

文章编号: 1008-1542(2011)01-0078-04

多潘立酮-卡波姆胃内黏附微丸的制备及体外评价

齐晓丹¹, 田宝勇², 曹雅培¹, 杜秀芳¹, 王伟¹, 许祺¹

(1. 河北医科大学药学院, 河北石家庄 050017; 2. 河北科技大学河北省分析测试研究中心, 河北石家庄 050018)

摘要: 为制备多潘立酮胃内黏附型缓释微丸, 并对其体外释放行为及体外的黏附性能进行考察, 以卡波姆、羟丙基纤维素和 PVP 为主要黏附材料, 以 30% (质量分数) 的 NaCl 水溶液作为润湿剂制备软材, 采用挤出-滚圆法制备微丸, 以释放度和体外的黏附性为评价指标, 采用正交设计, 优选出最佳处方, 并进行最佳处方的验证, 卡波姆、羟丙基纤维素及 PVP 的质量比为 80: 80: 15。体外实验数据表明, 多潘立酮胃内黏附型缓释微丸具有较好的黏附和缓释效果。本研究处方工艺简便, 重现性良好, 适合工业化生产。

关键词: 挤出-滚圆法; 多潘立酮; 卡波姆; 黏附; 微丸

中图分类号: R969.2 文献标志码: A

Preparation of domperidone-carbopol gastric mucoadhesive pellets and in vitro evaluation

QI Xiaodan¹, TIAN Baoyong², CAO Yapei¹, DU Xiufang¹, WANG Wei¹, XU Qi¹

(1. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050017, China; 2. Hebei Research Centre of Analysis and Testing, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: To prepare gastric mucoadhesive pellets of domperidone and study the release behaviour and adhesive in vitro, carbopol, hydroxypropyl cellulose (HPC) and PVP are used as the main adhesive materials, 30% NaCl (mass ratio) solution is used to be a wetting agent of soft wood, and extrusion-spheronization method is used to prepare pellets. Taking adhesion in vitro and sustained release behavior of the pellets as indicators, through orthogonal design, we optimized and verified the best prescription. The mass ratio of carbopol, hydroxypropyl cellulose (HPC) and PVP is 80: 80: 15. In vitro test data show that domperidone adhesion sustained-release pellets have good adhesion and release effect. The formulation and process developed in the study is convenient, repeatable and suitable for mass production.

Key words: extrusion-spheronization; domperidone; carbopol; adhesion; pellets

多潘立酮 (domperidone, DMP) 是外周多巴胺受体拮抗剂, 主要作用于胃壁上的多巴胺受体, 发挥胃动力效应^[1], 用于上消化道运动功能失调相关症状的对症治疗。目前, DMP 临床上主要应用为普通片剂, 每天需 3~4 次给药, 这给长期用药的患者带来很大不便。DMP 为弱碱, 在酸性条件下有很好的溶解能力^[2,3], 并且口服吸收迅速, 15~30 min 血药浓度达峰值, 表明 DMP 在胃内和小肠上段被吸收。将其制备成胃内黏附制剂可延长 DMP 在胃内的滞留时间, 使 DMP 在胃内释药、吸收, 从而能更好地发挥药效。笔者采用适于工业

收稿日期: 2010-09-01; 修回日期: 2010-11-05; 责任编辑: 张士莹

基金项目: 河北省自然科学基金青年科学基金资助项目 (C201000488)

作者简介: 齐晓丹 (1975-), 女, 河北石家庄人, 讲师, 硕士, 主要从事药物剂型及分析方面的研究。

通讯作者: 王伟, E-mail: hbydwangwei@163.com

化生产的挤出-滚圆法制备 DMP-卡波姆胃内黏附型缓释微丸,并对其体外黏附和释放性能进行了考察。

1 材料与仪器

多潘立酮(山西宝泰药业有限责任公司提供,批号为 061204);微晶纤维素(山东聊城阿华制药有限公司提供);卡波姆 934P(BF Goodrich 公司提供);羟丙基纤维素(HPC,上海聚豪精细化工有限公司提供);PVP(BDH Chemicals Ltd Poole 提供)。

