

Prescription design and in vitro release evaluation of novel sustained-release and controlled-release preparations

Liguo Jia

Yixian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoding, Hebei, 074200, China

Abstract

Objective: To explore the prescription design methods of new sustained-release and controlled-release preparations, establish an in vitro release evaluation system, and achieve precise controlled-release of drugs. **Method:** Based on the physicochemical properties of the drug, excipients such as polymer skeleton materials and membrane-controlled materials were screened. The composition of the prescription was optimized by orthogonal design, and the formulation was prepared by combining wet granulation, coating and other processes. The in vitro release degree experiments were conducted through the paddle method and the rotating basket method to investigate the influence of conditions such as the release medium and rotational speed on the release behavior, and the consistency of the release curve was evaluated by methods such as the similarity factor (f_2). **Result:** Sustained-release and controlled-release prescriptions with biphasic release characteristics were successfully designed. The in vitro release rate met the requirements of the pharmacopoeia. The initial release rate of the drug within 0.5 hours was $\leq 20\%$, and the cumulative release rate within 12 hours was $\geq 90\%$. The release behavior was in line with the Higuchi kinetic model. **Conclusion:** This prescription design method can effectively regulate the drug release rate. The in vitro release evaluation system can accurately reflect the drug release characteristics of the preparation, providing a reference for the development of new sustained-release and controlled-release preparations.

Keywords

New Sustained-release and controlled-release preparations Prescription design Orthogonal experiment In vitro release rate The Higuchi model

新型缓控释制剂的处方设计与体外释放度评价

贾立国

易县中医医院, 中国·河北保定 074200

摘要

目的: 探究新型缓控释制剂的处方设计方法, 建立体外释放度评价体系, 以实现药物的精准控释。**方法:** 基于药物理化性质, 筛选高分子骨架材料、膜控材料等辅料, 采用正交设计优化处方组成, 结合湿法制粒、包衣等工艺制备制剂; 通过桨法、转篮法进行体外释放度实验, 考察释放介质、转速等条件对释放行为的影响, 并采用相似因子 (f_2) 等方法评价释放曲线一致性。**结果:** 成功设计出具有双相释放特征的缓控释处方, 体外释放度符合药典要求, 药物在0.5h内初始释放率 $\leq 20\%$, 12h累积释放率 $\geq 90\%$, 释放行为符合Higuchi动力学模型。**结论:** 该处方设计方法可有效调控药物释放速率, 体外释放度评价体系能准确反映制剂释药特征, 为新型缓控释制剂的开发提供参考。

关键词

新型缓控释制剂; 处方设计; 正交实验; 体外释放度; Higuchi模型

1 引言

口服制剂是临床最常用的给药途径, 但传统速释制剂存在给药频率高(如每日3-4次)、血药浓度波动大(易出现“峰浓度毒性”或“谷浓度无效”)等问题, 尤其对于半衰期短(2-4h)、需长期用药的慢性病治疗药物(如降压药、降糖药、非甾体抗炎药), 患者依从性较差[1]。缓控释制剂通过特殊处方设计与制备工艺, 实现药物在体内缓慢、匀

速释放, 可将给药频率降至每日1次, 显著平稳血药浓度、减少不良反应, 同时提升患者用药依从性[2]。

基于此, 本研究以临床常用非甾体抗炎药布洛芬为模型药物(半衰期2-3h, 水中溶解度pH依赖性: pH1.2时0.02mg/mL, pH7.4时2.4mg/mL), 从“药物理化性质-辅料筛选-处方优化-工艺控制-体外评价”全流程出发, 设计具有双相释放特征的新型缓控释制剂(初期缓慢释放避免突释, 后期匀速释放保证疗效), 并建立标准化体外释放度评价体系, 为同类缓控释制剂的开发提供可复制的技术路径。

【作者简介】贾立国(1976-), 男, 中国河北保定人, 本科, 药学副主任, 从事医院药学研究。

2 材料与方法

2.1 实验材料

2.1.1 药物与辅料

模型药物：布洛芬（纯度 $\geq 99.5\%$ ，国药准字 H37020326）；

高分子骨架材料：羟丙甲纤维素（HPMCK15M、HPMCK4M，黏度分别为 11250-18750cP、3000-5600cP）；膜控材料：丙烯酸树脂（EudragitRL100、EudragitRS100）；其他辅料：乳糖（填充剂）、聚维酮 K30（PVPK30，粘合剂）、硬脂酸镁（润滑剂）、柠檬酸三乙酯（TEC，增塑剂）；试剂：盐酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠（分析纯），甲醇（色谱纯），纯化水（实验室自制）。

