

## · 论著 ·

## 脉冲释放制剂组合的数学解析

邹 豪,刘俊杰,陈 琰,鲁 莹,张 川,钟延强(第二军医大学药学院,上海 200433)

**[摘要]** 目的 本研究采用数学手段对脉冲释放制剂的释药行为进行解析,根据两种制剂释药速率经时方程迭加的原理,构建组合系统的释药速率经时方程。方法 按照最小偏差平方和 SS 原则,采用非线性最小二乘法模型嵌合通用程序,对组合系统进行模型嵌合,得到最适模型的释药速率经时方程,并据方程绘制释药速率经时曲线。结果 以两种脉冲释放制剂的配比为 1:1 的组合系统释药较平缓,而此时两次脉冲的释放速度比较接近。结论 以短时缓释片芯为基础的脉冲组合型缓释制剂在改善不同组分释药同步性的同时,释药速率波动相对比较平缓。

**[关键词]** 脉冲释放制剂;数学解析;最小二乘法模型

**[中图分类号]** R944

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2013)02-0098-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.02.005

## Modulation of combined-release behaviors from pulsatile release tablet

ZOU Hao, LIU Jun-jie, CHEN Yan, LU Ying, ZHANG Chuan, ZHONG Yan-qiang (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To design and evaluate a multifunctional and multiple unit oral DDS, which depends on the preparations of pulsatile release mini-tablets. **Methods** Based on the combinations of pulsatile release tablets, zero-order DDS could be obtained. Velocity-time curve, instead of the cumulative percentage drug release profile, was plotted. The nonlinear least square model fit program was applied to process the velocity data of dissolution. The test curves coincided with the theoretical curves from simple summation of  $v-t$  equations of individual pulsatile release tablets. **Results** Zero-order DDS were designed with two kinds of combinations. The amount of the two pulsatile should be 1:1. The combination of pulsatile release tablet could achieved the formulation from which Acetaminophen and Pseudoephedrine could be released in the same proportion. **Conclusion** The combination of delayed-onset sustained-release Tablet was better fit in with zero-order equation and Acetaminophen and Pseudoephedrine could be released in the same proportion.

**[Key words]** pulsatile release tablet; velocity-time curve; nonlinear least square model

复方制剂制备缓释制剂中不同性质药物同步缓释依然还是一个药剂学难点,相关的研究方法是将各个不同的组分分别制成缓释剂型<sup>[1-4]</sup>,如多层片。但是①多层片释药系统是将复方有效成分区分为难溶和易溶两部分,用不同的缓释辅料分别制备不同释药速度的药物层,从而使复方成分基本达到同步释放的目的。由于简单划分的难溶性成分(或易溶性成分)中各组分的溶解性能还是有一定的差异,因此这种办法没有真正意义上做到各成分的同步释放。②pH 依赖型梯度释药系统是采用 pH 依赖型包衣材料制备 3 种不同释药特性的制剂(胃溶型、十二指肠溶型和小肠中下部溶型) 3 种 pH 依赖型梯度缓释制剂按比例

混合,服用后可使各种药物或中药中各有效成分在胃肠道不同部位按比例同步释放。但各成分在 3 种 pH 的溶解和溶出性能不同,达到同步释放比较复杂,而且这种设计还存在药物的释放受到制剂体内过程(即胃肠道转运过程)影响的问题。

本研究以化学药复方制剂酚麻美敏片为模型药物,研究多成分的脉冲组合型缓释制剂,考察其体内外的缓释性能和同步释放性能。为了更准确、全面地表征脉冲释药系统及其组合系统的体外释放行为,本研究制备两种释药规律的脉冲释放制剂,第 1 种脉冲释放制剂(时滞 2.0 h, R2) 释药时滞较短,有利于药物开始释放就能达到有效浓度,但是维持时间较短,为了解决后期药物释放量不足的问题,补加了释药时滞较长的第 2 种脉冲释放制剂(时滞 5.5 h, R5.5),再将两者按合适的配比组成组合系统。本研究采用基于 Gauss-Newton 原理非线性最小二乘法模型嵌合通用程序,分别对两种脉冲释放制剂

