

doi: 10.11830/ISSN.1000-5013.201702008



DTPA 胃漂浮囊心缓释片制备与 体外释放性能

王立强¹, 卢迅¹, 应侠¹, 陈锐²

(1. 华侨大学 生物医学学院, 福建 泉州 362021;
2. 广州优米健医药科技有限公司, 广东 广州 510060)

摘要: 采用粉末直接压片法制备二乙基三胺五乙酸(DTPA)胃漂浮囊心缓释片,并对其进行体外漂浮性能、释放性能和释药机理研究.结果表明:DTPA 胃漂浮囊心缓释片在人工胃液中可以立即起漂,持续漂浮时间长达 24 h,其释药过程用 Korsmeyer-Peppas(T_{lag})模型拟合的拟合度最好;同时,应用 Harland 方程进行验证,证明该制剂的释药过程主要为扩散和骨架溶蚀共同作用.通过该法制备的胃漂浮囊心缓释片具有起漂时间短、持续漂浮时间长、缓释效果好,漂浮性能不受制剂辅料和制备工艺的影响等优点.

关键词: 二乙基三胺五乙酸;胃漂浮囊心缓释片;漂浮性能;释药机理

中图分类号: R 944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5013(2017)02-0175-05

Preparation and *In Vitro* Release of DTPA Intragastric Floating Sustained-Release and Capsule-Heart Tablets

WANG Liqiang¹, LU Xun¹, YING Xia¹, CHEN Rui²

(1. School of Biomedical Sciences, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;
2. Guangzhou Youmijian Pharmaceutical Technology Company Limited, Guangzhou 510060, China)

Abstract: Diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) intragastric floating sustained-release and capsule-heart tablets were prepared by pressing the powder directly, and the *in vitro* floatation, release characteristics and release mechanism were studied. Results indicated that DTPA intragastric floating sustained-release and capsule-heart tablets could float immediately in the simulated gastric fluid, floating up to 24 hours continuously, and the *in vitro* drug release with Korsmeyer-Peppas (T_{lag}) model fitting was the best. At the same time, it was proved that the drug release was controlled by diffusion and matrix erosion together using Harland equation for validation. In conclusion, intragastric floating sustained-release and capsule-heart tablets have the advantages of short floating lag time, long floating duration and good sustained-release effect. In addition, the floating characteristics were not affected by the excipients and the preparation technologies.

Keywords: diethylene triamine pentaacetic acid; intragastric floating sustained-release and capsule-heart tablets; floating characteristics; release mechanism

漂浮缓释制剂属于口服定位释药系统,具有吸收部位停留时间长、药物释放稳定等特点,是目前国内外缓控释剂型的研究热点^[1].传统的胃漂浮型缓释制剂的漂浮性能和释药性能都要受制剂辅料和制备工艺的影响.二乙基三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid,DTPA)是一种放射性核素促排药物,目前临床上使用的是 DTPA-ZnNa₃ 和 DTPA-CaNa₃ 的注射剂和喷雾制剂^[2-3].它们虽有较好的

收稿日期: 2016-10-25

通信作者: 王立强(1970-),男,教授,博士,主要从事药剂学和创新药物研发的研究. E-mail: wlq1599@163.com.

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(2015J01342)

促排效果,但是,此类无菌液体制剂在大规模核辐射事故爆发时,不利于大规模的储存、运输和使用. 鉴于国内外目前尚未有 DTPA 的口服制剂上市,因此,本文将 DTPA 作为模型药物,制成一种新型的胃漂浮囊心缓释片,并对其体外漂浮性能、释放性能和释药机理进行考察.

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

DTPA(玛雅试剂有限公司),DTPA 对照品(Sigma 公司),乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na)基准试剂(天津基准化学试剂有限公司),羟丙基甲基纤维素(HPMC,K4M)、微晶纤维素、糊精、卡波姆树脂和尤特奇 S100(上海昌为医药辅料技术有限公司),滑石粉(上海泰坦科技股份有限公司),低取代羟丙基纤维素和四丁基碘化铵(上海晶纯生化科技股份有限公司),硬脂酸镁、盐酸和六水合三氯化铁(国药集团化学试剂有限公司),柠檬酸三乙酯(上海阿达玛斯有限公司),甘氨酸(Amresco 公司),甲醇(美国天地公司),无水乙醇(西陇化工股份有限公司).

