

以牡蛎壳粉-CMC 为载体制备阿司匹林胃漂浮片的研究

苗艳丽,洪鹏志,宋文东,王宏波(广东海洋大学,广东 湛江 524088)

摘要 目的:研制具有多微孔吸附特性的牡蛎壳粉和羧甲基纤维素钠(CMC)为复合药物载体的阿司匹林(ASP)胃漂浮片,并考察其体外释药特性和体外漂浮性能。方法:采用紫外分光光度法进行释放度试验。根据累积释药曲线对各组阿司匹林(ASP)胃漂浮片的释药过程分别进行数学模型拟合,从而研究片剂中的牡蛎壳粉与 CMC 的用量对释药过程的影响。结果:处方 II 具有良好的漂浮性能,释药过程最理想,其释药过程符合体外释药特征零级动力学过程,其模拟方程为 $Q = 0.0804T + 0.1462$,相关系数 $r = 0.9987$ 。结论:阿司匹林胃漂浮片达到设计要求。

关键词 牡蛎壳粉;阿司匹林;胃漂浮片;释放度

中图分类号:R944 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2008)04-0264-04

Preparation of aspirin intergastric floating tablet with carrier of oyster shell powder and sodium carboxymethyl cellulose

MIAO Yan-li, HONG Peng-zhi, SONG Wen-dong, WANG Hong-bo (Guangdong Ocean University, Zhanjiang 524088, China)

ABSTRACT Objective: To prepare aspirin floating tablets which used the oyster shell powder and sodium carboxymethyl cellulose (CMC) as compound drug carrier. end investigate its release characteristics and floating property *in vitro*. **Methods:** The drug release was detected *in vitro* by UV spectrometry. According to the cumulative release curve, the mathematical models for the release process of each group of aspirin floating tablets were studied. And how the dosage of the oyster shell powder and sodium carboxymethyl cellulose influenced the release process was investigated. **Results:** The second prescription had satisfactory floating property and ideal release process *in vitro*, and its process accorded with zero-order kinetics process of the medicine characteristic. The simulation equation was $Q = 0.0804t + 0.1462$ with the R (correlation coefficient) = 0.9987. **Conclusion:** Aspirin floating tablets were prepared and the drug release equation and release pattern was established.

KEY WORDS oyster shell powder; aspirin; floating tablets; release

阿司匹林(下称 ASP)是临床常用的解热镇痛药,呈弱酸性,在胃中易吸收。但由于其对黏膜的刺激,消化道反应发生率高达 20% 以上。制成缓释型 ASP 胃漂浮片,可以减少患者的服药次数,减少和避免副反应发生。目前国内外对其缓、控释制剂的研究报道非常多^[1-3]。但是,ASP 胃漂浮片的处方设计中,骨架材料常选择羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、羧甲基纤维素钠(CMC)等^[1-3]。本实验中我们选用了牡蛎壳粉与 CMC 作为复合药物载体,制备阿司匹林胃漂浮片。牡蛎壳含有丰富的钙盐,具有丰富的天然多孔表面。将 3 mm 以上牡蛎壳的物料颗粒粉碎至 10 ~ 25 μm ^[4]以下,使颗粒大小向微细化发展,所以会导致

表面积和孔隙率极大幅度的增加。因此超微粉体具有独特的物理和化学性质^[5-8],如具有良好的溶解性、分散性、吸附性、化学活性等^[9]。

本实验旨在研究自制 ASP 胃漂浮片中的牡蛎壳粉与 CMC 的用量对释药过程的影响,寻求一种合理的 ASP 胃漂浮片的处方。从而利用牡蛎壳富含碳酸钙的特性,使 ASP 在治疗中减少不良反应,同时又能起到补充天然钙的作用,另外,该剂型能使 ASP 在胃内延长滞留时间,增强治疗效果,降低应用时的“突释效应”,为药业生产提供一个新的参考途径。

1 仪器和药品

羧甲基纤维素钠(CMC)(广东汕头市西陇化工厂,黏度 300-800 $\text{mpa} \cdot \text{s}$),甘露醇(汕头市光华化学厂),十八醇(国药集团化学试剂有限公司),阿司匹林(湛江市南国制药厂,含量 99.9%),阿司匹林胃漂浮片(HBS-ASP,500 $\text{mg}/\text{片}$,自制,符合中国药

基金项目:广东省自然科学基金(06029124)。

作者简介:苗艳丽(1978-),女,助教. E-mail:myl9831@163.com.

