

• 技术与方法 •

以羟丙基-β-环糊精及聚乙二醇为基质的硝苯地平骨架缓释片的制备及特性

姜升阳¹, 赵朋^{1,2#}, 杨骏宇², 姜东林^{1△}

(1. 南通大学第三附属医院心内科, 江苏无锡 214041; 2. 江南大学药学院, 江苏无锡 214122)

摘要:目的 以羟丙基-β-环糊精(HPC)及聚乙二醇(PEG)为基质制备硝苯地平(NP)骨架缓释片,并研究其对 NP 的缓释效应。方法 将 NP 和 HPC 按 1:1 比例配制成包合物后与 PEG 混合,采用直接压片法制备 NP 骨架缓释片,与不含包合物的 NP-PEG 片、NP-HPC 片和 NP 粉末胶囊作对照,测定该缓释片体外释药曲线及体内药时曲线。结果 NP 骨架缓释片在模拟胃液(pH1.2)试验中 5 h 累积释放率仅为 36.4%,其缓释效应显著强于 NP-HPC 片(80%, $P<0.01$)及 NP-PEG 片(100%, $P<0.01$);体内实验中,NP 骨架缓释片的 AUC_{0-12} [(6 413±436)h/(ng·mL)], C_{max} [(983±192)ng/mL]及 t_{max} [(5.7±1.1)h]均显著高于 NP-HPC 片组、NP-PEG 片组及 NP 胶囊组(均 $P<0.01$ 或 <0.05)。结论 NP 骨架缓释片对 NP 具有缓释效应,可延长 NP 的体外释放时间及提高 NP 的生物利用度,是一种性能良好的新型 NP 缓释片剂。

关键词:硝苯地平;羟丙基-β-环糊精;聚乙二醇;骨架缓释片

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.022

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)17-2172-03

Preparation and characterization of nifedipine skeleton frame sustained release tablets with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and polyethylene glycol as matrix

Jiang Shengyang¹, Zhao Peng^{1,2#}, Yang Junyu², Jiang Donglin^{1△}

(1. Department of Cardiology, Third Affiliated Hospital of Nantong University, Wuxi, Jiangsu 214041, China;

2. Pharmacy College, Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214122, China)

Abstract: Objective To prepare nifedipine (NP) skeleton frame sustained release tablets by adopting hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPC) and polyethylene glycol (PEG) as the matrix and to investigate its sustained release effect on NP. **Methods** NP skeleton frame sustained release tablets were prepared by the direct compression method after forming the inclusion complex with NP and HPC on a 1:1 ratio and mixing with PEG. The in vitro drug release curves and the in vivo concentration-time curves of NP skeleton frame sustained release tablets were detected with the NP-PEG tablet without inclusion complex, NP-HPC tablet and NP powder capsule (NP capsule) as the control. **Results** The 5 h cumulative release rate of NP skeleton frame sustained release tablet in the simulated gastric fluid test (pH 1.2) was 36.4%, its sustained release effect was significantly stronger than that of the NP-HPC tablet group (80%, $P<0.01$) and the NP-PEG tablet group (100%, $P<0.01$). The in vivo test showed that AUC_{0-12} [(6 413±436)h/(ng·mL)], C_{max} [(983±192)ng/mL] and t_{max} [(5.7±1.1)h] in the NP skeleton frame sustained release group were significantly higher than those in the NP-HPC tablet group, the NP-PEG tablet group and the NP Capsule group (all $P<0.01$ or 0.05). **Conclusion** NP skeleton frame sustained release tablets exhibits the sustained release effect on NP, can extend the NP in vitro release time, and improve the NP's bioavailability, which is a novel NP sustained release tablet with excellent properties.