2450 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司),压片模具(哈尔滨东方模具厂),压片仪(日本岛津公司),RC-806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司),1200 型高效液相色谱仪(安捷伦公司),OM220 型智能鼓风干燥箱(上海欧迈科学仪器有限公司),HH. S11-2S 型恒温水浴锅(上海跃进医疗器械厂),BSA124S 型电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司),SPH 111B 型恒温摇床(上海世平实验设备有限公司),HJ-4 型多头磁力加热搅拌器(江苏省金坛市友联仪器研究所),LRH 型生化培养箱(上海一恒科技有限公司),H1650-W 型台式微量高速离心机(湖南长沙湘仪离心机仪器有限公司),KQ-500E 型超声仪(江苏省昆山市超声仪器有限公司).

1.2 DTPA 胃漂浮囊心缓释片的制备

1.2.1 半片的制备 精密称取 DTPA,HPMC(K4M)、微晶纤维素、糊精、低取代羟丙基纤维素、滑石粉和硬脂酸镁,按等量递增法混合,并过五号筛($(180.0 \pm 7.6) \mu\text{m}$)充分混匀;然后,使用特制的压片模具(上冲模 $\Phi=8.22 \text{ mm}$,下冲模 $\Phi=13.64 \text{ mm}$),压制出中部有凹面、周沿呈平面状的半片,半片质量为 400 mg ,硬度控制在 $4 \sim 5 \text{ kg}$ 之间,备用.

1.2.2 囊心材料的配制 量取处方量的无水乙醇和去离子水,混合,在室温条件下用搅拌器搅拌混匀,得混合溶剂;然后,称取处方量的尤特奇 S100 慢慢地分批倒入上述混合溶剂中,搅拌 60 min ,得尤特奇 S100 溶液;随后,将卡波姆加入到上述尤特奇 S100 溶液中,继续搅拌 30 min ,得混合溶液;最后,加入处方量的柠檬酸三乙酯,充分搅拌 30 min ,用三号筛($(355 \pm 13) \mu\text{m}$)过滤,得到囊心材料备用.

1.2.3 片剂单元的制备 将上述已制备好的囊心材料均匀喷洒在上述已制备好的半片的凹面处及其周沿,在凹面处及其周沿的表面形成包衣层,半片和囊心材料共同组成片剂单元.

1.2.4 囊心片剂的制备 在上述所得的片剂单元的囊心材料未凝固前,将两片片剂单元具有凹面的一面相对应扣合,在 $5 \sim 20 \text{ N}$ 的压力下将两个片剂单元的周沿粘合起来形成具有囊性空间的囊心片剂;然后,将粘合好的囊心片剂置于烘箱中,在 $40 \sim 60 \text{ }^\circ\text{C}$ 的温度下干燥烘干,即得该新型胃漂浮囊心缓释片.

1.3 体外释放度的测定

采用离子对高效液相色谱(HPLC)法检测 DTPA 的含量. 根据已有文献[4-7]的报道,采用的色谱条件:色谱柱为依利特 Sinochrom ODS-BP($5 \mu\text{m}$, $4.6 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$);流动相为缓冲液($\text{pH}=2.8$ 的甘氨酸-盐酸缓冲溶液)-甲醇(体积比为 $92:8$),内含 $4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 TBA-I;流速为 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;检测波长为 280 nm ;柱温为室温;进样量为 $20 \mu\text{L}$;内标物质为 EDTA-2Na. 体外释放度测定参照《中国药典》(2010 年版,二部)附录 XD 释放度测定法的第一法与 XC 溶出度测定法的第二法进行^[8].

