

文章编号: (2008)05-0248-08

## 舒林酸亲水凝胶缓释骨架片释药机制考察

张晓明, 杨亚军, 王永军, 刘 宁, 杨晓丹, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** **目的** 研究舒林酸亲水凝胶缓释骨架片体外释放的影响因素, 筛选最优处方。**方法** 以羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、海藻酸盐为骨架材料, 以乳糖、微晶纤维素 (MCC)、预胶化淀粉及低取代羟丙基纤维素 (L-HPC) 为填充剂, 采用粉末直接压片、湿法制粒压片制备舒林酸亲水凝胶缓释骨架片; 采用浆法测定释放度, 考察其释放行为。**结果** 骨架材料的种类、型号及用量对舒林酸释放机制影响较大, 填充剂对舒林酸释放有一定影响。**结论** 难溶性药物的骨架与水形成的凝胶层黏度越大, 即组成凝胶层的分子链越长, 骨架越难以溶蚀, 药物的释放越慢。

**关键词:** 药剂学; 缓释骨架片; 浆法; 舒林酸; 羟丙基甲基纤维素; 海藻酸盐

**中图分类号:** R 94

**文献标志码:** A

舒林酸 (sulindac) 为新一代非甾体类镇痛抗炎药, 用于治疗各类风湿、类风湿性关节炎、骨关节炎等, 疗效确切, 镇痛效果明显。其半衰期短,  $t_{1/2}$  为 7.8 h, 普通剂型每天需给药 2 次, 在体内血药浓度呈现明显的峰谷现象。为减少服药次数, 提高治疗效果, 降低血药浓度波动, 减小不良反应, 可将其制成缓释制剂。但该药在水中几乎不溶, 因而又给其缓释制剂的制备带来一定困难。作者以羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropylmethylcellulose, HPMC)、海藻酸盐为骨架材料, 以乳糖、微晶纤维素 (MCC)、预胶化淀粉及低取代羟丙基纤维素 (L-HPC) 为填充剂, 制备了舒林酸亲水凝胶缓释骨架片, 并采用浆法测定释放度, 考察舒林酸亲水凝胶骨架片的释药机制。

## 1 仪器与材料

RCZ25A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂), WFZ8002D2紫外可见分光光度计(北京第二光学仪器厂), TDP单冲压片机(上海市第一制药机械厂)。

羟丙基甲基纤维素(HPMCK4M、K15M、K100M, 上海Colorcon 公司), 海藻酸盐 (美国国际特品公司), 舒林酸 (sulindac, 宁波天衡制药厂, 批号 060220), 其他辅料 (药用级, 市售)。

## 2 方法

### 2.1 舒林酸亲水凝胶缓释骨架片的制备

#### 2.1.1 粉末直接压片

原、辅料粉碎过 100  $\mu\text{m}$  筛。称取处方量舒林酸 (每片含舒林酸 200 mg, 片质量为 500 mg) 及其他辅料, 采用等量递加法将药粉与各种辅料初步混合, 再用对流法及过筛法混匀, 加入适量润滑

收稿日期: 2008-03-26

**作者简介:** 张晓明(1966-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士研究生, E-mail zxm1999190@sina.com; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 博士, 主要从事生物药剂学和药物动力学研究, Tel. 024-23986321, E-mail hezhonggui@gmail.com。

剂和助流剂,混匀,用直径11 mm异型冲模于单冲压片机上压片,即得舒林酸缓释片。

### 2.1.2 湿法制粒压片

原、辅料均过100  $\mu\text{m}$ 筛。称取处方量舒林酸(每片含舒林酸200 mg,片质量为500 mg)及其他辅料,采用等量递加法将药粉与各种辅料初步混合,再用对流法及过筛法混匀,加入适量含有体积分数3% PVP的体积分数为80%的乙醇溶液做黏合剂制软材,过18  $\mu\text{m}$ 筛制粒,于50~60  $^{\circ}\text{C}$ 干燥1 h,过18  $\mu\text{m}$ 筛整粒,干颗粒中加入硬脂酸镁,混匀,用直径11 mm异型冲模于单冲压片机上压片,即得舒林酸缓释片。

## 2.2 舒林酸缓释片释放度的测定

浆法测定。以pH 7.4的磷酸盐缓冲液900 mL为溶出介质,水温(37.0 $\pm$ 0.5),转速50 r $\cdot$ min $^{-1}$ ,分别在1、2、6、10、12、16、24 h抽取溶液10 mL滤过,在波长326 nm处测定吸光度;精密称取舒林酸对照品适量,加pH 7.4的磷酸盐缓冲液溶解并定量稀释制成15 mg $\cdot$ L $^{-1}$ 的溶液,在326 nm波长处测定吸光度,计算舒林酸在不同时间的释放度。

