

盐酸文拉法辛缓释片的制备

郭玲玲,沙娜*,樊冬丽

(上海应用技术学院 化学与环境工程学院,上海 201418)

摘要:以羟丙甲基纤维素和甲基纤维素作为主要辅料,制备了盐酸文拉法辛缓释片.考察了重要的影响因素对盐酸文拉法辛缓释片体外释放曲线的影响,并得到最佳处方.盐酸文拉法辛缓释片的制备配方为:羟丙甲基纤维素 100 mg、甲基纤维素 25 mg,制粒目数为 16 目,微粉硅胶 2.5%,压片压力 30 kN.以 pH=6.8 的磷酸盐缓冲溶液作为释放介质时,片剂具有良好的缓释性.制备的盐酸文拉法辛片具有良好的缓释效果.

关键词:盐酸文拉法辛;缓释;体外释放

中图分类号: R 944.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-5137(2013)04-0368-04

0 引言

盐酸文拉法辛是一种新型抗抑郁药,是临床应用的第一个兼具 5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂,被广泛地应用于治疗各种类型的抑郁症,具有起效较快,不良反应较少等优点^[1-3].作为一类主要的抗抑郁药,盐酸文拉法辛国产药品的份额较少,药品的价格也比较昂贵,因此开发具有自主知识产权的盐酸文拉法辛缓释制剂具有较高的社会效益和 market 价值.国内近几年盐酸文拉法辛缓释制剂的研究也较多,如丁强等以微晶纤维素空白微囊为载体^[4],以乙基纤维素为包衣材料,制备了一种文拉法辛缓释微丸;张春月制备了盐酸文拉法辛药物树脂液体缓释制剂^[5];中山大学的江少平也制备了一种盐酸文拉法辛缓释微丸^[6].这些剂型大多采用较先进的技术手段,用料及工艺比较复杂,成本较高,较不适合国内工业化生产,因此开发一种制备工艺简单,用料成本低廉,贴合国内技术发展水平的盐酸文拉法辛缓释片具有重要的经济和技术意义.本研究采用应用较成熟广泛的羟丙甲基纤维素(HPMC)^[7]作为主要辅料,采用湿法制粒工艺制备盐酸文拉法辛缓释片,并进行体外释放度研究,以开发符合药典规定,具有自主知识产权且工艺简单的盐酸文拉法辛缓释片.

1 实验材料

盐酸文拉法辛(济南中雅信诚);羟丙基甲基纤维素(国药);甲基纤维素(国药);微粉硅胶(上海申美);乳糖(国药);无水乙醇(国药).

ZRS-8G 智能释放仪(天津市天大天发科技有限公司);765MC 紫外分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);BS224S 分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);ZRS-8 旋转型压片机(上海天祥健台制药机械有限公司);YHG-400-BS-II 远红外快速干燥箱(上海精密科学仪器有限公司).

收稿日期: 2013-05-21

基金项目: 上海市优青(yyy10080)

作者简介: 郭玲玲(1982-),女,上海应用技术学院化学与环境工程学院实验员;沙娜(1980-),上海应用技术学院化学与环境学院制药工程教研室讲师.

* 通信作者

2 实验方法

2.1 盐酸文拉法辛缓释片的制备

取盐酸文拉法辛 75 mg, 加入适量辅料, 充分混匀后, 加入适量 75% 乙醇水溶液作为粘合剂, 过筛制粒, 60℃ 烘干 30 min, 取出后整粒, 加入助流剂, 混匀, 压片即得。

2.2 标准曲线的建立^[8]

精密称定 60℃ 干燥至恒重的盐酸文拉法辛约 150 mg, 加水溶解并定容到 100 mL, 作为储备液。分别量取储备液 1、2、4、5、10、15 mL 至 100 mL 容量瓶中, 用蒸馏水定容, 得标准溶液。取浓度为 0.15 mg/mL 的溶液, 于 200 ~ 400 nm 波长范围扫描, 结果表明盐酸文拉法辛最大吸收波长为 272 nm。各相关辅料在此波长无吸收^[8]。以 272 nm 作为检测波长, 依次测定上述配制溶液的吸光度, 得到线性方程 $C = 0.2993 A$, 相关系数为 0.9999, 在 0.015 ~ 0.225 mg/mL 范围内, 吸收度与浓度呈良好的线性关系。

