

新型缓释辅料甲壳胺的研究 II 甲壳胺对不同性质药物的适应性的研究

赵瑞芝 王中彦¹ 胡良才¹ (广州 510120 广州中医药大学第二临床医学院, 广东省中医院中心实验室; ¹ 沈阳 110015 沈阳药科大学物理化学教研室)

摘要 目的: 考察甲壳胺对不同性质药物的适应性。方法: 选择了盐酸麻黄碱, 盐酸心得安, 卡马西平, 磺胺嘧啶, 阿司匹林, 法莫替丁, 扑热息痛, 潘生丁, 茶碱, 炎痛喜康, 水杨酸等不同性质的 11 种药物, 以甲壳胺为阻滞剂, 制备了缓释型骨架片剂, 比较其溶出效果。结果: 甲壳胺的缓释作用随药物碱性增强, 分子量增大, 溶解度降低而增强。结论: 甲壳胺对不同性质的药物均有一定缓释作用。

关键词 甲壳胺; 缓释片剂; 药物性质

The study of chitosan as sustained-release tablets matrix II the adaption of chitosan to drugs with different properties

Zhao Ruizhi (Zhao RZ), Wang Zhongyan (Wang ZY), Hu Liangcai (Hu LC) (The Center Laboratory, Traditional Medicine Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510120)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the physical-chemical properties of an active compound when releasing from chitosan matrix tablet. **METHOD:** The release rate of drugs with various variety solubility molecular weights and acidity or alkalinity through chitosan matrix tablets were studied. **RESULTS:** The solubility, molecular weights, and the acidity and alkalinity of drugs is important in the drug releasing from the chitosan matrix. **CONCLUSION:** Chitosan is a sustained-release tablets matrix for drugs with different properties.

KEY WORDS chitosan, hydrophilic matrix tablet, sustained-release

甲壳胺是甲壳素脱乙酰化的产物, 近年来作为缓释片剂辅料的研究较多^[1,2], 所选药物多数为难溶性药物。甲壳胺对不同性质药物的适应性未见报道, 因此, 本文选择了不同性质的 11 种药物, 以体外溶出为指标, 考察了药物性质对甲壳胺缓释性能的影响。

1 仪器与药品

WZ800D2 型可见紫外分光光度计 (北京科学仪器厂); TDP 型单冲压片机 (上海第一制药机械厂东海分厂); RC 药物溶出仪 (天津医疗器械研究所); HT-82 型水浴恒温振荡器 (辽宁省辽阳市加油设备厂)。

药品: 扑热息痛, 盐酸心得安, 盐酸麻黄碱, 磺胺嘧啶, 阿司匹林, 水杨酸, 炎痛喜康, 卡马西平, 法莫替丁, 茶碱, 潘生丁, 淀粉均为中国药典品, 甲壳胺 (自制)。

2 实验方法

2.1 检测波长 在人工胃液及人工肠液中, 将 11 种药

物分别配制成适宜浓度的溶液, 进行紫外扫描, 确定扫描波长。

2.2 标准曲线制作 精密称取药物 20 mg, 溶于 200 ml 甲醇 (或乙醇, 水) 中, 定容 (1), 分别取 (1) 液 5, 10, 15, 20 和 25 ml 置于 100 ml 量瓶中, 分别用两种介质稀释至刻度, 在其检测波长测定吸收度, 以浓度对吸收度回归, 得回归方程。

2.3 溶出度测定 采用中国药典 (1995 年版) 二部第二法测定。0 ~ 2h 采用人工胃液 600 ml; 2 ~ 11h 改为 pH6.80 人工肠液^[3] 800 ml, 温度 (37 ± 0.5) °C, 转速 100 r/min, 每隔一定时间取样 5 ml (同时补加同种液体 5 ml, 用 0.8 μm 微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 取续滤液, 在其各自检测波长测定吸收度, 并按回归方程计算累计溶出百分率)。