## 3 结果

### 3.1 骨架材料种类及用量对药物释放的影响

骨架材料是调控药物释放速度的重要物质。制备缓控释制剂,需要采用适当的骨架材料及其他辅料,从而使制剂中药物的释放速度和释放量达到治疗要求,确保药物在组织或体液中维持一定浓度,获得预期疗效,减小药物的毒性及不良反应。缓释制剂中主要起缓释作用的骨架材料多为高分子化合物。作者选用HPMC、海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯3种骨架材料,单独或联合应用制备舒林酸亲水凝胶骨架片,以体外药物释放度为指标,考察不同骨架材料种类及用量对药物释放的影响<sup>[1-2]</sup>。

#### 3.1.1 HPMC的影响

##### 3.1.1.1 不同型号的影响

HPMC是一种国内外广泛应用的非离子型纤维素醚类辅料,其主要作为片剂黏和剂、薄膜包衣材料和缓释片剂的骨架材料。HPMC的分子质量不同,黏性不同。文献报道,低黏度级别的HPMC可用作黏合剂、增黏剂和助悬剂,高黏度级别的HPMC可用于制备混合材料骨架缓释片、缓释胶囊、亲水凝胶骨架缓释片的阻滞剂。HPMC可溶于胃肠液中,具有可压性好、流动性好、载药能力强及释药特性不受pH影响等优点,是缓释制剂系统中极为重要的亲水载体材料<sup>[3-5]</sup>。分别用HPMC K4M、K15M、K100M为基本骨架材料,用量均为片质量的20%,制备缓释片,测定释放度。

结果表明,当HPMC黏度增加时,药物的释放会缓慢。不同型号HPMC对药物释放的影响见图1。

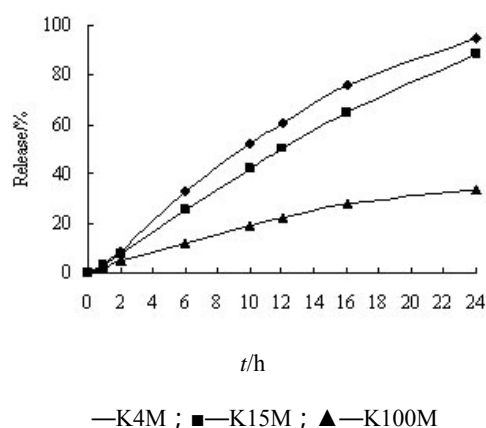


Fig. 1 Effect of types of hydroxypropylmethylcellulose on the *in vitro* release of sulindac

### 3.1.1.2 加入量的影响

用 HPMC K4M 为基本骨架材料,用量分别占片质量的 15%、20%、25%、30%,湿法制粒压片制备缓释片,测定释放度。结果表明,骨架材料加入的比例越大,释放越缓慢。不同比例的 HPMC K4M 为基本骨架材料对药物释放的影响见图 2,其中用量为 20% 的释放度较接近理想值。

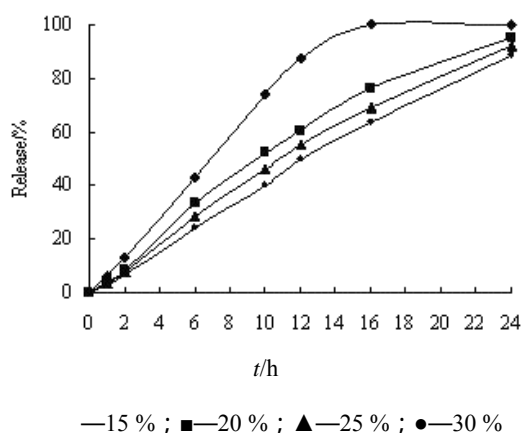


Fig. 2 Effect of hydroxypropylmethylcellulose K4M content on the *in vitro* release of sulindac

### 3.1.2 海藻酸盐的影响

#### 3.1.2.1 海藻酸钠的影响

海藻酸钠 (alginate) 为一种天然多糖,具有药物制剂辅料所需的稳定性、溶解性、黏性和安全性<sup>[6]</sup>。海藻酸钠( $C_6H_7O_8Na$ )<sub>n</sub> 主要由海藻酸的钠盐组成,由 *a*-L-甘露糖醛酸(M 单元)与 *b*-D-古罗糖醛酸(G 单元)依靠 1,4-糖苷键连接并由不同 GGGMMM 片段组成的共聚物。海藻酸不溶于水,但在水中会膨胀。海藻酸钠粉末遇水变湿,微粒的水合作用使其表面具有黏性。

