

海藻多糖空心胶囊药物溶出度研究

吴佩¹, 李婷², 李敬², 袁毅², 张秀梅¹, 韩丽君²

(1. 中国海洋大学, 山东 青岛 266003; 2. 中国科学院 海洋研究所, 山东 青岛 266071)

摘要: 海藻多糖空心胶囊是以海藻多糖与植物膳食纤维作为主要材料研制的一种植物空心胶囊。对海藻多糖植物空心胶囊(植物壳)、明胶空心胶囊的阿奇霉素、头孢氨苄和布洛芬 3 种药物模型的胶囊剂进行了药物溶出度和溶出速率的对比研究。结果显示海藻多糖空心胶囊在药物最终溶出量和加速稳定性试验上优于或同等于明胶空心胶囊, 因此海藻多糖空心胶囊具有代替动物明胶空心胶囊的潜在可能性。

关键词: 植物空心胶囊; 明胶空心胶囊; 药物溶出度

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 1000-3096(2010)02-0019-04

药物溶出度是指药物的片剂或胶囊剂等口服固体制剂在规定的溶剂中溶出的速度和程度^[1]。它是一种模拟口服固体制剂在胃肠中崩解和溶出的体外检验方法。目前, 对药物溶出度的研究仅仅用来针对内容物(即药物), 溶出度的高低可以间接反应口服给药后药物在人体一定时间内的溶出情况。一些国家的药典对一些药物制剂规定要进行药物溶出度的研究, 以作为控制生物利用度的指标。胶囊剂系指将药物填充于空心硬质胶囊或密封于弹性软质胶囊中而制成的固体制剂。对于胶囊剂来说, 溶出过程包括空心胶囊(胶囊壳)的溶解和内容药物的溶解。所以胶囊壳的质量也是影响药物溶出的重要因素, 因此国外已有许多学者将溶出度的研究用于胶囊壳质量的评价。Podcizek 等^[2]将茶碱充填于明胶、明胶/PEG 和 HPMC(hydroxypropyl methyl cellulose)空心胶囊中, 发现胶囊壳原料和制剂生产工艺是影响药物溶出的主要因素, 并且以 HPMC 为胶囊壳原料的茶碱胶囊剂的药物溶出程度最大。Cole 等^[3]以布洛芬和醋氨酚为模型药物, 研究了以动物明胶和 HPMC 为胶囊壳原料的胶囊剂的药物溶出度, 发现 HPMC 的布洛芬胶囊剂在磷酸盐缓冲液中的溶出有滞后现象, 在 60 min 时溶出不完全, 而在 tris 缓冲液(三羟甲基氨基甲烷盐酸盐)中溶出较快, 30 min 时可以达到最大溶出度。而 HPMC 的醋氨酚胶囊剂和明胶醋氨酚胶囊剂在水溶液和 tris 缓冲液中的溶出度基本一致。

本文首次在国内将药物溶出度的研究用于评价空心胶囊壳的质量。海藻多糖空心胶囊是中国科学院海洋研究所承担国家 863 课题研制及生产的一种

植物性空心胶囊。其主要成分是海藻多糖和植物膳食纤维。与动物明胶空心胶囊相比, 植物空心胶囊的干燥失重低, 降低了吸湿药物的质量变化; 植物性的原材料克服了明胶中氨基酸与醛基化合物之间的交联反应, 避免了药物溶出度降低的风险, 消除了潜在动物源传染病及穆斯林禁食等缺陷。因此植物性空心胶囊的质量更加稳定。本实验室在成功研制海藻多糖空心胶囊的基础上, 对其进行了体外药物溶出度的研究, 并与动物明胶空心胶囊进行了对比, 目的是考察内容药物的溶出是否会受到不同品质胶囊壳的影响, 从而考察植物空心胶囊取代动物明胶空心胶囊的可行性。