**[基金项目]** 国家自然科学基金(3080144);“重大新药创制”科技重大专项(2008ZXJ09010-001,2008ZXJ09002-010)。

**[作者简介]** 邹 豪(1975-)男,副教授。E-mail: mrzou@sina.com。

**[通讯作者]** 钟延强。Tel: (021) 81871285, E-mail: yqzhong68@163.com。

的释药速率经时曲线进行模型嵌合,得到描述两种脉冲释放制剂的释药特征的最佳释药速率经时方程,并以此为组合系统释药行为的模型嵌合提供参考;对于两种脉冲释放制剂的配比,选择释药最平稳所对应的配比为最佳配比;对组合系统的释药速率经时过程再一次采用上述程序进行模型嵌合,比较理论值与实测值的接近程度,以此表征组合系统的体外释药行为。

## 1 实验方法

**1.1 表征参数的拟定** 为了更准确、全面地表征两类脉冲释药系统及其组合系统的体外释放行为,拟定了以下表征参数。规定体外药物释放10%所需要的时间称为表观释药时滞,简称释药时滞,由Excel程序“规划求解”嵌合求出理论估算较精准的时滞称为估算时滞(L);药物累积释放10%~75%需要的时间称为释放时间;药物释放最快即释药速率达到最大的时间称为释药峰值。

**1.2 脉冲组合系统设计** 将自制R2和R5.5按不同的剂量配比组合成多单元组合系统,用此两种不同释药行为的制剂共同调节释药系统,以达到表观释药时滞为2h,此后维持较平稳的释药速率至8h。

**1.3 体外释药速率-时间曲线的方程嵌合** 对于组合制剂的速度分析, Li等<sup>[5-7]</sup>采用了释药速率-时间曲线的数学拟合,本研究参考该方法,对脉冲制剂的组合作数学解析。

表征脉冲释放系统的组合释药行为采用释药速率-时间曲线代替常用的累积释药百分数时间曲线,根据相邻两取样点测定的各药物浓度值C,算出该时间间隔内的药物释放百分率 $\Delta 100C / \Delta C_{\infty}$ ,除以该时间间隔 $\Delta t$ ,即得到释药平均速率 $\nu$ ,  
$$\nu = (\Delta 100C / \Delta C_{\infty}) / \Delta t (\% / h)$$

然后对该间隔时间的中点时间t作图,得到释药速率-时间实测曲线。

(1) 一级消长型公式:  $\nu(t) = A [e^{-k_1(t-L)} - e^{-k_2(t-L)}]$

上式中L为释药时滞,  $k_1, k_2$  分别代表曲线上上升段和下降段的速度常数;

(2) 广义零级消长型公式:

$$\nu(t) = A [1 - e^{-k_1(t-L)}] \quad L \leq t \leq (L + T)$$
$$\nu(t) = A [1 - e^{-k_1 T}] \cdot e^{-k_2(t-L-T)} \quad t \geq L + T$$

上式中L为释药时滞, T为零级释药时间,  $k_1$  代表释药速率经时曲线上上升段速率常数,  $k_2$  代表T时间后曲线下下降段速率常数。

## 2 结果

在本研究中,筛选脉冲释放制剂的处方时以主要成分对乙酰氨基酚为指标成分;在同步性研究中以对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱为指标成分。

参照《国家药品标准》新药转正第34册113页“泰诺(复方对乙酰氨基酚片)”的释放度测定法,确定为浆法,转速为100 r/min。具体测定方法:采用中国药典2010版溶出度测定法第1法装置,取脉冲制剂或组合制剂,以蒸馏水900 ml为溶出介质,转篮速度为100 r/min,温度为 $(37 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$ 定时取样5 ml, 0.8  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,并补以同温同体积空白介质,根据标准曲线计算不同时间点的对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱的药物浓度(C),并用下式校正:

$$C = C_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot 5/900$$

**2.1 脉冲释放制剂(R2、R5.5)的速释片芯P0的释放曲线** 片芯采用12%的交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)的速释片芯。将处方量主药与乳糖、微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮等辅料混合后,用5%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液作粘和剂,制成软材,过16目筛制粒,于55  $^\circ\text{C}$ 干燥45 min,过筛整粒,加入1%硬脂酸镁混匀,用直径为6 mm的浅凹冲头压片,即得P0速释片芯。其释放曲线如图1。