单独使用海藻酸钠做骨架材料,使用量为片质量的 20%、30%、40%,其释放行为见图 3。结果表明,药物在 6 h 内即全部释放,说明海藻酸钠黏性相对较低。

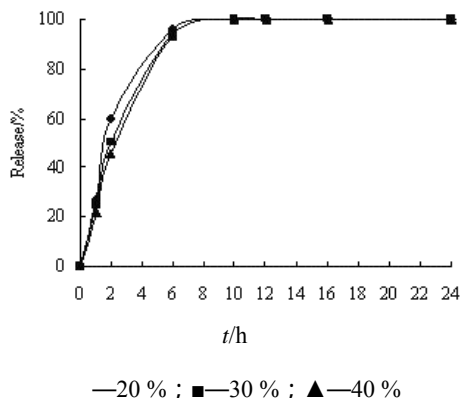


Fig. 3 Effect of alginate content on the *in vitro* release of sulindac

### 3.1.2.2 海藻酸丙二醇酯的影响

海藻酸丙二醇酯又名丙二醇海藻酸 (propylene glycol alginate, PGA), 是由海藻衍生出的海藻酸与丙烯氧化物发生高度酯化反应而得, 有较低的黏性。其在亲水骨架固体制剂中可形成不受酸碱度影响的凝胶, 从而达到缓释作用。因其与海藻酸钠性质相似, 黏性较低故考虑其与 HPMC K4M 联合使用。

### 3.1.3 骨架材料的联合使用的影响

在使用片质量 20% 的 HPMC K4M 做骨架材料时, 前期释放出现时滞, 中、后期释放比较理想。因此, 考虑与海藻酸盐类骨架材料联合使用。

#### 3.1.3.1 海藻酸钠与 HPMC K4M 联合使用

海藻酸钠用量分别为片质量的 20%, HPMC K4M 为 15% 或 25%。结果表明, 药物在 10~12 h 即释放完全。其释放行为见图 4。

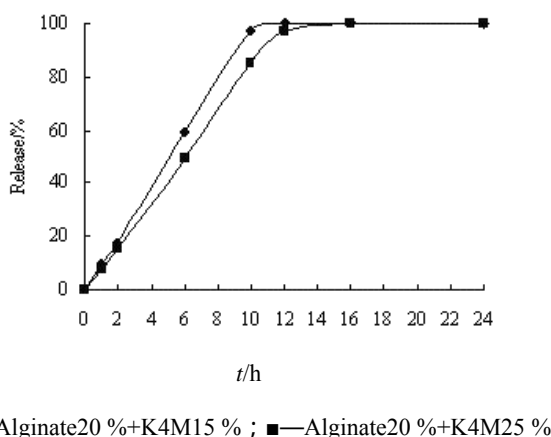


Fig. 4 Effect of contents of alginate and HPMC on the *in vitro* release of sulindac

#### 3.1.3.2 PGA 与 HPMC K4M 联合使用

PGA 用量分别为片质量的 20%, HPMCK4M 为 15% 或 25%。结果表明, 药物在 10~16 h 即释放完全。其释放行为见图 5。

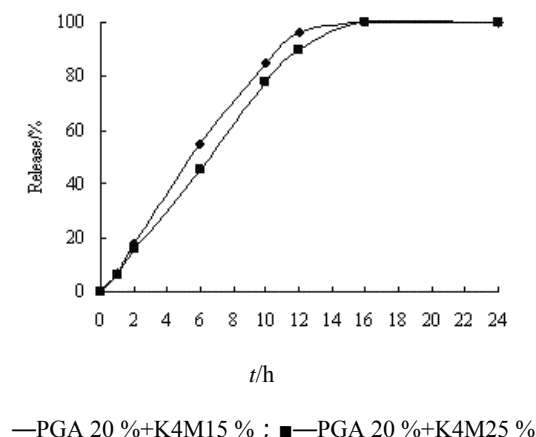


Fig. 5 Effect of contents of propylene glycol alginate (PGA) and hydroxypropylmethylcellulose (K4M) on the *in vitro* release of sulindac

