

羟丙基甲基纤维素在凝胶骨架中的含量 与水溶性药物释放机制的关系

董志超 蒋雪涛

(第二军医大学药学院药剂教研室,上海 200433)

摘要 研究了羟丙基甲基纤维素(HPMC)在亲水凝胶骨架中的含量对水溶性药物释放机制的影响。本研究以水溶性药物卡托普利和硫酸沙丁胺醇为模型药物,通过对 Peppas 方程中 n 值的讨论,证实水溶性药物从凝胶骨架中释放的机制为非 Fick 扩散。结果认为 30% 以上的 HPMC 构成的凝胶骨架才能阻滞水溶性药物的释放。随着骨架中 HPMC 含量的增加,药物释放逐渐减慢。骨架中 HPMC 含量的不同将使药物释放后期偏离 Higuchi 线性方程,但不影响水溶性药物释放机制。

关键词 羟丙基甲基纤维素;水溶性药物;释放机制

羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethylcellulose, HPMC)作为构成亲水凝胶骨架的基质广泛用于药物的控释和缓释制剂的研究^[1]。药物从亲水凝胶骨架中释放规律的研究也越来越多,药物从凝胶骨架中的释放与 HPMC 在骨架中含量^[2]、HPMC 的理化性质^[3]及工艺过程^[1]等有关,其中 HPMC 在骨架片中的含量是影响药物释放的重要因素之一^[2]。本文以二种水溶性药物:卡托普利和硫酸沙丁胺醇为模型药物,以粘度为 4,000 Pa·s 的 HPMC(Methocel K4M)作为构成亲水性凝胶骨架的基质,探讨 HPMC 在骨架处方中的设计含量与药物释放机制的关系。

原 理

药物从亲水性凝胶骨架中的释放一般通过二种机制:药物扩散和凝胶骨架溶蚀^[4]。早在 60 年代,Higuchi 提出了 Higuchi 方程^[5,6]即基于 Fick 扩散定律基础上得出的药物累积释放百分率与释放时间的平方根呈直线关系;该理论为定量描述药物释放度的理论研究奠定了基础,多年来一直为设计控释给药系统的研究所应用,但该理论无法对药物释放的机制进行判断。到了 80 年代,Peppas 在大量实验基础上总结了著名的 Peppas 方程^[7~9]以研究药物从骨架制剂中的释放机制。

$$M_t/M_\infty = Kt^n \quad (1)$$

方程(1)中 M_t/M_∞ 为药物在某一时刻的累积释放分数(以%表示); t 为释放时间; K 为常数,该常数随不同药物或不同处方以及不同释放条件而变化,该常数的大小是表征释放速率大小的重要参数; n 为释放参数,该参数是 Peppas 方程中表征释放机制的特征参数,该参数与制剂骨架的形状有关;本文研制的骨架片形状为近似圆柱形;对于圆柱形制剂,Peppas 方程认为当 $0.45 < n < 0.89$ 时,药物释放机制为非 Fick 扩散(即药物扩散和骨架溶蚀协同作用);当 $n < 0.45$ 时,为 Fick 扩散;当 $n > 0.89$ 时,为骨架溶蚀机制。本研究将先对药物从骨架中释放的数据用 Higuchi 理论进行模拟,再用 Peppas 方程对药物释放机制进行讨论。

实 验 部 分

药品与仪器

卡托普利(山东潍坊制药厂),硫酸沙丁胺醇(江苏金坛制药厂),HPMC(Methocel K4M,英国 Colorcon 公司生产,该公司中国代表处赠送),其余辅料均为药用规格,试剂为分析纯。

SR-6 全自动溶出度仪(美国 Hanson 公司)。

片剂制备

将药物和各种辅料均过 100 目筛,混合均匀,压片前掺入 0.5%硬脂酸镁,用 TDP 型单冲压片机直接干粉压片。

溶出度测定

将以上含不同处方量 HPMC 的骨架片按中国药典(1990 年版)规定的转篮法进行试验,具体方法见表 1。卡托普利测定参照文献方法^[10],以 2,2'-二硫二吡啶衍生显色,检测波长为 343 nm;硫酸沙丁胺醇测定参照中国药典法,检测波长为 276 nm。

Tab 1 Drug release test procedures for two drugs

	Captopril	Salbutamol sulphate
Apparatus	Basket	Basket
Rotating rate	100 r · min ⁻¹	100 r · min ⁻¹
Medium	PBS pH 6.8*	HCl pH 1.2
Volume	500 ml	500 ml
Detection	343 nm	276 nm

* PBS: phosphate buffer solution.