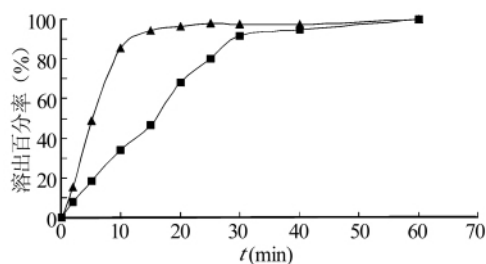


图1 速释片芯的溶出曲线

—■—对乙酰氨基酚; —▲—盐酸伪麻黄碱

速释片芯P0中两种组分对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱的溶出曲线表明:处方中主要成分对乙酰氨基酚的溶出速度较慢( $t_{0-75\%}$ 为23.5 min),盐酸伪麻黄碱的溶出速度较快( $t_{0-75\%}$ 为8.4 min)。

**2.2 脉冲释放制剂R2的释放** 片芯采用12%的PVPP的速释片芯P0,包衣采用HPMC E5,包衣量为240 mg。湿法制粒,过20目筛整粒,压制得速释片芯溶蚀型脉冲释放片R2。脉冲释放制剂R2的释放曲线,见图2。

**2.3 脉冲释放制剂R5.5的释放** 片芯采用12%的PVPP的速释片芯P0,包衣采用HPMC E15,包衣量为300 mg。湿法制粒,过20目筛整粒,压制得速释片芯溶蚀型脉冲释放片R5.5。脉冲释放制剂R5.5的释放曲线,见图3。

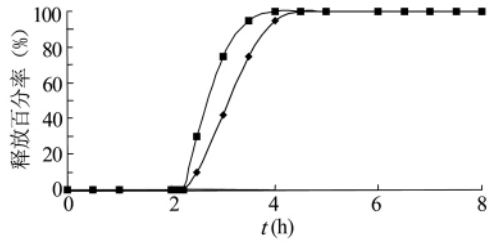


图2 脉冲释放片 R2 的释放曲线  
—◆—对乙酰氨基酚; —■—盐酸伪麻黄碱

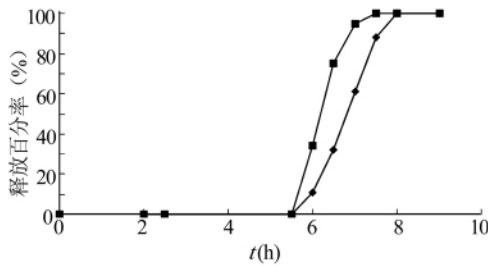


图3 脉冲释放片 R5.5 的释放曲线  
—◆—对乙酰氨基酚; —■—盐酸伪麻黄碱

2.4 两种脉冲释放制剂释药行为的数学表征 两种不同释药规律的脉冲释放制剂 R2、R5.5 释药速率—时间曲线如图 4、5 所示。

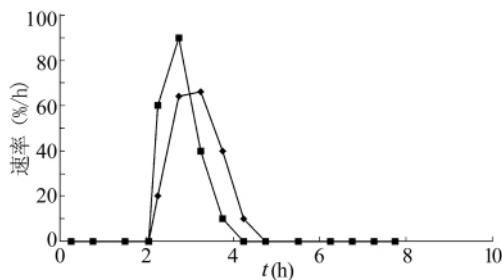


图4 脉冲释放片 R2 释药速率-时间曲线  
—◆—对乙酰氨基酚; —■—盐酸伪麻黄碱

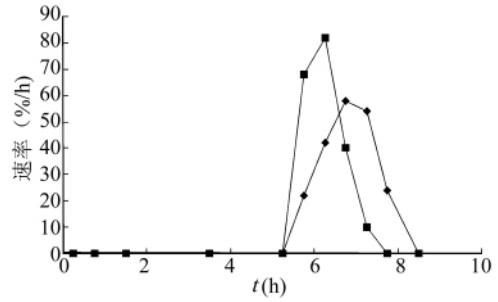


图5 脉冲释放片 R5.5 释药速率-时间曲线  
—◆—对乙酰氨基酚; —■—盐酸伪麻黄碱

对 R2 和 R5.5 释药速率对时间数据按零级和一级嵌合如下:

零级嵌合曲线用数学方程式表示为:

$$v(t) = \begin{cases} 0 & (t < L) \\ A \cdot [1 - e^{-k(t-L)}] & (L \leq t \leq T) \\ A \cdot [1 - e^{-k(t-L)}] \cdot e^{-k_2(t-T)} & (t > T) \end{cases}$$

一级嵌合曲线可用下列数学方程式表示:

$$v(t) = \begin{cases} 0 & (t \leq L) \\ A \cdot [1 - e^{-k_1(t-L)}] \cdot e^{-k_2(t-L)} & (t > L) \end{cases}$$

上式中  $k_1$ 、 $k_2$  为速率常数; L 为释药时滞; T 为零级释药时间。嵌合方程中各参数的值见表 1。

根据最小偏差平方和的原则判断模型嵌合的优劣,如表 1 所示,两种脉冲释放制剂的释药速率用零级方程进行模型嵌合结果均最好,其模拟值与实测值的偏差平方和 SS 均小于一级方程嵌合结果,零级方程嵌合结果较好。

表 1 R2 和 R5.5 释药速率对时间数据按零级和一级嵌合所得参数

制剂	成分	模型	A	K1orK	K2orT	L	SS	适合模型
R2	对乙酰氨基酚	一级	108.5	0.6	2.1	2	946	零级
R2	对乙酰氨基酚	零级	24.0	1.2	2.2	2	257	
R2	盐酸伪麻黄碱	一级	177.9	1.2	2.5	2	133	零级
R2	盐酸伪麻黄碱	零级	3.5	2.4	2.3	2	27	
R5.5	对乙酰氨基酚	一级	89.5	0.8	10.3	5.5	2 670	零级
R5.5	对乙酰氨基酚	零级	0.09	1.6	5.6	5.5	341	
R5.5	盐酸伪麻黄碱	一级	55.2	0.3	2.9	5.5	2 013	零级
R5.5	盐酸伪麻黄碱	零级	2.5	0.8	5.8	5.5	908	

2.5 组合比例的选择 采用模型嵌合通用程序分别对两种脉冲释放制剂的释药速率经时过程进

行方程拟合,得到两种脉冲释放制剂的释药速率方程,然后按照一定的比例对释药速率方程进行

迭加,得到组合系统的释药速率经时理论曲线,选择组合系统释药初始阶段释药速率较稳定的比例初步定为最佳比例。两种脉冲释放制剂分别嵌合得到的最佳模型方程为下面的组合系统的释药行为模型嵌合提供参考。

将 R2 和 R5.5 以一定比例组合,将两种脉冲释放制剂模拟方程迭加后的释药曲线如图 6 所示,相应的释药速率-时间曲线如图 7 所示。

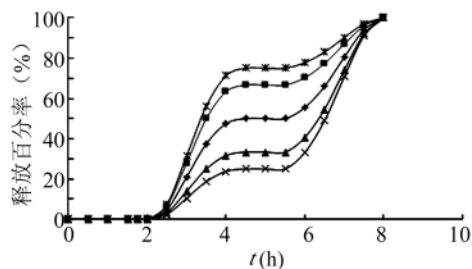


图 6 脉冲释放制剂 R2 和 R5.5 模拟方程迭加后的释药曲线  
—◆—1:1; —■—2:1; —▲—1:2;  
—×—1:3; —\*—3:1。

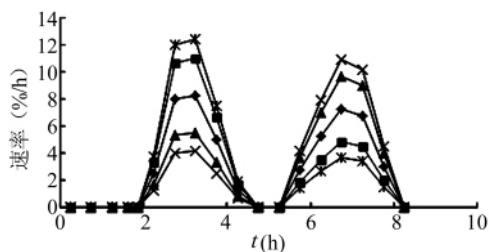


图 7 脉冲释放制剂 R2 和 R5.5 模拟方程迭加后的释药速率-时间曲线  
—◆—1:1; —■—2:1; —▲—1:2;  
—×—1:3; —\*—3:1。

采用累积释放百分数经时过程的零级释药动力学方程拟合 2.5 ~ 8 h 累积释放百分数-时间方程,如表 2 所示  $r$  值为 0.90 ~ 0.96,说明比较符合零级释药方程,而由图 6 中可以看出,释药初始阶段(2.5 ~ 8 h)以两种脉冲释放制剂的配比为 1:1 的组合系统释药较平缓,因此选取 R2 与 R5.5 组合比例为 1:1。