试验选择了 3 种临床上最常用头孢氨苄、阿奇霉素、布洛芬药物作为模型药物, 分别制成海藻多糖胶囊剂和动物明胶胶囊剂, 参照中国药典 2005 年版各项下所述方法^[4]对不同药物模型胶囊剂的药物溶出进行了研究和对比, 结果显示 3 种药物的海藻多糖胶囊剂的最终溶出优于或同等于明胶胶囊剂。

1 材料与amp;方法

1.1 材料

头孢氨苄药粉由华北制药有限公司提供; 阿奇

收稿日期: 2009-09-30; 修回日期: 2009-10-12

基金项目: 国家 863 计划重点项目(2007AA091604); 中国科学院知识创新工程重要方向项目(KZCX2-YW-209)

作者简介: 吴佩(1985-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 生物资源综合利用, E-mail: wupe0826@yahoo.cn; 张秀梅, 通信作者, 教授, 博士研究生导师, E-mail: gaozhang@ouc.edu.cn; 韩丽君, 通信作者, 研究员, 博士研究生导师, E-mail: ljhan@ms.qdio.ac.cn

霉素药粉由石药集团欧意药业有限公司提供;布洛芬药粉由辽宁福源药业有限公司提供。

海藻多糖空心胶囊由中国科学院海洋研究所和秦皇岛药用胶囊有限公司共同研制;动物明胶空心胶囊由哈尔滨药源公司提供。

试验在河北省药检所、青岛市药检所和中国科学院海洋研究所实验室分别完成。

1.2 方法

1.2.1 头孢氨苄胶囊剂的溶出度

将粉状头孢氨苄作为模型药物分别填充于海藻多糖空心胶囊和动物明胶空心胶囊制备成头孢氨苄胶囊剂,每粒胶囊剂含头孢氨苄 250 mg,参照国家 2005 年版药典标准,以 900 mL 水作为溶出介质,转速为 100 r/min,经 45 min 时,取溶出液适量,微膜过滤,准确量取过滤液 1 mL,并用溶出介质稀释至 10 mL,紫外-可见分光光度计在 262 nm 波长处测定吸光度;另外准确称取头孢氨苄对照品适量,加溶出介质溶解并稀释制成每 1 mL 中含 25 μ g 的溶液,同法测定吸光度值,根据公式计算每粒胶囊剂的溶出度。

$$\text{溶出度} = \frac{A_{\text{样}} \times 900 \times 94.4\%}{A_{\text{标}} \times 1000}, \text{其中 } A_{\text{样}} \text{ 表示样品的}$$

吸光度值; $A_{\text{标}}$ 表示对照品的吸光度值,94.4% 表示对照品的纯度。

1.2.2 阿奇霉素胶囊剂的药物溶出度及溶出速率

将粉状阿奇霉素作为模型药物分别制成海藻多糖胶囊剂和动物明胶胶囊剂(每粒含阿奇霉素 250mg),在温度 40 $^{\circ}$ C,相对湿度 75% 的条件下放置 0、1、2、3、6 个月,并分别测定药物溶出度及药物溶出速率。以 0.1 mol/L 磷酸氢二钠缓冲液(pH6.0) 900 mL 为溶出介质,100 r/min,经 45 min 时,取溶出液适量,微膜过滤,准确量取过滤液 2 mL,并用溶出介质稀释至 10 mL。作为对照另取等量的阿奇霉素药物粉末和海藻多糖空心胶囊壳或动物明胶空心胶囊壳置于同一量瓶中,加乙醇及溶出介质适

量,振摇溶解后,微膜过滤,使其最终稀释倍数和阿奇霉素胶囊剂溶出液一致。精密量取上述两种溶出溶液各 5 mL,分别置具塞试管中,加入硫酸溶液 5 mL,混匀,放置 30 min,冷却至室温,在 482 nm 的波长处测定吸光度,样品溶液与对照溶液的吸光度比值即为溶出度。