2.4 溶解度测定 取所测药物放入 100 ml 碘量瓶中,

加入 20 ml 左右人工胃液(或 pH6.80 磷酸盐缓冲液)使成过饱和溶液,置于水浴恒温振荡器中于(37±0.5)℃ 震荡,于 10,14,16,18,20,22 和 24h 取样,稀释后测定吸收度,至平衡时计算溶解度。

2.5 片剂制备 将甲壳胺(过 100 目筛)与淀粉混匀,再将药物放入蒸发皿中,加乙醇加热使溶解,加入混合辅料中混匀(混合辅料与药物比例为 1:1),挥干乙醇,

表 1 药物溶解度对药物释放的影响

药 物	分子量	溶解度/g·100ml ⁻¹	pH6.80 缓冲液中累积溶出百分率/h			
			3.0	5.0	9.0	11.0
扑热息痛	151.16	226.00	23.4±3.3	33.5±2.9	40.8±4.1	44.9±2.7
阿司匹林	180.16	11.98	21.5±5.3	28.6±4.4	39.8±3.2	41.0±4.4
水杨酸	138.12	8.30	19.9±3.1	27.5±3.3	32.1±0.7	38.9±0.3
炎痛喜康	331.35	0.42	17.2±5.0	17.8±4.8	22.8±4.6	25.3±5.2
盐酸麻黄碱	201.70	19.70	15.6±0.8	25.3±1.7	35.3±1.1	37.3±0.8
盐酸心得安	295.81	126.00	21.8±3.1	29.8±1.8	34.7±0.4	35.3±0.3
卡马西平	236.27	0.04	13.0±2.6	14.2±2.5	15.4±2.1	18.5±2.3
磺胺嘧啶	250.28	0.67	14.0±1.8	15.3±1.9	17.6±1.5	18.9±1.5
潘生丁	504.64	0.00	4.1±0.6	9.6±2.9	10.6±0.9	10.8±1.2
法莫替丁	337.43	8.53	17.4±5.3	19.4±4.5	23.2±3.7	24.1±4.3

3.2 酸碱性对药物溶出的影响,结果见表 2。

表 2 酸碱性对药物溶出的影响

药 物	分子量	溶解度/g·100ml ⁻¹		累积溶出百分率/h				
		介质 1	介质 2	2.0	3.0	5.0	9.0	11.0
炎痛喜康	331.35	0.09	0.42	56.4±4.0	73.6±3.7	74.2±3.6	79.2±3.7	81.7±4.2
磺胺嘧啶	250.28	10.00	0.67	53.1±4.3	67.1±1.8	68.4±1.9	70.7±1.7	72.0±1.5
卡马西平	236.27	0.06	0.04	44.9±2.6	57.9±2.6	59.1±2.5	60.3±2.1	63.4±2.3
阿司匹林	180.16	10.00	11.98	59.0±6.0	80.5±5.3	87.6±4.4	98.6±3.2	100.0±1.
茶碱	198.18	15.82	13.27	53.4±4.7	69.8±0.7	79.1±5.1	84.8±4.1	86.5±4.4

3.3 药物在人工胃液中溶出结果,见表 3。

表 3 药物在人工胃液中的溶出结果

药 物	累积溶出百分率/h		
	0.5	1.0	2.0
盐酸麻黄碱	13.2±1.2	24.9±0.9	45.3±1.9
磺胺嘧啶	10.7±0.5	22.4±2.7	53.1±4.3
法莫替丁	17.0±1.9	32.4±3.5	63.3±3.1
扑热息痛	11.5±0.6	29.0±1.0	57.5±2.9
水杨酸	14.5±0.4	32.2±1.9	61.1±1.5
卡马西平	9.4±1.5	19.7±1.9	31.0±3.1
茶碱	12.8±0.8	28.6±2.3	53.4±4.7
阿司匹林	20.7±3.2	36.4±5.8	59.0±6.0
炎痛喜康	9.6±1.6	24.4±2.6	56.4±4.0
潘生丁	15.3±1.1	28.5±2.7	56.4±1.3

