

## 短篇报道 ·

## 释放介质 pH 值对口腔粘膜生物粘附药膜体外释药的影响

凌均荣 黄若君 唐志英

药物治疗是控制口腔粘膜病的主要手段。漱口水、软膏、凝胶等制剂是局部治疗口腔粘膜病的常见剂型。这些制剂在治疗开始时就释放药物,然后浓度迅速下降至治疗水平以下,不能长时间保持局部有效治疗浓度。本研究旨在了解和评价不同基质材料和介质 pH 值对药物体外释放百分率和药物动力学的影 响,以便合理预测药物的体内释放,为进一步研究开发生物粘附药膜提供实验依据。

## 1 材料和方法

## 1.1 生物粘附药膜的制备

将聚羧乙烯(carbopol,CP)和羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium,SCMC)分别以 1:3、1:2、1:1、2:1、3:1 混和,加入地塞米松磷酸钠 0.14 g,制得药膜 C1、C2、C3、C4、C5。将纤维蛋白(fibrin,Fb)分别以 8.00 mg/ml 和 10.00 mg/ml 的浓度与 0.14 g 地塞米松磷酸钠混和,制得药膜 Fb1 和 Fb2。

## 1.2 标准曲线的制备

配置浓度为 0.25 mg/ml 的地塞米松磷酸钠标准贮备液,吸取该液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.5 ml 于 25 ml 的容量瓶中,以释放度试验中相应的释放介质稀释至刻度,即得不同浓度的标准溶液。在波长 242 nm 处测定吸光度 A,制定标准曲线。

## 1.3 药膜体外释放度的测定

取 7 种样品膜各 6 张置于玻板上,用 40 目的网筛包裹药膜和玻板,药膜面朝上,将玻板水平置于容器底部(图 1)。以 pH 值为 5.5、6.5、7.5、8.3 的磷酸缓冲液 500 ml 为释放介质,37.5 ± 0.5 °C,搅拌浆转速为 50 r/min 的条件下,15 min、30 min、45 min、1.0 h、1.5 h、2.0 h、3.0 h、4.0 h 时取样 5 ml,过滤,并及时在容器中补充释放介质 5 ml。取滤液,在波长 242 nm 处测定吸光度 A,代入标准曲线方程,计算出每张药膜在不同时间的累积释放百分率  $F(t)$ <sup>1</sup>。

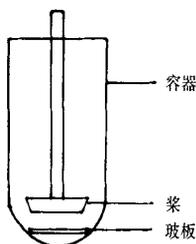


图 1 药膜体外释放度测定装置示意图

Fig 1 The measure equipment of releasing degree of tablets in vitro

作者单位:510055 中山大学光华口腔医学院附属口腔医院口腔科

## 1.4 统计学处理

对不同基质材料药膜在不同 pH 值释放介质中的累积释放百分率进行双因素方差分析。

## 2 结 果

## 2.1 线性浓度范围

以吸光度 A 对地塞米松磷酸钠浓度 C 作线性回归,得标准线性方程。可见不同 pH 值条件下,地塞米松磷酸钠在 2~15 μg/ml 浓度范围内有良好的线性关系。

## 2.2 药膜体外释放度测定

7 种药膜在不同 pH 值介质中的药物释放存在差异。pH 值 6.5 时,C1、C3、C4、C5 和 Fb2 药膜 30 min 的累积释药为 51.3%~71.5%,pH 值 6.5 时,所有药膜 4.0 h 累积释药为 80.8%~99.0%。pH 值 5.5 时,C1、C2、C3、C4、C5、Fb1 和 Fb2 药膜的 4.0 h 累积释放百分率分别为 51.4%、70.0%、87.2%、92.3%、90.1%、72.4% 和 85.7%;pH 值 6.5 时,分别为 99.0%、87.3%、93.7%、83.2%、83.1%、80.8% 和 95.3%;pH 值 7.5 时,分别为 76.3%、79.5%、83.0%、80.8%、72.2%、80.0% 和 82.9%;而 pH 值 8.3 时,则分别为 91.7%、74.6%、84.0%、99.3%、86.6%、73.4% 和 94.6%。

双因素方差分析结果表明,基质材料、介质 pH 值及二者的交互作用对药膜释放累积百分率均有影响,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。其中 4 h 时不同基质和 pH 值条件下释放度测定结果的方差分析见表 1。

## 2.3 释放模型拟合

根据零级动力学  $F(t) = C + Kt$ ,一级动力学  $F(t) = 1 - C \cdot e^{-Kt}$ ,Higuchi 方程  $F(t) = C + Kt^{1/2}$ ,将累积释放百分率  $F(t)$  对时间  $t$  进行释放模型拟合 (fit of release model),结果以 Higuchi 方程的拟合度最大。

表 1 不同基质和 pH 值条件下 4.0 h 累积释放度测定结果方差分析

Tab 1 Analysis of variance of the cumulative release percent of the drug films made from different matrix material and in different pH mediums at 4.0 h

项目	DF	SS	MS	F 值	P 值
基质材料	6	3205.6	534.262	37.90	<0.01
介质 pH	3	2941.9	980.644	69.56	<0.01
交互作用	18	10208.0	567.126	40.23	<0.01
误差	140	1973.7	14.098		
总合	167	18330.0			

