

不同 pH 的溶出介质对 HPMC 骨架片释药的影响

徐翔¹, 田国祥¹, 许东航¹, 叶婷², 梁文权² (1. 浙江大学医学院附属二院, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310031)

摘要:目的 探讨溶出介质的 pH 对难溶性药物的 HPMC 骨架片释药的影响。方法 以甲氧苄胺嘧啶、卡马西平、磺胺甲恶唑和茶碱四种难溶型性药物为模型药物, 测定四种 pH 缓冲溶液介质 (pH1.0, pH4.0, pH6.0, pH7.5) 下的药物的溶解度和释放度。结果 难溶性药物的 HPMC 骨架片释药随着其溶解度的增加而加快。结论 难溶性药物 HPMC 骨架片释药的差异主要与药物在不同 pH 的溶出介质中的溶解度有关。

关键词: 难溶性药物; HPMC 骨架片; pH; 溶解度; 释放度

中图分类号: TQ460.6; R943.41

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2004)02-0108-03

基金项目: 本课题受浙江省自然科学基金(399111)资助

XU Xiang¹, TIAN Guo-xiang¹, XU Dong-hang¹, YE Ting², LIANG Wen-quan² (1. The Second Affiliated Hospital, College of Medical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the effect of pH on insoluble drug release from HPMC hydrogel matrix. **METHOD** Trimethoprim, carbamazepine, sulfamethoxazole and theophylline were employed as model drugs, the rates of drugs release and their solubility were determined respectively in four pH buffer solutions (pH1.0, pH4.0, pH6.0, pH7.5). **RESULTS AND CONCLUSION** Insoluble drug release from the HPMC hydrogel matrix is related to its solubility. **KEY WORDS** insoluble drug; HPMC matrix tablet; pH; solubility 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]。由于难溶性药物 HPMC 骨架片在体内胃肠道中停留时间长,因而胃肠道不同区段的不同 pH 环境可能对其释药速率产生影响。从而一方面可能导致药物释放个体差异增大,另一方面也导致在恒定 pH 条件下进行的体外释放实验结果不能准确地反映制剂在体内的释放情况,因而考察难溶性药物 HPMC 骨架片在不同 pH 的溶出介质中的释药情况,对于体外释放度方法的选择具有指导作用。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,考察其在不同 pH 的溶出介质中的释药行为。

1 材料与仪器

甲氧苄胺嘧啶 (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);糊精 (海宁淀粉制品厂);硬脂酸镁 (湖州食品化工联合公司);乳糖 (上海制药厂);CaHPO₄·2H₂O (上海试剂四厂);无水乙醇 (江苏金城试剂厂);氯化钠 (上海试剂四厂);浓盐酸 (杭州化学试剂厂);冰醋酸 (宜兴市钮家化工助剂厂);无水醋酸钠 (上海大华化学实业社试剂厂);Na₂H₂PO₄·2H₂O (宜兴市钮家化工助剂厂);Na₂HPO₄·12H₂O (宜兴市钮家化工助剂厂);ZRS-6 智能溶出仪 (天津大学无线电厂);PHS-3C 型精密 pH 计 (上海雷磁仪器厂);78 X 片剂四用测定仪 (上海黄海制药厂);751 G 分光光度计 (上海分析仪器厂);DU-65 紫外分光光度计 (Beckman 公司);NDF-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

将原料过 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 11 mm 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 500 mL 量瓶中,加不同介质振摇溶解定容,精密移取 0.5,1.0,2.0,3.0,4.0,5.0 mL 于 50 mL 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 500 mL 量瓶中,加水振摇使充分溶解,加水至刻度,过滤,取续滤液 5 mL 置于 25 mL 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。

表 1 药物在不同 pH 的溶出介质中的溶解度 Cs (mg/mL)

介质	甲氧苄胺嘧啶	卡马西平	磺胺甲噁唑	茶碱
pH1.0 缓冲液	9.2564	0.2175	2.4125	6.1892
pH4.0 缓冲液	17.5662	0.2035	0.3360	4.1707
pH6.0 缓冲液	1.2722	0.1966	0.4913	4.6958
pH7.5 缓冲液	0.7194	0.2009	2.0843	4.4470

