

# 海藻酸钠的分子量与缓释作用

蒋新国 王孝俊 朱芳海 李正伟\* 奚念朱

(上海医科大学生物药剂学研究室,上海 200032)

**提要** 以盐酸普罗帕酮、盐酸地尔硫草和硝酸异山梨酯为模型药物,研究它们在不同分子量的海藻酸钠骨架片中的释药规律。结果表明:海藻酸钠的分子量与释药速度间有良好的线性关系。根据这一关系可以预测已知分子量海藻酸钠的释药情况,为海藻酸钠缓释片剂的处方设计及其实际应用提供理论依据。

**关键词** 海藻酸钠;分子量;缓释作用;缓释骨架片

海藻酸钠(sodium alginate, NaAlg)作为缓释辅料的研究屡有报道<sup>(1~3)</sup>,但应用于制剂工业生产的却寥寥无几,原因主要是 NaAlg 的理化性质对缓释作用的影响较大,而目前又未发现这种影响的关键所在,因此对于因辅料的产地、制备工艺甚至存放时间不同所引起的缓释作用差异尚不能有效地克服,这就严重地阻碍了 NaAlg 的实际应用。作者在系统研究理化性质对缓释作用的影响时发现,NaAlg 的分子量是影响释药速度的重要因素。

## 材 料 和 方 法

### 仪器和药品

**仪器** TDP 型单冲压片机(上海第一制药机械厂);SF-83型片剂释放仪(上海医械专机厂);752C 型紫外可见分光光度计(上海第三分析仪器厂)。

**药品** 盐酸普罗帕酮(广州医药工业研究院实验药厂,901105);盐酸地尔硫草(上海淮海制药厂,901002);硝酸异山梨酯(上海医科大学附属红旗药厂,910701)。

**NaAlg 样品** A. 化学纯试剂,上海化学试剂采购供应站分装厂,910926; B. 化学纯试剂,温州市助剂厂,791005; C. 药用规格,大连水产养殖公司化工厂,1991年; D. 食用规格,青岛第二海水养殖场,1988年; E. 食用规格,青岛第二海水养殖场,1979年。

### NaAlg 的分子量测定

用乌氏粘度计测定 NaAlg 的特性粘数,计算平均分子量<sup>(4)</sup>。

### 缓释片剂的制备

以盐酸普罗帕酮(propafenone hydrochloride, PF)、盐酸地尔硫草(diltiazem hydrochloride, DH)及硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate, ID)为模型药物,NaAlg 为骨架材料,制备缓释骨架片。为减少其它因素对药物溶出的影响,处方设计时其组分将尽可能简单,制片工艺尽可能统一。

本文于1993年3月30日收到。

本课题为1992年国家教委博士点基金资助项目。

\*上海医科大学夜大学药学专业91届毕业生

**处方**(1000片量) PF片: PF 100 g, NaAlg 150 g, 滑石粉3.75 g; DH片: DH 30 g, NaAlg 150 g, 滑石粉2.7 g; ID片: ID 20 g, NaAlg 100 g, 滑石粉1.8 g。

**制片工艺** 按处方量称取药物(100目)和 NaAlg(120~150目), 过筛混匀, 以30%乙醇为润湿剂制软材, 过16目筛制湿颗粒, 50~55℃烘干并整粒, 取20~40目干颗粒, 加润滑剂混匀后压片。PF的片重为0.25 g, 片剂直径9 mm, 硬度3.5~4.0 kg; DH的片重为0.18 g, 片剂直径8 mm, 硬度3.5~4.0 kg; ID的片重为0.12 g, 片剂直径7 mm, 硬度3.5~4.0 kg。

