

盐酸去氢骆驼蓬碱黏附栓剂释放特性的考察

王阳¹,孙殿甲²,朱庆华¹ (1.天津中医药大学中药学院制剂教研室,天津 300193;2.新疆医科大学药学院药剂教研室,乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 建立盐酸去氢骆驼蓬碱(HM·HCl)黏附栓剂体外释放测定方法并用于栓剂体外释药特性的考察。方法 采用转篮外包被半透膜的方法,用于水溶性栓剂的释放特性研究,考察溶出介质、pH和转速对其释放特性的影响。结果 在转速50 r·min⁻¹,溶出介质为蒸馏水,pH为5.8的实验条件下,能较好的反映黏附栓剂的释药特性。结论 其释药特性符合Ritger-peppas方程,即:lnQ=1.066 lnt-2.568(r=0.926)。

关键词:盐酸去氢骆驼蓬碱;黏附栓剂;释放特性;Ritger-peppas方程

中图分类号:R283.62 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2007)03-0212-03

Study on Release Characteristic of Hamine Hydrochloride Bioadhesive Suppository

WANG Yang¹, SUN Dian-jia², ZHU Qing-hua¹ (1. Tianjin Chinese Medical University, Pharmacy college, Department of Pharmaceutical, Nanjing 300193, China; 2. Xinjiang Medical University, Pharmacy College, Department of Pharmaceutical, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To set up a method for the study of release characteristics of Hamine Hydrochloride bioadhesive suppository. **METHODS** The rotation basket coating semipermeable membrane was used to study the characteristics of drug release from suppository base. The influences of the release medium, their pH and rotation rate were investigated, respectively. **RESULTS** The result of release test showed that it is fit to drug release characteristics under the conditions of pH 5.8 distilled water with a rotation rate at 50 rpm. **CONCLUSION** The above study provided the release profile in vitro could be described by Ritger-peppas equation, lnQ=1.066 lnt-2.568(r=0.926).

KEY WORDS: Hamine hydrochloride; suppository; release characteristics; Ritger-peppas equation

栓剂中活性成分的释放和吸收过程,是保证栓剂安全有效的重要方面。目前各国药典,诸如美国药典、英国药典、日本药局方和中国药典2000年版等,在栓剂项下只收载了“融变时限”检查,尚未对溶出度进行质量控制。本实验在栓剂的释放特性研究中,参照《中国药典》2000年版二部附录(XC)溶出度测定的方法,建立了将被测定栓剂置于转篮中,转篮外用渗透膜密封的方法,考察不同溶出条件下对栓剂释放特性的影响,从而探讨栓剂的体外释药规律。

1 仪器与材料

1.1 仪器

DMS-100型UV-VIS分光光度计(美国Varian Co.); ZRS-8G智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);透析袋(分子量12000)。

1.2 药品与试剂

盐酸去氢骆驼蓬碱(HM·HCl)对照品(美国Sigma Co. 26C-0186);HM·HCl黏附栓剂(新疆医科大学药学院药剂教研室自制);其余试剂均为国产AR级。

2 实验方法与结果

2.1 黏附栓剂的制备

按处方量称取泊洛沙姆70g,混合PEG45g,聚山梨酯-

80(吐温-80)6.5g,卡波普1g置于烧杯中,60℃水浴熔融,搅拌均匀后,再加入研细过80目筛的药物,缓慢搅拌均匀,保温注入预先涂有液状石蜡的栓模中,待冷却凝固,削去溢出部分,启模即得。

2.2 UV测定方法考察

2.2.1 测定波长的选择 分别以蒸馏水,pH2.0,pH5.8,pH6.8的磷酸盐缓冲液为溶剂,配制一定浓度的HM·HCl对照品溶液,同时以空白栓剂和含药栓剂在相应的释放介质中的澄清溶液为对照,在400~200nm波长进行扫描,由吸收图谱可知,HM·HCl对照品溶液与含药栓溶液在318nm处均有吸收峰,而空白栓剂溶液在此处没有吸收,故可选定318nm为测定波长。