球形微丸造粒机(华东理工大学化工机械研究所提供);754 型紫外分光光度计(上海光谱仪器有限公司提供);ZRS-8G 溶出实验仪(天津天大天发科技有限公司提供);ZBS-6G 智能崩解试验仪(天津大学无线电厂提供)。

2 方法与结果

2.1 多潘立酮胃内黏附缓释微丸的制备

将主药、卡波姆 934P、微晶纤维素及其他辅料过 80 目筛,按处方配比混匀,用强电解质水溶液(质量分数为 30% 的 NaCl 溶液)为润湿剂制备软材^[4,5],经挤出机筛板(孔径为 0.8 mm)挤出条状物料置滚圆机内,设置滚圆转速为 45 r/min,滚圆时间为 10 min,使颗粒完全滚圆。将微丸于 60~70 °C 干燥,取 20~40 目微丸备用。

2.2 正交设计

根据文献资料及预实验结果,选择卡波姆、HPC 和 PVP 为考察因素,各取 3 个水平(见表 1),按 $L_9(3^4)$ 正交试验表设计实验方案,以释放度和体外黏附性为考察指标,筛选最佳工艺条件。

2.3 释放度测定方法的建立

2.3.1 标准曲线绘制

精密称取恒重的 DMP 对照品 25 mg,置于 50 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,制成储备液。分别精密吸取储备液 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 mL 置于 50 mL 量瓶中,加释放介质至刻度,于 (284 ± 1) nm 处测定吸收度(X),将 X 值对应质量浓度(ρ)作线性回归,并绘制标准曲线。在 2.5~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内得到线性关系良好的标准曲线,其回归方程为 $\rho = 0.0254X + 0.0255$, $r = 0.9996$ 。

2.3.2 方法回收率测定

精密称取恒重的 DMP 对照品及相应处方量的辅料,制成高、中、低 3 种质量浓度的溶液,测定 X 值,计算平均回收率为 $(98.6 \pm 0.5)\%$ ($n = 6$)。

2.3.3 释放介质的选择

多潘立酮在酸性溶液中溶解度大,在碱性溶液中溶解度小,当溶液 pH 值为 1.15 时,其溶解度 $> 88.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ (质量浓度),满足漏槽条件。参阅中华人民共和国卫生部标准,选择人工胃液(1 000 mL 溶液含 7 mL 盐酸和 2 g 氯化钠)作为释放介质。

2.3.4 体外释放度测定

按《中华人民共和国药典》2005 年版二部浆法测定方法,设定转速为 100 r/min,温度为 37 °C,释放介质为 500 mL,于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 5 mL,补加等量介质,释放液经 0.45 μm 微孔滤膜过滤。弃初滤液,取续滤液在 284 nm 波长下测定其吸收度值,求得多潘立酮的质量浓度并计算累积释放度。

2.4 离体胃黏膜黏附性实验

使用改进的崩解仪进行实验^[6],实验装置如图 1 所示。取

表 1 正交试验因素水平

Tab. 1 Factors and levels in orthogonal experiments

水平	因素 A	因素 B	因素 C
	卡波姆质量 / mg	HPC 质量 / mg	PVP 质量 / mg
1	30	30	15
2	50	50	27
3	80	80	36

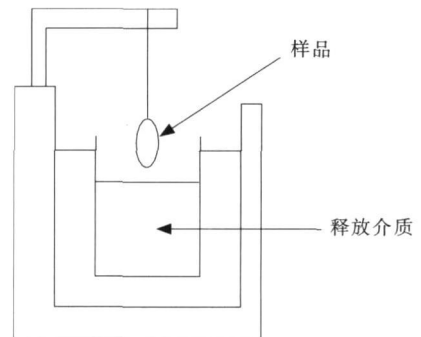


图 1 离体胃黏膜黏附实验装置示意图

Fig. 1 Gastric mucosa in vitro adhesion test apparatus schematic

禁食一夜的大鼠,雌雄皆可,处死取出胃,剪开,用生理盐水冲掉胃中的内容物,自贲门打开后,取 $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ 面积的胃平铺于载玻片上固定。分别取一定处方的微球 50 粒,均匀撒在胃黏膜表面,水化 5 min 后,在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 人工胃液中进行振荡。计数微丸在胃黏膜表面滞留的粒数,以微丸数目保留 60% 的滞留时间作为考察指标。