通讯作者:宋文东. Tel: (0759)2996208, 2339290, E-mail:wendong-song60@163.com.

典 2000 年版规定)。

牡蛎壳(阳江养殖基地)除去牡蛎壳表面的其他生物和同类的依附→加适量洗涤剂于水中浸泡牡蛎壳→数小时后过清水至无泡沫→加 0.6% 的盐酸浸泡并不时搅拌→用水泡到中性→擦洗去表面的杂质→烘箱烘干→粉碎过筛。

TDP 型单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司);ZRS-8G 智能溶出试验仪(天大天发科技有限公司);冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司);UV-2102C 型紫外可见分光光度计(上海尤尼柯仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 牡蛎壳粉中碳酸钙的含量测定 牡蛎壳粉主要化学成分为碳酸钙,呈白色微细粉末,无臭无味,有一定的吸湿性,有较好的流动性和可压性^[9]。牡蛎壳粉中矿物质以钙元素为主,另有钠、钡、铜、铁、镁、锰、镍、锶等多种无机元素。经测定钙含量为(36.8±0.2)%,据此可知,在牡蛎壳粉中,碳酸钙质量分数超过了 90% 以上。

2.2 阿司匹林胃漂浮片的制备(500 mg/片)

2.2.1 处方 采用干法压片制备 5 种不同处方组成的 ASP 胃漂浮片各 20 片,其处方见表 1。

表 1 ASP 胃漂浮片处方组分表(mg/片)

处方	ASP	甘露醇	十八醇	CMC	牡蛎壳粉
I	50	25	50	220	155
II	50	25	50	185	190
III	50	25	50	150	225
IV	50	25	50	115	260
V	50	25	50	80	295

2.2.2 制备方法 称取 1 g ASP 溶于 10 mL 乙醇中;按处方量加入活化后的多微孔牡蛎壳粉,使牡蛎壳粉充分吸附 ASP 溶液;将充分吸附 ASP 的牡蛎壳粉进行冷冻干燥,除尽乙醇,即得 ASP 固体分散体;按处方量分别加入 CMC、甘露醇、十八醇(用研钵研细),充分混合;使用干法压片,即得。本制品硬度为 5~7 kg。

2.3 吸收波长的确定 称取阿司匹林对照品、阿司匹林胃漂浮片,分别用人工胃液溶解,用微孔滤膜滤过取样,加入 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液,在沸水浴中煮沸 5 min 促使其水解,冷却后用 0.25 mol/L 硫酸溶液中和使其呈酸性,再分别经紫外光谱扫描^[10]。两者均在 303 nm 有最大吸收,说明片剂辅料对吸收峰没有影响。

2.4 体外释放度试验

2.4.1 对照溶液的配制 精密称取 105 °C 干燥至恒重的 ASP 对照品 40 mg,置 100 mL 量瓶中,用人工胃液为溶媒,加热使溶解,冷却后用人胃液稀释至刻度。

2.4.2 标准曲线的制备 精密吸取对照品溶液 0、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL,分别置于 100 mL 量瓶中,各加入 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液 4 mL,于水浴中煮沸 5 min 使其水解,冷却后各加入 0.25 mol/L 硫酸溶液 4 mL,补加人工胃液至刻度,摇匀,在 303 nm 处测定吸收度。将吸光度 A 对浓度 C 进行线性回归,得回归方程: $A = 0.018\ 686C + 0.001\ 476$, $r = 0.998\ 9$,表明吸收度与浓度(0~20 μg/mL)呈线性关系。其中 A 为吸光度,C 为 ASP 的浓度,单位为 μg/mL,r 为相关系数。由回归方程得 ASP 含量测定标准曲线为: $C = 53.516A - 0.079$ 。

2.4.3 回收率实验 精密称取 105 °C 干燥至恒重的 ASP,按比例加入各辅料,配制成浓度分别为完全溶出时的 50%、80%、100% 的溶液,依 2.4.2 项方法测定其含量。以其吸光度代入标准曲线计算浓度,以测得量对加入量计算回收率。阿司匹林平均回收率(95.70±0.18)%。

