

聚氧乙烯骨架缓释片的处方及体外释药机制研究

王文苹¹, 谢秀琼², 杨大坚^{3*}, 陈新滋³ (1.宁夏医科大学药学院, 银川 750004; 2.成都中医药大学药学院, 成都 610075; 3.深圳市中药学及分子药理学研究重点实验室暨香港理工大学现代中药研究所, 广东 深圳 518057)

摘要: 目的 以聚氧乙烯(PEO)为亲水凝胶骨架制备缓释片剂, 并考察其体外释药机制。方法 基于两种规格 PEO 的用量比与释药速率之间的关系, 优化缓释片处方。通过考察片剂的体外释放度和溶蚀比探讨其释药机制, 并对不同溶解度药物的体外释药行为进行比较。结果 缓释片体外释药速率与 PEO 用量比呈线性关系, 所得优化处方在 12 h 内以接近恒速释药, 其体外释药与溶蚀过程基本同步, 且在所考察用量范围内不同溶解度药物的体外释放度相近。结论 PEO 制成的亲水凝胶骨架片缓释性能良好, 其体外释药是药物扩散和骨架溶蚀协同作用的结果。

关键词: 聚氧乙烯; 亲水凝胶骨架; 缓释片; 释药机制

中图分类号: R944.4; R943.41 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2010)01-0035-04

Formulation Optimization and Release Mechanism *in Vitro* of Matrix Tablets with Polyox[®] Mixture

WANG Wenping^{1,2}, XIE Xiuqiong², YANG Dajian^{3*}, CHEN Xinzi³ (1.College of Pharmaceutics, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2.College of Pharmaceutics, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 3.State Key Laboratory of Chinese Medicine and Molecular Pharmacology & Hong Kong Polytechnic University Institute of Modern Chinese Medicine, Shenzhen 518057, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the formulation of sustained-release tablets with Polyox[®] mixture as hydrogel matrix and to study its release mechanism *in vitro*. **METHODS** The formulation was optimized based on the relationship between the ratio of Polyox[®] mixture and the release rate. The release mechanism was studied by comparing the release ratio with the erosion ratio *in vitro*. The release profiles of drugs with different solubility were analyzed. **RESULTS** The drug release rate *in vitro* was linear with the ratio of Polyox[®] N60K and WSR303. Drug release profile *in vitro* of the optimal formulation obeyed the zero-order release model within 12 h ($r=0.9925$) and almost synchronized with its erosion profile. The release profiles of drugs with different solubility were similar at 20% of drug content. **CONCLUSION** The matrix tablets made of Polyox[®] showed excellent properties in sustained drug delivery and its drug release mechanism consisted of drug diffusion and matrix erosion.

KEY WORDS: polyethylene oxide; hydrogel matrix; sustained release tablets; drug release mechanism

聚氧乙烯(polyethylene oxide, PEO)是环氧乙烷经催化聚合生成的水溶性聚合物。作为常用的亲水凝胶骨架材料, PEO 具有优良的相容性、流动性、可压性、稳定性等, 目前主要用于骨架缓释片、推拉型渗透泵片等新型缓控释给药系统^[1]。本试验选用其中 2 种规格的聚氧乙烯——Polyox[®] N60K (MW 2.0×10^6)和 Polyox[®] WSR303 (MW 7.0×10^7)的混合物作为骨架材料, 考察在总含量固定的前提下, 二者不同配比所得片剂的体外释药行为, 意在探讨用量比和释药速率之间的关系, 为处方优化提供一种高效可靠的方法。在此基础上, 通过考察和

比较体外释放度与溶蚀比数据之间的关系, 并测定不同溶解度药物的体外释放度, 探讨 PEO 骨架缓释片的主要释药机制。

1 仪器与试药

TDP 单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司); YD-20 智能片剂硬度仪(天津天大无限电厂); ZRS-8G 型智能溶出仪(天津大学无线电厂); Agilent 高效液相色谱仪(G1322A Degasser, G1311A Quatpump, G1313A ALS, G1316A TCC, G1315B DAD, 美国 Agilent 公司); Memmert-ULE500 型鼓风干燥箱(德国 Memmert 公司); Lambda-9 型紫外

基金项目: 深圳市科技计划项目(2D200609180044B)

作者简介: 王文苹, 女, 博士, 副教授 Tel: (0951)6980192
Tel: (0755)26737136 E-mail: bcyangdj@inet.polyu.edu.hk

