

## 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的制备和释药特性研究

高春荣<sup>1,2</sup>, 赵兰敏<sup>2</sup>, 王东凯<sup>1\*</sup>

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 海南钧华医疗科技有限公司, 海南 澄迈 571924)

**摘要:** **目的** 以羟丙甲纤维素 K4M 为含药层缓释材料, 山嵛酸甘油酯为空白层骨架材料, 制备盐酸帕罗西汀肠溶缓释片, 并对其药物释放影响因素和机理进行研究。**方法** 通过将盐酸帕罗西汀和辅料制备成双层片, 测定不同时间的药物释放度, 并对片剂释放结果进行非线性拟合, 研究其释放机理。**结果** 采用一级方程、Higuchi 方程、Korsmeyer 方程以及 Peppas-Sahlin 方程这 4 种方程拟合盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的释放度数据结果表明, Higuchi、Korsmeyer 和 Peppas-Sahlin 方程的拟合效果最好, 且药物释放以扩散为主。**结论** 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的释放主要为扩散, 且质量稳定。

**关键词:** 帕罗西汀; 肠溶缓释制剂; 含药层; 方程; 释放度

**中图分类号:** R94 **文献标志码:** A

羟丙甲纤维素 (hypromellose, HPMC), 化学名称为 2-羟丙基醚甲基纤维素, 外观呈白色或近乎白色的纤维状粉末物质, 在医药领域具有广泛的应用价值。其优良的成膜性、黏附性和缓释性能使其成为制备片剂、胶囊及软膏等多种药物剂型的理想选择。HPMC 作为片剂的亲水性基质, 药物从片剂中溶出的过程分别为片剂润湿、吸水、水化、溶胀, 片剂表面形成一层凝胶层, 药物穿过溶胀的基质进行释放<sup>[1-5]</sup>。

对水溶性大的药物缓释制剂, 单独应用 HPMC 时, 存在前期药物突释、后期药物释放不完全的问题, 达不到预期释放效果, 使得体内血药浓度变异性大。本文作者联合使用两种不同溶解性的缓释材料, 即溶蚀型缓释材料和亲水性基质联合使用制备的骨架片, 组成一个新的骨架组合, 以此调整药物的释放特性。高溶解性的盐酸帕罗西汀 (paroxetine hydrochloride, PH) 是一个强效高选择性的 5-HT 再摄取抑制剂, 通过延长 5-HT 对突触后膜受体的作用强化五羟色胺能功能, 从而实现抗抑郁作用并用来治疗惊恐障碍、焦虑等症状<sup>[6-10]</sup>。本文作者以盐酸帕罗西汀为模型药物 (规格: 37.5 mg/片), 骨架材料采用亲水性基质 HPMC 和溶蚀型缓释材料山嵛酸甘油酯, 探讨盐酸帕罗西汀缓释片剂的释药特性, 指导药物制剂设计, 解决血药浓度波动大的问题, 使患者有更好的疗效和耐受性。

### 1 仪器与材料

G20 型湿法混合制粒机 (深圳市信宜特科技有限公司), DHG-9240A 型热风循环烘箱 (上海一恒科学仪器有限公司), BSL-25 型混合机 (重庆瀚威迪科技有限公司), GFSJ-8A 型粉碎机 (江阴市宏达粉体设备有限公司), GZPL-680 型压片机 (北京国药龙立科技有限公司), RC806 型溶出仪 (天津市天大天发科技有限公司)。

**收稿日期:** 2025-02-10

**作者简介:** 高春荣 (1988-), 女 (汉族), 黑龙江哈尔滨人, 硕士研究生, E-mail 908711880@qq.com; **\*通信作者:** 王东凯 (1962-), 男 (汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事药物制剂新剂型及缓释制剂研究, Tel. 024-43520529, E-mail wangdksy@126.com。

盐酸帕罗西汀（印度 Medichem 公司），乳糖（德国 Meggle 公司），山嵛酸甘油酯（法国 Gattefosse 公司），羟丙甲纤维素 K4M（美国 Nutrition & Biosciences 公司），柠檬酸三乙酯（江西阿尔法高科药业有限公司），氧化铁黄（宁波一品生物技术有限公司），尤特奇 L30D-55（德国 Evonik 公司），滑石粉（桂林桂广滑石开发有限公司），胶态二氧化硅（山东聊城华阳医药辅料有限公司），硬脂酸镁、羟丙甲纤维素 E5（安徽山河药用辅料股份有限公司）。

