

## 几种亲水凝胶骨架材料相关性质的比较

聂淑芳<sup>1,2\*</sup>, 刘 辉<sup>3</sup>, 刘艳丽<sup>2</sup>, 潘卫三<sup>2</sup>

- (1. 武汉生物工程学院制药工程系, 湖北 武汉 430415; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016;  
3. 广州军区武汉陆军总院药剂科, 湖北 武汉 430070)

**摘要:** 以茶碱为模型药物, 采用直接压片法制备亲水凝胶骨架片, 从骨架片吸水性、膨胀性、溶蚀性及凝胶强度 4 个方面, 全面比较了几种亲水凝胶骨架材料羟丙甲纤维素 (hydroxypropylmethylcellulose, HPMC)、聚氧化乙烯 (polyethylene oxide, PEO)、海藻酸钠 [sodium alginate、低黏度 NaAlg (L)、高黏度 NaAlg (H)] 和黄原胶 (xanthan gum, XG) 辅料性质和释药机制的差异。结果表明, 吸水速率常数  $XG \gg NaAlg (H) > PEO > NaAlg (L) \gg HPMC$ ; 膨胀指数为  $XG \gg PEO \gg HPMC \gg NaAlg$ ; 溶蚀速率  $NaAlg (L) > NaAlg (H) \gg PEO80 > PEO200 > PEO300 > XG \approx PEO400 \approx K4M > K15M > PEO600 \approx K100M$ ; 凝胶层强度  $PEO > HPMC > XG \gg NaAlg$ 。对于 PEO 和 HPMC 骨架片, 随着聚合物分子量增加, 药物逐渐从以溶蚀机制为主的释放转移为以扩散机制为主的释放; 对于 NaAlg 骨架片, 药物主要以溶蚀机制释放; 对于 XG 骨架片, 药物主要以非 Fick 扩散机制释放。通过比较不同高分子材料之间的性能差异有助于合理设计和预测骨架系统中药物的释放速度, 使其最终达到临床需要的体外释药行为。

**关键词:** 聚氧化乙烯; 海藻酸钠; 黄原胶; 羟丙甲纤维素; 骨架片

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 03-0338-06

## Comparison of the characteristics of several polymer materials used in hydrophilic matrix tablets

NIE Shu-fang<sup>1,2\*</sup>, LIU Hui<sup>3</sup>, LIU Yan-li<sup>2</sup>, PAN Wei-san<sup>2</sup>

- (1. Department of Pharmaceutical Engineering, Wuhan Bioengineering Institute, Wuhan 430415 China;  
2. Department of Pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;  
3. Department of Pharmacy, Army General Hospital of Guangzhou Military Region, Wuhan 430070, China)

**Abstract:** Pure and drug hydrophilic matrix tablets were prepared by direct compression method with theophylline as a model drug. The characteristics of four hydrophilic matrix polymers, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyethylene oxide (PEO), sodium alginate (NaAlg) and xanthan gum (XG), were compared by investigating the water absorption, swelling, erosion and gel layer strength. The sequence of water absorption rate was  $XG \gg NaAlg (H) > PEO > NaAlg (L) \gg HPMC$ ; The sequence of swelling index was  $XG \gg PEO \gg HPMC \gg NaAlg$ ; The sequence of erosion rate was  $NaAlg (L) > NaAlg (H) \gg PEO80 > PEO200 > PEO300 > XG \approx PEO400 \approx K4M > K15M > PEO600 \approx K100M$ ; The sequence of the gel layer strength was  $PEO > HPMC > XG \gg NaAlg$ . For the PEO and HPMC matrix tablets, with the polymer molecular weight increased, the drug release mechanism was gradually transferred from mainly depending on the erosion to the diffusion; for SAL matrix tablets, the drug release mainly depends on erosion mechanism; and for XG matrix tablets, the drug release mainly depends on non-Fick diffusion mechanism. Comparison of the performance difference between the polymer materials will contribute to rational design and prediction of drug release behaviors from matrix

tables and ultimately to achieve clinical needs.