2.4.4 释放度测定 分别取各组 ASP 胃漂浮片 6 片于溶出仪中,以 900 mL 人工胃液为溶剂,在温度为 37.5 °C、转速为 100 r/min 的条件下,分别在 1、2、4、6、8 h 精密吸取释放液 10 mL 后,立即经微孔滤膜滤过,自取样至滤过应在 30 s 内完成,并即时在操作容器中补充 37 °C 的上述溶液 10 mL,分别精密量取滤液 5 mL 置于 10 mL 量瓶中,各加入 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液 2 mL,于水浴中煮沸 5 min 使其水解,冷却后加入 0.25 mol/L 硫酸溶液 2 mL,补加人工胃液至刻度,摇匀,在 303 nm 处测定吸收度^[11]。用回归方程求得相应浓度,计算各组 ASP 胃漂浮片的体外累积释放率(%),结果见表 2。由表 2 中数据可见,5 种处方都具有较好的缓释特征,与国内同类产品相比,释放行为非常相似^[1,10]。

表 2 ASP 胃漂浮片 5 种处方的累积释放率(%)

时间(h)	处方 I	处方 II	处方 III	处方 IV	处方 V
1	0.202 3	0.216 8	0.219 7	0.218 7	0.222 3
2	0.291 0	0.311 7	0.458 6	0.455 6	0.470 1
4	0.469 5	0.483 9	0.595 0	0.695 2	0.826 2
6	0.581 9	0.615 3	0.750 9	0.926 9	0.979 1
8	0.746 0	0.790 6	0.929 0	0.978 1	0.981 3

注:表中各处方的累积释放率均为 6 片漂浮片的平均值

2.4.5 牡蛎壳粉与 CMC 的用量对药物释放的影响 根据表 2 将各处方的累积释放率(%)对释放时

间作图,得 ASP 胃漂浮片体外累积释药曲线,结果见图 1。由图 1 可观察到,5 种处方都具有较好的缓释特征,而且在整个释药过程中的累积释放率随着牡蛎壳粉量的增加而呈增大趋势。处方Ⅲ、处方Ⅳ和处方Ⅴ从 1 h 到 2 h 之间释药速度快,在 2 h 时累积释放率都接近 45%,说明当牡蛎壳粉与 CMC 的量的比例在大于 1:1 时片剂产生明显的“突释效应”,可能是由于牡蛎壳粉的量较多,产生大量的气泡使药片内部的 ASP 向外释放。处方Ⅱ在 2 h 时累积释放率约为 30%,8 h 累积释放率为接近 80%,达到预定的要求,具有良好的缓释效果。即当牡蛎壳粉与 CMC 的量的比例大约是 11:1 的处方缓释效果最好。

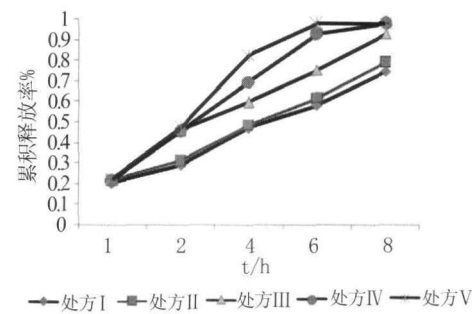


图 1 不同处方的累积释药曲线

2.5 释放机制的研究 根据图 1 的不同处方的累积释药曲线对各组 ASP 胃漂浮片的释药过程进行零级方程、一级方程和 Higuchi 方程模拟。其结果如下:

表 3 ASP 胃漂浮片不同处方的三种体外释药度 (Q) 拟合方程

处方编号	零级方程		一级方程		Higuchi 方程	
处方 I	$Q=0.0762t+0.1379$	$r=0.9973$	$\lg Q=0.078t-0.7119$	$r=0.9741$	$Q=0.2928t^{1/2}-0.1095$	$r=0.9948$
处方 II	$Q=0.0804t+0.1462$	$r=0.9987$	$\lg Q=0.0773t-0.6842$	$r=0.9783$	$Q=0.3078t^{1/2}-0.113$	$r=0.9936$
处方 III	$Q=0.093t+0.2$	$r=0.9804$	$\lg Q=0.0778t-0.6023$	$r=0.9186$	$Q=0.3619t^{1/2}-0.1108$	$r=0.9907$
处方 IV	$Q=0.108t+0.2011$	$r=0.9663$	$\lg Q=0.0853t-0.5989$	$r=0.9085$	$Q=0.4262t^{1/2}-0.1712$	$r=0.9900$
处方 V	$Q=0.1092t+0.2373$	$r=0.9280$	$\lg Q=0.0848t-0.5722$	$r=0.8758$	$Q=0.4382t^{1/2}-0.1537$	$r=0.9675$