## 2 实验方法

### 2.1 肠溶缓释片的制备

通过工艺筛选和优化，确定盐酸帕罗西汀缓释片的工艺流程为含药层的制备、空白层的制备、压片和包衣。工艺流程见图 1。

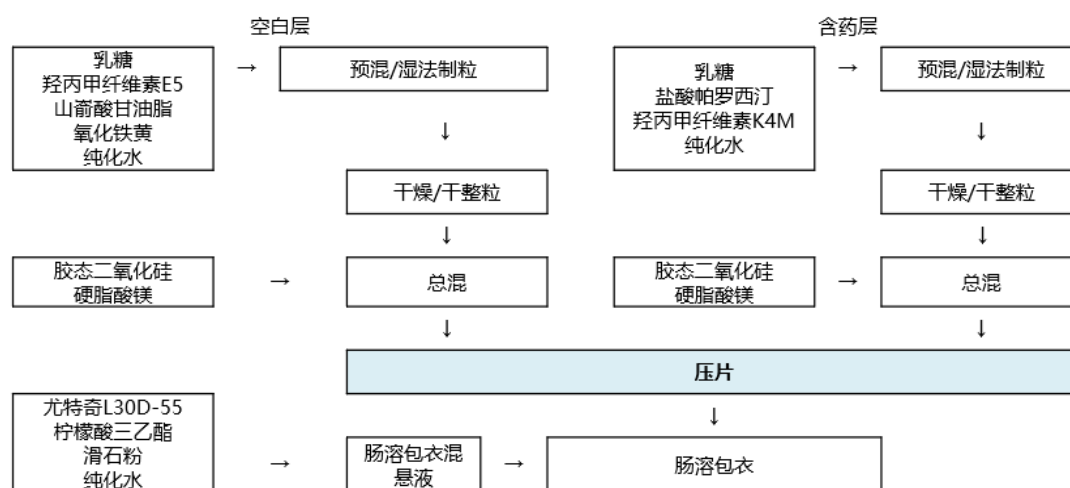


Fig.1 Manufacturing process flow

图 1 工艺流程图

#### 2.1.1 含药层的制备

将质量分数 35% 的乳糖、HPMC K4M 和质量分数 16.79% 的盐酸帕罗西汀加入湿法混合制粒机中，以水为溶剂，进行湿法制粒。湿颗粒用烘箱进行干燥。设定粉碎机速度，将干颗粒整粒。在混合料斗中加入整粒后的含药颗粒、质量分数 0.5% 的润滑剂硬脂酸镁和质量分数 0.2% 的助流剂胶态二氧化硅，混合，得到含药层总混粉，备用。

#### 2.1.2 空白层的制备

将质量分数 16% 的乳糖、质量分数 10% 的 HPMC E5、山嵛酸甘油酯和质量分数 0.01% 的氧化铁黄加入湿法混合制粒机中，以水为溶剂，进行湿法制粒。湿颗粒用烘箱进行干燥。设定粉碎机速度，将干颗粒整粒。在混合料斗中加入整粒后的含药颗粒、质量分数 0.3% 的润滑剂硬脂酸镁和质量分数 0.1% 的助流剂胶态二氧化硅，混合，得到空白层总混粉，备用。

#### 2.1.3 片芯的制备

用旋转式压片机将空白层总混粉和含药层总混粉压制双层片，片剂硬度范围为 40 ~ 120 N。

### 2.1.4 肠溶层的制备

将质量分数 0.6% 的柠檬酸三乙酯和质量分数 1.6% 的滑石粉分散至水中制成混悬液,用水将质量分数 6.4% 的 Eudragit L30D-55 混悬液稀释,并将以上两个混悬液混合。将片芯置于高效包衣锅中,用肠溶包衣混悬液包衣。

## 2.2 释放度的测定

按照《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931 第一法(篮法)测定。向每个溶出杯中投掷一片盐酸帕罗西汀肠溶缓释片,转速为  $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,以  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液为酸性溶出介质,进行溶出试验。2 h 后取 5 mL 溶液,将样品溶液离心,取滤液进行分析。倒掉  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的盐酸溶液,在每个溶出杯中加入 1,000 mL 除气后的 pH 7.5 的缓冲溶液并加热至  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,以转速  $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  继续溶出试验,每个时间点取出溶液 5 mL,离心,取滤液进行分析。另精密称取盐酸帕罗西汀对照品适量,加甲醇溶解并用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液或 pH 7.5 的缓冲液稀释,作为对照品溶液。按照紫外分光光度法,分别测定供试液和对照品溶液吸光度,波长 295 nm,进而计算得到每片的释放量。