**Key words:** polyethylene oxide; sodium alginate; xanthan gum; hydroxypropylmethylcellulose; matrix tablet

随着高分子材料学的发展, 可供药用的新聚合物不断增加, 其中亲水性聚合物应用最广, 该类聚合物在水或消化液中能够膨胀, 其特定的结构能保留水分并形成膨胀性水凝胶屏障而控制药物的释放。

聚氧化乙烯 (polyethylene oxide, PEO) 为白色易流动的高聚物, 其结构为  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ , 是环氧乙烷经多相催化开环聚合而成的一种水溶性高分子均聚物, 已被美国药典收载, 目前广泛应用于双层渗透泵、凝胶骨架片以及生物粘附制剂等各类药物传递系统的开发与研究中<sup>[1, 2]</sup>。国内有 10~600 万的聚氧化乙烯树脂, 主要用于造纸等工业用途, 尚无相关药用标准, 也无药用规格的产品, 且关于聚氧化乙烯相关理化性质及其作为缓释制剂的研究还鲜见报道<sup>[3]</sup>。

海藻酸钠 (sodium alginate, NaAlg) 是天然亲水性聚糖 (海藻酸) 的钠盐, 主要由  $\beta$ -D-甘露糖醛酸和  $\alpha$ -L-葡萄糖醛酸的钠盐两种单元结构组成, 常用为食品添加剂和药用辅料, 已被美国药典和欧洲药典收载。它除了作为片剂黏合剂和崩解剂外, 目前作为亲水凝胶骨架材料逐渐被人们接受。国外对海藻酸钠在药剂领域中的应用研究比较活跃<sup>[4-6]</sup>, 近年来我国科研人员也对其进行了开发和利用, 但其作为缓释制剂的报道尚不多见<sup>[7]</sup>。

黄原胶 (xanthan gum, XG) 又名汉生胶、苦蕒胶, 为白色或米黄色微具甜橙嗅的粉末, 是由黄单孢菌属微生物对糖发酵作用后提炼而成的一种生物高分子多聚糖, 它具有纤维素的主链和低聚糖的侧链, 相对分子质量在  $2 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ , 具有良好的黏度和流变学特性, 无毒、无药理作用, 1969 年被 FDA 首先批准用于食品和药品。在药剂学领域, 目前主要应用于液体和半固体制剂中起增稠、助悬、乳化和稳定作用<sup>[8]</sup>。国外已有许多学者对黄原胶在缓释固体制剂中的应用进行了积极研究<sup>[9-12]</sup>, 而国内在这方面的应用研究尚不多见<sup>[13-15]</sup>。

目前有关药物制剂的研究多见处方设计、工艺生产和生物利用度方面的技术报道, 很少涉及新高分子辅料基础理论的研究, 因此很难用科学的方法指导药物剂型的设计。众所周知, 药物从亲水凝胶骨架片中的释放速度主要受两种因素控制: 骨架片的溶蚀速度和药物从凝胶层的扩散速度<sup>[16, 17]</sup>。本文从高

分子本身的膨胀性、吸水性和溶蚀性和凝胶层强度方面 (前三者与骨架片溶蚀速度有关, 后者与药物扩散速度有关), 对影响这两种因素的骨架材料性质进行考察, 探讨了几种高分子辅料 (聚氧化乙烯 PEO, 海藻酸钠 NaAlg 和黄原胶 XG) 应用于亲水凝胶骨架片时与羟丙甲纤维素 (HPMC) 之间的差异以及主要的释药机制, 为进一步丰富国内缓释材料品种, 加快国内合理应用这些优良辅料提供理论依据和药剂学资料。

## 材料与amp;方法

**材料与仪器** 羟丙甲纤维素 (HPMC K4M、K15M 和 K100M, 上海卡乐康辅料有限公司); 聚氧化乙烯 (PEO80、PEO200、PEO300、PEO400 和 PEO600, 相对分子质量在  $80 \times 10^4 \sim 600 \times 10^4$ , 上海联胜化工产品有限公司, 上海, 中国); 海藻酸钠 (NaAlg, 美国 ISP 公司提供), KELTONE HVCR [高黏度 NaAlg(H)]; KELTONE LVCR [低黏度 NaAlg(L)]; 黄原胶 (医药级, 山东阜丰发酵有限公司); 茶碱 (天津河北制药厂); 其余试剂均为分析纯试剂。UV-9100 紫外可见分光光度计 (北京瑞利分析仪器公司); ZRS-8G 智能溶出实验仪 (天津大学无线电厂); TDP 单冲式压片机 (上海第一制药机械厂)。