E-mail: wangwenpingg@sina.com *通信作者: 杨大坚, 男, 博士, 教

可见分光光度计(美国 Perkin-Elmer 公司)。

秋水仙碱(云南版纳药业有限责任公司, 批号: 060110, 纯度: >98%); 四乙酰葛根素(自制, 纯度: >98%); 人参茎叶总皂苷(南京苏郎医药科技公司, 批号: 061018, 纯度: >90%); 聚氧乙烯(Polyox[®] WSR303, TAO0355S5R3, 美国 DOW 公司); 聚氧乙烯(Polyox[®] N60K, TAO0706S9R4, 美国 DOW 公司)。其他辅料均为药用级, 所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 骨架片的制备方法

将药物与其他辅料分别过 80 目筛, 等量递增法混匀后, 采用粉末直接压片。压片机冲模为浅凹型(内径 7 mm); 片芯硬度 50~70 N, 片重(150±3) mg。

2.2 体外释放度的测定

按照中国药典 2005 版二部附录 XD 第三法测定释放度, 以去离子水 200 mL 为溶剂(其中四乙酰葛根素以浆法测定, 以含 0.4% 十二烷基磺酸钠的去离子水 900 mL 为溶剂), 转速为 100 r·min⁻¹。

2.3 体外释放度比较方法

分别测定片剂在 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 的累积释放度, 并将各组数据两两组合计算 f_2 (相似因子值), 比较其体外释药行为。 f_2 计算方法见公式(1)。其中, n 指溶出的时间点, R_t 和 T_t 分别为参比和供试制剂在 t 时间点的累积溶出度, W_t 为权重系数(本试验中为 1)。

$$f_2 = 50 \log_{10} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n w_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (1)$$

2.4 PEO 混合物配比对骨架片体外释药行为的影响

前期单因素考察表明处方中的亲水凝胶骨架材料种类和用量是影响释药行为的主要因素。为了进一步考察其影响规律, 笔者固定 Polyox[®] N60K 和 WSR303 在秋水仙碱(colchicine, 以下简称 COL)亲水凝胶骨架片处方中的总量为 80 mg, 按照表 1 所列的处方调整二者的比例, 根据其重量比计算平均分子量(\overline{M}_r)。制备相应的骨架片, 并分别测定不同时间点的释药率。对各处方释药曲线上 1~10 h 部分进行线性回归并记录回归方程的斜率推算出释药速率 V_r (%·h⁻¹), 并以 V_r 对 \overline{M}_r 作图, 得线性回归方程(2)。

$$V_r = 10.6 - 0.0064 \overline{M}_r \quad (r = 0.9941) \quad (2)$$

表 1 PEO 混合物比例与骨架片释药速率的关系

Tab 1 Relationship among ratio of Polyox[®], drug release rate of matrix tablets

编号	速率(WSR303:N60K)	$\overline{M}_r / \times 10^4$	$V_r / \% \cdot h^{-1}$
1	1.0 : 0	700	6.25
2	0.75 : 0.25	575	6.88
3	0.5 : 0.5	450	7.51
4	0.25 : 0.75	325	8.61
5	0 : 1.0	200	9.38

结果表明随着 Polyox[®] WSR303 比例以及混合物 \overline{M}_r 的提高, 片剂的 V_r 逐渐减小。

2.5 COL 骨架片的优化处方

根据方程(2), 若制备 1~12 h 内恒速释药的 COL 骨架片并控制其体外释药速率为 7.27%·h⁻¹, 则所用 PEO 分子量应为 520。若固定用量为 80 mg, 则 PEO WSR303 与 N60 的用量比例可以采用 0.64 : 0.36, 即二者用量分别约为 52, 28 mg。根据该处方进行实验室小量试制, 并测定体外释放度。结果 3 批样品的体外释药行为相近, 且均接近恒速释药, 1~10 h 内的平均释药速率约为 8.38%·h⁻¹, 高于预测值。

2.6 溶蚀机制的作用

通常亲水凝胶骨架片的释药机制是凝胶扩散和骨架溶蚀共同作用的结果。为了考察溶蚀机制在 Polyox[®] 骨架片释药机制中的作用地位, 本试验在体外释放度测定的方法和条件下, 将其置于溶出小杯中搅拌 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 后取出, 置烘箱内 60 °C 干燥 24 h, 称重。根据原片重计算重量损失百分率, 即为溶蚀百分率。以溶蚀百分率对时间作图并进行线性回归, 得方程: $E = 6.4245t - 0.5511$ ($r = 0.9960$)。表明片剂在 1~12 h 内呈匀速溶蚀。

