

稀释剂对 HP MC 骨架片释药的影响

许东航,¹ 范辉², 叶婷³, 梁文权³ (1. 浙江大学医学院附属二院, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 浙江 杭州 310016; 3. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310006)

摘要: 目的 探讨稀释剂对难溶性药物的 HP MC 骨架片释药的影响。方法 以甲氧苄胺嘧啶、卡马西平、磺胺甲噁唑和茶碱四种难溶型性药物为模型药物, 测定三种相同剂量的稀释剂(糊精、乳糖和磷酸氢钙)时药物的释放度。结果 甲氧苄胺嘧啶、卡马西平、磺胺甲噁唑的释药速率为糊精 > 乳糖 > 磷酸氢钙; 而茶碱的释药速率为糊精 ≈ 乳糖 > 磷酸氢钙。结论 稀释剂对难溶性药物 HP MC 骨架片释药的影响同药物 HP MC 骨架片的释药机制有关。

关键词: 难溶性药物; HP MC 骨架片; 稀释剂; 释放度

中图分类号: R451 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)01-0030-03

基金项目: 浙江省自然科学基金资助

The effect of diluents on the release rate of insoluble drug from HPMC hydrogel matrix

XU Donghang¹, FANG Hui², YE Ting³, LIANG Wenquan³ (The Second Affiliated Hospital, College of Medical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE The effect of different diluents on the release rate of insoluble drug from HPMC hydrogel matrix was investigated. **METHOD** trimethoprim, carbamazepine, sulfamethoxazole and theophylline were employed as model drugs, the rates of drugs release were determined respectively with 3 different diluents (dextrin, lactose, calcium hydrogen phosphate). **RESULTS** The experiments showed that the rate of drug release which influenced by diluents were dextrin > lactose > calcium hydrogen phosphate in trimethoprim, carbamazepine, sulfamethoxazole matrix tablets. The effect of dextrin on the rate of drug release influenced by lactose, but faster than that which influenced by calcium hydrogen phosphate. **CONCLUSION** The effect of different diluents on the release rate of insoluble drug maybe related to the mechanism of drug release from HPMC hydrogel matrix.

KEY WORDS insoluble drug; HPMC matrix tablet; diluent; dissolution

羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 具有制备工艺简单、缓释效果良好等优点,且在生理范围内其物理性质与 pH 无关,因此其在新剂型尤其是控释、缓释制剂的开发中得到了广泛的应用,如以 HPMC 为骨架材料制备亲水凝胶骨架片^[1,2]。目前 HPMC 亲水性凝胶骨架片释药因素的研究大多针对水溶性药物,并且主要从单一药物着手,而对水难溶性药物的研究报道少,且对同一药物的研究结论也不一致^[3-5]。在 HPMC 骨架片的实际制备过程中,常常需要加入一定量的稀释剂以及其他一些形成水化凝胶层的骨架材料,借以调节释药速率和便于压片。常用的稀释剂包括乳糖、淀粉、糊精、磷酸钙、磷酸氢钙、微晶纤维素等。在片重一定的情况下,稀释剂的存在对药物释放速率影响较大,且稀释剂的性质不同和加入量不同可对释药速率产生不同的影响。一般来说,HPMC 骨架片中加入水溶性稀释剂后释药速率较加入水难溶性稀释剂快。本课题选取一系列难溶性药物:甲氧苄胺嘧啶 (trimethoprim, TMP)、卡马西平 (carbamazepine, CBZ)、磺胺甲噁唑 (sulfamethoxazole, SMZ) 和茶碱 (theophylline, TPL) 作为模型药物,考察不同稀释剂对其释药的影响。

1 材料与仪器

甲氧苄啶 (金华制药厂);卡马西平 (浙江九峰制药厂);磺胺甲噁唑 (金华制药厂);茶碱 (民生制药厂);HPMC (K₄M) (英国 Colorcon 公司)。ZRS-6 智能溶出仪 (天津大学无线电厂);78X 片剂四用测定仪 (上海黄海制药厂);TDP 单冲压片机 (上海第一制药机械厂);751G 分光光度计 (上海分析仪器厂);DU-65 紫外分光光度计 (Beckman 公司);NDJ-79 旋转式黏度计 (同济大学机电厂)。

2 实验方法

2.1 HPMC 骨架片的制备

HPMC 骨架片的处方 (1000 片):

