

新型壳聚糖-海藻酸钠胃漂浮小丸的制备

卢颢炜,朱康杰(浙江大学高分子科学研究所,浙江 杭州 310027)

摘要:目的 采用两种新的配方制备壳聚糖-海藻酸钠小丸,考察小丸干燥方法(-50℃冷冻真空干燥和50℃烘箱干燥)对小丸漂浮及药物缓释性能的影响。方法 采用锐孔凝固浴法制备壳聚糖-海藻酸钠小丸,体外释药实验考察小丸的漂浮和释药情况。结果 通过改变小丸的配方,使烘干小丸在37℃人工胃液中漂浮率达到100%,雷尼替丁释放时间最长能达到5h。其漂浮效果与成本较高的冷冻干燥法相当,且药物释放时间得到延长。结论 新配方制备小丸在口服胃漂浮释药上有一定应用前景。

关键词:壳聚糖;海藻酸钠;胃漂浮小丸

中图分类号:T944.27;R975.2 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2004)06-0475-04

Preparation of Chitosan Alginate pellets floating in stomach

LU Xie-wei, ZHU Kang-jie (Institute of Polymer Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE Ranitidine pellets floating in stomach were prepared with chitosan using sodium alginate as cross-linking agent. The effect of drying methods (freeze dried at -50℃ or oven dried under 50℃ circumstance) on floating and release behavior of prepared pellets were investigated. **METHOD** Pellets were prepared with the needle dropping method. The sustained release and floating capability of ranitidine pellets were studied *in vitro*. **RESULTS** By adjusting the formulation the floating percent of the oven-dried pellets was 100% as the expensive freeze-dried method. And the drug release time from the pellets was extended. **CONCLUSION** The release profiles showed that the oven-dried pellets could be a potential dosage form for oral sustained delivery in stomach.

KEY WORDS:chitosan; sodium alginate; pellets floating in stomach

目前对口服控制释药系统研究的主要目的是为了减少 药物对胃肠道的刺激作用,增加药物的生物利用度,更好地

基金项目:国家自然科学基金(20274038)

作者简介:卢颢炜,男,1981,浙江大学硕士研究生,研究方向:医用高分子与药物控释。联系人:朱康杰,教授,博士生导师 tel:(0571) 87952046, E-mail: kjzhu@iapsm.zju.edu.cn

控制药物在体内的释放。然而受到胃排空效应的影响,药物很快就随着胃内容物的排空而流失,导致药物吸收不充分,药物的生物利用率低下^[1]。针对这一问题,Davis 等于 1968 年首先提出了漂浮体系(floating drug delivery system, FDDS)的概念。对于胃内漂浮制剂国内外已有很多研究^[2-4],特别是以壳聚糖和海藻酸钠为基质的体系较为常见。我们已报道了冷冻干燥法制备壳聚糖胃漂浮小丸^[5],但是用冷冻干燥法来制备小丸成本较高且对水溶性药物的缓释不够理想。本实验采用了改进的配方和制备方法,制备了具有胃漂浮性的壳聚糖-海藻酸钠小丸,并对这种小丸的漂浮和释药性能做了初步研究。

1 仪器与试剂

CAVY100 - BIO 型紫外分光光度计(VARION 公司); OLYMPUS 偏光显微镜(日本 OLYMPUS 株式会社); STEROSCAN260 扫描电镜(CAMBRIGER 公司);壳聚糖(Mr ≈ 600,000,脱乙酰度 93% 浙江玉环壳聚糖公司),雷尼替丁(浙江省金华市制药三厂),海藻酸钠(SIGMA),三聚磷酸钠,碳酸钙,分析纯。

2 方法

2.1 壳聚糖(CS)-三聚磷酸钠(TPP)小丸和海藻酸钠(Alg)-氯化钙小丸的制备

取适量的 CS 溶于 0.2 mol/L 稀醋酸配成 4% 的溶液,然后加入 1/4 CS 浓度的雷尼替丁,待完全溶解后,用 7# 针头滴注到浓度为 10% 的 pH 8.6 的 TPP 溶液中,伴以轻微搅拌,15 min 后将小丸取出,用水重复冲洗多次,以除去小丸表面残留模型药物与 TPP,然后分别冷冻真空干燥(-50℃)和在烘箱干燥(50℃)。