以累积释药率(Q)对溶蚀百分率(E)作图, 结果见图 1。其回归方程分别为: $Q = 1.2399E + 9.8398$ ($r = 0.9957$)。表明在 1~12 h 内药物释放与溶蚀基本同步。

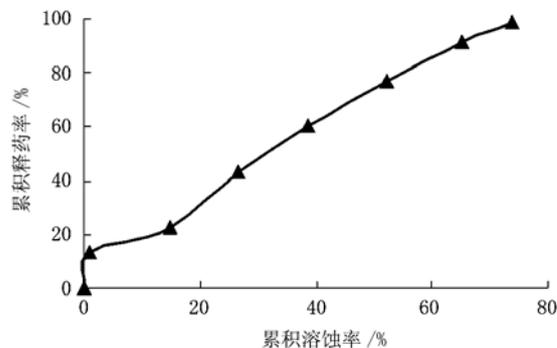


图 1 COL 骨架片的累积溶蚀率与释药率之间的关系

Fig 1 Relationship between erosion percentage and cumulative drug release

由图 1 可以推测, 在前 1 h 内水分迅速浸润并逐渐渗透进入骨架片内部, 骨架片表层吸水形成凝胶扩散层、药物随之迅速释放出来, 此时骨架几无溶蚀、以润湿水化和扩散释药为主; 其后随着骨架片外层逐渐溶蚀脱离、水化前沿不断向内推进, 凝胶层逐渐增厚、药物的扩散路径延长, 此时药物随着骨架溶蚀释放为主, 扩散释药的影响减弱。

2.7 体外释药数据的数学模型拟合

将测得的 COL 亲水凝胶骨架片体外释药数据点进行拟合, 用相关系数 r 判断其拟合程度, 结果见表 2。结果表明 COL 骨架片的体外释药数据最符合零级方程。

表 2 COL 亲水凝胶骨架片的释药模型拟合表

Tab 2 Release model of matrix tablets of COL

模型	方程式	相关系数 r
0 级方程	$y=8.375 2t+5.726 8$	0.992 5
1 级方程	$\log(100-y)=-0.137 9 t+2.189 0$	0.927 1
Higuchi 方程	$y=-11.944 0+30.732 0t^{1/2}$	0.981 0

根据 Peppas 方程, 对于圆柱形制剂, 时间 t 的指数 n 可用来描述释药机理。当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 药物释放机制为非 Fick 扩散(凝胶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^[2]。本试验方程拟合的 n 值为 0.83, 说明药物释放为非 Fick 扩散。结合前述实验结果, 表明该骨架片的释药过程是药物扩散和骨架溶蚀共同作用的结果。本研究相关试验显示释药速率随搅拌桨转速提高而显著增大, 而体外释药介质 pH 和离子强度对其释药影响不明显。这也从一定程度上证实了上述机制。

2.8 不同溶解度药物的体外释药行为差异

为了考察同一亲水凝胶骨架片处方内不同溶解度药物的释放行为差异以及处方的适用性, 分别选用秋水仙碱^[3](微溶, $16.52 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)、四乙酰葛根素^[4](4AC, 难溶, 水中溶解度约 $0.03 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) 和人参茎叶总皂苷^[5](GS, 易溶)作为模型药物, 采用同一处方(载药量为 20%)分别制备成亲水凝胶骨架片, 并测定其释放度, 释放曲线见图 2。

根据体外释药数据计算其相似因子值为 $f_2(\text{COL}, 4\text{AC})=63.88$, $f_2(\text{COL}, \text{GS})=66.90$, $f_2(4\text{AC}, \text{GS})=51.40$, 表明各药物的体外释放度相近。分别对 3 者的释药曲线进行线性回归, 结果在 0~12 h 内 3 种药物的释药曲线线性相关系数 r 分别为 0.992 5, 0.996 8, 0.983 4, 最终累积释药率均大于 95%。表明在所考