### 3.2 填充剂对药物释放的影响

对于难溶性药物而言,因其疏水性大而影响溶出速率,使生物利用度下降,难发挥应有的疗效。实验中考察了 MCC、乳糖、预胶化淀粉及 L-HPC 这 4 种填充剂对药物释放的影响。以质量分数为 20% 的 HPMC K4M 为骨架材料,以含体积分数 3% PVP 的体积分数为 80% 的乙醇溶液为黏合剂。其他辅料含量为:(A)全部为乳糖,占处方总质量的 39%;(B)MCC 与乳糖质量比为 1:2,分别占处方总质量的 13%或 26%;(C)5%的预胶化淀粉,其余为乳糖,占处方总质量的 34%;(D)10%的预胶化淀粉,其余为乳糖,占处方总质量的 29%;(E)质量分数 2%的 L-HPC,其余为乳糖,占处方总质量的 37%;(F)5%的 L-HPC,其余为乳糖,占处方总质量的 34%。

结果显示,药物的释放,方案(A)快于方案(B),即加入 MCC 比加入乳糖释放慢。加入质量分数为 5%的预胶化淀粉解决了前面时滞的问题,但加入的量若增至 10%,则会延缓中、后期的释放。加入不同比例的 L-HPC,在促进前期释放的同时,又延缓了中、后期的释放。其释放行为见图 6~8。

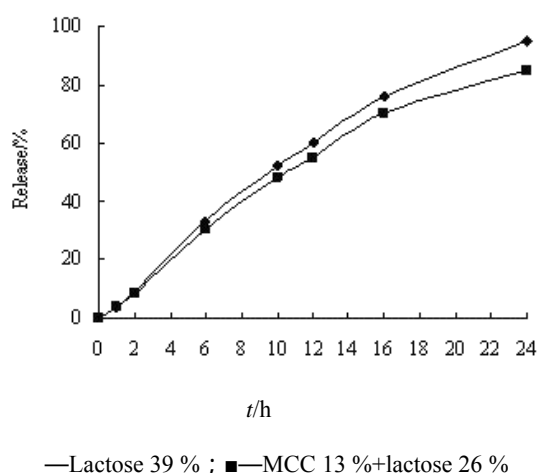


Fig. 6 Effect of contents of lactose and microcellulose on the *in vitro* release of sulindac

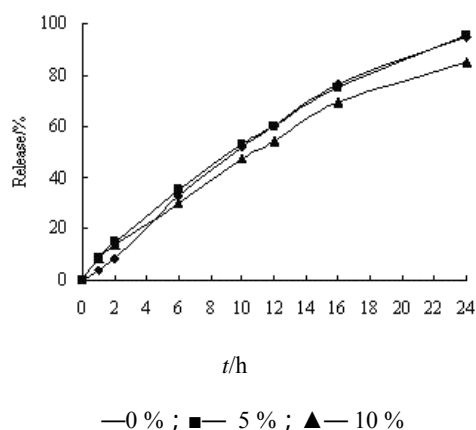


Fig. 7 Effect of contents of pregelatinized starch on the *in vitro* release of sulindac

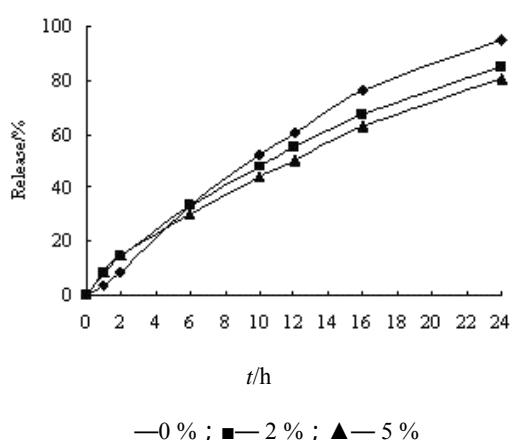


Fig. 8 Effect of L-hydroxypropylcellulose content on the *in vitro* release of sulindac

## 4 讨论

a. 亲水凝胶骨架片中药物释放过程包含以下几个步骤：骨架片的润湿、吸水；亲水材料的水化、膨胀及凝胶层的形成；已溶药物的扩散及凝胶层的溶蚀。由于药物溶解度的不同，药物从水凝胶骨架片中释放表现出不同的释药特征。一般而言，难溶性药物主要是通过骨架溶蚀释放，多种释放机制共存。其实，亲水骨架材料的水化、凝胶层的形成是随着时间的推移逐渐形成的，因而亲水凝胶骨架片在不同的时间段很可能具有不同的药物释放特征<sup>[7-8]</sup>。

b. 对于难溶性药物而言，骨架与水形成的凝胶层黏度越大，即组成凝胶层的分子链越长，骨架越难以溶蚀，药物的释放越慢。因而当以黏度不同的 HPMC (K4M、K15M、K100M) 为骨架时，药物的释放的释放速度依次为：K4M > K15M > K100M。当 K4M 用量的质量分数 ≤ 15% 时，其释放行为以扩散为主，在中、后期即迅速释放；用量质量分数在 20% ~ 30% 时，其释放行为为扩散和溶蚀协同作用，且随着处方中 HPMC 用量的加大，释药速率递减。

c. 当海藻酸钠与 HPMCK4M 联合使用时，其在 10 ~ 12 h 即释放完全。海藻酸钠可用作亲水骨架固体制剂的缓释材料，而海藻酸用作速释片的崩解剂。海藻酸钠对片剂性质的影响取决于处方中加入的量，并且在某种情况下，海藻酸钠可促进片剂的崩解。本实验中海藻酸钠的作用则是促进了