加水制软材,过 18 目筛制粒在 60℃干燥,加入润滑剂,压片,片重 0.1g,抗张强度 5kg。

2.6 药物性质对缓释片溶出效果的影响 将 11 种药物按上述工艺制备片剂,在相同条件下测定溶出度,比较溶出结果,考察药物性质对缓释效果的影响。

3 结果与讨论

3.1 药物溶解度对药物溶出的影响,结果见表 1。

4 讨 论

4.1 结合表 1 和表 3 可以看出,甲壳胺对所有药物均有一定缓释作用,其溶出百分率均远远小于同类普通制剂在 2h 的溶出百分率。其中盐酸心得安,阿司匹林的体外溶出结果符合美国药典 X X II 对同类药物溶出要求(其中前者要求累积溶出百分率 1.5h, < 30 %, 4h 在 35 % ~ 60 % 之间,后者要求 1h 在 20 % ~ 55 % 之间, 4h > 80 %)。比较盐酸麻黄碱,卡马西平,磺胺嘧啶,法莫替丁,阿司匹林与炎痛喜康,潘生丁的溶出结果可以发现,随药物溶解度增大,药物溶出加快,甲壳胺对其缓释作用降低。比较法莫替丁与水杨酸,炎痛喜康与磺胺嘧啶,盐酸麻黄碱与盐酸心得安的溶出可以看出,随分子量增大,药物溶出减慢,甲壳胺对其缓释作用增强。其中盐酸心得安的溶出结果较盐酸麻黄碱稍低,但盐酸心得安的溶解度比盐酸麻黄碱大很多,扣除

溶解度的影响,分子量仍对其溶出有明显影响。

4.2 由表2可以看出,在药物分子量及溶解度相近时,碱性药物比酸性药物缓释效果更好。这是因为酸性药物易使甲壳胺质子化,加速甲壳胺的溶蚀,从而加速药物的溶出。从溶出结束后片剂的性状亦可以看出,11h后,碱性药物片剂具有一定强度,呈白色;而酸性药物如阿司匹林,水杨酸等片剂,强度很低,片剂透明。

4.3 根据表3结果,比较药物在人工胃液中的溶出可以发现,碱性药物的溶出随溶解度的增加而稍有增加,酸性药物尽管溶解度各异,甚至相差很大,药物溶出结果却相差不大,说明这一阶段药物溶出主要受甲壳胺溶蚀速率控制。

4.4 由于有些药物溶出度在开始溶出时的取样点(如盐酸心得安,卡马西平在人工胃液中0.5h,潘生丁,卡马西平,磺胺嘧啶在人工肠液中的第一小时)较小,为了便于检测,减少误差,故改溶出液体积分别为600和800ml。

4.5 由于制片时取样较少,为使混合均匀,加乙醇使

药物溶解。

综上所述,药物的酸碱性,溶解度,分子量均对药物溶出有影响。在人工胃液中,药物溶出主要受甲壳胺溶蚀速率控制,药物的分子量,溶解度对药物溶出影响不明显;在人工肠液中,药物溶出主要受其溶解度及酸碱性影响,碱性强,溶解度小的药物溶出慢,缓释效果好。

参考文献

- 1 谭天瑞.甲壳素,壳聚糖及其衍生物在制剂上的应用.中国药学杂志,1990,25(8):453.
- 2 赵瑞芝,王中彦,胡良才.甲壳素及其衍生物作为缓释辅料的研究进展.国外医药-合成药,生化药,制剂分册,1996,17(3):176.
- 3 Yoshiki Kawashima,Shan Yang Lin,Akihiko Kashi.Preparation of a prolonged-release tablet of aspirin with chitosan. Chem Pharm Bull,1985,33(5):2107.

收稿日期:1998-09-21