2.1.2 仪器设备

高效液相色谱仪（HPLC，Agilent1260）；智能药物溶出仪（ZRS-8G）；流化床包衣机（LABCOATERMINI）；高速混合制粒机（GHJ-10）；单冲压片机（TDP-1.5）；电子分析天平（ME204E）。

2.2 处方设计与优化

2.2.1 辅料筛选依据

基于布洛芬理化性质筛选核心辅料：

高分子骨架材料：选择 HPMCK15M 与 K4M 复配——HPMC 遇水膨胀形成亲水凝胶层，通过扩散作用控制药物释放，K15M 黏度高可延缓后期释放，K4M 黏度低调节初期释放，二者协同实现双相释药；

膜控材料：选择 EudragitRL100 与 RS100 复配——RL100 含季铵盐基团（亲水性），RS100 含酯基（疏水性），通过调节二者比例控制包衣膜通透性，避免 pH 依赖性溶解度导致的释放波动；

填充剂与粘合剂：乳糖改善颗粒流动性，PVPK30 提升颗粒硬度（避免压片后崩解过快）；

增塑剂：TEC 降低 Eudragit 玻璃化转变温度，提升包衣膜柔韧性（避免包衣层开裂）。

2.2.2 正交实验设计

以“0.5h 初始释放率($\leq 20\%$)”和“12h 累积释放率($\geq 90\%$)”为评价指标，采用 $L_9(3^4)$ 正交表优化 3 个关键因素（表 1），每个因素设 3 个水平，采用综合评分法（0.5h 释放率权重 40%，12h 释放率权重 60%，满分 100 分）筛选最优处方。

表 1 正交实验因素与水平

水平	因素 A (HPMCK15M 用量, %)	因素 B (EudragitRL100/ RS100 比例)	因素 C (包衣 增重, %)
1	10	3:1	3
2	15	2:1	5
3	20	1:1	7

注：处方总重 200mg/片，布洛芬含量 50mg/片，HPMCK4M 固定为 5%，乳糖补足至 100%（包衣前）^[1]。

2.3 制剂制备工艺

2.3.1 骨架片芯制备（湿法制粒）

预混：按处方量称取布洛芬、HPMCK15M、HPMCK4M、乳糖、PVPK30，加入高速混合制粒机，干混 10min（转速 1500rpm）；

制软材：缓慢加入纯化水（约 20% 处方量），湿混 5min（转速 1000rpm），至软材呈“手握成团、轻触即散”；

制粒与干燥：18 目筛制粒，60℃ 鼓风干燥 2h（水分控制在 3%-5%），16 目筛整粒；

压片：加入硬脂酸镁（0.5% 处方量）混合 5min，单冲压片机压片（直径 8mm，硬度 6-8kg，厚度 $3.5 \pm 0.2\text{mm}$ ）。

2.3.2 膜控包衣

包衣液制备：EudragitRL100/RS100 溶于乙醇-纯化水（8:2, v/v），加入 TEC（5% 膜材量），搅拌 30min 至澄清，过 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜；

流化床包衣：将骨架片芯置于流化床，设定进风温度 40℃、出风温度 30℃、雾化压力 0.2MPa、喷液速率 2mL/min，包衣至设定增重（3%、5%、7%），包衣后 40℃ 固化 2h。

2.4 体外释放度评价

2.4.1 实验条件优化

参考《中国药典》2020 年版四部通则 0931，比较浆法（USP Apparatus2）与转篮法（USP Apparatus1）的适用性，最终选择浆法（布洛芬为片剂，浆法更易模拟胃肠道蠕动），并优化关键参数：释放介质采用 pH 梯度介质（0-2h：pH1.2 盐酸溶液，2-12h：pH6.8 磷酸盐缓冲液），模拟胃-肠道 pH 环境，体积 900mL；转速考察 50、75、100rpm，选择 75rpm（转速过低释放过慢，过高易导致膜控层破损）；温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ （模拟人体体温）；取样时间点 0.5、1、2、4、6、8、12h，每次取样 5mL，立即补加等量新鲜介质（维持体积恒定）。

2.4.2 药物含量测定（HPLC 法）

色谱条件：色谱柱 C_{18} （250mm \times 4.6mm， $5 \mu\text{m}$ ），流动相 甲醇-0.1% 磷酸溶液（70:30, v/v），流速 1.0mL/min，检测波长 220nm，柱温 30℃，进样量 20 μL ；

标准曲线制备：精密称取布洛芬对照品 10mg，置于 100mL 容量瓶，甲醇溶解定容，稀释成 0.1、0.5、1、5、10 $\mu\text{g/mL}$ 系列浓度，进样测定，以浓度（C）为横坐标，峰面积（A）为纵坐标，绘制标准曲线（回归方程： $A=12543C+128.6$ ， $R^2=0.9998$ ）；

释放率计算：样品经 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜过滤后进样，根据峰面积计算药物浓度，按公式计算累积释放率：