片剂的崩解。

d. 当 PGA 与 HPMC K4M 联合使用时, 药物在 12 ~ 16 h 即释放完全。说明 PGA 黏性比海藻酸钠略强些, 但片子也发生了崩解。

e. 在药用辅料中, 乳糖为亲水性, MCC 为疏水性, 亲水性的填充剂会促进药物的释放, 而疏水性的填充剂则会阻滞药物的释放, 这一点在本实验中也得到了进一步的证明。

f. 预胶化淀粉亦称为可压性淀粉, 是新型的多功能药用辅料, 具有较好的流动性、可压性、自身润滑性和干黏合性, 其与 L-HPC 都具有较好的崩解作用。在本实验中, 预胶化淀粉促进了药物前期的释放, 对中、后期几无影响, 而 L-HPC 也促进了前期的释放, 但却阻滞了中、后期的释放。

## 5 结论

舒林酸亲水凝胶缓释骨架片的最优处方为, 骨架材料 HPMC K4M 为片质量的 20%, 预胶化淀粉为片质量的 5%。骨架材料的种类、型号及用量对释放机制影响较大, 填充剂对药物释放有一定影响。对于难溶性药物, 骨架与水形成的凝胶层黏度越大, 即组成凝胶层的分子链越长, 骨架越难以溶蚀, 药物的释放越缓。

### 参考文献:

- [1] WAN L S C, HENG P W S, WONG L F. Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices [J]. *Int J Pharm*, 1995, 116(2): 159-168.
- [2] GAO P, NIXON P R, Skong J W. Diffusion in HPMC gels II Prediction of drug release rates from hydrophilic matrix extended release dosage forms [J]. *Int J Pharm Res*, 1995, 12(7): 965-971.
- [3] 王卓, 贾伟, 唐星, 等. 羟丙甲基纤维素对茶碱缓释片释放度的影响[J]. *沈阳药科大学学报*, 1997, 14(4): 235-238.
- [4] 单玉华. 羟丙甲基纤维素(HPMC)在片剂生产中的应用[J]. *齐鲁药事*, 2004, 23(2): 56-59.
- [5] 马晓微, 袁京群, 梁文权, 等. 羟丙甲基纤维素骨架片中难溶性药物释放模型的研究[J]. *浙江大学学报*, 2004, 33(3): 225-228.
- [6] 李宝红, 陈建海, 赵志玲, 等. 缓释片剂中几种新辅料的应用[J]. *解放军药学学报*, 2001, 17(4): 207-210.
- [7] 赵春顺, 崔升森, 郭晓蕾, 等. 非诺洛芬钙亲水凝胶缓释骨架片释药机理影响因素考察[J]. *沈阳药科大学学报*, 2001, 18(4): 239-243.
- [8] 赵春顺, 崔升森, 郭晓蕾, 等. 非诺洛芬钙亲水凝胶缓释骨架片释药机理的研究[J]. *药学学报*, 2001, 36(1): 63-66.

## Release mechanism of sulindac from sustained-release hydrogel matrix tablets

ZHANG Xiao-ming, YANG Ya-jun, WANG Yong-jun, LIN Ning, YANG Xiao-dan, HE Zhong-gui

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China )

**Abstract : Objective** To investigate factors influencing the *in vitro* release of sulindac from the hydrogel matrix tablets and optimize the formulation. **Method** The release behaviors were investigated by choosing HPMC and alginate as matrix materials and lactose, MCC, pregelatinized starch and L-HPC as fillers. The tablets were prepared by either direct compression or wet granulation method. The *in vitro* release was investigated by the paddle method. **Result** The sorts, model and amounts of matrix materials had remarkable influence on the release mechanism of sulindac from the matrix tablets, while the influence of the selected fillers was marginal. **Conclusion** The longer the molecular chain of the matrix materials, the higher the viscosity of the gel layer upon contact with water, which would delay the erosion process and therefore slow down the drug release rate.

**Key words** : pharmaceutics; sustained-release tablet; paddle method; sulindac; hydroxypropylmethylcellulose(HPMC); alginate

(责任编辑 高明)