### 片剂的含量测定

**标准曲线制备** 精密称取干燥至恒重的 PF 约50 mg, 置于50 ml 量瓶中, 加无水乙醇溶解并稀释至刻度。取上述溶液5 ml, 以0.1 mol/L HCl 稀释至50 ml, 摇匀。分别吸取0.5, 1, 2, 4, 7, 10 ml, 一式3份, 置于10 ml 量瓶中, 用0.1 mol/L HCl 稀释至刻度, 所得溶液在248 nm 处测定吸收度。以浓度 C 对相应吸收度 A 线性回归, 求得 PF 在0.1 mol/L HCl 中的回归方程为:

$$A = 0.019C - 0.005 \quad (r=0.9998) \quad (1)$$

以 pH 7.2 磷酸缓冲液代替0.1 mol/L HCl, 同法求得 PF 在 pH 7.2 缓冲液中的回归方程为:

$$A = 0.019C - 6.67 \times 10^{-4} \quad (r=0.9999) \quad (2)$$

PF 测定的线性浓度范围为5~100 μg/ml。

以类似方法按相应条件分别制备 DH 和 ID 标准曲线。DH 的检测波长为236 nm, 检测浓度范围1~30 μg/ml。0.1 mol/L HCl 中的回归方程为  $A = 0.0475C + 0.0117$  ( $r=0.9998$ ); pH 7.2 缓冲液中的回归方程为  $A = 0.0474C + 0.0098$  ( $r=0.9999$ )。ID 的检测波长为210 nm, 检测浓度范围1~50 μg/ml。0.1 mol/L HCl 中的回归方程为  $A = 0.0203C + 0.0032$  ( $r=0.9998$ ); pH 7.2 缓冲液中的回归方程为  $A = 0.0202C + 0.0014$  ( $r=0.9999$ )。

**回收率** 分别按前述三种处方称取50片量的药物和辅料, 混匀。精密称取适量, 使含 PF 约50 mg, DH 30 mg 或 ID 100 mg, 置于100 ml 量瓶中, 加提取溶剂约95 ml, 超声波振荡10 min, 使其中药物完全浸出, 加提取溶剂至刻度, 摇匀。PF 的提取溶剂为无水乙醇, DH 为甲醇, ID 为50%丙酮水溶液。将提取溶液滤过, 取续滤液1 ml, 用0.1 mol/L HCl 稀释至适宜浓度, 于各检测波长测定吸收度, 按回归方程计算药物的实测量, 与理论投药量比较, 计算方法回收率。PF 的回收率为99.05±0.95%, DH 为99.10±1.97%, ID 为101.72±2.23% ( $n=3$ )。

**含量测定** 取缓释片10片, 研细, 混匀, 分别按上述步骤提取并测定每片含药量。

### 缓释片剂的体外溶出试验

按中国药典1990版规定的溶出度测定法, 选用转篮法进行体外溶出试验, 具体实验条件如下: 溶出介质为0.1 mol/L HCl 或 pH 7.2 磷酸缓冲液1000 ml, 介质温度37±0.5℃, 转篮转速50 r/min。按一定时间间隔吸取溶出介质10 ml, 同时补充等量新鲜介质。0.8 μm 的微孔滤膜过滤样品溶液, 续滤液在最大吸收波长处测定吸收度, 根据标准曲线计算溶出介质中的药物浓度, 经校正后计算累积溶出百分率。校正公式:

$$C_{\text{校正}n} = C_{\text{测}n} + \frac{V_1}{V_0} \sum_{i=1}^{n-1} C_{\text{测}(n-i)} \quad (3)$$

式中:  $C_{\text{校正}n}$  为第 n 次样品中药物的校正浓度,  $C_{\text{测}n}$  为第 n 次样品中药物的实测浓度,  $C_{\text{测}(n-1)}$  为第 (n-1) 次样品中药物的实测浓度,  $V_0$  为释放池中溶出介质总体积,  $V_1$  为取样体积。溶出数据经威布尔分布模型处理, 得溶出参数  $T_{50}$  和  $T_d$ , 以它们的大小衡量缓释片剂中药物释放的快慢。

## 结 果

### NaAlg 样品的分子量

测定五种不同规格及来源的 NaAlg 平均分子量  $\bar{M}$ , 每种样品测定2次, 取其平均值, 结果见表1。由表中结果可以看出, 五种 NaAlg 样品的分子量不尽相同。

### NaAlg 分子量与缓释作用的关系

分别用五种 NaAlg 样品制备 PF, DH 及 ID 缓释片剂, 每种片剂压制二批, 每批取六片进行溶出试验, 介质为 pH 7.2 的磷酸缓冲液, 将求得的溶出参数平均, 结果见表1。

Tab 1 Relationship between the dissolution parameter and the molecular weight ( $\bar{M}$ ) of sodium alginate ( $n=12, \bar{x} \pm s$ )