累积释放率（%）=（释放介质中药物总量/片剂中药物标示量） $\times 100\%$ 。

2.4.3 数据处理

采用相似因子 f_2 评价 3 批最优处方制剂的释放曲线一致性^[2]。

3 研究结果

3.1 正交实验优化结果

9组处方的综合评分与体外释放指标见表2，经直观分析（极差分析）与方差分析，得出各因素对释药行为的影响程度：因素A（HPMCK15M用量）>因素B（Eudragit比例）>因素C（包衣增重）。最优处方为A₂B₂C₂：HPMCK15M15%、EudragitRL100/RS100=2:1、包衣增重5%。

表 2L₉(3⁴) 正交实验结果 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

实验号	因素 A	因素 B	因素 C	0.5h 释放率 (%)	12h 释放率 (%)	综合评分
1	1	1	1	23.5 ± 1.8		
2	1	2	2	21.3 ± 1.5	95.2 ± 2.3	82.6
3	1	3	3	18.7 ± 1.2	93.8 ± 2.1	85.1
4	2	2	1	20.1 ± 1.4	86.5 ± 1.9	79.2
5	2	3	2	17.5 ± 1.1	94.6 ± 2.2	87.8
6	2	1	3	15.2 ± 1.3	89.3 ± 1.8	83.9
7	3	3	1	14.8 ± 1.0	91.5 ± 2.1	90.1
8	3	2	2	13.6 ± 0.9	85.7 ± 1.7	78.4
9	3	1	3	12.9 ± 0.8	88.9 ± 1.6	81.5

注：综合评分 = (20 - 0.5h 释放率) / 20 × 40 + (12h 释放率 / 90) × 60，释放率超出标准范围 (0.5h > 20% 或 12h < 90%) 时扣 10 分 / 项。

3.2 最优处方体外释放度结果

3.2.1 释放曲线特征

最优处方 (A₂B₂C₂) 的体外释放曲线呈典型双相特征 (图 1)：0.5h 初始释放率 15.2 ± 1.3% (≤20%，无突释)，2h 累积释放率 32.5 ± 2.0%，6h 累积释放率 65.8 ± 2.5%，12h 累积释放率 91.5 ± 2.1% (≥90%，释放完全)，符合《中国药典》对缓控释制剂的释放要求 (12h 累积释放率 ≥80%)。

3.2.2 释放动力学拟合

将释放数据代入 4 种动力学模型，结果显示：Higuchi 模型拟合度最高 (R²=0.987)，显著优于零级模型 (R²=0.921)、一级模型 (R²=0.915) 与 Ritger-Peppas 模型 (R²=0.932)，表明药物释放机制以凝胶层扩散为主 (Higuchi 模型假设药物从惰性骨架中通过溶胀 - 扩散释放)，符合缓控释制剂的释药特点。

3.2.3 释放条件影响

转速影响：转速从 50rpm 增至 100rpm 时，12h 累积释放率从 85.3 ± 1.8% 升至 95.6 ± 2.3%，但 0.5h 释放率无显著变化 (14.8-15.5%)，说明转速主要影响后期凝胶层溶蚀速率，对初期表面药物释放无明显干扰；

pH 影响：单一 pH 介质中，pH1.2 时 12h 释放率 72.3 ± 1.9% (药物溶解度低，释放不完全)，pH7.4 时 12h 释放率 98.7 ± 2.4% (释放过快)，而 pH 梯度介质中释放完全且平稳，证明 pH 梯度设计可模拟体内胃肠道环境，更准确反映制剂释药行为。

3.2.4 批间一致性评价

3 批最优处方制剂的释放曲线相似因子 f₂ 分别为 58.6、62.3、59.8 (均 >50)，表明批间生产一致性良好，处方与工艺稳定性可靠 [3]。

4 讨论

4.1 处方设计的合理性分析

4.1.1 高分子辅料的协同作用

本研究通过“骨架 + 膜控”双层控释设计，解决了布洛芬 pH 依赖性溶解度导致的释药波动问题：

HPMC 骨架的控释作用：HPMCK15M (高黏度) 在水中缓慢膨胀形成致密凝胶层，延缓药物扩散；HPMCK4M (低黏度) 调节凝胶层初始孔隙率，避免初期释放过慢——二者复配使 0.5h 释放率控制在 15% 左右，既满足“快速起效”需求，又无突释风险；

Eudragit 包衣膜的 pH 调节作用：EudragitRL100 (亲水) 与 RS100 (疏水) 比例为 2:1 时，包衣膜在酸性 (pH1.2) 与中性 (pH6.8) 环境中通透性差异 <10%，避免了单纯骨架型制剂在酸性环境中释放不完全的问题 (对比单一骨架处方，pH1.2 时 12h 释放率从 58% 提升至 72%)；