取适量的 Alg 溶于水配成 3% 的溶液,然后加入 1/4 Alg 浓度的雷尼替丁,待完全溶解后用 7# 针头滴注到浓度为 5% 的 CaCl₂ 溶液中,其剩余步骤同上法。

2.2 新型壳聚糖-海藻酸钠漂浮小丸的制备

取适量的 Alg 溶于水配成 3% 的溶液,然后加入 1/4 Alg 质量的雷尼替丁,待完全溶解后再加入 1/2 Alg 质量的 CaCO₃ 粉末(预先磨细过 120 目筛)搅拌均匀,用 7# 针头滴注到浓度为 2% 的壳聚糖的稀醋酸溶液(醋酸浓度 2%)中,其剩余步骤同上法。

也可取适量的 Alg 溶于水配成 3% 的溶液,然后加入 1/4 Alg 质量的雷尼替丁,待完全溶解后再加入 1/4 Alg 质量的三聚磷酸钙(TPPC)粉末(实验室自制,由氯化钙和 TPP 反应得到后过滤干燥)和 1/2 Alg 质量的碳酸钙粉末搅拌均匀,其剩余步骤同上法。

2.3 小丸的外观及剖面特征观察

未经干燥的潮湿小丸放在载玻片上用 Olympus 光学显微镜观察表面外观特征及剖面情况,已干燥小丸用导电胶贴在样品台上,然后用扫描电镜观察外观特征。

2.4 小丸机械强度测定

将 50 粒小丸放入烧杯中,放入 500 ml 蒸馏水,在磁力搅拌器上搅拌,转速为 100 r/min,观测小丸的破损率。

2.5 药物包封率计算

药物在小丸中的包封率用以下公式计算(中国药典 2000 年版二部附录 XI XE):包封率=(系统中的总药量-液体介质中未包封的药量)/系统中的总药量×100%

2.6 小丸漂浮率观察

按照美国药典转篮法[50 r/min, (37±0.2)℃],取 20 粒小丸浸入 900 mL 人工胃液中(不含酶, USP XXII, SGF),每隔一定时间观察一次它们的漂浮情况,记录,计算漂浮百分率。

2.7 药物体外释放测定

释放度测定方法参照中国药典 2000 年版二部附录 XD 第一法,称量约含 10 mg 雷尼替丁的小丸,以人工胃液 900 mL 为溶剂,转速为 50 r/min,依法操作,在规定时间内取溶液 6 mL 过滤,并及时补充人工胃液 6 mL,适当稀释,在 272 nm 处测定吸收度,计算在不同时间的释放量。

2.8 小丸溶胀率的测定

称量 100 mg 的小丸,浸入 900 mL 人工胃液中并放置在恒温震荡箱中,每隔一段时间将小丸取出,用吸水纸吸取表面水分,称量小丸重量,根据小丸在不同时间的重量来计算小丸的溶胀率。

3 结果与讨论

3.1 小丸中不同组分对小丸性能的影响

Alg 浓度分别选取 2%, 3%, 4%, CS 浓度分别选取 0.5%, 1%, 2%, CaCO₃ 的用量分别选取 Alg 质量的 1/4, 1/2, 3/4, 对这些不同组分小丸的漂浮性能、力学性能进行考察。

3.1.1 CaCO₃ 用量对小丸性能的影响 CaCO₃ 用量的大小对于小丸的漂浮性能和机械强度有明显的影响。CaCO₃ 用量为 1/4 Alg 质量制备得到的小丸(小丸 1)漂浮率为 30%~80%,而其他两种用量的小丸(小丸 2 和小丸 3)漂浮率均为 100%。这是由于 CaCO₃ 浓度较小时, CaCO₃ 产生的 CO₂ 气体不足以在小丸内部形成足够多的孔穴,因此影响了小丸的漂浮性能。但是当 CaCO₃ 的用量达到 3/4 Alg 质量的时候,小丸内部存在大量孔穴,其中部分孔穴的大小超过了 600 μm (图 4),大大降低了小丸的机械强度。在转速 100 r/min 条件下, 8 h 时小丸 1 和小丸 2 破损率为 0,而小丸 3 破损率为 14%。因此 CaCO₃ 用量为 1/2 Alg 质量得到的小丸在漂浮性能和机械强度上都更为优越。