**高分子素片及载药片的制备** 将干燥的茶碱原料和高分子材料过 80 目筛, 由于本实验中所用的高分子材料均具有良好的可压性、流动性, 因而采用直接压片法制备了片重为  $(200 \pm 2)$  mg 的纯高分子素片和含药 7.5% 的载药片 (分别加入 1% 硬脂酸镁)。采用 8 mm 平冲压制成硬度为 6~7 kg、厚度约为 4 mm 的平片, 其中载药片采用等量递加原则与辅料进行混合, 以保证含药量的均一性。

**骨架片吸水性、膨胀性和溶蚀性的测定** 采用《中华人民共和国药典》(2010 年版) 二部附录规定的第二法 (浆法) 进行实验, 溶出介质为蒸馏水 500 mL, 转速为  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 温度为  $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ 。将干燥的纯高分子素片称重, 记录初始重量 ( $\text{Weight}_{\text{initial}}$ )。为防止实验过程中片剂粘壁或漂浮, 将素片放置在已知重量的沉降篮中, 然后投入介质, 定时将样品取出, 用滤纸吸干沉降篮表面多余的溶液, 称重, 减去

沉降篮重量 ( $Weight_{wet}$ ), 将称重后的湿片置于  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  的烘箱中干燥  $24\text{ h}$ , 降至室温后, 放入真空干燥器直至恒重, 称量, 减去沉降篮重量 ( $Weight_{remaining}$ ), 重复实验 3 次。

**载药片中药物释放度的测定** 将制备的茶碱骨架片分别按溶出装置和条件进行释放度实验, 定时取样, 同时补加等量的溶出介质。样品经  $0.8\text{ }\mu\text{m}$  的微孔滤膜过滤, 取续滤液在  $272\text{ nm}$  处测定吸收度, 计算释放百分率 (辅料干扰实验表明, 各种辅料在此波长处均无吸收)。

**扩散实验** 由于骨架片外周凝胶层中聚合物浓度沿着靠近片芯的方向不断增大, 因此实验中选择了聚合物解纠缠浓度 ( $C_{p, dis}$ ) 下的含药凝胶, 通过考察药物在凝胶中的扩散系数来代表各种高分子材料骨架片凝胶层强度。由于高分子  $C_{p, dis}$  值很难精确测定, 通过测定不同类型高分子素片完全水化状态下骨架中剩余的高分子重量 ( $g$ ) / 总的吸水量 ( $\text{mL}$ ) 来估算各高分子的  $C_{p, dis}$ <sup>[3]</sup>, 根据  $C_{p, dis}$  制备含药凝胶。

**凝胶的制备** 准确配制  $0.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的茶碱水溶液, 加入一定量的高分子材料, 分别制备含  $5\%$  ( $w/v$ ) HPMC 和 PEO 的高分子凝胶, 含  $4\%$  XG,  $15\%$  NaAlg (H) 和  $23\%$  NaAlg (L) 的高分子凝胶。制备过程中为了确保高分子均匀分散在水中, 并且凝胶中无气泡存在, 需要将样品置于冰箱中冷藏  $24\text{ h}$ , 必要时在实验前将保温至  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  的样品离心 ( $5\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ )  $10\text{ min}$ , 以去除残余的空气和泡沫。

**扩散系数的测定** 采用 Franz-Chien 扩散池进行凝胶中药物的扩散实验。取大小合适的半透膜粘到 Franz 扩散池上, 加入  $3\text{ mL}$  凝胶置于半透膜上, 在接收池中加入  $12\text{ mL}$  水作为接收介质, 磁力搅拌, 恒温 ( $37 \pm 0.5$ )  $^{\circ}\text{C}$ , 在规定时间取样, 并全部更换接收介质, 于  $272\text{ nm}$  处测定药物紫外吸收值, 代入标准曲线  $C = 17.152A - 0.096$  ( $r = 0.999\text{ }9$ ), 计算药物浓度。扩散池的直径为  $3.22\text{ cm}$ , 有效扩散面积为  $8.139\text{ cm}^2$ , 每种凝胶药物扩散实验重复 3 次。