1.2.3 布洛芬胶囊剂的药物溶出度

将粉状布洛芬作为模型药物分别制成海藻多糖胶囊剂和明胶胶囊剂(含布洛芬 250 mg),以磷酸盐缓冲液(pH7.2)为溶出介质,分别在 3、6、9、12、15、20、25、30 min 取溶出介质 5 mL(同时补介质 5 mL),微膜过滤,取过滤液 2 mL,稀释至 25 mL。使用紫外分光光度计在 222 nm 波长处测定吸光度。

另精密称取干燥至恒重的布洛芬对照品,用 pH7.2 的磷酸盐缓冲液配制成质量浓度(C)分别为 2、4、8、12、16、20 mg/L 的系列溶液,在 222 nm 波长处测定吸光度值 A,经回归得回归方程 $A = 0.0461C + 0.0044 (R = 0.9999)$ 。表明布洛芬在 2~20 mg/L 范围内 C 和吸光度值 A 的线性关系良好,根据回归方程计算每粒胶囊剂的布洛芬溶出量。

2 结果

2.1 头孢氨苄胶囊剂的药物溶出度

以头孢氨苄为模型药物的胶囊剂,45 min 时的溶出结果如表 1。海藻多糖头孢氨苄胶囊剂的平均溶出度为 99.84%,明胶头孢氨苄胶囊剂的平均溶出度为 96.49%(国家标准要求 > 70%),海藻多糖头孢氨苄胶囊剂的溶出度高于明胶头孢氨苄胶囊剂 3.35%。

2.2 阿奇霉素胶囊剂的药物溶出度及溶出速率

将海藻多糖阿奇霉素胶囊剂和明胶阿奇霉素胶囊剂在温度 40 $^{\circ}$ C,相对湿度 75% 的条件下分别储存 0、1、2、3、6 个月,测定两种样品的药物溶出度及溶出速率,其结果见表 2 和图 1。

表 1 头孢氨苄胶囊剂的溶出度

Tab.1 The dissolution of cefalexin capsules

样品	溶出度(%)						平均值	标准差
	1	2	3	4	5	6		
海藻多糖头孢氨苄胶囊剂	101.34	96.26	102.46	98.64	100.39	99.92	99.84	2.18
明胶头孢氨苄胶囊剂	93.24	95.11	99.95	99.48	95.42	95.74	96.49	2.65

注: 1, 2, 3, 4, 5, 6 分别为 6 个平行样

表 2 阿奇霉素胶囊剂的溶出度

Tab. 2 The dissolution of azithromycin capsules

样品	平均溶出度(%)				
	0月	1月	2月	3月	6月
海藻多糖阿奇霉素胶囊剂	96.79	101.46	99.60	98.26	99.26
明胶阿奇霉素胶囊剂	93.11	94.76*	91.90*	93.58*	89.3*

注: *指需加胃蛋白酶, 否则不能溶出

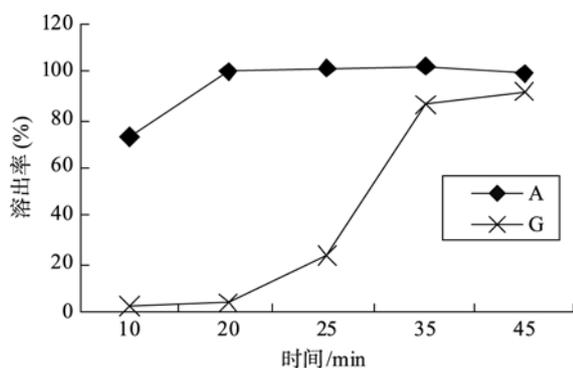


图 1 海藻多糖阿奇霉素胶囊剂(A)和明胶阿奇霉素胶囊剂(B)的溶出速率对比

Fig. 1 The comparison of in vitro dissolution of algal polysaccharide azithromycin capsules(A) and gelatin azithromycin capsules(B)