3.1.2 CS 浓度对小丸性能的影响 CS 的浓度对小丸各性能的作用与 Alg 类似。CS 浓度为 0.5% 时,得到的小丸同样力学性能较差,转速 100 r/min 条件下, 8 h 时小丸破损率为 30%。随着 CS 浓度的提高小丸的机械性能也随之提高。1% CS 和 2% CS 制备得到的小丸 8 h 时破损率分别为 8% 和 0。CS 浓度为 2% 制得的小丸具有较好的机械强度。

3.1.3 Alg 浓度对小丸性能的影响 将含有 CaCO₃ 的 Alg-CS 小丸称作 a 小丸,将含有 CaCO₃ 和 TPPC 组分的 Alg-CS 小丸称作 b 小丸。这两种小丸的 CS 浓度为 2%,碳酸钙用量为 Alg 质量的 1/2, Alg 浓度为 3%。b 小丸中 TPPC 用量为 Alg 质量的 1/4。而 c 小丸的 Alg 浓度为 4%,无 TPPC 成分。

d 小丸的 Alg 浓度为 3%,TPPC 用量为 Alg 质量的 1/6。

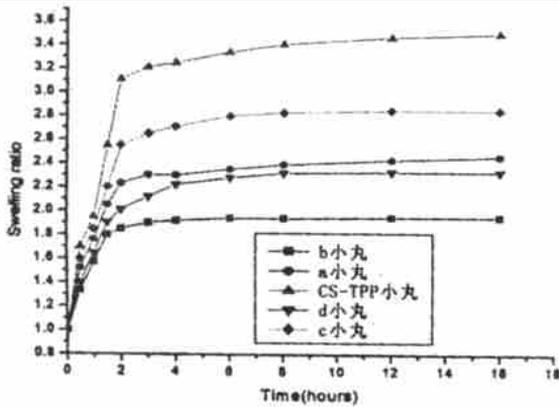


图 1 五种小丸的溶胀曲线

Fig 1 The swelling ratio curves of 5 type beads

Alg 的浓度 (Wt) 在很大程度上决定了小丸的形貌。2% Alg 制备得到的小丸形状较为不规则,机械性能也相对较差,在转速 100 r/min 条件下,8 h 时小丸破损率为 18%。而 3% Alg (a 小丸) 和 4% Alg (c 小丸) 制备得到的小丸表面规整成球状,具有良好的机械性能,相同条件下破损率为 0。a 小丸溶胀率较 c 小丸低 (图 1),说明 3% Alg 制备的小丸内部交联得更好。这可能是由于随着 Alg 浓度的增加,Alg 会迅速与 CS 在小丸表面形成交联,阻滞了 CS 向小丸内部的进一步渗入。Alg 浓度为 3% 制备的小丸具有更好的机械性能和释药性能。

因此,Alg 浓度为 3%,CS 浓度为 2%,CaCO₃ 用量为 Alg 质量的 1/2 时制备得到的小丸在机械性能、漂浮性能、释药性能上更为突出。

在制备 b 小丸过程中,TPPC 的用量大小对于小丸的制备和性能也有一定的影响。分别选取三个不同的 TPPC 用量 (Alg 质量的 1/2,1/4 和 1/6) 来制备小丸,当 TPPC 用量为 Alg 质量的 1/2 时,滴注较为困难,液滴进入 CS 溶液后,CS 溶液逐渐变得浑浊,有白色悬浮物出现。这可能是由于 TPPC 用量过高,在酸性条件下迅速释放出大量三聚磷酸根离子进入 CS 溶液,导致在溶液中形成了 CS-TPP 的交联物,不利于小丸的回收和药物包封率的测试。对 TPPC 用量为 Alg 质量的 1/4 (b 小丸) 和 1/6 (d 小丸) 的小丸分别测其溶胀率,b 小丸溶胀率较低 (图 1),因此 TPPC 用量取为 Alg 质量的 1/4 较为合适。