**数据处理** 骨架片吸水性、膨胀性和溶蚀性数据处理 各种高分子素片的吸水性决定于片剂在不同时间的吸水量, 可以用吸水百分数表示, 其计算公式是:  $Water\ uptake\ (\%) = (Weight_{wet} - Weight_{remaining}) / Weight_{remaining}$ 。

各种高分子素片的体积膨胀性决定于片剂在不同时间的增重量, 可以用体积膨胀指数表示, 其计算公式:  $Swelling\ index = (Weight_{wet} - Weight_{initial}) /$

$Weight_{initial}$ 。

各种高分子素片的溶蚀性决定于片剂在溶出实验前后的重量变化, 可用溶蚀百分数表示, 其计算公式:  $Polymer\ eroded\ (\%) = (Weight_{initial} - Weight_{remaining}) / Weight_{initial}$ 。

**扩散系数数据处理** 由于药物的扩散量与时间的开方呈良好的线性关系 ( $r > 0.99$ ), 因此可以采用 Higuch 方程计算药物在凝胶中的扩散系数<sup>[18]</sup>:

$$Q/A = 2C_0(Dt/\pi)^{1/2}$$

$Q/A$ : 单位扩散面积药物扩散进入接收池的量 ( $\text{mg}$ );  $C_0$ : 药物在凝胶中的初始浓度 ( $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ );  $D$ : 药物的表观扩散系数 ( $\text{cm}^2\cdot\text{min}^{-1}$ );  $t$ : 药物扩散时间 ( $\text{min}$ )。

**释放度数据处理** 将茶碱骨架片在不同条件下得到的释放度数据用 Peppas 方程拟和, 公式如下:

$$M_t/M_{inf} = kt^n \text{ 或 } \ln(M_t/M_{inf}) = n\ln(t) + \ln(k)$$

其中,  $M_t/M_{inf}$  代表  $t$  时刻药物累积释放分数;  $t$  为释放时间;  $k$  为常数, 随不同处方及不同释放条件而变化, 是表示释放速率大小的重要参数;  $n$  为溶出参数, 是表示释放机制的特征参数, 与骨架制剂的形状有关。

对于圆柱形骨架片来说, 当  $n < 0.45$  时, 药物释放以 Fick 扩散为主,  $M_t/M_{inf}$  的比值大约在  $0.1\sim 0.8$ , 且  $\ln(M_t/M_{inf})$  与  $\ln(t)$  有良好的线性关系; 而当  $n > 0.89$  时, 药物通过骨架溶蚀方式释放; 当  $0.45 < n < 0.89$  时, 药物释放为非 Fick 扩散 (即药物扩散和骨架溶蚀协同作用)<sup>[7]</sup>。常数  $k$  可以描述药物释放速度的快慢, 由于药物释放机制不同 ( $n$  值不同), 所以不同释放动力学常数不能直接进行比较。

为了描述药物释放速度, 采用平均释放时间 (MDT) 进行比较, MDT 是药物分子在释放前停留在骨架片中的时间总和除以总分子数, 其计算公式<sup>[19]</sup>:

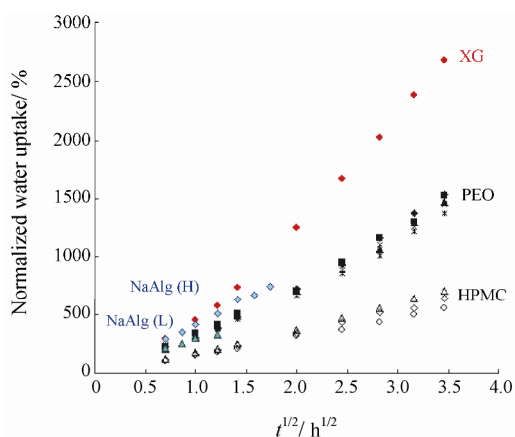
$$MDT = \left(\frac{n}{n+1}\right)k^{-\frac{1}{n}}$$