表 2 组合脉冲释放片嵌合得到的最佳模型方程

配比	零级方程	$\gamma$
1:1	$Q = 14.7(t-2) + 6.75$	0.962 9
1:2	$Q = 15.7(t-2) - 6.42$	0.945 0
2:1	$Q = 13.8(t-2) + 19.9$	0.933 3
1:3	$Q = 16.2(t-2) - 13.0$	0.924 3
3:1	$Q = 13.4(t-2) + 26.5$	0.898 2

2.6 组合释放速率时间曲线的数学解析 将两种脉冲释放制剂以 1:1 比例混合后,进行释放度试验得到实测释药速率时间曲线,然后根据两种脉冲释放制剂释药速率经时方程迭加的原理,结合上述两种制剂的最佳嵌合模型为零级方程,构建组合系统的释药速率经时方程,按照最小偏差平方和 SS 原则,采用上述模型嵌合通用程序对组合系统的释药速率-时间数据进行模型嵌和,得到最适模型的释药速率经时方程,并按此方程绘制释药速率经时曲线。

组合后模型嵌合曲线可以用数学方程式表达如下:

$$v(t) = v_1(t) + v_2(t)$$

其中  $v_1(t)$  和  $v_2(t)$  分别为 R2 和 R5.5 用零级方程嵌合得到的方程,都可以用下式表示:

$$v(t) = \begin{cases} 0 & (t < L_1) \\ A_1 \cdot [1 - e^{-k_1(t-L_1)}] & (L_1 \leq t \leq T_1) \\ A_1 \cdot [1 - e^{-k_1(t-L_1)}] \cdot e^{-k_1(t-T_1)} & (t > T_1) \end{cases}$$

$$v(t) = \begin{cases} 0 & (t < L_2) \\ A_2 \cdot [1 - e^{-k_2(t-L_2)}] & (L_2 \leq t \leq T_2) \\ A_2 \cdot [1 - e^{-k_2(t-L_2)}] \cdot e^{-k_2(t-T_2)} & (t > T_2) \end{cases}$$

上式中  $k_1, k_2$  分别为 R2 和 R5.5 释药速率常数;  $L_1, L_2$  分别为两种制剂的释药时滞;  $T_1, T_2$  分别为两种脉冲释放制剂的零级释药时间。组合后速率时间曲线用数学方程表示如下,各参数值如表 3 所示。

$$v(t) = \begin{cases} 0 & (t < L_1) \\ A_1 \cdot [1 - e^{-k_1(t-L_1)}] & (L_1 \leq t \leq T_1) \\ A_1 \cdot [1 - e^{-k_1(t-L_1)}] \cdot e^{-k_1(t-T_1)} & (L_1 \leq t \leq T_1) \\ A_1 \cdot [1 - e^{-k_1(t-L_1)}] \cdot e^{-k_1(t-T_1)} + \\ A_2 \cdot [1 - e^{-k_2(t-L_2)}] & (L_2 \leq t \leq T_2) \\ A_1 \cdot [1 - e^{-k_1(t-L_1)}] \cdot e^{-k_1(t-T_1)} + \\ A_2 \cdot [1 - e^{-k_2(t-L_2)}] \cdot e^{-k_2(t-T_2)} & (t > L_2) \end{cases}$$

其中  $T_2 > L_2 > L_1 > T_1$ 。

将两种脉冲释放制剂按 1:1 组合装入胶囊后进行释放度试验,释放曲线如图 8。其速率时间嵌合模型方程迭加得到拟合曲线,判断模型嵌合情况的最小偏差平方和 SS 为 142.14(对乙酰氨基酚)、234.87(盐酸伪麻黄碱),嵌合效果较好。说明脉冲  
(下转第 107 页)

259.

- [5] Cheng PN ,Chang TT. Entecavir: a potent antiviral with minimal long-term resistance in nucleoside-naive chronic hepatitis B patients[J]. Expert Rev Anti Infect Ther ,2008 ,6 ( 5 ) ,569.
- [6] Lv Z ,Sheng C ,Wang T *et al.* Design ,synthesis ,and antihepatitis B virus activities of novel 2-pyridone derivatives [J]. J Med

Chem ,2009 ,53 ,660.