2.2.2 标准曲线的绘制 精密称取HM·HCl对照品适量,分别以蒸馏水,pH2.0,pH5.8,pH6.8的磷酸盐缓冲液为溶剂,配制浓度为2.0,4.0,6.0,8.0,10.0μg·mL⁻¹的HM·HCl对照品溶液,以相应介质为空白,在318nm处测定吸收度,将测得的吸收度A与浓度C回归得到HM·HCl在四种不同介质中的标准曲线,结果见表1。结果表明,各释放介质中,HM·HCl在2.0~10.0μg·mL⁻¹浓度范围内线性关系良好。

表 1 不同释放介质中 HM 的标准曲线方程

Tab 1 The equations of standard curve of HM in different release medium

Release medium	Equation	r
Water	$C = 13.9786A - 0.0544$	0.9999
pH 2.0 PSB	$C = 14.2001A - 0.2943$	0.9998
pH 5.8 PSB	$C = 14.0201A - 0.1141$	0.9997
pH 6.8 PSB	$C = 12.8286A - 0.1167$	0.9999

2.2.3 回收率测定 精密称取 0.025 g 空白栓剂及 0.025 g HM·HCl 对照品, 置于 25 mL 量瓶中, 加入四种释放介质于 37℃ 恒温水浴加热熔融, 过滤, 精密吸取续滤液 0.1, 0.3, 0.5 mL 至 50 mL 量瓶稀释至刻度, 以相应介质为空白对照, 在 318 nm 处测定吸收度, 计算药物浓度, 在四种释放介质中的平均回收率分别为 (100.5 ± 1.10)%; (99.2 ± 1.05)%; (101.4 ± 1.17)%; (98.0 ± 0.52)%。HM·HCl 在四种介质中的高中低三种不同浓度的平均回收率均在 98% 以上, RSD 均小于 2.0%, 符合测定要求。

2.2.4 精密度测定 按回收率测定方法分别在 1 d 的不同时间 (每隔 2 h) 进行重复测定, 及分别在不同日 (连续 5 d) 重复测定 HM·HCl 浓度, 计算日内、日间变异, HM·HCl 在不同释放介质中日内差 RSD 均小于 2.0%, 日间差 RSD 均小于 2.0%。

2.3 体外释放特性测定

参照中国药典溶出度测定项下转篮法。溶出介质 500 mL, 温度 (37 ± 0.5)℃, 固定转速。测定样品各取 5 枚, 分别于 0.167, 0.5, 1, 0.1, 1.5, 2, 0.4, 0.6, 0.8, 0.12, 0 h 吸取释放液 4 mL (同时补加同温介质 4 mL), 用 0.8 μm 的微孔滤膜过滤, 精密吸取滤液 2 mL, 置 25 mL 的量瓶中定容, 摇匀, 在 318 nm 处测定吸收度, 代入标准曲线方程, 计算累积溶出百分率 (%)。

2.3.1 转篮外加半透膜对溶出的影响 固定条件: 释放介质为 500 mL 的蒸馏水, 转速 50 r·min⁻¹, 温度为 (37 ± 0.5)℃, 考察因素为转篮外是否包有半透膜, 释放曲线见图 1。

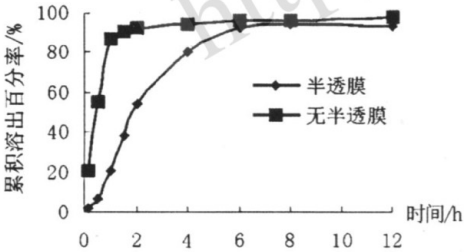


图 1 半透膜对 HM 栓剂溶出特性的影响 (n = 6)
Fig 1 Effect of semipemeable membrane on accumulation dissolution rate of bioadhesive suppository (n = 6)

实验结果表明: 在未加半透膜的条件下, 药物呈现快速释放。在加半透膜时, 药物在 6 h 前缓慢释药, 后呈现恒速释药。药物制成黏附制剂后, 其释药性能往往受到抑制, 由于水溶性基质能很快溶解于释放介质中, 转篮法对水溶性基质

而言不能反映栓剂释药的真实情况, 故将此方法改进为转篮外加半透膜, 模拟体内黏膜吸收过程, 同时可以阻止黏附材料的过渡水化表现出的快速释药现象。

2.3.2 转速对溶出的影响 固定条件: 释放介质为 500 mL 的蒸馏水, 温度为 (37 ± 0.5)℃, 转篮外包有半透膜, 考察因素: 转速分别为 50, 100, 150 r·min⁻¹, 释放曲线见图 2。