## 结果与讨论

### 1 不同高分子骨架片吸水性、膨胀性和溶蚀性比较

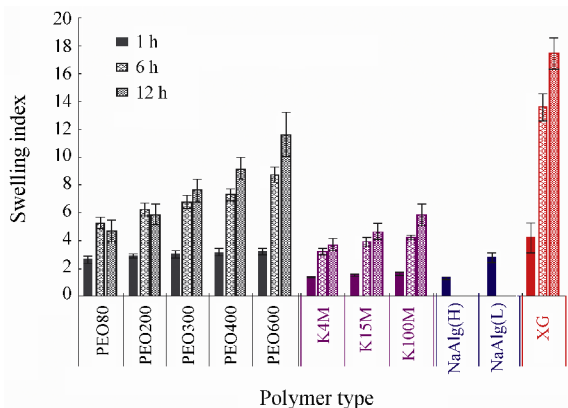
4 种类型高分子骨架片的吸水性、膨胀性和溶蚀性的比较分别见图 1、图 2 和图 3。由图中数据点进行线性回归可得到 4 种类型高分子骨架片的吸水速率常数、膨胀指数和溶蚀速度 (表 1)。

由图 1 结果可知水分渗透进入骨架片的量与  $t^{1/2}$  呈良好的线性关系 ( $r > 0.99$ ), 表明水分的渗透行为符合 Higuchi 模型, 表 1 可得吸水速率常数总体顺序:  $XG \gg NaAlg(H) > PEO > NaAlg(L) \gg HPMC$ 。



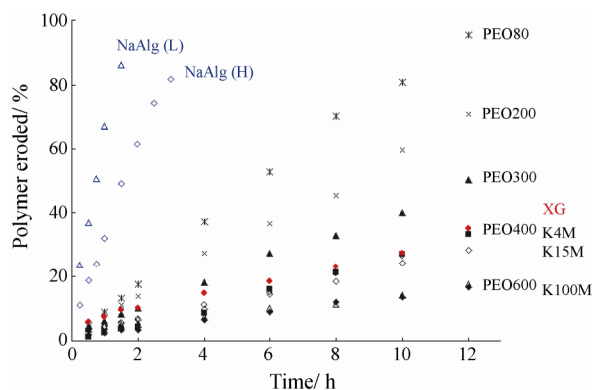
**Figure 1** Normalized water uptake (water uptake/polymer remaining) versus  $t^{1/2}$  for the pure polymer tablets in distilled water at  $37 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ . XG: Xanthan gum; PEO: Polyethylene oxide; HPMC: Hydroxypropylmethylcellulose

由图 2 可知膨胀指数总体顺序为  $\text{XG} \gg \text{PEO} \gg \text{HPMC} \gg \text{NaAlg}$ ; 对于 PEO 和 HPMC, 随着分子量的增加膨胀指数亦增加, 这种增加在 6 和 12 h 尤其明显; 在初期膨胀指数增长速度显著大于后期, 说明随着骨架片体积的不断增大, 水分子渗透进入骨架片内部的速度明显减慢; 尽管在 1 h 时 NaAlg 的吸水速率常数大于 HPMC, 但由于其较快的溶蚀速度, 造成骨架体积明显小于 HPMC, 且在 6 h 和 12 h 骨架完全消失, 无法测得相应数据 (表 1)。



**Figure 2** Swelling index values of pure polymer matrices at 1, 6 and 12 h in distilled water at  $37 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ . NaAlg: Sodium alginate

从图 3 可以看出, 聚合物的溶出与时间呈良好的线性关系 ( $r > 0.99$ ), 提示溶蚀过程是速度控制型 (rate-controlling mechanism), 限速步骤是聚合物链从骨架表面的凝胶扩散层扩散进入介质的速度<sup>[20]</sup>。从表 1 可以看出, 3 种类型高分子的溶蚀速率由大到小依次为  $\text{NaAlg (L)} > \text{NaAlg (H)} \gg \text{PEO80} > \text{PEO200} >$