主药 100g, HPMC66.7g, 稀释剂 (糊精、乳糖、磷酸氢钙) 133.3g, 硬脂酸镁 3g, 75% 乙醇适量。

将主药过 100 目筛,按处方量与 HPMC、稀释剂混匀,用 75% 乙醇湿润,制成适宜软材,过 24 目筛,60℃ 干燥 2h,过 24 目筛整粒,加入 1% 硬脂酸镁混匀,用 11mm 浅凹单冲压

片机压片,制得片子片重为 0.3g,硬度保持在 (5±0.5) Kg。

2.2 标准曲线制备

精密称取主药适量,置于 500mL 量瓶中,加不同介质振摇溶解定容,精密移取 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0mL 于 50mL 量瓶中,加不同介质至刻度摇匀,于各自的检测波长处测吸收度 A 值,将 A 与浓度 C (μg/mL) 作回归,得标准曲线。

2.3 含量测定

取 10 片精密称定,研细,取相当于片重 1/4 量,加入 500mL 量瓶中,加水振摇使充分溶解,加水至刻度,过滤,取续滤液 5mL 置于 25mL 量瓶中,加水至刻度摇匀,分别在各自的检测波长下测吸收度 A 值,根据标准曲线方程,计算含量。

2.4 溶解度测定

称取过量原料药,加水,于 37℃ 恒温振摇 48h 后,取样,样液稀释适当倍数于各自的检测波长下测吸收度 A 值,每隔 3h 取样一次,直至取样前后吸收度差值 < 1%,根据标准曲线方程计算溶解度。

2.5 释放度测定

参照中国药典二部 2000 年版,以转篮法进行释放实验,具体实验条件如下:释放介质水 900mL (脱气处理),温度 (37±0.5)℃,转速 100r/min,分别在 1, 2, 3, 4, 6, 8 和 10h 取样 5mL,同时补充等量等温介质,样液经 0.45μm 微孔滤膜过滤,精密移取一定体积,并用溶出介质适量稀释后于药物各自的检测波长处测定吸收度,按标准曲线方程计算药物浓度及累积释药百分率,用 Higuchi 方程拟合得到各药物在不同稀释剂中的释放参数。

3 结果与讨论

3.1 药物在水中的溶解度 (单位:mg/mL)

四种药物溶解度分别为:甲氧苄胺嘧啶 Cs (mg/mL) = 0.6508,卡马西平 Cs (mg/mL) = 0.2294,磺胺甲噁唑 Cs (mg/mL) = 0.3433,茶碱 Cs (mg/mL) = 4.5024。

由此可见,这四种药物在 37℃ 水中均属难溶性药物。但是四种药物在 37℃ 水中的溶解度又略有差异,甲氧苄胺嘧

啉、卡马西平和磺胺甲噁唑属于极微溶解,而茶碱则属于微溶。

3.2 药物在不同稀释剂处方中的释放。

甲氧苄啉、卡马西平、磺胺甲噁唑的 HPMC 骨架片在不同稀释剂处方中,释药速率的变化均呈现相同的趋势,即糊精>乳糖>磷酸氢钙。利用统计学中的多条直线回归方程比较,可得甲氧苄啉、卡马西平、磺胺甲噁唑在不同稀释剂处方中的三条释药曲线之间有极显著性差异($P<0.01$)。再对其两两比较,发现三者之间均有极显著性差异($P<0.01$)。而糊精、乳糖、磷酸氢钙对茶碱 HPMC 骨架片释药速率的影响不大。虽然其释药速率也是糊精>乳糖>磷酸氢钙,经多条直线回归方程比较后,发现其三条释药曲线间无显著性差异($P>0.05$)。再对其进行两两比较,发现糊精与磷酸氢钙、乳糖与磷酸氢钙的释药速率之间有显著性差异($0.01<P<0.05$)。而糊精与乳糖的释药速率却无显著性差异。见表 2。