2.3 体外释放试验

取按法 2.1 制备的盐酸文拉法辛片, 根据《中国药典》释放度测定法第一法^[9], 即采取浆法(转速: $(50 \pm 2) \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 水浴温度: $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 进行体外释放度的测定, 分别于 1、3、5、7、9、12 h 处取样, 于 272 nm 处测得吸光度, 测定盐酸文拉法辛含量。根据药典规定, 要求所制备的缓释制剂在 3、6、12 h 的释放度分别为 20% ~ 40%、45% ~ 75%、大于 75%^[4]。

3 结果与讨论

3.1 辅料的筛选

本研究拟制备盐酸文拉法辛骨架凝胶缓释片, 以羟丙甲基纤维素作为主要辅料, 分别以甲基纤维素、乙基纤维素、乳糖、微晶纤维素作为骨架材料, 制备片, 考察不同的骨架材料对体外释放度的影响。结果见图 1。由图 1 可以看出, 以甲基纤维素作为骨架材料制备的盐酸文拉法辛缓释片具有良好的体外释放曲线, 而采用其他三种材料制备的片体外释放过快。这可能是因为乳糖、微晶纤维素和乙基纤维素难溶于水, 与 HPMC 结合力较弱; 而甲基纤维素虽然也难溶于冷水, 但在热水中可以缓慢溶胀, 从而减缓了药物的释放速度^[7, 10], 因此选择甲基纤维素作为片的骨架材料。

3.2 羟丙甲基纤维素和甲基纤维素添加量的选择

按照表 1 所示的配方进行制备制得 6 批盐酸文拉法辛缓释片后, 按照法 2.3 进行体外释放度试验(水作为释放介质)。实验结果见图 2。

表 1 缓释片辅料配方 (mg)

编号	m (甲基纤维素)	m (羟丙甲基纤维素)
A	25	100
B	0	125
C	50	75
D	75	50
E	100	25
F	125	0

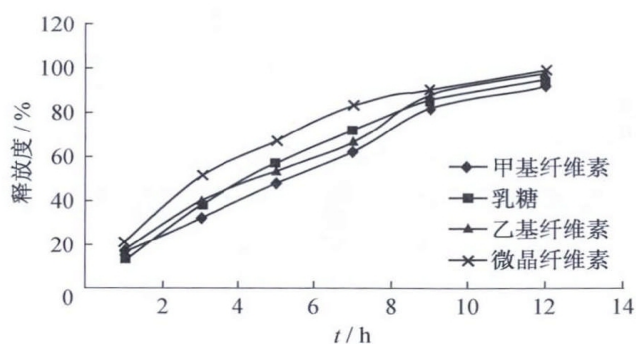


图 1 不同辅料片的体外释放曲线

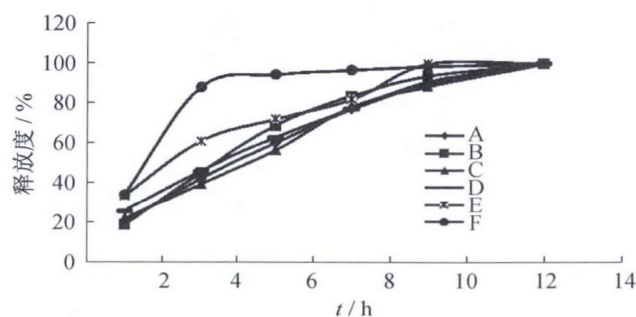


图 2 不同辅料含量的盐酸文拉法辛片体外释放曲线

从图2可以看出:处方E和F的片释放过快,不具备缓释性;处方A、B、C、D的片都具有较好的缓释性,但是A、B前期释放相对较慢,C、D片后期释放较慢.经分析认为:在释放的初期HPMC入水形成凝胶影响药物的释放,即其加入量变大导致药物释放变慢;而在释放的中后期,HPMC凝胶逐渐溶解,对药物释放的影响变弱,而甲基纤维素的热热水溶胀的特性使其对药物释放的影响显露出来^[8,10],其加入量变大则药物释放变慢.综上,影响药物释放的主要辅料是HPMC,甲基纤维素起到辅助的改善作用.选定处方A作为最佳处方.