Key words: nifedipine; hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; polyethylene glycol; skeleton frame sustained release tablet

硝苯地平(nifedipine, NP)是临床治疗心血管疾病的一线药^[1],属于二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂,口服后在胃肠道快速吸收,但是由于其显著的肝脏首过效应和较短的体内半衰期,每天须服药 2~3 次,生物利用度降低,引起血药浓度波动,引发头痛、面部潮红和心率加速等不良反应^[2-4]。因而如何提高 NP 的生物利用度,减少血药浓度波动,降低不良反应从而改善 NP 的治疗效果,是 NP 口服剂型研究的目标。本研究拟配制 NP 的羟丙基-β-环糊精(hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, HPC)包合物,通过直接压片法制备以 HPC 和聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)为基质的 NP 骨架缓释片,研究其对 NP 的缓释性能及药物代谢动力学特征。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 紫外可见分光光度计(Jasco v-570,日本

华洋科仪公司);高效液相色谱系统(Agilent 1200,安捷伦科技有限公司);冷冻干燥机(Labconco plus 12,美国 Labconco 公司);实验型压片机(YP-1400,上海顺仪科技公司);药物溶出仪(Hanson Research SR8-Plus,美国 Hanson 公司);Promosil C18 色谱柱(PM551505-0,苏州莱顿科学仪器有限公司);HPC(Mw 1540,10 g,上海西格玛奥德里奇贸易有限公司);NP(批号 100338-201001,纯度 99.9%,100 mg,中国食品药品检定研究院);PEG(Mw 4000,上海梯希爱化成工业发展有限公司);NP 胶囊(含 20 mg NP 粉末,囊材为明胶)由本院制剂室提供;成年新西兰大白兔[苏州大学实验动物中心,实验动物合格证号:SYXK(苏)2007-0035]单独饲养于(23±3)℃、相对湿度(55±5)%、12 h 明暗交替环境中。

1.2 方法

作者简介:姜升阳(1977-),博士,主治医师,主要从事心血管药物新剂型与新技术的研究。# 共同第一作者:赵朋(1984-),硕士,主管技师,主要从事药理学方面的研究。△ 通讯作者,E-mail:jdlstar@126.com。

1.2.1 HPC 对 NP 的相溶解度测定 相溶解度测定依据 Higuchi 等^[5]报道的方法进行;将过量 NP 溶解至含有 0.05 M KCl 和不同浓度 HPC 的磷酸盐缓冲液 (pH5.8) 中,25 ℃ 震荡水浴 2 d,使 NP 溶解度达平衡态,整个实验过程在暗室中进行,以避免 NP 变性。离心分离溶液,测定其在 $\lambda = 350 \text{ nm}$ 条件下的吸光度,计算 NP 浓度,绘制 NP 随 HPC 浓度升高的相溶解度图,判断包含常数。

1.2.2 以 HPC 和 PEG 为基质的 NP 骨架缓释片的制备 以所测定的包含常数为质量比,称取 NP 粉末和 HPC,将 NP 加至 HPC 的溶液中,25 ℃ 震荡水浴 2 d 使 NP 完全溶解,冷冻干燥后,获取 NP 和 HPC 包合物粉末。将 PEG 碾磨、过筛(孔径 400 μm)后获得 PEG 细粉,继按表 1 所示处方组成各组药物,选用直径为 10 mm 平冲头,以单冲 YP-1400 实验型压片机采用直接压片法制备 NP 骨架缓释片、NP-PEG 片和 NP-HPC 片(单片质量 200 mg,NP 的质量百分数为 20%)。

表 1 不同处方组成 NP 片剂的单片组分质量及百分含量比较[mg(%)]

组别	NP	HPC*	PEG	HPC Δ
NP 骨架缓释片	20(10)	80(40)	100(50)	0
NP-PEG 片	20(10)	0	180(90)	0
NP-HPC 片	20(10)	0	0	180(90)

*:存在于 NP-HPC 包合物中的复合 HPC; Δ :游离 HPC。

1.2.3 体外释放试验 采用 Hanson Research SR8-Plus 药物溶出仪以 50 rpm 搅拌,以浆法在 $(37.0 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ 下释放,测定各种 NP 片剂的体外释放度,释放溶液为 500 mL 人工胃液 (pH=1.2)/肠液 (pH=7.6)。