表 2 药物在不同稀释剂处方中的释放参数

Tab 2 The release parameter of drugs in 3 different diluents				
药物	参数	糊精	乳糖	磷酸氢钙
甲氧苄啉	T ₅₀	5.705±0.152	5.958±0.126	8.133±0.149
	T _d	7.348±0.205	7.841±0.211	11.114±0.208
	T ₈₀	10.213±0.311	11.206±0.403	16.682±0.331
卡马西平	T ₅₀	6.060±0.151	7.268±0.145	10.599±0.131
	T _d	7.993±0.218	9.673±0.222	14.787±0.160
	T ₈₀	11.456±0.346	14.029±0.378	22.800±0.213
磺胺甲噁唑	T ₅₀	5.468±0.095	6.505±0.126	7.000±0.125
	T _d	7.086±0.124	8.739±0.190	9.659±0.178
	T ₈₀	9.928±0.189	12.830±0.326	14.681±0.285
茶碱	T ₅₀	3.849±0.135	3.796±0.055	4.652±0.148
	T _d	5.363±0.202	5.376±0.072	6.872±0.214
	T ₈₀	8.259±0.360	8.452±0.116	11.413±0.368

糊精是一种亲水性辅料,它可吸水产生溶胀,故能与 HPMC 产生协同作用,使骨架片更易膨胀,因此由骨架溶蚀控制的甲氧苄啉、卡马西平、磺胺甲噁唑的释放也更易进行,表现为释药速率最快。乳糖虽然也是一种亲水性辅料,但由于它亲水性很强,可与 HPMC 争夺水分,使凝胶骨架的水化程度下降,且乳糖本身为非膨胀性的水溶性辅料,故可使 HPMC 骨架片的膨胀能力也下降。在本实验中可见,稀释剂为糊精的骨架片溶出时片子的膨胀体积大于稀释剂为

乳糖和磷酸氢钙的骨架片,这一现象可用于说明糊精与乳糖对释药速率影响的差异。甲氧苄啉、卡马西平、磺胺甲噁唑的释放主要是通过膨胀的凝胶骨架溶蚀进行的,乳糖的存在削弱了 HPMC 的吸水膨胀能力,所以表现为释药速率中等。而磷酸氢钙是一种水不溶性的辅料,当它在甲氧苄啉、卡马西平、磺胺甲噁唑的 HPMC 骨架片均匀分布时,由于其水不溶性,阻碍 HPMC 吸水膨胀后形成水化凝胶层,因而使药物释放的主要渠道受到抑制。同时,因为骨架片存在不溶性的磷酸氢钙会使骨架片的孔隙率降低,进一步阻碍了药物的释放,两者共同作用,最终表现为释药速率最慢。

亲水凝胶骨架片的释药过程是骨架溶蚀和药物扩散的综合效应的过程。由于水溶性不同的药物,释放机制也不同,对于水溶性药物主要以药物扩散为主,对难溶性药物则以骨架溶蚀为主。茶碱由于溶解度略大于甲氧苄啉、卡马西平、磺胺甲噁唑,故茶碱 HPMC 骨架片的释放可能为骨架溶蚀和药物扩散共同作用。糊精能与 HPMC 协同作用,使茶碱骨架片更易膨胀,因此通过骨架溶蚀产生的释药也较易进行,表现为释药速率最快。乳糖由于它水溶性很强,易从茶碱 HPMC 骨架片中溶出,使亲水凝胶系统的孔隙率加大,以减少药物扩散阻力和增大扩散途径,所以能使通过药物扩散产生的释药也较易进行。由于糊精能增强骨架溶蚀作用,乳糖能增强药物扩散作用,故两者对茶碱释药速率的影响无显著性差异。而磷酸氢钙为水不溶性辅料,因此糊精与乳糖的释药速率都明显快于磷酸氢钙。

参考文献

[1] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 1998:306.

[2] alukdar MM, Vicker I, Mddenaers P, et al. Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropyl methylcellulose with respect to controlled release drug delivery[J]. J Pharm Sci, 1996, 85(5):537.

[3] Matsumara M, Nakagami H, Yamao T, et al. Computer optimization for the formulation of controlled release theophylline tablet made of micronized lowsubstituted hydroxypropylcellulose and methylcellulose[J]. Chem Pharm Bull, 1994, 42(9):1902.

[4] Richard S, Ramona K. The effects of pH, ionic concentration and ionic species of dissolution media on the release rates of quinidine gluconate sustained release dosage forms[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1991, 17(1):113.

[5] Marcos BP, Ford JL, Armstrong DJ, et al. Influence of pH on the release of propranolol hydrochloride from matrices containing HPMC K4 M and carbopol 1974[J]. J Pharm Sci, 1996, 85(3):330.

收稿日期:2002-03-13