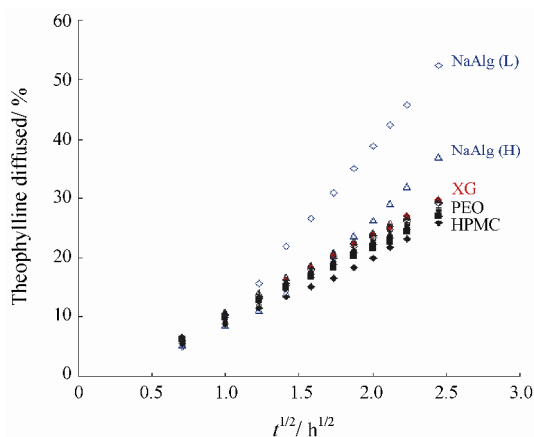


**Figure 3** Polymer eroded (%) versus time for pure polymer matrices in distilled water at  $37 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$

$\text{PEO300} > \text{XG} \approx \text{PEO400} \approx \text{K4M} > \text{K15M} > \text{PEO600} \approx \text{K100M}$ 。其中 NaAlg 表现出最强的溶蚀性, 而 HPMC 和高黏度 PEO 的溶蚀性弱。对于同种类型的高分子来说, 分子量对溶蚀速率均有显著影响 ( $P < 0.01$ ), 随着分子量的增加, 溶蚀速率降低。

## 2 不同高分子骨架片中药物扩散速度比较

通过考察  $C_{p,dis}$  浓度下 HPMC、PEO、NaAlg 和 XG 水凝胶中模型药物 (茶碱) 的扩散系数 ( $D$ ), 模拟比较了 3 种骨架片形成凝胶层的强度。 $D$  值越低, 代表形成凝胶层的强度越强。从结果 (图 4 和表 1) 可以看出, 其强度从大到小的顺序为  $\text{PEO} > \text{HPMC} > \text{XG} \gg \text{NaAlg (H)} \gg \text{NaAlg (L)}$ 。



**Figure 4** Theophylline diffused (%) versus  $t^{1/2}$  for different polymer gels in distilled water at  $37 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$

对于同种类型的 PEO 和 HPMC, 材料分子量对凝胶层强度无显著影响 ( $P > 0.05$ ), 提示这两种材料在控制药物扩散速度方面主要依赖于凝胶层厚度的变化, 受药物自身扩散系数的影响较小。而凝胶层厚度主要由膨胀速度 (包括片剂直径和纵径的变化) 和溶蚀速度协同控制的, 因此对于非离子型聚合物

**Table 1** Polymer characteristics of hydrophilic matrices and regression parameters of theophylline curves from matrices, covering the dissolution < 80% ( $n = 6$ ). \* Data for 6 h; – No determined

Polymer	Water uptake rate/% $h^{-1/2}$	Swelling index*	Erosion rate/% $h^{-1}$	$D/\times 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{min}^{-1}$	MDT/ $h^{-1}$	$n$
PEO80	4.18 ± 0.12	5.24 ± 0.43	8.78 ± 0.83	2.71 ± 0.30	2.687 ± 0.07	0.80 ± 0.01
PEO200	4.31 ± 0.13	6.21 ± 0.45	5.72 ± 0.14	2.61 ± 0.30	3.802 ± 0.10	0.78 ± 0.01
PEO300	4.50 ± 0.07	6.73 ± 0.45	3.94 ± 0.19	2.50 ± 0.06	4.681 ± 0.08	0.73 ± 0.02
PEO400	4.61 ± 0.06	7.25 ± 0.44	2.78 ± 0.10	2.25 ± 0.81	5.229 ± 0.13	0.69 ± 0.01
PEO600	4.83 ± 0.09	8.70 ± 0.59	1.25 ± 0.19	2.10 ± 0.72	5.701 ± 0.11	0.64 ± 0.01
K4M	1.62 ± 0.01	3.20 ± 0.23	2.49 ± 0.07	2.99 ± 0.55	4.27 ± 0.10	0.73 ± 0.01
K15M	1.90 ± 0.02	3.90 ± 0.32	2.10 ± 0.10	3.11 ± 0.28	3.984 ± 0.08	0.68 ± 0.02
K100M	2.12 ± 0.02	4.22 ± 0.16	1.08 ± 0.08	3.15 ± 0.51	4.315 ± 0.12	0.62 ± 0.01
NaAlg (L)	2.35 ± 0.108	–	43.80 ± 3.85	13.91 ± 1.87	1.17 ± 0.06	1.04 ± 0.09
NaAlg (H)	5.39 ± 0.30	–	26.16 ± 2.05	6.21 ± 0.91	1.91 ± 0.17	0.97 ± 0.06
XG	8.87 ± 0.50	13.61 ± 0.93	2.4 ± 0.009	3.249 ± 0.31	5.924 ± 0.09	0.70 ± 0.02