由表 2 可知, 海藻多糖阿奇霉素胶囊剂和明胶阿

奇霉素胶囊剂药物溶出速率有较大的差异, 在 0 月时, 溶出介质不加胰酶, 45 min 后, 两种胶囊剂阿奇霉素的累积溶出量均在 90% 以上, 但在 1, 2, 3, 6 个月时, 如果溶出介质中不加胰酶, 明胶阿奇霉素胶囊剂几乎不溶出, 而不需加胰酶的海藻多糖阿奇霉素胶囊剂的累积溶出量仍然平均在 96% 以上, 明显优于明胶阿奇霉素胶囊剂。因此, 随着胶囊剂放置时间的延长, 海藻多糖阿奇霉素胶囊剂的溶出更具有优势。

图 1 为放置 2 个月后海藻多糖阿奇霉素胶囊剂和明胶阿奇霉素胶囊剂的溶出速率对比。由图 1 可看出明胶阿奇霉素胶囊剂在 20 min 时才开始溶出, 45 min 最终溶出度为 91.9%, 而海藻多糖阿奇霉素胶囊剂在 10 min 时已经溶出, 最终溶出度为 99.6%。不管从溶出速率还是最终溶出度上海藻多糖阿奇霉素胶囊剂都优于明胶阿奇霉素胶囊剂。

表 3 布洛芬胶囊剂的药物溶出度

Tab. 3 The dissolution of ibuprofen capsules

样品	平均溶出度(%)							
	3min	6min	9min	12min	15min	20min	25min	30min
A	1.39	0.29	1.49	1.52	0.90	52.00	97.37	98.29
B	4.72	21.52	50.19	86.29	98.42	99.38	98.85	98.57

注: A 代表海藻多糖布洛芬胶囊剂; B 代表明胶布洛芬胶囊剂

2.3 布洛芬胶囊剂的药物溶出度和溶出速率

将布洛芬胶囊剂放入转篮后, 不同时间点取样, 222 nm 处测定吸光度值, 根据标准曲线方程 $A=0.0461C+0.0044$, 计算出各时间点的累计溶出百分率, 结果见表 3 和图 2。

从图 2 可以看出, 海藻多糖布洛芬胶囊剂和明胶布洛芬胶囊剂溶出速率存在一定差异: 明胶布洛芬胶囊剂溶出较快, 3 min 时就开始溶出; 9 min 时已溶出 50%, 在 15 min 时基本达到最大溶出率。而海藻多糖布洛芬胶囊剂溶出则相对缓慢, 在第 15 分钟开始溶出, 25 min 时才达到最大溶出率。但是两种胶囊剂在 30 min 的最终溶出度均高于 98%。

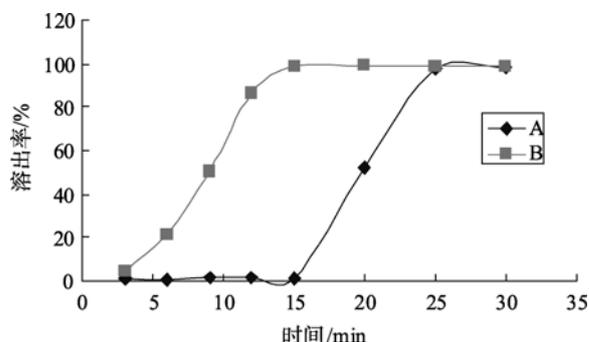


图 2 海藻多糖布洛芬胶囊剂(A)和明胶布洛芬胶囊剂(B)的溶出速率对比

Fig. 2 The comparison of in vitro dissolution of algal polysaccharide ibuprofen capsules(A) and gelatin ibuprofen capsules(B)

3 讨论

对于胃溶型胶囊剂来说,空心胶囊(胶囊壳)的溶解是药物吸收的限速步骤。由于药物的溶出度直接影响药物在体内的吸收和利用,因而是评价胶囊剂外壳性能的一个重要指标,也是评价空心胶囊药物相容性的指标之一。