1.2.4 动物实验及血药浓度测定 将 20 只雄性新西兰大白兔(体质量 2.5~3.0 kg,南通大学第三附属医院实验动物伦理学委员会批准)分为 NP 骨架缓释片组、NP-PEG 片组、NP-HPC 片组和 NP 胶囊组,每组 5 只。实验动物于实验前保持饮水充分,禁食 24 h 后采取灌胃法给药,按组分别给予 NP 骨架缓释片、NP-PEG 片、NP-HPC 片及 NP 胶囊,NP 剂量均为 20 mg。于灌胃结束后开始计时,分别于给药后 0.5、1、2、3、4、5、7、9 h 和 12 h 采集各组兔耳静脉血。体内药物浓度分析按范国荣等^[6]所述方法进行;在 0.5 mL 兔血浆中加入 0.1 mL 0.1 M NaOH 溶液和 5.0 mL 乙酸乙酯-正己烷(3:2)溶液,混匀后 3 500 r/min 离心 5 min,吸取上层有机相,35 ℃ 水浴中连接氮气干燥,残留物用 100 μL 流动相涡旋振荡溶解,取 50 μL 进样分析(以上所有操作均在避光条件下进行)。NP 定量采用色谱峰面积测定法,血浆 NP 浓度测定则采用外标法,色谱条件:Promosil C18 色谱柱(5 μm ,4.6 mm \times 150 mm);流动相为甲醇:水(65:35,含磷酸二氢钠缓冲溶液 4 mmol/L);紫外检测波长为 350 nm;室温条件;流速 1.0 mL/min。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 3P87 药动学软件处理血药浓度数据,选择非房室模型计算 NP 在大白兔体内的药物动力学参数;对同一指标样本均数间比较采用单因素方差分析,所有假设检验的检验水准定为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NP 在 HPC 作用下的相溶解度及包含常数 依据吸光

度分析获得 HPC 和 NP 的相溶解度图,NP 的表观溶解度随着 HPC 浓度的增加而线性增加,符合 Higuchi 等^[5]确立的相溶解度线图 AL 模型,显示 NP 与 HPC 按摩尔比 1:1 形成包含复合物,因而在 NP 骨架缓释片的制备试验中采用摩尔比 1:1 制备 NP 与 HPC 的包合物,见图 1。

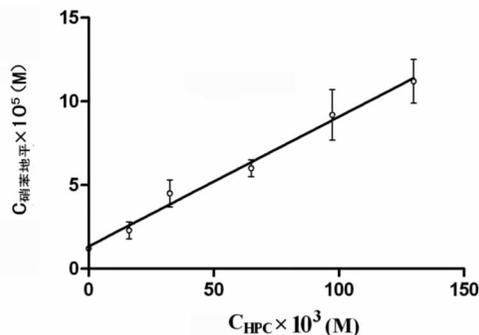
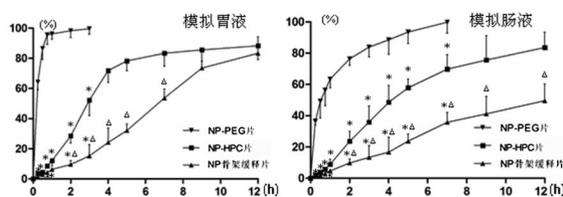


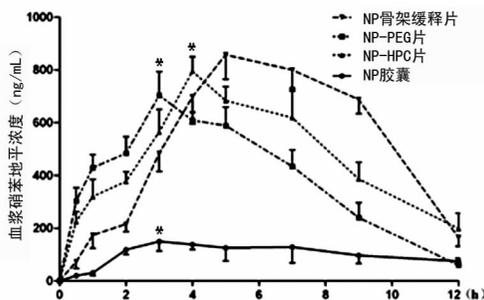
图 1 HPC 对 NP 的相溶解度 ($R^2 = 0.9895$)