溶出度数据处理

1 先将释放数据用 Higuchi 理论进行模拟,即将药物累积释放百分率与释放时间的平方根作图,观察骨架片不同的 HPMC 处方量对释放曲线的影响。

2 将方程(1)演化成下列形式:

$$\lg M_t/M_\infty = \lg K + n \lg t \quad (2)$$

采用最小二乘法即可得到 Peppas 方程中的 n 值,用以判断骨架中不同含量的 HPMC 对释放机制的影响。

结 果 与 讨 论

图 1 为二种药物的 Higuchi 释放曲线,由图可见,当释放百分率为 10%~70%,该曲线呈良好线性。当 HPMC 在卡托普利和硫酸沙丁胺醇骨架片中含量各为 30%时,释放曲线在释放后期呈现一定的正性偏差;而当 HPMC 含量逐渐增加,该正性偏差消失或出现负性偏差。这是由于当 HPMC 在亲水凝胶骨架片中含量较低但又足够形成控制药物释放的凝胶时,骨架片与水接触,首先在片剂表面形成凝胶,当水分继续渗入,由于较少的 HPMC 存在,形成凝胶的强度较弱,在释药后期,骨架溶蚀或溶解,因此表现为片剂在释药后期药物释放速度加快,以至溶出曲线的末端出现一定的正性偏差。随着 HPMC 含量的增加,形成的凝胶层曲率增加,水分难

以透入,且凝胶强度亦增加,骨架较难溶蚀;同时由于骨架中部分药物溶出后贮库含药量减少,片心(贮药库)与溶出介质之间的药物浓度差减小,相对降低了药物透过凝胶层向溶出介质扩散的速率,药物释放速度减慢,表现为在 Higuchi 溶出曲线末端出现负性偏差。本结果与文献^[11]结论一致,即水溶性药物从亲水凝胶骨架片释放的正性偏差只发生于 HPMC 含量较低时。

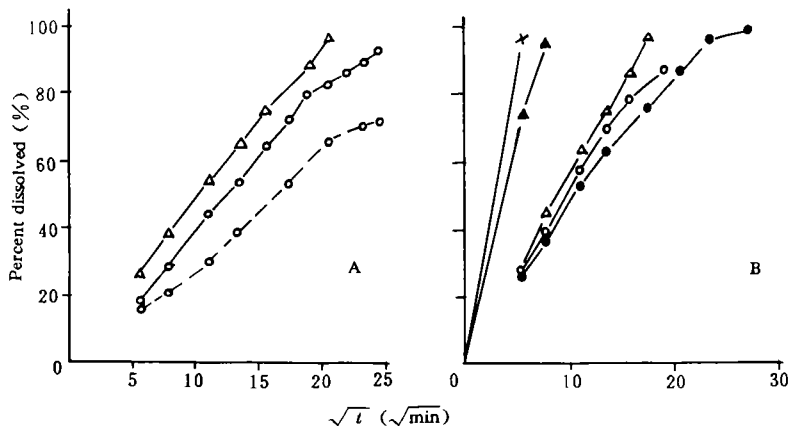


Fig 1 The effect of HPMC content in matrices on the release of captopril (A) and salbutamol sulphate (B) matrix tablets. A: \triangle — \triangle 31%; \circ — \circ 44%; \circ — \circ 80%; B: \triangle — \triangle 30%; \circ — \circ 50%; \bullet — \bullet 90%; \times — \times 10%; \blacktriangle — \blacktriangle 20%.

图 1(A,B)提示随着 HPMC 在骨架片中处方量的增加,药物释放速度减慢。作者前期工作^[12]中认为骨架片中至少 30%HPMC 的存在才能阻滞卡托普利的释放。图 1(B)显示当骨架片中 HPMC 的处方量为片重的 10%和 20%时,药物释放迅速。这是因为少量 HPMC 在骨架中遇水局部迅速水化膨胀,使骨架片快速崩解,药物释放迅速,这时 HPMC 在骨架中起到了一定的崩解剂的作用。因而 HPMC 作为骨架片基质形成阻滞药物释放的凝胶骨架的合适处方量为片重的 30%以上。