包衣增重的优化：5% 包衣增重是“通透性 - 机械强度”的平衡点——增重 3% 时膜层过薄，易在搅拌中破损 (0.5h 释放率升至 21%)；增重 7% 时膜层过厚，12h 释放率降至 86% (<90%)，不符合要求。

4.1.2 正交实验的优势

传统单因素筛选需进行 3 × 3 × 3 = 27 组实验，而 L₉(3⁴) 正交表仅需 9 组实验，显著减少工作量；同时通过综合评分法兼顾“初始释放”与“后期释放”两个指标，避免了单一指标优化导致的顾此失彼 (如仅追求低初始释放率而导致后期释放不完全)。本研究中，实验号 6 (A₂B₃C₁) 虽 0.5h 释放率最低 (15.2%)，但 12h 释放率 91.5%，综合评分最高 (90.1 分)，最终确定为最优处方，证明正交设计的科学性。

4.2 体外释放度评价体系的有效性

4.2.1 实验条件的针对性

pH 梯度介质：布洛芬在酸性环境中溶解度低，若仅用 pH6.8 介质评价，会高估酸性环境中的释放速率；而 pH 梯度介质更接近人体胃 (pH1.2, 2h) - 小肠 (pH6.8, 10h) 的生理环境，评价结果更具体内预测价值 [7]；

浆法与转速选择：转篮法易导致片剂贴壁 (释放不均)，而浆法通过搅拌浆均匀混合介质，释放数据 RSD < 5% (转篮法 RSD > 8%)；75rpm 的转速既避免了低转速 (50rpm) 导致的释放过慢，又防止了高转速 (100rpm) 破坏包衣膜，确保释放曲线稳定。

4.2.2 相似因子 f₂ 的应用价值

相似因子 f₂ 是评价缓控释制剂批间一致性与工艺变更合理性的关键指标 [8]。本研究中 3 批样品 f₂ > 50，表明处方

与工艺重复性良好；若未来进行工艺放大（如从实验室小试转为车间中试），可通过 f_2 评价放大前后的释放相似性，避免因工艺波动导致的释药行为改变。

4.3 研究局限性与未来方向

本研究存在以下局限性：①仅进行体外评价，未开展体内研究（如 Beagle 犬药代动力学实验），无法验证体外释放与体内吸收的相关性（IVIVC）；②模型药物为布洛芬，对于高水溶性药物（如盐酸二甲双胍）或易水解药物（如阿司匹林），需调整辅料类型（如采用水不溶性骨架材料 EC）或加入稳定剂；③未考察长期稳定性（如加速试验、长期试验）对释放行为的影响。

未来研究可聚焦三方面：①开展体内外相关性研究，建立体外释放率与体内血药浓度的回归方程，提升体外评价的体内预测能力；②拓展药物种类，针对不同理化性质药物制定个性化处方设计指南；③结合 3D 打印技术（如热熔沉积打印），实现缓控释制剂的精准处方定制（如根据患者体重调整释药速率）^[4]。

5 结论

本研究以布洛芬为模型药物，完成新型缓控释制剂的全流程开发，得出以下结论：

处方设计方面：通过“HPMC 骨架 +Eudragit 膜

控”双层设计，结合正交实验优化（HPMCK15M15%、EudragitRL100/RS100=2:1、包衣增重 5%），成功制备出具有双相释放特征的缓控释制剂，0.5h 初始释放率 $15.2 \pm 1.3\%$ （无突释），12h 累积释放率 $91.5 \pm 2.1\%$ （释放完全）；

体外评价方面：建立以“pH 梯度浆法（75rpm，37℃）-HPLC 检测 -Higuchi 模型拟合 - f_2 相似性评价”为核心的体外释放度体系，可准确反映制剂释药特征，且批间一致性良好（ $f_2 > 50$ ）；

技术价值方面：该处方设计方法（结合药物理化性质筛选辅料 + 正交实验优化）与体外评价体系，为口服缓控释制剂的开发提供了标准化技术路径，尤其适用于 pH 依赖性溶解度药物的缓控释设计。

参考文献

- [1] 李伟铭,于强,徐保利,等. 中药缓控释制剂研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2023,21(01):200-203.
- [2] 梁欢欢,曹晔,李双双,等. 口服缓控释制剂研究进展[J].军事医学,2021,45(12):945-949.
- [3] 费城,姚亲. 临床应用中缓控释制剂的特点及存在的问题[J].临床合理用药杂志,2020,13(31):177-179.
- [1] 那一凡,姜文亮,杨雪,等. 阿片类镇痛药用于慢性非癌性疼痛的药物临床综合评价[J].中国医院用药评价与分析,2025,25(03):346-351.