2.2 NP 骨架缓释片在模拟胃/肠液环境中的释放 在模拟胃液 (pH 1.2) 中测得 3 种 NP 剂型释放曲线,NP-PEG 片剂中 NP 在 0.5 h 时累计释放率即达到 85.6%,于 1 h 近于完全释放;NP-HPC 片剂中 NP 累积释放率达到 80% 的时间为 5 h,此后随着片剂中 NP 含量降低,释放速率下降,与 NP-PEG 片剂相比,NP-HPC 片剂缓释效应明显增强,而 NP 骨架缓释片在 5 h 时的累积释放率仅为 36.4%,其释放曲线接近于零级释放曲线,显著低于 NP-HPC 片剂 ($P<0.05$)。在模拟肠液 (pH 7.6) 的环境中,NP-PEG 片完全释放的时间为 7 h,在前 1 h 内,NP-HPC 片和 NP 骨架缓释片的释放度差异无统计学意义 ($P>0.05$),而在 2~12 h 的释放区间各识相点,NP 骨架缓释片的释放度低于 NP-HPC 片的释放度(均 $P<0.05$)。见图 2。



*: $P<0.05$,与相同时间点 NP-PEG 片组比较; Δ : $P<0.05$,与相同时间点 NP-HPC 片组比较。

图 2 不同剂型 NP 在模拟胃/肠液环境中的释放曲线 ($n=5$)



*: $P<0.05$,与 NP 骨架缓释片组比较。

图 3 不同剂型 NP 体内药物动力学曲线 ($n=5$)

2.3 NP 骨架缓释片体内药物动力学曲线 给新西兰大白兔喂服不同剂型 NP 后,测得体内药物动力学参数(表 2),并绘制

药物动力学曲线(图 3), 数据显示 NP-骨架缓释片组的 AUC_{0-12} 、 C_{max} 及 t_{max} 均显著高于 NP-HPC 片组、NP-PEG 片组及 NP 胶囊组(均 $P < 0.01$ 或 < 0.05)。

表 2 各组药时曲线下面积 (AUC_{0-12})、最高血药浓度 (C_{max}) 和时间 (t_{max}) 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	AUC_{0-12} [h/(ng·mL)]	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
NP 骨架缓释片	6 413.0 ± 436.0* [△]	983.0 ± 192.0* [△]	5.7 ± 1.1* [△]
NP-PEG 片	5 313.0 ± 361.0*	902.0 ± 204.0*	3.9 ± 0.7
NP-HPC 片	4 708.0 ± 338.0*	856.0 ± 185.0*	3.5 ± 0.8
NP 胶囊	1 238.0 ± 156.0	186.0 ± 64.0	2.9 ± 1.4

*: $P < 0.01$, 与 NP 胶囊组比较; [△]: $P < 0.05$, 与 NP-PEG 片组和 NP-HPC 片组比较。

3 讨 论

NP 目前广泛应用于高血压及稳定型冠心病的临床治疗^[1,7], 其缓释剂型能够延长 NP 体内释放时间, 维持平稳的血药浓度。目前人们已探讨了多种 NP 缓释剂型, 其中, 高分子骨架缓释片制备方法简单易行, 工艺参数易于调控, 目前已得到了广泛的应用^[8-9]。有研究表明, 以丙烯酸树脂为基质, 并以湿法制粒工艺制备 NP 骨架缓释片, 其硬度优良, 缓释性能符合美国药典要求^[10], 而以硬脂酸和乙基纤维素为基质的骨架型和膜控型缓释微丸对 NP 同样具有缓释作用^[11]。