## 3 实验结果

### 3.1 盐酸帕罗西汀缓释片释放度数据处理

为了充分了解盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的释放行为和释放规律,使用了 4 种常用数学模型拟合,即一级方程、Higuchi 方程、Korsmeyer 方程以及 Peppas-Sahlin 方程对盐酸帕罗西汀缓释片释放曲线进行非线性拟合,寻找拟合度最高的方程,同时分析释放机理。

各方程对应的公式见表 1。Higuchi 方程的拟合度好,表明主要是扩散释放药物;Korsmeyer 方程,当  $n < 0.45$  时药物释放表现为 Fick 扩散,当  $0.45 < n < 0.89$  时药物释放表现为非 Fick 扩散(扩散和蚀协同作用),当  $n > 0.89$  时药物释放表现为骨架的溶蚀;Peppas-Sahlin 方程, $m$  为 Fick 扩散系数, $k_1$  为扩散作用常数, $k_2$  为溶蚀作用常数,各项的大小反映了不同时段扩散和溶蚀释放药物方式所占的比例<sup>[11-12]</sup>。

Table 1 Equations and their corresponding formulas

表 1 方程及对应的公式

方程类型	公式
一级方程	$y = a(1 - e^{-k_1x})$
Higuchi 方程	$y = k_1x^{1/2} + b$
Korsmeyer 方程	$y = k_1x^n + b$
Peppas-Sahlin 方程	$y = k_1x^m + k_2x^{2m}$

### 3.2 亲水性基质 HPMC K4M 和溶蚀型缓释材料山嵛酸甘油酯对药物释药行为的影响

按照“2.1”项方法,制备含有 HPMC K4M 和山嵛酸甘油酯质量比分别为 1.9:1、2.0:1、2.1:1、2.2:1 和 2.3:1 的盐酸帕罗西汀缓释片;按照“2.2”项方法测定各个时间点的释放度,结果见图 2,随 HPMC K4M 形成更厚的凝胶层,在 pH 7.5 介质中药物的释放略有减慢。对释放度的结果进行非线性拟合,拟合结果见表 2。

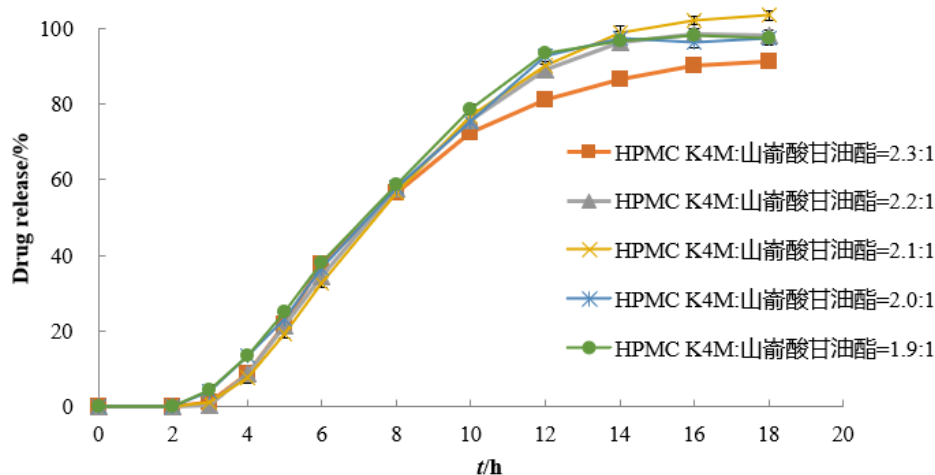


Fig.2 The drug release curves of tablets with different ratios of HPMC K4M/glyceryl behenate  
图 2 含不同比例 HPMC K4M/山嵛酸甘油酯的片剂释放曲线

Table 2 Fit results of the drug release curves of tablets with different ratios of HPMC K4M/glyceryl behenate  
表 2 不同比例 HPMC K4M/山嵛酸甘油酯的片剂释放曲线拟合结果