PEO 和 HPMC 制备的骨架片而言, 药物释放行为的差异主要由它们膨胀性和溶蚀性的不同引起, 受其他因素影响的程度相对较小。对于 XG 凝胶, 其药物扩散系数稍高于 HPMC, 但两者无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。而对于 NaAlg 而言, 较高的药物扩散系数说明它形成的凝胶层强度显著低于 XG、PEO 和 HPMC 骨架片的凝胶层强度 ( $P < 0.01$ ), 且相对分子质量对药物扩散系数也有显著性影响 ( $P < 0.01$ )。这种弱的凝胶强度与表 1 中显示的较高溶蚀速度 ( $43.80 \pm 3.85$ )%  $h^{-1}$  和 ( $26.16 \pm 2.05$ )%  $h^{-1}$  相一致, 提示此种高分子骨架片在水中主要通过溶蚀来控制药物释放。由于 NaAlg 本身是阴离子型聚合物, 介质 pH 和离子强度均会对其理化性质 (包括溶蚀性、膨胀性、吸水速率等) 造成显著影响<sup>[7]</sup>, 从而显著影响药物从 NaAlg 骨架片中的释放, 这些提示以离子型高分子为材料制备的骨架片, 主要考虑介质环境对药物的释放行为的影响。

### 3 不同高分子骨架片释药机制比较

以 PEO、HPMC、NaAlg 和 XG 为缓释材料制备茶碱骨架片, 对药物体外释放进行考察, 将释放度数据用 Peppas 方程拟合后计算药物溶出参数 ( $n$ ) 和平均释放时间 (MDT), 比较不同高分子骨架片中药物的释放机制。

从表 1 数据可知, 对于 PEO 骨架片, 随着聚合物分子量增加, 药物释放速度减慢, 且药物逐渐从以溶蚀机制为主的释放转移为以扩散机制为主的释放, 表现在  $n$  值从  $0.80 \pm 0.01$  降低至  $0.64 \pm 0.01$ 。对于 HPMC 骨架片, 也同样遵循以上规律。对于 NaAlg 骨架片, 由于其具有相当高的溶蚀速度, 且药物的扩散系数很高, 因此药物均以溶蚀机制释放。而对于 XG 骨架片, 适中的溶蚀速度和较高的膨胀指数使得

药物以非 Fick 扩散机制释放。

另外, 从表 1 中列出的各高分子相关特征参数可以对不同种类高分子骨架片的某些释药速度差异进行合理解释, 例如: 对于溶蚀速度相近的 PEO600 和 K100M 骨架片, 茶碱的释放均倾向扩散机制 ( $n$  值分别为  $0.64 \pm 0.01$  和  $0.62 \pm 0.01$ ), 但茶碱的释放速度前者 (MDT =  $5.701 \pm 0.11$  h) 明显慢于后者 ( $4.315 \pm 0.12$  h), 原因在于 PEO600 骨架片的膨胀指数 ( $8.70 \pm 0.59$ ) 显著大于 K100M 骨架片 ( $4.22 \pm 0.16$ ), 由于两者中药物的扩散系数接近, 而膨胀指数大的骨架片形成的凝胶层较厚, 因而药物在 PEO600 骨架片中的扩散速度必然显著低于 K100M, 最终造成释药速度前者慢于后者。同样, 由于 XG、K4M 和 PEO400 骨架片的溶蚀速度和药物扩散系数相近, 因而它们释药速度的差异可由它们显著的膨胀指数差异得到合理的解释。