3.2 小丸外观、内部特征及粒径

对于 CS-TPP 小丸,干燥方法的不同对于小丸的粒径具有明显的影响。冻干的小丸粒径一般在 1.9~2.6 mm 之间,而烘干的小丸粒径在 0.8~1.5 mm 之间。但干燥方法对 a,b 两种小丸的粒径没有明显的影响,a 小丸的粒径在 0.8~1.1 mm 之间,b 小丸的粒径在 0.9~1.3 mm 之间。这是由于 CS-TPP 小丸外表形成的交联体系阻滞了 TPP 向小丸内部的渗入,因此小丸内部没有有效的形成交联结构,往往只是纯粹的 CS 组分,冻干后内部的空穴基本没有变化。这种小丸在低 pH 值的模拟胃液中,内部 CS 很快溶解导致小丸崩

解和药物的迅速释放。

Alg-Ca 体系小丸虽然能够在外表和内部都形成相对牢固的交联体系,但是无论真空干燥或冷冻干燥都会使小丸的体积迅速变小,干燥后小丸内部没有空穴,不具有漂浮性,影响了药物的生物利用率。

从实验结果来看,采用新的配方可以得到既内部交联同时又具有漂浮性能的小丸。CaCO₃ 粉末在酸性的壳聚糖溶液中溶解生成 Ca²⁺ 同时产生 CO₂ 气体,部分气体在小丸内无法逸出,得到内部有肉眼可见气泡的小丸,具有良好的漂浮性 (图 2,图 3)。在 b 小丸中 TPPC 在酸性条件下释放出钙离子和三聚磷酸根离子,这种小丸的内部和表面的交联结构都更为致密。

湿球照片的结果:

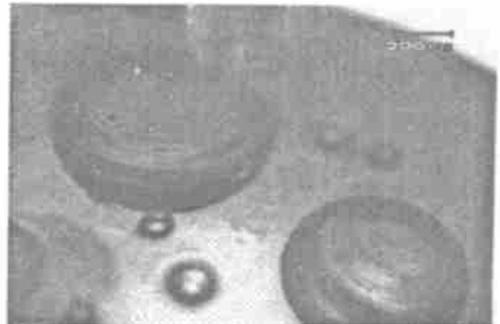


图 2 未干燥 a 小丸外观 (光镜,50 倍)

Fig 2 The surface morphology of the undried bead a, × 50

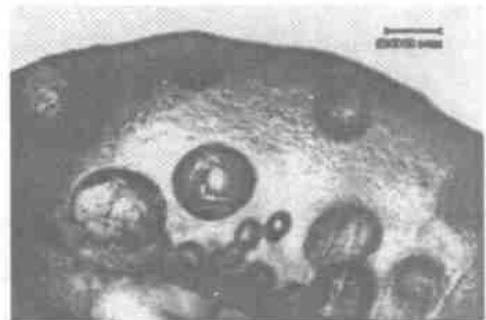


图 3 未干燥 b 小丸外观 (光镜,50 倍)

Fig 3 The surface morphology of the undried bead b, × 50

干燥后各种小丸的电镜照片结果:

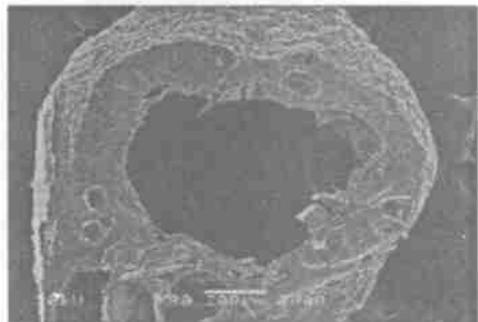


图 4 CaCO₃ 浓度高的小丸切面 (电镜,80 倍)

Fig 4 The cross-section image of the bead with high concentration of CaCO₃, × 80



图5 烘干 a 小丸切面(电镜,200 倍)

