH 6.5 PBS	50.01	50.02	50.00	49.98	49.85	49.57	49.46	48.97	48.78	48.78
pH 6.8 PBS	50.01	49.99	49.88	49.86	49.82	49.79	49.65	48.85	48.74	48.74
pH 7.5 PBS	49.99	49.87	49.66	49.43	49.37	49.18	48.97	48.73	48.51	48.51

PBS: 磷酸盐缓冲溶液

2.5 包衣处方的确定

2.5.1 包衣材料种类的选择 分别配制聚合物含量 10% 的 Eudragit[®] NE30D 包衣液和固含量 15% 的 Surelease[®] 包衣液。包衣增重均为 12%, 调节 Eudragit[®] NE30D 中抗粘剂滑石粉(Talc)的加入量及 Surelease[®] 包衣液中致孔剂 HPMC 的加入量, 对含药微丸进行包衣。包衣微丸进行体外释放试验, 结果见图 2。

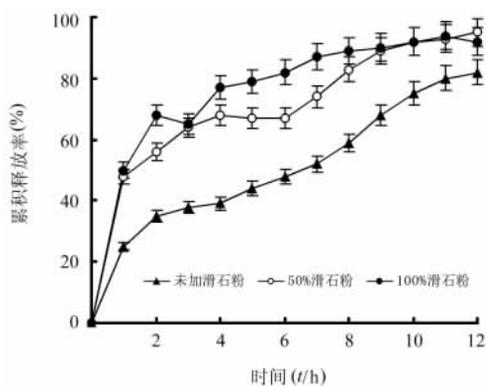


图2 Eudragit[®] NE30D 中滑石粉用量对 MPH 缓释微丸释放曲线的影响

$n=3, \bar{x}\pm s$

结果表明, 不论如何调节 Eudragit[®] NE30D 中滑石粉的加入量(0%、50%、100%), 均不能达到较满意的缓释效果且实际操作较困难, 重复性差。调节 Surelease[®] 中 HPMC 的加入量(0%、3%、5%、10%), 整体释放效果优于 Eudragit[®] NE30D 组, 结果见图 3。所以选择 Surelease[®] 对 MPH 载药微丸进行包衣。

2.5.2 包衣处方的优化 Surelease[®] 本身为全配方的缓释包衣液, 不需要加入其他辅料^[6], 但对于 MPH 的包衣发现加入适当的 HPMC 能改善 MPH 缓释微丸的释放效果。以包衣增重 6%、10%、15% 和 HPMC 加入量 4%、6%、8% 作正交实验, 释放度曲线见图 4。当微丸包衣增重 15%、HPMC 加入量 6% 时, 缓释效果最好, MPH 能在 12 h 内持续释放完全。

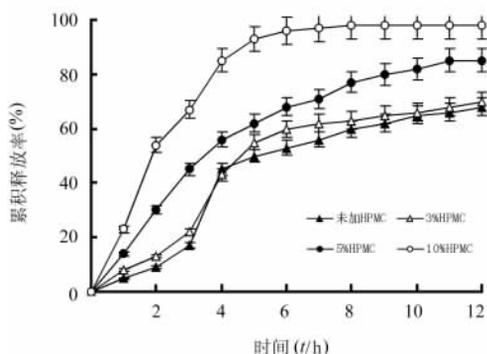


图3 Surelease[®] 中 HPMC 的用量对 MPH 缓释微丸释放曲线的影响

$n=3, \bar{x}\pm s$

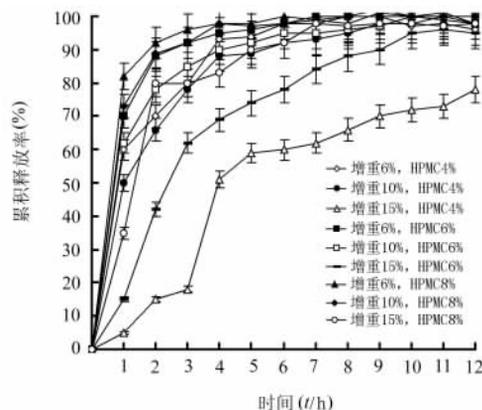


图4 Surelease[®]-MPH 缓释微丸在水中的累积释放百分率

$n=3, \bar{x}\pm s$

3 讨论

3.1 包衣材料的选择 Eudragit[®] NE30D 属中等渗透性的非离子型聚合物, 分子结构中不含活性基团, 不受 pH 的影响, 无需增塑剂^[7]。但该包衣液单独使用时微丸容易粘结, 通常加入一定量的滑石粉作为抗粘剂。滑石粉的加入量 > 75% 时, 流化床喷头易堵, 包衣过程不连续, 重复性差。滑石粉加入量为 25%~50% 时, 沉积现象有所好转, 但微丸粘性