HPMC K4M 和山嵛酸甘油酯质量比	方程类型	拟合方程	$r^2$
1.9:1	一级方程	$y = 371.82 (1 - e^{-0.018x})$	0.884,17
	Higuchi 方程	$y = 38.97 x^{0.5} - 61.61$	0.945,83
	Korsmeyer 方程	$y = 9,237.15 x^{0.006} - 9,299.95$	0.974,74
	Peppas-Sahlin 方程	$y = -18,861.91 x^{0.002,94} + 18,799.41 x^{2 \times 0.002,94}$	0.974,64
	一级方程	$y = 19,417.94 (1 - e^{-3.32x})$	0.891,59
2.0:1	Higuchi 方程	$y = 46.00 x^{0.5} - 78.42$	0.963,44
	Korsmeyer 方程	$y = 888.71 x^{0.065} - 9,660.43$	0.974,14
	Peppas-Sahlin 方程	$y = -2,668.07 x^{0.022,7} + 2,596.68 x^{2 \times 0.022,7}$	0.974,16
	一级方程	$y = 892.63 (1 - e^{-0.007,4x})$	0.883,39
2.1:1	Higuchi 方程	$y = 43.57 x^{0.5} - 72.00$	0.952,50
	Korsmeyer 方程	$y = 5,418.15 x^{0.001,1} - 5,490.33$	0.972,21
	Peppas-Sahlin 方程	$y = -13,159.54 x^{0.004,67} + 13,087.68 x^{2 \times 0.004,67}$	0.972,17
2.2:1	一级方程	$y = 39.24 (1 - e^{-0.018x})$	0.891,17
	Higuchi 方程	$y = 41.77 x^{0.5} - 65.17$	0.945,17
	Korsmeyer 方程	$y = 5,582.55 x^{0.011} - 5,648.02$	0.964,49
	Peppas-Sahlin 方程	$y = -12,838.58 x^{0.088} + 12,773.47 x^{2 \times 0.088}$	0.964,44
2.3:1	一级方程	$y = 337.19 (1 - e^{-0.022x})$	0.889,41
	Higuchi 方程	$y = 41.72 x^{0.5} - 64.08$	0.941,29
	Korsmeyer 方程	$y = 7,544.50 x^{0.007,8} - 7,609.38$	0.964,07
	Peppas-Sahlin 方程	$y = -15,136.21 x^{0.003,9} + 15,071.77 x^{2 \times 0.003,9}$	0.963,98

图 2 的直观分析结果表明, HPMC K4M 用量减少, 在 pH 7.5 介质中药物的释放略有加快。除 HPMC K4M/山嵛酸甘油酯质量比为 1.9:1 的处方外, 其他批次均具有相似的释放曲线。

由表 2 可知, 不同方程的拟合结果存在差异。在研究范围内, Higuchi 方程、Korsmeyer 方程以及 Peppas-Sahlin 方程拟合度均较好, 其中拟合度最好的处方是 HPMC K4M/山嵛酸甘油酯质量比为 2.1:1。

### 3.3 质量考察

按照 HPMC K4M/山嵛酸甘油酯质量比为 2.1:1 的处方连续制备 3 批样品, 分别测定硬度、脆碎度、含量均匀度和释放度, 结果见表 3 和图 3。

Table 3 Tablets properties of three batches

表 3 3 批样品质量考察结果

批号	硬度/N	脆碎度/%	含量均匀度 (A + 2.2 S)
PH1101	86	0.00	8.7
PH1102	89	0.00	3.4
PH1103	92	0.00	6.4

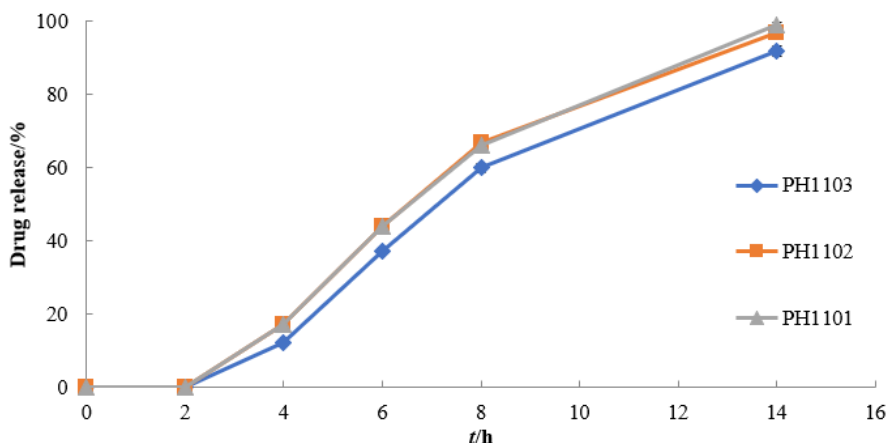


Fig.3 The drug release of three batches ( $n = 6$ )

图 3 3 批样品的溶出结果 ( $n = 6$ )