### 3 讨论

#### 3.1 体外释放度测定

测定制剂体外释放度时一般采用时间和溶出百分率两个变量。因进食影响药膜固位,且两餐间隔一般约4.0h,故本实验将时间总量设计为4.0h。由于口腔pH值是可变的,唾液pH值波动于5.6~7.6,平均约6.8,因此测定药膜体外释放度时还应考虑释放介质pH值的影响,故本实验加入这一变量。将不同时间测定点所得数据进行累积释放百分率和pH值的双因素方差分析,可以更清楚显示不同基质材料和pH值对药物释放的影响。

#### 3.2 时间因素对药膜体外释药的影响

本实验结果表明,合成的大部分药膜在pH值6.5条件下开始30min释药大于50%,而pH值6.5条件下所有药膜的4.0h累积释药大于80%。这些药膜的释药方式先快后慢,地塞米松磷酸钠在短时间释药即达到高的治疗浓度,而后缓慢释放以维持治疗浓度,符合口腔粘膜粘附用药的要求。

#### 3.3 基质成分和pH值对药膜体外释药的影响

研究<sup>2,3</sup>证实CP、SCMC和Fb对药物有缓释和控释作用。本实验中,pH值6.5时C1、C2、C3、Fb1和Fb2药膜中地塞米松磷酸钠的4.0h累积释放百分率达到最大,而C4、C5较低,因C4、C5中CP含量较高,提示CP使药膜具有更好的缓释作用。随着pH值的增高或降低,不同药膜的累积释放百分率及释放速度逐渐增加。pH值7.5时,C3、C4、C5、Fb1和Fb2药膜的地塞米松磷酸钠4.0h累积释放百分率达到最低,而pH值5.5时,C1和C2药膜的4.0h累积释放百分率达到最低。说明基质材料的种类和释放介质pH值都是影响药膜体外释药的重要因素。

#### 3.4 体外释药机理和模型拟合

本实验药膜为药物扩散缓释体系中的基质型体系。释药表现为先快后慢,药膜遇水后表面药物很快溶解,同时CP、SCMC和Fb遇水膨胀,药膜与水交界处形成一道稠厚的凝胶屏障控制地塞米松磷酸钠的释放,随着凝胶层的逐渐增厚药物释放也逐渐减慢,说明药膜可以缓慢释药以维持治疗浓度,

CP、SCMC和Fb对药物有缓慢释放作用<sup>4-6</sup>。释放介质的pH值影响基质材料形成凝胶的厚度和粘度,最终影响药物的扩散途径和扩散度。文献<sup>7,8</sup>提示基质型制剂的释药机理为单位面积释药量与时间的平方根呈线性关系, $F(t) = C + K t^{1/2}$ (其中C和K为常数),即Higuchi模式。本实验拟合结果以Higuchi方程为优,与其它研究报道的结果一致。生物粘附药膜的研制提示其可作为一种新型制剂用于口腔粘膜病的治疗。

### 参考文献

- 1 陆彬主编. 药物新剂型与新技术. 北京:人民卫生出版社,1998:406-409
- 2 Perez-Marcos B, Ford JJ, Armatrong DJ, et al. Influence of pH on the release of propranololhydrochloride from matrices containing hydroxypropylme-thlceelluose K4M and caropol 974. J Pharm Sci, 1996,85(3):330-334
- 3 Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, et al. Development of a novel controlled-release system for gastric retention. Pharm Res, 1997,14(6):815-819
- 4 Kohri N, Naasani I, Iseki K, et al. Improving the oral bioavailability of sulphide by a gastric-retained form in rabbits. J Pharm Pharmacol, 1996,48(4):371-374
- 5 Ali J, Khar RK, Ahuja A. Formulation and characterization of abucoadhesive erodible table for the treatment of oral lesions. Pharmazine, 1998,53(5):329-334
- 6 Wong CF, Yuen KH, Peh KK. Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches. Int J Pharm, 1999,178(1):11-15
- 7 Boza A, Caraballo I, Alvarea-Fuentes J, et al. Evaluation of Eudragit RS-PO and Ethocel 100 matrices for the controlled release of lobenzartol disodium. Drug Dev Ind Pharm, 1999,25(2):229-233
- 8 Ocak F, Agabeyoglu I. Development of membrane-controlled transdermal therapeutic system containing isosorbide dinitrate. Int J Pharm, 1999,180(2):177-183

(2001-09-24 收稿,2002-12-05 修回)

(本文编辑 邹玲莹)

## 心理治疗对灼口综合征心因性躯体症状的临床疗效观察

李幼华 杨生刚 李乐乐 胡珍玉

灼口综合征(burning month syndrome,BMS)的心理学因素已经明确,研究<sup>1</sup>证明了二者的相关性。心理障碍引起的神和躯体症状常表现为某个器官功能障碍或感觉异常为主的全身性的功能性紊乱症。本研究对精神性BMS患者进行精

神类药物为主的心理治疗,观察口腔和躯体症状的变化情况。现报道如下。

### 1 材料和方法

#### 1.1 观察对象

选择宁波市第二医院口腔心理门诊临床资料完整,于2000年12月以前连续治疗结束的精神性BMS患者共55例,

作者单位:315010 宁波市第二医院口腔科(李幼华,杨生刚,李乐乐),宁波市心理医学研究所(胡珍玉)