由表 3 可知处方 I 和处方 II 零级方程的相关系数最大,说明处方 I 和处方 II 的释药行为最符合零级释药过程。处方 III、处方 IV 和处方 V 的 Higuchi 方程的相关系数最大,说明处方 III、处方 IV 和处方 V 的释药行为最符合 Higuchi 模型。

2.6 漂浮能力的观察^[12] 将各组 ASP 胃漂浮片 6 片放入盛有 500mL 温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 的人工胃液中,观察其浮起所需时间和漂浮时间。所有片剂均能在 15 min 内漂浮于液面上,片剂表面形成一层凝胶屏障,这是由于 CMC 的溶胀作用引起的,同时有气泡产生,说明牡蛎壳粉在自制 ASP 胃漂浮片中起到了产气剂作用,并保持漂浮于液面上。随着亲水胶体物质 CMC 的溶胀,体积逐渐增大。处方 V 于 5 h 后完全崩解,处方 IV 于 6 h 后有部分分裂,并于 8 h 后完全崩解,处方 III 于 8 h 后有部分分裂,处方 I 与处方 II 在整个释放过程保持完整性。

3 讨论

本实验制备的 ASP 胃漂浮片中,处方 I 与处方 II 具有胃漂浮片接触胃液后于体温下在表面水化形成凝胶屏障膜并膨胀保持原有片剂形状的特点,说明其漂浮性能良好。其漂浮性能受两个方面的影响:一是牡蛎壳粉与 HCl 反应生成 CO_2 气体;二是 CMC 的膨胀。CMC 具有较强的膨胀作用,保证漂浮制剂的漂浮力具有一定意义。另外,片剂中的牡蛎

壳粉具有产气剂作用,遇到酸性的胃液后能产生气体 CO_2 ,使片剂进一步膨胀,密度减小,可进一步改善其漂浮性能。

制备 ASP 胃漂浮片时,使用过量的牡蛎壳粉进行压片时黏度不够无法成片,加入适量的 CMC 与甘露醇可使其顺利压片。本品由颗粒和粉料混合后压片制成,其制备工艺简单,成本低廉,适合我国国情,近年来,已成为人们研究的热点。

由于 CMC 与牡蛎壳粉价格都比较便宜,将其作为药物载体可减少资金的投入;牡蛎壳中含有的碳酸钙能使 ASP 在治疗疾病时减少不良反应,同时又起到补充天然钙的作用;将 ASP 制成胃漂浮片可延长药物的释放时间,从而维持一定的血药水平、延长药效、减少服药次数、降低毒副作用、改善药物吸收,利于提高生物利用度,这对开发药物新剂型具有重大意义,为药业生产提供一个新的参考途径。

参考文献:

- [1] 袁今才,张占达,朱时潮,等.阿司匹林胃漂浮片的实验研究[J].中国药学杂志,1992,27(8):479.
- [2] 张军,邓树海.双嘧达莫阿司匹林胃内漂浮片的研究[J].中国医药工业杂志,2005,36(11):682.
- [3] 周莉,平其能,杨霖.阿司匹林与双嘧达莫双层片的研制及体外释药[J].中国药学杂志,2003,38(6):434.
- [4] 董晓伟,姜国良,李立德,等.牡蛎综合利用的研究进展[J].海洋科学,2004,28(4):62.

(下转第 301 页)

断时,能够快速搭建高效便捷的专用无线通讯网络。
 ③加快后勤保障的现代化建设,特别是加强空运装备和能力,确保地面交通中断时物资保障不受影响。
 ④完善应急药材保障方案和制度,适时、适地、适度地改变物流管理办法,允许急事急办,减少中间环节,提高审批效率和保障时效性,尽快将药材保障到一线。