Fig 5 The cross-section image of over-dried bead b, × 200

从图 2,图 3,图 5,图 6 可以看到,a,b 小丸内部有大量气泡,干燥后形成孔穴,这就使 a,b 小丸具有了漂浮性能。而一般的 CS-Alg 小丸内部是致密交联结构,没有孔穴,因此不具有漂浮性(图 7)。

3.3 小丸漂浮性的研究

将小丸浸入模拟胃液(0.1 mol/L HCl 溶液)置于恒温震荡箱内 37℃ 条件下 6h 后进行观察。

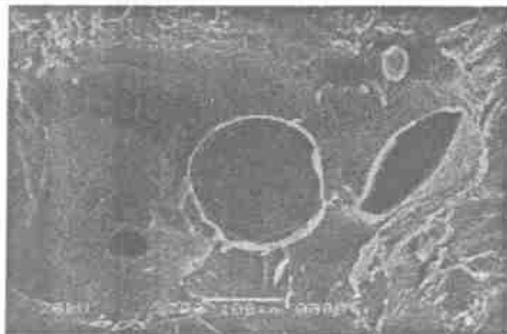


图6 烘干 b 小丸切面(电镜,200 倍)

Fig 6 The cross-section image of over-dried bead b, × 200



图7 烘干 CS-Alg 小丸切面(电镜,1000 倍)

Fig 7 The cross-section image of over-dried bead CS-Alg, × 1000

从实验结果(表 1)来看,a 小丸体系和 b 小丸体系很好的解决了漂浮性的问题,这两种小丸只需烘干就具有漂浮性。这应该是这两种小丸体系在制备过程中产生的气泡在小丸内部形成大量体积较大的空穴造成的。

3.4 机械强度的研究

冻干及烘干的 a 小丸、b 小丸在实验条件下所体现出来的机械强度普遍较高,转速 100r/min,8h 时破损率为 0;而对

于 -50℃ 冻干的普通 CS-TPP 小丸,8h 时破损率为 80% 左右。这与小丸内部的交联情况的好坏有很大的关系。

表 1 不同小丸在模拟胃液中的漂浮率

Tab 1 The floating percent of different beads in SGF

小丸名称	漂浮率(%)
CS-TPP 冻干	100
CS-TPP 烘干	0
Alg-CaCl ₂ 冻干	0
A 小丸烘干	100
A 小丸冻干	100
B 小丸冻干	100
B 小丸烘干	100

3.5 药物包封率的测定

在同样的 pH 条件、同等浓度的情况下,搅拌时间的长短对药物的包封率有明显的影响。搅拌时间越长则药物包封率越低(表 2)。这主要是由于模型药物雷尼替丁具有良好的水溶性。合适的药物浓度有利于提高小丸中的药物含量和药物的包封率。在 Alg 浓度为 3%,CS 浓度为 2%,CaCO₃ 浓度为 1.5% 的情况下,选取不同的药物浓度并考察所得小丸的药物包封率(表 2)。当药物浓度为 Alg 浓度的 1/4 即 0.75% 时药物的包封率最高。

表 2 不同药物浓度及搅拌时间制得小丸的药物包封率

Tab 2 The drug loading efficiency of different beads

小丸名称	药物包封率	药物浓度(Wt)	药物包封率
A 小丸 15 min	34%	0.375%	21%
A 小丸 30 min	17%	0.5%	27%
B 小丸 15 min	39%	0.75%	34%
B 小丸 30 min	21%	1.5%	15%

3.6 小丸溶胀率的测定

从图 1 可以看出,b 小丸的溶胀率最低,其次是 a 小丸,普通的 CS-TPP 小丸的溶胀率最高。这也说明了在三种小丸的内部,b 小丸的交联情况最好,a 小丸次之,而 CS-TPP 小丸的交联最差。