- [7] Dong H ,Li K ,Zheng C *et al.* Synthesis and antitumor activity of novel 3-( substituted amino )-chromone derivatives [J]. Acta Chim Sin ,2009 ,67( 8 ) ,819.

[收稿日期]2012-04-06

[修回日期]2012-07-07

(上接第 101 页)

释放剂组合系统的释药行为是可以预测的,从而更加有效地表征脉冲释放剂组合系统的释药行为。

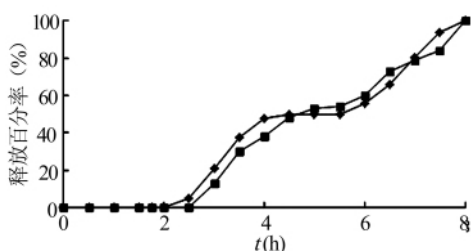


图 8 两种脉冲释放剂按 1 : 1 组合后理论拟合和实际测定的释放曲线  
—◆—理论拟合; —■—实测值

### 3 讨论

本研究采用数学手段对两种脉冲释放剂的释药行为进行解析,得到两种脉冲释放剂的较佳组合比例,然后根据两种制剂释药速率经时方程迭加的原理,构建组合系统的释药速率经时方程,按照最小偏差平方和 SS 原则,采用非线性最小二乘法模型嵌合通用程序,对组合系统进行模型嵌合,得到最适模型的释药速率经时方程,并据方程绘制释药速率经时曲线。结果表明,模型嵌合情况的最小偏差平方和 SS 分别为 142.14(对乙酰氨基酚)、234.87(盐酸伪麻黄碱),嵌合效果较好,说明组合系统的释药行为可以得到较准确的表征,也显示出这类组合系统的释药行为可以用数学手段进行理论预测,对于该类系统的设计具有一定的指导意义。

表 3 脉冲释放剂组合后两种成分速率时间曲线的数学方程参数

参数	$A_1$	$k_1$	$L_1$	$T_1$	$A_2$	$k_2$	$L_2$	$T_2$	SS
对乙酰氨基酚	20.60	0.11	2.00	3.00	72.37	0.01	5.50	8.50	142.14
盐酸伪麻黄碱	20.61	0.13	2.44	3.32	72.67	0.02	5.58	8.70	234.87

采用模型嵌合通用程序分别对两种脉冲释放剂的释药速率经时过程进行方程拟合,得到两种脉冲释放剂的释药方程,然后按照一定的比例对释药方程进行迭加,得到组合系统的释药速率经时理论曲线,选择组合系统释药初始阶段释药速率较稳定的比例初步定为较佳比例。结果表明,以两种脉冲释放剂的配比为 1 : 1 的组合系统释药较平缓,而此时两次脉冲的释放速度比较接近。因此,可以得出以下结论:设计组合型缓释制剂,必须维持释放速度的平稳。

#### 【参考文献】

- [1] 阳长明. 浅谈中药缓释制剂的研究[J]. 中国新药与临床药理 2003 ,14( 4 ) :282.
- [2] 马建民,李宏,王东风. 中药缓释制剂的研究[J]. 中成药,

2003 25( 7 ) :581.

- [3] 薛燕. 中药复方霰弹理论——论中药复方现代化研究方法[J]. 北京: 中国医药出版社,1998.
- [4] 周俊. 中药复方——天然组合化学库与多靶点作用机理[J]. 中成药,1997 ,19( 8 ) :67.
- [5] Bussemer T ,Bodmeier R. Formulation parameters affecting the performance of coated gelatin capsules with pulsatile release profiles[J]. Int J Pharmaceut 2003 ,( 267 ) : 59.
- [6] Bussemer T ,Peppas NA ,Bodmeier R. Evaluation of the swelling ,hydration and rupturing properties of the swelling layer of a rupturable pulsatile drug delivery system[J]. Eur J Pharm Biopharm 2003 ,( 56 ) :261.
- [7] Li YH ,Zhu JB. Modulation of combined-release behaviors from a novel “tablets-in-capsule system” [J]. J Control Release ,2004 ,( 95 ) :120.

[收稿日期]2012-07-05

[修回日期]2012-10-29