本研究设计的骨架片随着 HPMC 处方量的增加,骨架片表面积相应增大,溶出速率减慢。药物从凝胶骨架中释放与骨架的表面积有关^[13]。本文试验用骨架片采用了水溶性药物和水溶性辅料;假定药物和辅料遇水迅速溶解,因而亲水凝胶骨架遇水膨胀后的体积可近似认为仅与 HPMC 的量有关。骨架片在释放介质中溶胀后近似球形,因此膨胀后骨架制剂的体积(V)及表面积(S)与球形半径(r)和 HPMC 的处方量(W)关系可表示为:

$$V \propto W \propto r^3$$

$$S \propto r^2 \propto W^{2/3}$$

这样,表面积(S)与骨架片中 HPMC 的处方量呈一定的正相关。HPMC 在骨架片中处方量增加,骨架片表面积增大,即单位面积药物量减小,骨架制剂遇水溶胀后释药速率减慢^[13]。此结论证实了本实验结果,但二者之间定量关系尚待进一步摸索。

本研究还采用 Peppas 方程来考察药物的释放机制(表 2)。

Tab 2 The effect of HPMC content in matrix on the exponent n in Peppas equation

Drug	HPMC content (%)	n	r
Captopril (37.5 mg)	31.0	0.46	0.996
	43.6	0.56	0.994
	80.0	0.55	0.997
Salbutamol sulphate (9.6 mg)	30	0.50	0.999
	50	0.50	0.990
	90	0.46	0.991

n : Diffusional exponent.

表 2 中 n 值是反映药物释放机制的重要参数:两种药物释放的 n 值约在 0.46~0.56 之间;根据 Peppas 方程,其释放均通过非 Fick 扩散机制,即两种药物的释放均为 Fick 扩散和凝胶骨架溶蚀两种机制协同作用的结果。水溶性药物遇水溶解,由于骨架制剂内部与溶出介质之间药物浓度梯度使得药物可以通过凝胶层向介质扩散,同时骨架材料 HPMC 有一定溶解性,因此骨架可以在充分水化后溶蚀释放药物。从表 2 结果可以看出 HPMC 在骨架中的不同含量对两种药物释放的 n 值影响不大,即 HPMC 在骨架中含量的差异不改变水溶性药物从凝胶骨架中释放的机制。

由此,HPMC 在骨架制剂中的处方量是设计控释制剂的重要因素。本研究仅仅对水溶性药物进行了讨论,但对难溶性药物以及不同稀释剂特别是难溶性稀释剂的作用尚待进一步考察。

参 考 文 献

- 1 Alderman DA. A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms. *Int J Pharm Technol Prod Manuf*, 1984,5: 1
- 2 Ford JL, Michael HR, Hogan JE. Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm*, 1985,24: 339
- 3 董志超,蒋雪涛.羟丙基甲基纤维素的性质对药物亲水性骨架片溶出度的影响. *药学报*,1994,29: 920
- 4 董志超,蒋雪涛.羟丙基甲基纤维素在凝胶骨架片的应用. *国外医药*,1993,14: 41
- 5 Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication, theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci*, 1963,52: 115
- 6 Higuchi WI. Analysis of data on the medicament from ointments. *J Pharm Sci*, 1962,51: 802
- 7 Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E *et al.* Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm*, 1983,15: 25
- 8 Sinclair GW, Peppas NA. Analysis of non-Fickian transport in polymers using simplified exponential expression. *J Membr Sci*, 1984,17: 329
- 9 Peppas NA, Ritger PL. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J Controlled Release*, 1987,5: 37
- 10 董志超,蒋雪涛,张恒弼.用紫外分光光度法测定硫甲丙脯酸及其制剂的含量. *药物分析杂志*,1993,57: 1292
- 11 Lapidus H, Lordi NG. Drug release from compressed hydrophilic matrices. *J Pharm Sci*, 1968,57: 1292

- 12 董志超,蒋雪涛,张恒弼. 卡托普利缓释片的实验研究. 中国医药工业杂志,1993,24 : 65
- 13 Colombo P, Catellani PL, Peppas NA *et al.* Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release. New dimensionless number to describe the swelling and release behavior. *Int J Pharm*, 1992,88 : 99

MECHANISM OF SOLUBLE DRUG RELEASE FROM HYDROPHILIC MATRICES, THE EFFECT OF HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE CONTENT

ZC Dong and XT Jiang

(*Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433*)

ABSTRACT The effect of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) content on mechanism of soluble drug release from hydrophilic matrix tablets was studied. Captopril and salbutamol sulphate were chosen as model drugs. The study confirmed that soluble drugs were released by non-Fickian diffusion mechanism by evaluating the n value in Peppas equation. The 30% of HPMC content was regarded as the minimum content, at which dose the release of soluble drugs could be retarded. Different contents of HPMC in matrix only affected the Higuchi release patterns of soluble drugs after about 80% of the total drugs were released but did not change their release mechanism.

Key words Hydroxypropylmethylcellulose; Soluble drug; Release mechanism