## 4 讨论

本文作者采用含药层和空白层分别进行湿法制粒并得到两层的总混粉, 总混粉压制双层片, 片芯包肠溶衣, 制成盐酸帕罗西汀肠溶缓释片。盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的药物释放过程与含药层和空白层均有关系。含药层中 HPMC K4M 是控制药物释放的主要部分, 其次是空白层中的山嵛酸甘油酯, 通过其疏水性减缓了空白层的骨架溶蚀, 进而控制药物释放速度。在整个药物释放的过程中, HPMC K4M 和山嵛酸甘油酯共同作用, 使药物释放前期避免突释, 后期释放完全。

本文作者以释放度为考察指标, 通过比较释放度拟合方程的拟合度, 筛选出了含药层中 HPMC K4M 与空白层中山嵛酸甘油酯的最优质量比, 并确定了药物释放行为。在研究范围内, Higuchi 方程的拟合度好, 表明有扩散作用。Korsmeyer 方程中  $n < 0.45$ , 说明药物释放为 Fick 扩散。由 Peppas-Sahlin 方程拟合结果可知,  $k_1$  值大于  $k_2$  值, 而两个常数的比值 ( $k_1/k_2$ )  $> 1$ 。以上结果表明,

药物扩散以释放为主,且释放行为未发生改变。此外,用最优比值的处方制备3批样品,优化后的处方制备样品的释放度、硬度、脆碎度和含量均匀度均符合要求。由释药数据可知,药物能够恒定地释放,对进一步研究具有指导性意义。

### 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 739-740.
- [2] ROWE R C, SHESKEY P J, QUINN M E. Handbook of Pharmaceutical Excipients (Sixth Edition) [M]. UK: Pharmaceutical Press, 2009: 317-324.
- [3] 谢向阳, 任宏英. 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的制备及体外释放研究[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(4): 395-399.
- [4] SIEPMANN J, PEPPAS N A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64(1): 163-174.
- [5] PARK C, LEE J H, JIN G, et al. Release kinetics of hydroxypropyl methylcellulose governing drug release and hydrodynamic changes of matrix tablet[J]. Curr Drug Deliv, 2022, 19(5): 520-533.
- [6] 曹焱, 张国松, 严轶东, 等. 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的研制及体内评价[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(6): 861-868.
- [7] 陈锐, 胡蓓. 帕罗西汀控释片在健康人体的药动学性别差异研究[J]. 解放军药学学报, 2015, 31(5): 375-377.
- [8] 王雪芹, 张鸿燕. 新剂型抗抑郁药帕罗西汀肠溶缓释片的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(3): 313-318.
- [9] FDA. PAXIL, CR<sup>®</sup> (paroxetine hydrochloride) controlled-release tablets prescribing information [EB/OL]. (2024-02-23)[2025-01-15]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/020936Orig1s065lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/020936Orig1s065lbl.pdf).
- [10] 尹辉. 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的制备及体外释放研究[J]. 海峡药学, 2016, 28(11): 19-21.
- [11] BARAKAT N S, ELBAGORY I M, ALMURSHEDI A S. Controlled-release carbamazepine matrix granules and tablets comprising lipophilic and hydrophilic components [J]. Drug Deliv, 2009, 16(1): 57-65.
- [12] GHOSAL K, RAY S D. Alginate/hydrophobic HPMC (60 M) particulate systems: new matrix for site-specific and controlled drug delivery[J]. Braz J Pharm Sci, 2011, 47(4): 833-844.

## Preparation of paroxetine extended-release tablets and study on drug release mechanism

GAO Chunrong<sup>1,2</sup>, ZHAO Lanmin<sup>2</sup>, WANG Dongkai<sup>1\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Hainan Junhua Medical Technology Co., Ltd., Chengmai 571924, China)

**Abstract: Objective** To prepare paroxetine extended-release tablets using the combination hypromellose K4M of drug layer and glyceryl behenate of the degradable barrier layer, and to study the influencing factors and mechanism of its drug release. **Methods** The active ingredient paroxetine hydrochloride and inactive ingredients were pressed into bilayer tablets, and the drug releases were tested at different times. The drug release mechanism was studied. **Results** The first-order, Higuchi, Korsmeyer, and Peppas-Sahlin equations were used to fit the release parameters of the drug from paroxetine extended-release tablets. The best fit equations were Higuchi, Korsmeyer and Peppas-Sahlin equations. The drug release was dominated by the diffusion. **Conclusion** The main drug release behavior of paroxetine extended-release tablets is drug diffusion and the quality is stable.

**Key words:** paroxetine; extended-release formulation; drug layer; equation; drug release