Sample	A	B	C	D	E
$\bar{M}$	$3.79 \times 10^5$	$1.66 \times 10^6$	$3.16 \times 10^6$	$3.55 \times 10^5$	$1.62 \times 10^6$
PF					
$T_{50}(\text{min})$	$234.44 \pm 20.56$	$142.50 \pm 14.52$	$204.34 \pm 24.13$	$254.64 \pm 21.64$	$105.95 \pm 7.13$
$T_d(\text{min})$	$290.30 \pm 30.05$	$180.50 \pm 16.25$	$253.37 \pm 32.31$	$324.11 \pm 31.45$	$129.68 \pm 9.52$
DH					
$T_{50}(\text{min})$	$194.34 \pm 4.09$	$79.06 \pm 6.30$	$181.75 \pm 8.15$	$175.13 \pm 11.36$	$112.84 \pm 8.52$
$T_d(\text{min})$	$250.31 \pm 2.48$	$100.23 \pm 6.63$	$228.69 \pm 10.40$	$219.85 \pm 19.75$	$142.27 \pm 14.62$
ID					
$T_{50}(\text{min})$	$175.78 \pm 24.01$	$66.34 \pm 3.02$	$150.65 \pm 10.54$	$171.03 \pm 21.25$	$85.17 \pm 7.17$
$T_d(\text{min})$	$218.72 \pm 31.28$	$83.69 \pm 4.50$	$190.04 \pm 21.86$	$208.88 \pm 24.29$	$106.81 \pm 10.76$

PF: Propafenone hydrochloride; DH: Diltiazem hydrochloride; ID: Isosorbide dinitrate.

$T_{50}$ : Time for 50% release;  $T_d$ : Time for 63.2% release.

由表1结果可以看出, 尽管 NaAlg 的产地或规格不同, 模型药物的性质各异, 但是总存在这样的趋势: NaAlg 分子量越大, 释药速度越慢。

试将各模型药物的  $T_{50}$  分别对 NaAlg 的平均分子量  $\bar{M}$  线性回归, 可得如下关系式:

$$\text{PF: } \bar{M} = (-0.2574 + 0.0160T_{50}) \times 10^5 \quad (r=0.9595) \quad (4)$$

$$\text{DH: } \bar{M} = (-0.1927 + 0.0198T_{50}) \times 10^5 \quad (r=0.9512) \quad (5)$$

$$\text{ID: } \bar{M} = (0.1146 + 0.0204T_{50}) \times 10^5 \quad (r=0.9882) \quad (6)$$

将溶出介质换以 0.1 mol/L HCl, 同上述条件进行 PF 缓释片溶出试验,  $T_{50}$  与  $\bar{M}$  的关系式为:

$$\bar{M} = (0.2114 + 0.0026T_{50}) \times 10^5 \quad (r=0.9630) \quad (7)$$

上述4个方程的相关系数  $r$  经  $t$  检验均有显著意义 ( $P < 0.01$ )。3种药物的  $T_d$  与  $\bar{M}$  的相关性也有同样结果, 这些结果表明 NaAlg 的分子量与其体外释药速度之间存在良好的线性关系。

利用分子量与释药速度的上述关系可以预测各种分子量 NaAlg 的释药情况, 例如将 NaAlg D 号样品与 E 号样品分别按 1:2 和 2:1 (w/w) 混合, 形成两种新的 NaAlg 样品。以 DH 为模型药物, 分别以这两种 NaAlg 为骨架材料, 按相同处方制片并进行溶出试验, 求得溶出参数实际值, 与按关系式(5)计算的理论值比较, 结果见表2。

Tab 2 Comparison of experimental and theoretical dissolution parameters ( $n=12, \bar{x} \pm s$ )

$\bar{M}$	Parameter	Experimental	Theoretical	Experimental
		(min)	(min)	Theoretical
$2.26 \times 10^5$	$T_{50}$	$152.03 \pm 0.50$	126.15	120.5%
	$T_d$	$191.08 \pm 2.52$	159.50	119.8%
$2.91 \times 10^5$	$T_{50}$	$167.24 \pm 0.02$	155.50	107.5%
	$T_d$	$211.15 \pm 2.47$	197.07	107.1%

$\bar{M}$ : Mean molecular weight.

