

体外蔗糖聚酯基质的水杨酸钠释放

P. M. Castellano等 (阿根廷, 国立科尔多瓦大学药理学系)

罗莉译 周全校 张紫洞审

水凝胶在药物控释方面有潜在的用途, 已研究过它的抗生素、类固醇、无机氟化物、抗肿瘤药和麻醉性拮抗剂的给药系统以及眼科的应用。在控释药物给药系统的发展中, 释放速率按零级动力学进行是特别重要的。只有这种方法, 才能保证给药装置的最佳性能和效果。

本文目的是检验由蔗糖聚酯制备的贮库装置中水杨酸钠的释放特征。这个聚合物成为通常称为水凝胶一类的物质, 它特别引起我们的关注, 因为它被首次合成, 很有特点, 并已进行了许多化学研究。

体外实验结果表明, 不仅仅在水中, 而且也在模拟胃液和肠液中都可达到体外的零级释放。

实验部分

材料和仪器——蔗糖凝胶H-70是通过蔗糖和异丁烯酸甲酯之间进行酯基转移反应合成而产生的蔗糖酯混合物。蔗糖酯混合物经聚合作用产生一种几乎无色和透明的交联键聚合物, 它既不溶于一般溶剂, 也不溶于N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。在后两种溶剂及水中, 可观察到不同程度的溶胀。水杨酸钠可用其分析级而不必纯化。使用无

离子水。模拟胃液与肠液是根据文献制备的, 分光光度的测定是应用Beckmev型24 UV分光光度计。浸入恒温调节水浴中保持所需温度(Haake F3)。

聚合物溶胀度的测定——已称重的聚合物样品浸入去离子水中并在37℃恒温容器中溶胀。溶胀样品按一定时间间隔从水中取出, 样品中过量溶液放在滤纸间轻轻压实而吸出, 样品称至恒重为止。测定重复测三次。模拟胃液和肠液按同法进行操作。溶胀度用下列公式计算:

$$\text{溶胀度(H)} = \frac{\text{溶胀样品的重量} - \text{干燥样品的重量}}{\text{溶胀样品的重量}} \quad (1)$$

含水杨酸钠聚合物装置的制备: 渗透装置由一个玻璃管组成(内径18mm而外径21mm), 其中将湿润而未溶解的水杨酸钠($4.0 \times 10^{-3} \text{g}$)薄层填铺在底部, 然后复盖上最大溶胀了的蔗糖凝胶H-70($270.0 \times 10^{-3} \text{g}$)聚合物。将一中间有直径为3mm的孔的四氟乙烯聚合膜环压在溶胀的聚合物上, 特别注意使薄膜紧贴在玻璃管壁。连续测量来确定聚合物最大溶胀时的长度(L), 取其平均值(见表1)。

表1 溶胀度值(H)、聚合物最大溶胀时长度(L)、饱和溶解度(Cs)和渗透系数(P)

提取介质	H	L (Cm)	Cs (mg/ml)	P (Cm ² /m)
水	0.77	0.60	1333.3	1.30×10^{-5}
模拟胃液	0.51	0.37	220.0	9.75×10^{-6}
模拟肠液	0.52	0.40	1920.0	9.06×10^{-7}

注: H、L和Cs是测得的、P是计算的。

从聚合物装置中释放水杨酸钠总量的测定：在聚合物装置的四氟乙烯环上加入15 ml提取物介质（水或模拟胃液或肠液）。将试管浸入 $37^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{C}$ 的恒温水浴中，然后每隔30分钟取出5 ml样品，总计9.5小时。样品不需过筛。测量后样品再转入聚合物装置中，因避免因蒸发而致体积损失，用新提取溶剂调整最后的体积。空白试验用同法制备，但不含水杨酸钠。以分光光度计测定水杨酸钠的释放量，分析波长为294nm；此波长是水杨酸钠的最大吸收光谱。在每个时间点的累积释放系均值的标准误差不超过13%。

结果和讨论

蔗糖凝胶H—70制成的贮库型装置中释放水杨酸钠总量对时间的作图表明，全过程释放率是一个恒量。水杨酸钠在此装置中对三种提取介质所测得的渗透度列于表1。渗透系数用下列方程式确定：

$$\frac{dMt}{dt} = \frac{SPC_s}{l} \quad (2)$$

其中 dMt/dt 是该装置的释放率， S 是扩散面积， P 是渗透系数， C_s 是在不同介质

中的饱和溶解度。 l 是溶胀聚合物的长度（表1），在表中也列出了三种提取介质的溶胀度（ H ）。从不同的氯化钠浓度的几组实验中表明，溶胀度是由电离强度决定的而与电介质浓度成反比。在三种介质中观察到的药量释放与时间成线性关系。

用线性回归的标准方法计算线性比的参数得到一种良好拟合的程度。在水中水杨酸钠的释放率是 $2 \times 10^{-3} \text{ mg/m}$ ，在模拟胃液中是 $4 \times 10^{-4} \text{ mg/m}$ ，而在模拟肠液中是 $3 \times 10^{-4} \text{ mg/m}$ 。

本研究证明，对最大溶胀的贮库装置起主导作用的是方程2中描述的分配机制。这一点与过去对水凝胶的研究相一致。

模拟胃液得到的 P 值比模拟肠液要大，这是 pH 影响水杨酸钠解离的结果，亦即在模拟胃液中占主要的非离子型类具有更优越的分配地位。

本结果的意义是蔗糖凝胶H—70在模拟生理液体的行为使其有可能在机体内得以运用于控释药物的给药系统。

[J Pharm Sci《药科学杂志》，78(7)：561, 1989 (英文)]

新 型 肠 溶 包 衣

王志强摘译

邻苯二甲酸乙酸钠纤维素(CAP)是由Kodak研究实验室于1940年首次合成的。因在 $\text{pH} = 5.5$ 时溶于水，所以它已成为最常用的肠溶药品包覆材料。1987年Eastman公司引进了偏苯三甲酸乙酸钠纤维素(CAT)作为包覆材料，因在 $\text{pH} = 6.5$ 时溶解，它适用于在肠最上部释放药物。因为这两种聚合物可混溶，所以它们混合使用能给出两者单独使用状况之间的任何释放分布型特征。

水溶液

这两种聚合物均可用30%的氨水作为中和剂溶于水中。氨使它们的游离酸部分地离子化形成水溶性盐，在加入增塑剂和适当的色素后，该溶液便可以任意喷撒在片剂、丸剂上，所产生的包衣是完全肠溶的和精美的。

包衣的优点

这种包覆材料的溶液在制药上有许多优点：

(1) 安全：系统中没有危险的溶剂。