3.3 过筛目数的选择

采用3.2得到的最佳处方A,选择16目、18目、20目、30目4种不同药筛制粒,得到盐酸文拉法辛片,按照法2.3进行体外释放试验,得到释放曲线,结果如图3所示.由图3可以看出,过16目筛制粒所得片的体外释放曲线最佳,且符合中国药典关于缓释制剂的释放度规定,在3、6、12h的释放度分别为20%~40%、45%~75%、大于75%.

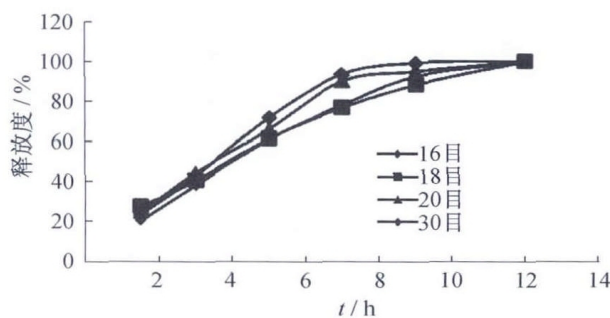


图3 不同目数制粒得到的盐酸文拉法辛片的体外释放曲线

3.4 助流剂加入量的选择

将药物制备为颗粒,改善其流动性,但仍未达到机械自动填装片的需求.因此加入微粉硅胶作为助流剂,进一步改善粉体的流动性,以适应工业生产的要求.按照法3.2制粒后,分别加入0、0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%的微粉硅胶,混匀后,采用双漏斗法测定粉体的休止角,反映粉体的流动性;休止角越小则流动性越好.当休止角小于30°时,流动性较好^[2].由表2可知,当微粉硅胶的加入量达到2.5%时,休止角减小到30°以内,此时粉体具有较好的流动性.

表2 粉体流动性考察

编号	微粉硅胶的量/%	休止角/°
1	0	61.9
2	0.5	59.0
3	1	52.1
4	1.5	45.7
5	2	39.8
6	2.5	26.9

3.5 压片压力的选择

分别选择20、30、40 kN压片压力,以相同的配方,如表3所示,16目筛制粒;干燥整粒后,加入2.5%的微粉硅胶,混匀;

表3 盐酸文拉法辛片的配方 (mg)

配方	m(盐酸文拉法辛)	m(甲基纤维素)	m(HPMC)
剂量	75	25	100

压制盐酸文拉法辛片,按照2.3进行体外释放度实验,测定体外释放度.实验结果如图4所示.从图4中可以看出:压片压力为30 kN时,所制备的盐酸文拉法辛片释放度的线性较其他两种压力的好,药片硬度适中、外形较好.脆碎度测定复合药典规定,因此选用30 kN作为制备盐酸文拉法辛片的压片压力.

3.6 体外释放曲线的考察

由试验得到最佳处方:HPMC 100 mg、甲基纤维素 25 mg、微粉硅胶 2.5%、采用16目筛制粒,压片后得到的盐酸文拉法辛片分别选择pH=1的盐酸溶液、pH=5.0的磷酸盐缓冲盐溶液、pH=6.8的磷酸盐缓冲盐溶液以及蒸馏水作为释放介质,进行体外释放考察,结果如图5所示.由图5可知,在盐酸溶液中,本研究制备的片前期释放较慢,后期较快;而在pH=6.8的磷酸缓冲盐溶液中释放曲线较平稳,在3、6、12h的释放度分别介于20%~40%、45%~75%、大于75%的要求范围内,具有良好的缓释性.