3.2 影响药材保障效能的因素 救灾工作展开后,总部和军区都加大了药材筹措力度,当一批批物资不断地、集中地到达集散地后,很难以最短的时间进行发放,一些具体困难降低了药材保障效能。造成这种状况的原因,一是救治任务扩大,既有部队人员、又有灾民,用药对象复杂,给计划发放带来困难;二是救治范围扩展,由于受到道路的限制,伤病员未能及时后送,超出自身收治范围,出现品种短缺;三是缺少抗震救灾的药材标准,现有的战备药材基本标准在品种和数量上不能涵盖抗震救灾伤病救治的需要。有些单位申请和采购药材盲目性较大,有的药材需求计划超常,不符合发病规律;四是药材筹措与实际需求因任务转换太快不能同步,造成部分常用药材在短时间内难以满足需求。

对策:①开展突发事件应急药材需求的调查研究,尽快编制应急药材品种目录、使用指南和供应标准。②应用模块化原理和方法,根据应急救治的最小救治功能确定药材模块,再按照部队和卫勤机构的救治任务和范围确定模块组合,试行模块化药材保障。③建立突发事件应急药材保障的战备机制。平时,加大针对应急形态下药材保障研究,制订各类基数或模块药材标准,各类基数或模块再细分成单元,加大单元药材地方代储力度,在实际运用中与单品种供应相结合,实现药材标准化、基数化、单元化供应,提高应对突发事件和战时药材保障效能。

3.3 影响药材保障精度的因素

3.3.1 药材需求变化 随着救灾形势变化和任务

中心转移,各阶段药材需求具有比较鲜明特点和规律。0~7 d 以急救药材为主,主要包括止血、包扎、抗休克、麻醉镇痛、担架等药材;7~30 d 是防疫关键时期,主要需求包括环境消毒、杀虫、灭鼠、防疫器械等;展开救灾 5 d 以后部队常用药材需求增加,主要包括局部创伤、感冒、腹泻、中暑、皮炎等防治药品。

3.3.2 任务重点区分 按照抗震救灾卫勤力量部署,卫勤机构主要分为三类:一是隶属部队的卫勤分队,实施伴随卫勤保障;二是抽组的卫勤机构,配属部队实施伴随医疗和防疫保障,其保障重点对象是部队官兵;三是抽组的卫勤机构,支援地方实施医疗和防疫救助,其保障重点对象是地方伤病员。卫勤机构在职能作用上各有侧重,对药材需求亦有差别。

3.3.3 网络信息技术 近年来,军队在药材保障信息系统建设上给予了高度重视,各级都建立了保障信息平台,但在顶层设计和总体框架不完善的前提下,保障机构之间信息共享和网络建设尚处于初级阶段,此次抗震救灾中只能采取传统方式进行信息传输和交换,效率低、易出错、难统计。

对策:①要实施药材精确保障离不开信息收集、交换、传输,掌握需求变化规律。需要统一配发远程指挥装备和软件系统,自上而下建立全新的信息网络,采取统一的技术平台、信息编码和数据库,不受地理环境限制,不受线路铺设局限,真正实现野战条件下数字化药材保障,达到迅速联网、实时进行数据交换的“通、统、同”目标,免除各级在数据统计汇总上重复耗费大量时间和精力。②掌握伤病变化规律,科学测算药材需求,在防止保障不足的同时,防止大量药材因任务和需求变化导致过度保障或浪费。④要区分各类卫勤机构任务重点,明确伴随保障卫勤机构与部队自带卫勤机构的指挥关系和责任区分,实行药材保障责任制,防止交叉请领、交叉供应影响保障精确性。

收稿日期:2008-07-04

(上接第 266 页)

[5] 张立德. 超微粉碎制备与应用技术[M]. 北京:中国石化出版社,2001:23~77.
 [6] 郑水林. 超细粉碎原理、工艺设备及应用[M]. 北京:中国建材工业出版社,1993:142~292.
 [7] 陆厚根. 粉体工程导论[M]. 上海:同济大学出版社,1992:43~78.
 [8] 郑水林. 粉体表面改性[M]. 北京:中国建材工业出版社,1995:9~18.

[9] Young BD, Bryson AW, Van vliet BM. An evaluation of the technique of polygonal harmonics for the characterization of particle shape [J]. Powder Technol, 1990, (63):15.
 [10] 张晓明. 阿司匹林胃漂浮片释放度试验[J]. 西北药学杂志, 2000, 15(2):66.
 [11] 中国药典 1995 年版. 二部[S]. 1995: 68.
 [12] 朱盛山. 药物新剂型[M]. 北京:化学工业出版社,2003:238~245.

收稿日期:2007-09-11