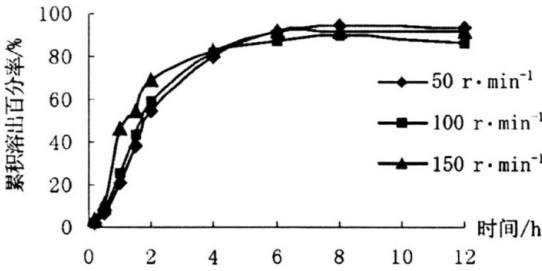


图 2 不同转速对 HM 黏附栓剂溶出特性的影响 (n = 6)
Fig 2 Effect of rotational rate on accumulation dissolution rate of bioadhesive suppository (n = 6)

实验结果表明, 转速在 50, 100 r·min⁻¹ 的条件下, 药物的累积释药百分率经 t 检验没有显著性差异 (P > 0.05), 转速在 150 r·min⁻¹, 药物的累积释药百分率经 t 检验存在显著性差异 (P = 0.019 < 0.05), 因直肠几乎没有肠蠕动现象, 故选择转速为 50 r·min⁻¹ 为栓剂释药条件。

2.3.3 溶出介质不同 pH 对溶出特性的影响 固定条件: 溶出介质为 500 mL 的不同 pH 值的磷酸盐缓冲液, 转速 50 r·min⁻¹, 温度为 (37 ± 0.5)℃, 转篮外包有半透膜, 考察因素: 磷酸盐缓冲液的 pH 值分别为 2.5, 5.8, 6.8 及蒸馏水 (pH 约 6.0), 溶出曲线见图 3。

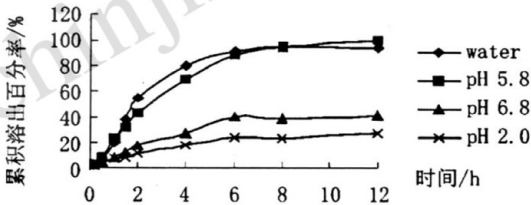


图 3 不同 pH 条件下 HM 黏附栓剂累积溶出百分率 (n = 5)
Fig 3 Effect of different pH conditions on accumulation dissolution rate of bioadhesive suppository (n = 5)

研究结果表明, 释放介质不同 pH 值对黏附栓剂的释药过程经 t 检验均有显著差异, 随 pH 值的增加, 释放药量呈增加趋势, 但 pH 值为 6.8 时释药下降。释放介质的 pH 值影响卡波普黏附材料形成凝胶的厚度和黏度, 最终影响药物的扩散途经和扩散度。蒸馏水与 pH 5.8 磷酸盐缓冲液释放介质对药物的溶出经 t 检验没有显著性差异, 故选择释放介质为蒸馏水。

2.3.4 HM 黏附栓剂体外释药规律的模型拟合 取 6 枚 HM 黏附栓剂照溶出度测定法, 按选定的体外释药条件, 进行测定并计算累积溶出百分率, 采用 SPSS 软件, 将累积溶出百分率和时间分别按零级释放; 一级释放; Higuchi 方程; Ritger-peppas 方程; Hixson-Crowell 方程模型进行拟合, 模型拟合结果见表 2 模型拟合方程的选择依据结果见表 3。

表 2 HM黏附栓剂的体外释药曲线不同方程拟合

Tab 2 Fitting on releasing profile by different equation of Bio-adhesive suppository

No	Release rule	Equation
1	Zero-order kinetics	$Q = 0.137t - 1.984$
2	First-order kinetics	$\ln(100 - Q) = -4.7t + 20.786$
3	Higuchi equation	$Q = 0.03145t^{1/2} + 0.223$
4	Ritger-peppas equation	$\ln Q = 1.066 \ln t - 2.868$
5	Hixson-Crowell equation	$(100 - Q)^{1/3} = -4.675t + 20.40$

表 3 释放度数据最佳拟合模型的选择

Tab 3 Results of fitting model

No	Release rule	F	R	R ²	Adjusted R	RSD	P
1	Zero-order	8.037	0.708	0.501	0.439	5.547	<0.05
2	First-order	14.17	0.799	0.693	0.594	4.718	<0.05
3	Higuchi equation	23.23	0.862	0.744	0.712	0.750	<0.01
4	Ritger-peppas	48.06	0.926	0.857	0.839	0.616	<0.001
5	equation Hixson-Crowell equation	11.73	0.771	0.594	0.544	5.001	<0.01