本文在研究海藻多糖空心胶囊和明胶空心胶囊对模型药物的溶出度和溶出速率的基础上,进行了3种具有代表性药物模型的植物性和动物性胶囊剂的对比。模型药物头孢氨苄为半合成的第一代口服广谱头孢菌素,具有较强的广谱抗菌活性,主要用于耐青霉素的葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、大肠杆菌等的感染;阿奇霉素是新型大环内酯类,主要应用于呼吸道、皮肤软组织及泌尿生殖系统感染^[5];布洛芬片是一种解热镇痛非甾体抗炎药,主要用于风湿及类风湿性关节炎的治疗。这3种药物在临床应用上具有广泛性和代表性。

从不同药物模型胶囊剂的溶出结果可以看出,头孢氨苄和阿奇霉素这两种模型药物的海藻多糖胶囊剂在45 min规定时间内的溶出度和溶出速率均高于明胶胶囊剂,特别是在高温高湿条件下的试验结果也表明,海藻多糖阿奇霉素胶囊剂明显稳定于明胶阿奇霉素胶囊剂。海藻多糖布洛芬胶囊剂和明胶布洛芬胶囊剂进行溶出速率的对比研究发现,海藻多糖布洛芬胶囊剂的溶出速率低于明胶胶囊剂,这正好和以阿奇霉素为模型药物的胶囊剂的结果相反。分析原因可能是因为不同的药物模型胶囊剂的药物溶出度或者溶出速率会受到胶囊壳质量的影

响;空心胶囊壳的溶解可能也会受到不同模型药物的影响。

另外在进行两种阿奇霉素胶囊剂溶出度和溶出速率研究的同时,作者也进行了药物稳定性的研究,因此试验条件比正常的储存条件偏高温高湿,所以海藻多糖阿奇霉素胶囊剂的溶出度和溶出速率明显优于明胶阿奇霉素胶囊剂。这可能是由于明胶空心胶囊壳的原材料主要为蛋白质,受到较高温高湿条件的影响,导致药物溶出速率降低;海藻多糖空心胶囊壳原材料主要为膳食纤维,性质稳定,高温高湿对其影响不大,因此导致两种阿奇霉素胶囊剂的溶出速率出现较大的差异。

对海藻多糖空心胶囊和明胶空心胶囊3种模型药物胶囊剂的最终溶出度结果来看,海藻多糖胶囊剂优于或者同等于明胶胶囊剂。

参考文献:

- [1] 中国药品生物制品检定所.中国药品检验标准操作规范[S].
- [2] Podczeczek F, Jones B E. The in vitro dissolution of theophylline from different types of hard shell capsules[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28(9): 1163-1169.
- [3] Cole E T, Scott R A, Cade D, *et al.* In vitro and in vivo pharmacoscintigraphic evaluation of ibuprofen hypromellose and gelatin capsules[J]. *Pharm Res*, 2004, 21: 793-798.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005, 95-294.
- [5] 谢俊霞, 孙英华, 孙进, 等. 市售阿奇霉素固体制剂的溶出行为[J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(5): 338-341.

The in vitro dissolution of algal polysaccharide hard shell capsules

WU Pei¹, LI Ting², LI Jing², YUAN Yi², ZHANG Xiu-mei¹, HAN Li-jun²

(1. Ocean University of China, Qingdao 266003, China; 2. Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China)

Received: Sep. 30, 2009

Key words: plant capsules; gelatin capsules; in vitro dissolution

Abstract: Algal polysaccharide hard shell capsule is a kind of plant capsule mainly containing algal polysaccharide extracted from marine Rhodophyte and plant cellulose. The performances of in vitro dissolution of cefalexin, azithromycin, and ibuprofen of algal polysaccharide hard shell capsules have been investigated respectively and compared with that of gelatin capsules. This study confirmed that algal polysaccharide hard shell capsules were superior or equal to gelatin capsules in ultimate dissolution rates and accelerated stabilities. In this way, algal polysaccharide hard shell capsules can therefore be considered as a viable alternative to gelatin capsules.

(本文编辑: 张培新)