由表2结果可以看出,按  $T_{50}-\bar{M}$  线性方程预测的溶出参数理论值与溶出试验实测值较为接近。

## 讨 论

NaAlg 是从海带或海藻中提取的一种多糖,由于是天然制品,所以产地或制备工艺的不同常常引起其理化性质上的差异,这种差异也在较大程度上影响它的缓释作用。对于 NaAlg 的理化性质与缓释作用间的关系目前尚未见研究报道。本文通过研究五种不同来源或规格 NaAlg 的释药情况,发现了 NaAlg 分子量与释药速度间的线性关系,同时建立了两者间的数学关系式。通过这一关系式可以预测已知分子量 NaAlg 的释药情况,由此我们可以选用适宜分子量的 NaAlg 而使缓释片具有理想的释药速度;也可将不同分子量的 NaAlg 按一定比例混合以达到预期的缓释作用,这将为 NaAlg 缓释片的处方设计以及 NaAlg 的实际应用提供理论参考。

亲水性凝胶骨架材料遇水后因水合作用可在片剂表面形成凝胶层,药物可通过凝胶层扩散释放,也可因凝胶溶蚀而释放。水合作用的快慢以及所形成凝胶层的好坏主要取决于骨架材料的粘度,粘度大,水合作用快,凝胶层粘稠,药物的扩散及骨架的溶蚀都较慢,因而缓释作用较强。NaAlg 属凝胶型骨架,因其分子量越大粘度也越大,故此,释药速度与分子量间有较好的线性关系。

缓释骨架片中除缓释辅料的影响外,药物的理化性质对其溶出速度也有影响。其中有溶解度的影响,如水溶性药物 DH 的溶出速度大于难溶性药物 PF;也有化学结构上的影响,如 DH, PF 为阳离子型药物,它们可能与阴离子型的 NaAlg 骨架形成复盐而使药物的溶出速度减慢<sup>(5)</sup>,致使水溶性 DH 的溶出速度反而慢于脂溶性药物 ID。尽管药物溶出的影响因素错综复杂,但它们的溶出速度与 NaAlg 的分子量均有良好的线性关系,说明这种规律具有一定的普遍意义。

除上述固有因素影响释药速度外,片剂制备过程中也会引入一些可变影响因素,如干颗粒的大小及粒度分布情况,干颗粒的含水量等等。尽管我们在制片过程中给予足够的注意,但仍不能完全避免。本研究中 NaAlg 样品 B 的分子量稍大于样品 E,但 DH 和 ID 二药的  $T_{50}$  和  $T_d$  结果却与规律所述相反,其原因可能就是上述因素所致,但从总体上说,这些影响还属次要的。

## 参 考 文 献

- 1 奚念朱,等. 海藻酸钙作为缓释片的骨架材料的研究. 药理学报 1981;16:277.
- 2 Lu MF, et al. Xanthan gum and alginate based controlled release theophylline formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 1991;17:1987.
- 3 Armand PB, et al. Alginate controlled release formulation of melribuzin. *J Controlled Release* 1991; 17:105.
- 4 蒋新国、奚念朱. 海藻酸钠的含量及分子量测定. 上海医科大学学报 1990;17:61.
- 5 奚念朱、顾学裘主编. 药剂学(高等医药院校教材). 第二版. 北京:人民卫生出版社,1987:516.

## SODIUM ALGINATE; ITS MOLECULAR WEIGHT AND SUSTAINED RELEASE EFFECT

XG Jiang, XJ Wang, FH Zhu, ZW Li and NZ Xi

(Division of Biopharmaceutics, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

**ABSTRACT** This paper deals with the pattern of release of propafenone hydrochloride (PF), diltiazem hydrochloride (DH) and isosorbide dinitrate (ID) from matrices of sodium alginate (NaAlg) with different molecular weights. The results revealed that the molecular weight of NaAlg was inversely proportional to the release rate of these drugs. According to the above relationship, the release rate of drugs from NaAlg with any molecular weight can be predicted. This result might provide a theoretical consideration for formulation design of sustained release preparations and especially for the application of NaAlg.

**Key words** Sodium alginate; Molecular weight; Sustained release effect; Sustained release matrix tablet