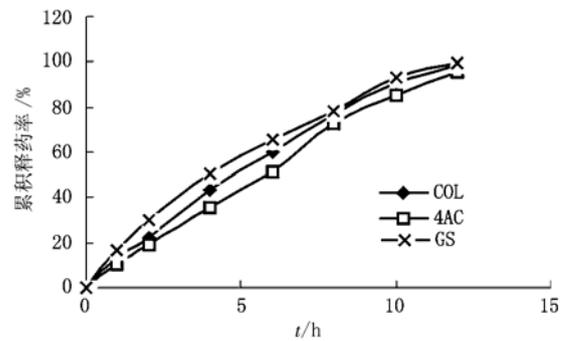


图 2 不同溶解度药物的体外释药度($n=3$)

Fig 2 Release profile of drugs with different solubility ($n=3$)

察用量范围内, 该骨架片处方用于各种溶解性质的药物均能获得较好的缓控释效果。但易溶性药物前期释药较快, 推测其原因为扩散机制的影响增大所致。另外, 不同溶解度药物的释药相似性也可能与处方用量设置较小(20%)导致的溶解度影响不显著有关。

3 讨论

亲水凝胶骨架片的释药机制通常包括 2 个方面: 聚合物表面的溶蚀及溶解, 以及药物在骨架体系中的扩散。因此系统体外释药的整体动力学特征取决于 2 种机制对总释放贡献的相对大小。通常情况下, 初始阶段的整个药物释放曲线取决于药物在膨胀区域内的扩散速率与聚合物膨胀速率的相对大小, 两者分别与时间的 $1/2$ 次方及时间的 1 次方成线性关系。若以 M_t/M 表示 t 时刻药物的累积释放百分数, 则控制释放过程可用下式描述^[6]: $M_t/M=k_1t^{1/2}+k_2t$ 。其中, $k_1t^{1/2}$ 表示药物扩散对释放的贡献, 常称作 Fick 扩散; k_2t 表示聚合物膨胀对释放的贡献; 而 k_1 和 k_2 均为表征药物和亲水聚合物骨架体系特性的常数。多数的释放动力学过程介于 2 种极限机理之间, 即由 Fick 扩散与非 Fick 扩散的组合所决定。

通常对于水溶性较好的药物, 多数遵循非 Fick 动力学, 其释药行为主要受控于凝胶扩散机制; 当药物溶解度较小时, 释药减慢, 药物扩散对释药速率的影响降低, 聚合物膨胀和骨架溶蚀成为控制释药的主要因素, 非 Fick 动力学转向了线性动力学(零级动力学过程)。

本研究骨架片所用亲水凝胶材料以高分子量 PEO 为主, 因此系统初期释药行为主要受到聚合物水化膨胀影响, 后期则受骨架溶蚀控制。由于 PEO 的高度膨胀性能, 使得药物的扩散释放增强, 致使 Fick 释放动力学转向零级动力学^[7]; 当 PEO 完全膨

胀时, 药物则通过凝胶扩散和骨架溶蚀释放。因此随着药物溶解度的下降, 恒速释药的持续时间延长, 体外释药行为线性拟合度提高。

REFERENCES

- [1] DING X Y, GAO S, ZHANG Y M. Physicochemical characteristics and pharmaceutical application of polyethylene oxide [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2004, 13(12): 1123-1126.
- [2] LI L, ZHAI G S, ZHANG W, et al. Study on preparation and release of glipizide sustained release tablets *in vitro* [J]. Chin J Pharmaceutics(中国药剂学杂志), 2007, 5(4): 161-167.
- [3] WANG W P, XIE X Q, YANG D J, et al. Membrane

formulation optimization of osmotically controlled release tablets of chochicine with uniform design [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2007, 30(5): 38-40.

- [4] ZHOU W, WANG W P, LIU C, et al. RP-HPLC determination of related substances of tetra-acetylated puerarin [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2009, 29 (3): 381-383.
- [5] ZHONG L, YIN R L, LI X Y. Study on the core prescription of gensenosides osmotic pump tablets [J]. Prog Mod Biomed(现代生物医学进展), 2008, 8(3): 515-517.
- [6] SU D S, WANG S L. Physical Pharmaceutics(物理药剂学) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2004: 120-122.
- [7] KIM C J. Effects of drug solubility, drug loading, and polymer molecular weight on drug release from polyox tablets [J]. Drug Dev Ind Pharma, 1998, 24(7): 645-651.

收稿日期: 2009-04-15