2.5 数据处理与结果分析

按表 1 实验安排,对所得结果进行方差分析。对正交试验结果进行分析时,采用综合评分法。设定体外释放度和黏附性考察的最理想状态各为 10 分,根据各处方实际结果进行评分后,将两者相加获得总得分。通过计算极差可知:因素 A 的影响最大,其次是因素 B,最后是因素 C,即卡波姆质量 > HPC 质量 > PVP 质量。各因素水平较优的搭配是 $A_3B_3C_1$ 。正交试验结果见表 2。

表 2 正交试验结果
Tab. 2 Results of the orthogonal test method

试验号	因素 A	因素 B	因素 C	释放度 / %			体外黏附性 / min	综合评分 / 分
				1 h	4 h	10 h		
1	1	1	1	33.9	65.5	90.9	1	9
2	1	2	2	40.7	63.2	90.8	2	10
3	1	3	3	59.9	60.5	92.0	15	14
4	2	1	2	35.3	64.4	88.6	2	9
5	2	2	3	41.9	64.4	90.8	2	9
6	2	3	1	39.1	66.3	88.4	5	13
7	3	1	3	33.5	70.4	89.5	2	13
8	3	2	1	27.9	59.3	88.3	14	15
9	3	3	2	27.4	61.6	93.5	15	17
\bar{K}_1	11.0	10.3	12.3					
\bar{K}_2	10.3	11.3	12.0					
\bar{K}_3	15.0	14.6	12.0					
R	4.7	4.3	0.3					

2.6 验证实验

按优选的处方进行验证实验 ($n = 3$), 平均累积释放率结果见图 2。体外黏附性实验结果如下: 15 min 时, 微丸释放率仍大于 80%, 表明处方工艺稳定可行。

3 讨论

1) 卡波姆遇水产生强烈黏性, 采用挤出-滚圆法制备微丸时有很大困难, 因此含有卡波姆的物料不宜用水作为润湿剂, 而强电解质可克服卡波姆遇水产生的黏性。笔者采用氯化钠强电解质水溶液作为润湿剂, 减少了卡波姆水化时的黏性, 用挤出-滚圆法制得圆整度较好的微丸, 但又不破坏卡波姆对生物黏膜的黏附性能。

2) 在体外黏附性能评价实验中, 多采用 45° 斜板法^[7-8]。而在实验中发现用介质进行淋洗时, 各个微丸受到的冲击力不均匀, 使得方法的误差较大, 重现性差。改进崩解仪法人为因素较少, 系统误差小, 重现性较好, 因此采用改进崩解仪法进行体外黏附性实验。

3) HPC 和 PVP 均为常用的生物黏附材料, 微丸中加入 HPC 和 PVP, 与卡波姆有协同作用, 可增强生物黏附性, 并且制得的微丸比单独使用卡波姆制得的微丸圆整度好, 表面光滑。

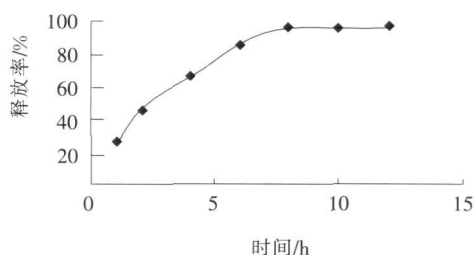


图 2 优选处方累积释放曲线
Fig. 2 In vitro release curve of the optimized formulation

参考文献:

- [1] JOSEPH A B. Domperidone: Mechanism of action and clinical use[J]. Hospital Pharmacy, 1998, 33(2): 194-197.
- [2] JOSEPH A B. Domperidone: A peripherally acting dopamine 2-receptor antagonist[J]. The Annals of Pharmacotherapy, 1999, 33: 429-440.
- [3] NAGARSENKER M S, GARAD S D, RAMPRAKASH G. Design, optimization and evaluation of domperidone coevaporates[J]. Journal of Controlled Release, 2001, 63: 31-39.
- [4] STEVEN H, NEAU A, MICHELLE Y. Chow fabrication and characterization of extruded and spheronized beads containing carbopol NF resin[J]. Int J Pharm, 1996, 131: 47-55.
- [5] PAKERLEGG S, NEAU S H. Pellet characteristics and drug release when the form of propranolol is fixed as moles or mass in formulations for extruded and spheronized carbopol-containing pellets[J]. Int J Pharm, 2009, 369: 96-104.
- [6] FUMIHIKO N, RYOKO O. In vitro and in vivo nasal mucoadhesion of some water-soluble polymers[J]. Int J Pharm, 1996, 134: 173-181.
- [7] SHI Z H, HOU H M. In vitro evaluation of bioadhesive potential of rH-EGF oral delivery dosage form[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2000, 31(2): 82-83.
- [8] DING J S, JIANG X H. The gastrointestinal tract and its evaluation method of biological adhesion agents[J]. China Pharmacy, 2002, 13(6): 371-373.
- [9] 马慧丽, 姚军, 王琳. UV 法测定替硝唑缓释片剂的释药特性[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2005, 26(4): 289-291.
- [10] 王伟, 许祺, 杜秀芳, 等. 高效液相色谱法同时测定安神补脑液中淫羊藿苷和二苯乙烯苷的含量[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2010, 31(5): 403-405.

(上接第 77 页)

分离电压为 20 kV。在此条件下麻保沙星迁移时间适中, 分离度较高, 峰型较好, 精密度较高, 在 10 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内线性良好, 检测限较灵敏, 回收率较高, 在此条件下测得麻保沙星的质量分数约为 99.2%。该方法柱效率较高, 分析时间较快, 使用样品、溶剂量较少, 为麻保沙星的分析测定提供了一种良好的分析方法。

参考文献:

- [1] 邱银生, 吴佳. 动物专用氟喹诺酮类药物研究进展简介[J]. 中国兽药杂志(Chinese Journal of Veterinary Drug), 1998, 32(3): 46-48.
- [2] 王志强, 陈杖榴. 动物专用氟喹诺酮抗菌新药——麻保沙星[J]. 中兽医医药杂志(Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine), 2001, 22(4): 38-41.
- [3] 冯利, 庞静秋. 高效液相色谱法在药物分析专业的应用[J]. 黑龙江医药(Heilongjiang Medicine Journal), 2003, 16(1): 43-44.
- [4] 李云峰, 曾振灵, 陈杖榴, 等. 麻保沙星在猪体内的药物动力学[J]. 中国兽医学报(Chinese Journal of Veterinary Science), 2004, 34(2): 177-178.
- [5] 王蕊, 远立国, 朱理想, 等. 麻保沙星在番鸭体内的药代动力学研究[J]. 中国兽医学报(Chinese Journal of Veterinary Science), 2010, 40(1): 89-92.
- [6] 梅雪珍, 李引乾, 庞利娜, 等. 麻保沙星在山羊体内的药物动力学[J]. 西北农业学报(Acta Agriculturae Boreali-Occidentalis Sinica), 2009, 18(3): 38-41.
- [7] 张海珍, 李健, 王群, 等. 麻保沙星在中国对虾体内药代动力学及残留研究[J]. 中国农业科技导报(Review of China Agricultural Science and Technology), 2008, 10(2): 88-93.
- [8] SMAIL M, KATTAN Y A. Comparative pharmacokinetics of marbofloxacin in healthy and mannheimia haemolytica infected calves[J]. Research in Veterinary Science, 2007, 82: 398-404.
- [9] 沈慧芳, 张燕红, 兰仁华, 等. α -三连噻吩和麻保沙星的 HPLC-MS 分析[J]. 华南理工大学学报(Journal of South China University of Technology), 2001, 29(11): 48-49.
- [10] 陈笑梅, 池浩超, 刘海山, 等. 液相色谱串联质谱检测鳗鱼中四种氟喹诺酮残留[J]. 生命科学仪器(Life Science Instruments), 2005, 3(5): 20-21.
- [11] 栾桂红, 高鹏. 毛细管电泳法检测药敏纸片内头孢他啶含量[J]. 国际检验医学杂志(Chinese Medical Journal of International Testing), 2007, 28(7): 597-599.
- [12] 刘英华, 赵星洁, 杨晓华, 等. 毛细管电泳法手性拆分苯磺酸氨氯地平及其光学纯度分析[J]. 河北工业科技(Hebei Journal of Industrial Science and Technology), 2007, 24(4): 195-197.