2.4 溶解度测定

称取过量原料药,加入不同的溶出介质,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 2000 年版中国药典,以转篮法进行溶出实验,具体实验条件如下:溶出介质 900 mL (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 5 mL,同时补充等量等温介质,样液经 0.45 μm 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。

3 结果

药物在不同 pH 的溶出介质中的溶解度见表 1。药物在不同 pH 的溶出介质中的溶出参数见表 2。

表 2 四种药物在不同 pH 的溶出介质中的溶出参数(h) ($n \geq 6, \bar{x} \pm s$)

Tab 2 The dissolution parameters of drugs in different pH media

药物	参数	pH1.0 缓冲液	pH4.0 缓冲液	pH6.0 缓冲液	pH7.5 缓冲液
甲氧苄胺嘧啶	T_{50}	4.993 $\pm$ 0.274	2.879 $\pm$ 0.085	7.512 $\pm$ 0.230	10.174 $\pm$ 0.319
	T_d	6.908 $\pm$ 0.468	4.247 $\pm$ 0.190	10.386 $\pm$ 0.345	14.268 $\pm$ 0.480
	T_{80}	10.540 $\pm$ 0.900	7.046 $\pm$ 0.459	15.827 $\pm$ 0.608	22.149 $\pm$ 0.813
卡马西平	T_{50}	8.909 $\pm$ 0.298	9.582 $\pm$ 0.509	13.524 $\pm$ 0.312	12.566 $\pm$ 0.374
	T_d	12.340 $\pm$ 0.447	13.261 $\pm$ 0.776	19.780 $\pm$ 0.399	18.294 $\pm$ 0.581
	T_{80}	18.849 $\pm$ 0.759	20.235 $\pm$ 1.332	32.432 $\pm$ 0.540	29.816 $\pm$ 1.029
磺胺甲恶唑	T_{50}	5.129 $\pm$ 0.262	9.021 $\pm$ 0.205	8.657 $\pm$ 0.337	7.167 $\pm$ 0.167
	T_d	6.903 $\pm$ 0.232	12.459 $\pm$ 0.297	11.937 $\pm$ 0.493	10.269 $\pm$ 0.251
	T_{80}	10.173 $\pm$ 0.529	18.961 $\pm$ 0.488	18.130 $\pm$ 0.806	16.390 $\pm$ 0.435
茶碱	T_{50}	3.046 $\pm$ 0.104	4.743 $\pm$ 0.176	4.089 $\pm$ 0.096	4.118 $\pm$ 0.069
	T_d	4.228 $\pm$ 0.150	7.167 $\pm$ 0.279	5.927 $\pm$ 0.141	6.266 $\pm$ 0.093
	T_{80}	6.478 $\pm$ 0.250	12.261 $\pm$ 0.526	9.605 $\pm$ 0.251	10.818 $\pm$ 0.253

注： T_{50} ， T_d ， T_{80} 分别为片剂溶出 50%，63.2%，80%的时间。

Note： T_{50} ， T_d and T_{80} are the time for 50%，63.2% and 80% amount of drug in tablets were dissolved

4 讨论

将四种药物在不同 pH 的溶出介质中的溶出参数进行比较,可见药物在不同 pH 的溶出介质中释放情况主要受其溶解度的影响。若药物在介质中的溶解度大,则相应地其释放也较快。因为难溶性药物 HPMC 骨架片的释放主要受骨架溶蚀为主和药物扩散为辅的协同控制,而 HPMC 在生理 pH 范围内性质稳定,即骨架溶蚀不受 pH 的影响,故在不同的 pH 溶出介质中,药物释放表现出一定的差异主要是由扩散所引起的。难溶性药物在不同的 pH 溶出介质中溶解性的不同,造成药物从骨架片扩散到介质中的驱动力也不同,从而表现出释药速率的快慢。

参考文献

[1] 黄胜炎. HPMC 在新剂型开发中的应用[J]. 中国药学杂志,

1990,25(1):6.

[2] Talukdar MM, Vicker I, Mddenaers P, *et al* . Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose 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 lowsubstitued 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 K4M and carbopol 1974[J]. J Pharm Sci, 1996, 85(3):330.