表 4 HM黏附栓剂的体外释药曲线按 Ritger-Peppas方程分段拟合

Tab 4 Fitting results by Ritger-Peppas equation in different time

t/h	fitting equation	r
0~4	$\ln Q = 1.2320 \ln t + 2.9425$	$r = 0.9902$
4~12	$\ln Q = 0.1388 \ln t + 4.2311$	$r = 0.8394$

3 讨论

3.1 直肠黏附栓剂体外释药性能的测定可以了解药物的释药速度、持续时间、释放规律,并可寻找一体内相关的体外参数,作为制剂质量控制的指标。方法主要有^[1-4]:烧杯法、转篮法、浆法、透析槽法、渗析袋法、流动池法、珠床法。由于水溶性基质能很快地溶解于溶出介质中,因此直接使用转篮法无法得到具有重复性的结果,而膜法可以区别不同处方中药物的溶出速率。本研究中的栓剂基质为水溶性基质,能很快地溶于溶出介质中,基于此,将被测栓剂置于转篮中,转篮外用渗透膜密封,增加栓剂的运动性,使被测栓剂随转篮的转动而运动,该法能满足实验设计的需要。从体外释放实验来看,半透膜、转速、释放介质、pH对黏附栓剂中药物的释放均有一定的影响。

3.2 药物从黏附栓剂中的释放是一个复杂的过程,当药物的外表面水化时,形成凝胶层,该水凝胶完全水化时内部的渗透压使其结构破裂成分离的直链水凝胶体,但仍保持完整性,其间形成了一定的传输通道,药物通过凝胶层的传输通道以均匀的速率向外扩散。从理论上讲,凝胶骨架内药物含量越高,其热力学活性或化学势能越大,药物的扩散速率也越大。但药物周围的凝胶层实际上起着控释膜样作用,使药

从 SPSS软件拟合方程的复相关系数(R)、决定系数(R²)、校正复相关系数、RSD和F值来看, HM黏附栓剂体外溶出过程更符合 Ritger-Peppas方程,对整个过程的 Ritger-Peppas进行方程分段拟合,结果见表4。

可见,前段的释药速率常数K₁大于后段的K₂,经统计学检验,两者存在显著性差异(P<0.05),说明 HM黏附栓在开始释药速度快,药物随水溶性基质的溶解快速释放;后段随黏附性材料的溶胀,凝胶层增厚而释药速度较慢。

物呈线性释放。水凝胶体之间的通道是由聚合物含量以及膨胀率控制的,聚合物用量和膨胀率越大,通道孔越小,药物的释放越慢。本实验发现, HM·HCl黏附栓剂体外释药特性符合 Ritger-Peppas方程,该方程指数为1.066,说明其释药机制为溶蚀作用。对栓剂释药的整个过程按 Ritger-Peppas方程进行分段拟合,前段的释药速率常数K₁为1.2320,可能因为黏附栓剂的基质为水溶性基质,在释药前段药物随水溶性基质的溶解而快速释放,其作用机制为溶蚀。后段的K₂为0.1388,可能为黏附材料溶胀形成凝胶层增厚,药物必须通过凝胶层扩散,因而释放速度减低,说明其释药作用机制为Fick扩散机制,后段可近似为零级释放。

参考文献

[1] SHAO C F, YANG J T, CHEN J. The dissolution rates of contraceptive suppository of Np-9 [J]. Chin J Fam Plan(中国计划生育学杂志), 1995, 16(2): 88-89.

[2] KIRSTI G, CHRISTINA G, STIG S. Exploratory studies on the in vitro release and bioavailability of dextropropoxyphene from lipophilic and hydrophilic suppositories [J]. Int J Pharm, 1994, 102: 213-222.

[3] DING J S, YAN J, LI H D. Study on formulations and in Vitro drug release of sustained-release bioadhesive danazol suppository [J]. J China Pharm(中国药房), 2003, 14(5): 265-267.

[4] CALIS S, SUMNU M, HINCAL A A. Effect of suppository bases on the release properties of a potent antimicrobial agent [J]. Pharmazie, 1994, 49: 336-339.

收稿日期: 2006-11-26