增大,包衣效率低,且滑石粉也有致孔作用,使药物释放过快。Surelease[®]为全配方的乙基纤维素水分散体缓释包衣液,固体含量25%,在包衣过程中即可实现膜愈合完全,无须经过包衣后热处理^[8],操作简便,包衣过程中微丸流动性好,无粘结现象。本研究发现,当包衣增重15%、HPMC加入量为6%时制得的MPH缓释微丸释药效果最好。这可能与Surelease[®]的释药机制,HPMC的致孔性质及MPH的溶解度有关。

3.2 自制流化床与Glatt流化床的选择 Glatt流化床由德国Glatt公司生产,投料量从数百克到十几千克不等。最小型的流化床包衣机需投资几十万元,这对目前国内的研究单位来说是不易承受的。很多研究人员虽然有好的课题设想,但由于缺乏实验室设备而不能实施。已有学者自己设计了流化床包衣设备并应用于实践中^[9]。我们根据流化床包衣的原理,设计制造了一种微型流化床,以德国Glatt公司制造的GPCG1.1型流化床为对照,实验证明,包衣效果良好^[10]。自制微型流化床投料量为10g左右,流化风量、物料温度、喷液速率及雾化压力均可调,操作简便、节省材料,适宜于实验室处方筛选。由于本课题不涉及载药量对药物释放的影响,为使微丸的载药量完全相同,应用Glatt流化床(投料量500g)将所需载药微丸一次制备完毕。

[参考文献]

[1] 张淑娟,郭磊.利他林治疗多动症132例分析[J].中华现代

内科学杂志,2005,2:939-940.
 [2] 邹丽萍.盐酸哌甲酯控释片治疗儿童注意力缺陷与多动障碍[J].世界临床药物,2005,26:357-359.
 [3] 朱盛山.药物新剂型[M].北京:化学工业出版社,2003:171-182.
 [4] 张宁,朱家璧.口服缓控释制剂技术发展的新动向[J].国外医学·药学分册,2000,27:239-243.
 [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].二部.北京:化学工业出版社,2005;附录XD.
 [6] 张瑜,孙茂峰.乙基纤维素水分散体包衣技术[J].中国医院药学杂志,2002,22:49-50.
 [7] 范新华,屠永锐.丙烯酸树脂水分散体及其在药物制剂薄膜包衣中的应用[J].国外医药·合成药、生化药、制剂分册,2002,23:228-231.
 [8] McConnell E L, Tutas J, Mohamed M A M, et al. Colonic drug delivery using amylose films: the role of aqueous ethylcellulose dispersions in controlling drug release [J/OL]. Cellulose, [2006-08-01].
 [9] Sun Y M, Chang C C, Huang W F, et al. Fluidized-bed spray coated porous hydrogel beads for sustained release of diclofenac sodium[J]. J Contr Rel, 1997, 47:247-260.
 [10] 傅崇东.5-氨基水杨酸口服结肠靶向给药系统的研究[D].上海医科大学博士研究生毕业论文.2000.11-13.
 [收稿日期] 2006-12-06 [修回日期] 2007-01-23
 [本文编辑] 尹茶

· 会 讯 ·

2007年全国中药学术研讨会征文通知

中国中西医结合学会中药专业委员会定于2007年8月中旬在湖南省长沙市组织召开“2007年全国中药学术研讨会”,会期3天,将邀请著名专家及有关人士就中药现代化的关键科学问题进行研讨。现将征文事项通知如下:

一、征文内容

(1)有关中药鉴定学的研究进展及评述。(2)中药鉴定新方法、新技术、新思路、新观点。(3)中药品种考证及相关内容。(4)中药质量标准研究、品质评价新思路与方法。(5)中药资源可持续利用的关键技术研究。(6)中药药效机理及配伍规律研究。(7)中药安全性评价、药代动力学研究。(8)中药药性理论及本草文献学研究。(9)分子生物学技术、信息技术、生物工程技术在中药现代化研究中的应用等。(10)《中药鉴定学》等中药教学方法、教学手段、教学改革等方面的论文。

二、论文要求

所投稿件须为尚未公开发表的论文。请在首页右上角注明“研讨会稿件”字样。稿件一律用Microsoft Word文档标准A4版面,标题用3号宋体,作者及单位用小4号楷体字,摘要与关键词用小5号宋体字,正文用5号宋体字,页边距上:3cm,下、左、右:2.5cm。请附400字以内的摘要(最好有英文摘要)及关键词。

截稿日期2007年5月1日,概不退稿。可电子投稿,E-mail:gale9888@163.com;liutasi@126.com,请注明“中药研讨会稿件”字样。

经审评录用的论文将收入大会学术论文集,组委会将给论文作者邮寄会议通知,并在会议期间颁发论文证书,参加会议代表可获得I类继续教育学分6分。

联系人:湖南中医药大学药学院中药鉴定教研室 刘塔斯、潘清平、肖冰梅
 地址:湖南省长沙市韶山中路113号 邮编:410007
 电话:0731-8458234,13036794420,13974818036 传真:0731-8458227

(中国中西医结合学会)