4 结语

本研究以羟丙甲基纤维素和甲基纤维素作为主要辅料制备盐酸文拉法辛缓释片,得到最佳处方:羟丙甲基纤维素 100 mg、甲基纤维素 25 mg、微粉硅胶 2.5%,压片压力选择为30 kN.该片在pH=6.8的磷酸缓冲盐溶液中有良好的释放曲线,符合药典相关规定.采用本工艺制备的盐酸文拉法辛缓释片,工

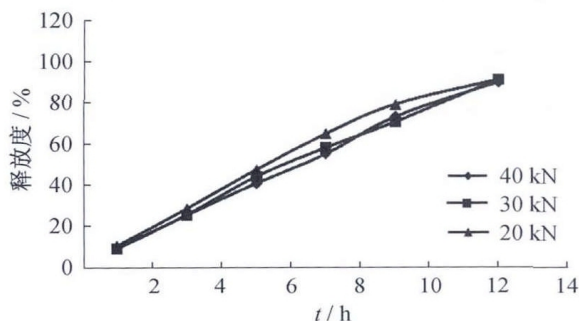


图4 不同压片压力的盐酸文拉法辛片释放曲线

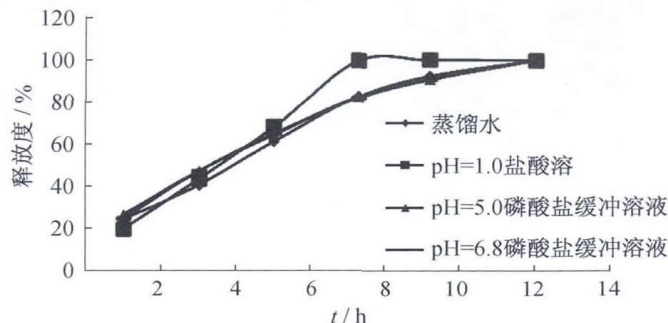


图5 盐酸文拉法辛片在不同释放介质中的释放曲线

工艺成熟简单, 辅料常见且价格低廉, 较符合我国现有的生产实力, 具有较高的可行性。

参考文献:

- [1] BURNOUF T. Chromatography in plasma fractionation: benefits and future trends [J]. J Chromatogr B, 1995, 664(1): 3-15.
- [2] HOLIDAY S M, BENFIELD P. Venlafaxine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in depression [J]. Drugs, 1995, 49(2): 280-294.
- [3] 逢晓云, 贡沁燕. 文拉法辛的药理学与临床应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(5): 342-344.
- [4] 丁强, 李从岩, 严洪兵. 盐酸文拉法辛缓释微丸的制备及体外释放度试验 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2007, 24(6): 482-484.
- [5] 张春月. 盐酸文拉法辛药物树脂液体缓释制剂的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.
- [6] 江少平. 盐酸文拉法辛缓释微丸的研究 [D]. 广州: 中山大学, 2008.
- [7] 王秀丽, 刘晓涵, 张园园, 等. 水溶性药物羟丙基甲基纤维素骨架缓释片的制备规律探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 72-75.
- [8] 邱哲婷, 蒋海松, 吴琳华. 盐酸文拉法辛缓释片的体外释放度研究 [J]. 中国药房, 2008, 9(34): 2700-2702.
- [9] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典(二部) [S]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [10] 张强, 武凤兰. 药剂学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005.

Preparation of venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets

GUO Lingling, SHA Na*, FAN Dongli

(School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China)

Abstract: To prepare venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets. Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) and methyl cellulose (MC) were used as main materials to prepare sustained-release tablets of venlafaxine hydrochloride and the influence of important factors on in vitro release curves of venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets was investigated. Results: The optimal prescription included 100 mg HPMC, 25 mg MC and 2.5% glidant in one tablet prepared with 30kN. The tablets were prepared with the method of wet granulation by NO. 16 mesh sieve. The tablets exhibited good sustained-release property in phosphate buffered solution (pH = 6.8). The as-prepared venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets have good sustained-release property.

Key words: venlafaxine hydrochloride; sustained-release; in vitro release

(责任编辑: 郁 慧)