以上结果提示, 通过比较不同辅料之间的性能差异有助于合理设计和预测骨架系统中药物的释放速度, 使其最终达到临床需要的体外释药行为。

### 结论

为了系统地比较几种新型高分子辅料 (PEO、NaAlg 和 XG) 在亲水凝胶骨架片中的作用机制, 本文通过与常用的 HPMC 进行比较, 针对影响凝胶骨架片每个释药步骤中的高分子相关性质参数进行了测定。结果表明 PEO、NaAlg 和 XG 均能作为优良的缓释材料有效控制药物的释放速度, 但凝胶骨架的吸水性、膨胀性、溶蚀性和凝胶强度各项性质参数相差较大。这些数据有助于合理设计和预测骨架系统中药物的释放速度, 使其最终达到临床需要的体外释药行为。

## References

- [1] Tomokazu T, Shigeaki M, Ryosaku S, et al. Release mechanisms of acetaminophen from polyethylene oxide/polyethylene glycol matrix tablets utilizing magnetic resonance imaging [J]. *Int J Pharm*, 2010, 395: 147–153.
- [2] Jun SP, Ji YS, Nguyen KV, et al. A pharma-robust design method to investigate the effect of PEG and PEO on matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 2010, 393: 80–88.
- [3] Nie SF, Tang H, Guo H, et al. The erosion behaviour of matrix tablets using polyethylene oxide matrices as hydrophilic polymer [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2005, 40: 882–886.
- [4] Sriamornsak P, Thirawong N, Korkerd K. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66: 435–450.
- [5] Efentakis M, Buckton G. The effect of erosion and swelling on the dissolution of theophylline from low and high viscosity sodium alginate matrices [J]. *Pharm Dev Technol*, 2002, 7: 69–77.
- [6] Efentakis M, Loutlis A. Release of furosemide from multiple-unit and single-unit preparations containing different viscosity grades of sodium alginate [J]. *Pharm Dev Technol*, 2001, 6: 91–98.
- [7] Nie SF, Wu XM, Liu HF, et al. Studies on the influencing factors on the drug release from sodium alginate matrices [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2004, 39: 561–565.
- [8] Wang XY, Zhao ZY, Kou X. The nature of xanthan gum and its application in the preparation [J]. *Chin Pharm J (中国药学报)*, 1996, 31: 581–584.
- [9] Saša B, Matej P, Julijana K. Effect of calcium ions on the gelling and drug release characteristics of xanthan matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69: 698–707.
- [10] Tahukdar MM, Van den Mooter G, Augustijns P, et al. *In vivo* evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formation [J]. *Int J Pharm*, 1998, 169: 105–113.
- [11] Tahukdar MM, Michoel A, Rombaut P, et al. Comparative study on xanthan gum and hydropropyl methylcellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and *in vitro* drug release behavior [J]. *Int J Pharm*, 1996, 129: 233–241.
- [12] Talukdar MM, Kinget R. Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 1995, 120: 63–72.
- [13] Liu WW, Wu QZ, Dai YJ. Gel properties and drug release mechanisms of xanthan gum and HPMC [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2003, 34: 439–441.
- [14] Chi ZQ, Mao SR, Bi Y. Factors influencing *in vitro* drug release of xanthan gum as hydrophilic matrix [J]. *J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报)*, 2000, 17: 8–10.
- [15] Zhang YS, Zhang WY, He HQ, et al. Effect of avicel, stearic acid and mannitol on the release—drug behavior of xanthan gum in sustained release tablets [J]. *J China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 1997, 28: 338–341.
- [16] Ferrero C, Massuelle D, Doelker E. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis [J]. *J Control Release*, 2010, 141: 223–233.
- [17] Farhad T, Susanna AA, Anders SC, et al. Simultaneous probing of swelling, erosion and dissolution by NMR-microimaging—effect of solubility of additives on HPMC matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37: 89–97.
- [18] Solinís MA, Cruz Y, Hernández RM, et al. Release of ketoprofen enantiomers from HPMC K100M matrices—diffusion studies [J]. *Int J Pharm*, 2002, 239: 61–68.
- [19] Jörn EM, Bernhard CL. Zero-order drug release from hydrocolloid matrices [J]. *Pharm Res*, 1993, 10: 1066–1070.
- [20] Reynolds TD. A Study of the Swelling and Release Characteristics of an Experimental Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Relative to Other Polymer Grades of the K-series [D]. Cincinnati: University of Cincinnati, 1997.