本研究选择 HPC 与 PEG 作为骨架缓释片的基质, PEG 分子能够增加 NP 的溶解度, 而 HPC 的溶胀效应能够延缓 NP 的释放过程, 故作者将 NP 与 HPC 配制形成包含物后与 PEG 混合, 继而直接压片获得 NP 骨架缓释片, 并测定其体外药物缓释作用以及在新西兰大白兔体内的药代动力学参数。结果发现, NP 的表观溶解度随着 HPC 浓度的增加而线性增加, 符合 Higuchi 等^[5] 确立的相溶解度线图 AL 模型, 故在 NP 骨架缓释片的制备试验中 NP 与 HPC 可采用摩尔比 1:1 制备包含物, 而 NP 骨架缓释片在模拟胃液 (pH 1.2) 试验中的 5 h 累积释放率仅为 36.4%, 其缓释效应明显强于 NP-HPC 片组 (80%) 及 NP-PEG 片组 (100%)。在模拟肠液 (pH 7.6) 的释放体系中, 释放初期, NP 骨架缓释片与 NP-HPC 片的释放度无差异, 但随着释放时间的增加, NP 骨架缓释片的释放度与 NP-HPC 片组比较显著降低, 缓释效应更加显著。这主要是由于 NP 与 HPC 形成包含物, HPC 的疏水作用也参与了 NP 的缓释过程, 而作为对照的 NP-HPC 片中, 因 HPC 与 NP 未形成包含物, NP 的释放主要依靠 HPC 的溶胀作用, 故其 NP 的缓释效应较弱, 这一机制有别于羟丙基甲基纤维素缓释制剂的药物释放机制^[12-13], 而包含物在模拟肠液中的稳定性强于模拟胃液。在动物实验中, NP 骨架缓释片组的 AUC_{0-12} 、 C_{max} 及 t_{max} 均显著高于 NP-HPC 片组、NP-PEG 片组及 NP 胶囊组(均 $P < 0.01$ 或 < 0.05), 说明 NP 骨架缓释片的缓释作用能够增加 NP 的血药浓度, 增加药时曲线下面积, 延长 NP 作用时间, 能够显著提高 NP 的生物利用度。

综上所述, 本研究的 NP 缓释片剂制备, 工艺简单, 缓释效果理想, 临床上可对该缓释片作用机制及安全性作进一步探讨, 为患者提供更多的临床 NP 剂型用药选择。

参考文献:

- [1] Derosa G, Maffioli P. Nifedipine and telmisartan for the treatment of hypertension; the TALENT study[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011, 9(12): 1499-1503.
- [2] Magee LA, Dadelszen P. The management of severe hypertension[J]. Semin Perinatol, 2009, 33(3): 138-142.
- [3] 纪文娟, 李成建, 张慧. 硝苯地平不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(6): 1494-1495.
- [4] Chan LW, Sahota DS, Yeung SY, et al. Side-effect and vital sign profile of nifedipine as a tocolytic for preterm labour[J]. Hong Kong Med J, 2008, 14(4): 267-272.
- [5] Higuchi T, Connors KA. Phase-solubility techniques[J]. Adv Anal Chem Instr, 1965, 4(2): 117-212.
- [6] 范国荣, 胡晋红, 林梅, 等. 国产硝苯地平速释胶囊在健康人体内的药代动力学[J]. 药学服务与研究, 2001, 1(1): 25-27.
- [7] Lundy A, Lutfi N, Beckey C. Review of nifedipine GITS in the treatment of high risk patients with coronary artery disease and hypertension[J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5(1): 429-440.
- [8] Tsutamoto T, Tsutsui T, Maeda K, et al. Effects of long-acting calcium channel antagonists on neurohumoral factors; comparison of nifedipine coat-core with amlodipine [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2003, 41 Suppl 1: S77-81.
- [9] Lutz D, Pabst G, Dahmen W, et al. Bioavailability of new nifedipine preparations in man. 1. Pharmacokinetics of nifedipine in the form of sustained-release tablets[J]. Arzneimittelforschung, 1985, 35(12): 1840-1842.
- [10] 柴佩华, 邓怡萱, 丁宇. 丙烯酸树脂水分散体在制备硝苯地平骨架缓释片中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(8): 591-594.
- [11] 余裕炳, 涂家生. 硝苯地平骨架型和膜控型缓释微丸的制备及比较[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(3): 235-238.
- [12] Ishikawa T, Watanabe Y, Takayama K, et al. Effect of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) on the release profiles and bioavailability of a poorly water-soluble drug from tablets prepared using macrogol and HPMC[J]. Int J Pharm, 2000, 202(1/2): 173-178.
- [13] Yan G, Li H, Zhang R, et al. Preparation and evaluation of a sustained-release formulation of nifedipine HPMC tablets[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26(6): 681-686.