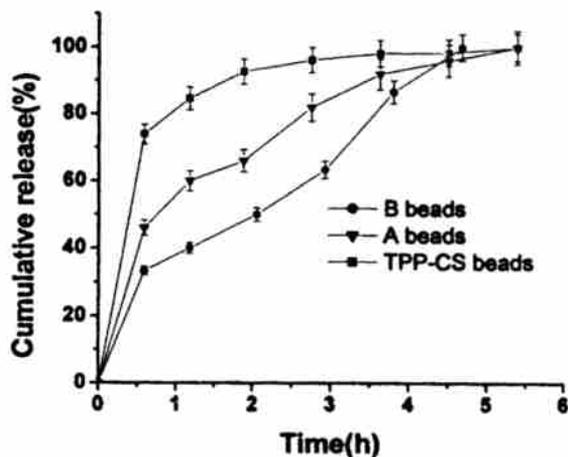


图 8 烘箱干燥小丸在人工胃液中的释药曲线

Fig 8 Release profiles of over-dried beads in SGF

3.7 药物释放

烘干小丸在人工胃液中的释药曲线如图 8 所示。从图

中可以看出,一般的 TPP - CS 小丸在 2h 左右就已经将药物完全释放;a 小丸药物的完全释放时间延长到了大约 3.5h;b 小丸释药最慢,药物完全释放时间达到了 5h,三种小丸的药物释放率都可以达到 100%。这与图 7 各种小丸的溶胀情况是对应的。CS - TPP 小丸由于内部几乎不交联因此释药最快;而 a 小丸由于内部存在更多的交联体系阻滞了药物的释放,药物的完全释放时间有所延长;b 小丸内部的交联最致密,因此释药也最慢。

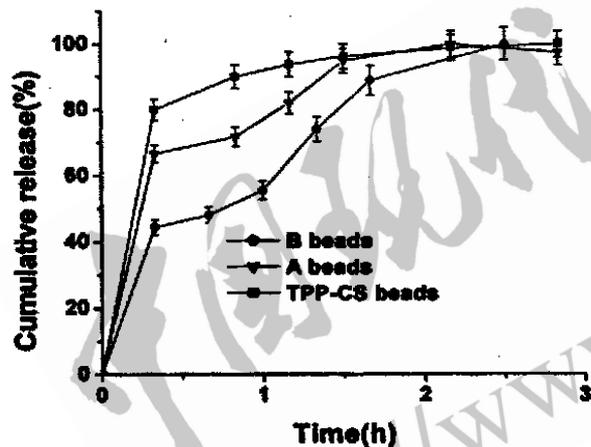


图 9 冷冻干燥小丸在人工胃液中的释放曲线

Fig 9 Release profiles of freeze dried beads in SGF

图 9 给出了冻干小丸的药物释放结果。与烘干小丸相比,冻干小丸的释药时间明显变短。TPP - CS 小丸在 1.5h 左右就释药完毕,a 小丸的完全释药时间大约为 2h,b 小丸则

在 3h 左右,药物已基本完全释放。这是由于冻干的小丸保留了内部大量的空穴,相对存在更多与外界连接的通道,使药物更为容易从内向外渗出。

从各种小丸的释药性能和漂浮性能来看,新型壳聚糖 - 海藻酸钠小丸烘干后能形成内部致密交联但带有气泡的结构,具有很好的漂浮性能和更好的释药性能,从而节约了冷冻干燥的高成本投入与使用,在口服药物的缓释上有一定的应用前景。

参考文献

- [1] Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention [J]. *J Controlled Release* 63 (2000) 235.
- [2] Murata Y, Sasaki N, Miyamoto E, *et al*, Use of floating alginate gel beads for stomach - specific drug delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50 (2) : 221.
- [3] Iannuccelli V, Coppi G, Sansone R, *et al*. Air compartment multiple - unit system for prolonged gastric residence. Part II. *In vivo* evaluation[J], *Int J Pharm*, 1998, 174: 55.
- [4] Vatieer J, Celice-Pingaud C, Farinotti R. A computerized artificial stomach model to assess sodium alginate-induced pH gradient[J], *Int J Pharm*, 1998, 163: 225.
- [5] 宋维红,卢懿炜,朱康杰.壳聚糖胃漂浮小丸的制备.中国医药工业杂志,2003,34(11):558.

收稿日期:2004-03-26