2 实验结果与分析

2.1 标准曲线的绘制

精密称取 0.4 g 的 DTPA 对照品置于 100 mL 容量瓶中,加入 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶解并定容至刻度线,摇匀,得 $4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 储备液. 分别精密吸取该储备液 $0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 \text{ mL}$ 置于

50 mL 容量瓶中,精密加入 1.5 mL 的 $4\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 EDTA-2Na 内标溶液;然后,分别加入 2.0,2.5,3.0,3.5,4.0,4.5,5.0 mL 的 $4.96\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 FeCl_3 溶液;最后,加入流动相定容至刻度线,摇匀,置于 $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴中反应 1 h,取出,迅速冷却至室温,摇匀,过滤,吸取 $20\text{ }\mu\text{L}$ 分别进样,按色谱条件分别进行测定.浓度在 $0.04\sim 0.36\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围之内,DTPA 与内标峰面积的比值(Y)与 DTPA 浓度(X)呈良好的线性关系,其回归方程为

$$Y = 8.027\ 83X + 0.048\ 85,\quad R = 0.999\ 89.$$

2.2 回收率试验

分别精密称取 320,400,480 mg 的 DTPA 各 3 份置于 100 mL 容量瓶中,按处方比例加入空白辅料;然后,用 $0.1\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液配制成浓度为 3.2,4.0,4.8 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 DTPA 溶液,摇匀,测定 DTPA 含量,计算回收率,结果如表 1 所示.由表 1 可知:平均回收率为 100.10%;相对标准偏差(RSD)值为 0.29%.

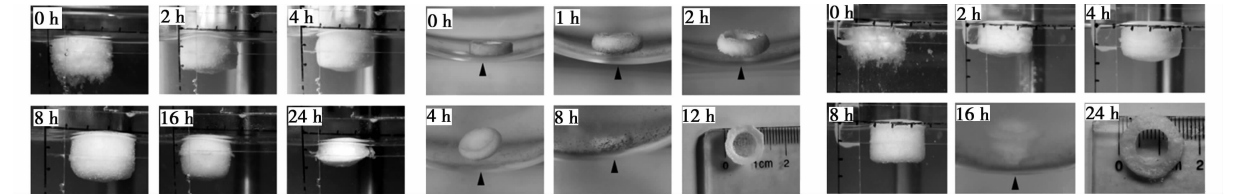
2.3 体外释放性能分析

在转速为 $75\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,温度为 $(37.0\pm 0.5)\text{ }^{\circ}\text{C}$,释放介质为 900 mL 的人工胃液中,分别在不同时段取样 5 mL,经 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,同时补充等温等体积的释放介质;然后,分别取续滤液适量于 5 mL 容量瓶中,加入适量的 FeCl_3 和 EDTA-2Na 溶液,用流动相定容成待测溶液;最后,取待测溶液以 HPLC 法测定,计算每片在不同时间的累积释放度.

分别考察 DTPA 的胃漂浮囊心缓释片、半片制剂和无囊心胃漂浮缓释片的释药性能($n=6$),如图 1 所示.图 1 中: η 为 DTPA 的累积释放度; t 为时间.由图 1 可知:DTPA 半片制剂的药物释放速率明显比其他两种制剂快,12 h 内药物就释放完全;无囊心的 DTPA 胃漂浮缓释片的释药性能在释药前 8 h 与 DTPA 胃漂浮囊心缓释片基本相似,只是在释药 8 h 后,制剂沉入杯底,药物的释放才会明显加快.

2.4 体外漂浮性能分析

将半片和囊心片剂分别置于 $(37.0\pm 0.5)\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的 900 mL 人工胃液中,转速为 $75\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,用照相机定时拍照,观察并记录半片和囊心片剂的起漂时间和持续漂浮时间.分别考察 DTPA 的胃漂浮囊心缓释片、半片制剂和无囊心胃漂浮缓释片的漂浮性能,如图 2 所示.由图 2 可知:DTPA 半片制剂在整个释药过程始终不能漂浮,而 DTPA 胃漂浮囊心缓释片和无囊心的 DTPA 胃漂浮缓释片可以立即起漂.只是无囊心的 DTPA 胃漂浮缓释片在释药 8 h 后,会在不定的时间点出现不同程度的破裂,致使片剂内部充满液体而沉入杯底;而 DTPA 胃漂浮囊心缓释片在整个释药过程中可以始终保持漂浮状态,持续漂浮 24 h 以上.



(a) DTPA 胃漂浮囊心缓释片 (b) DTPA 的半片制剂 (c) 无囊心的 DTPA 胃漂浮缓释片
图 2 制剂的漂浮性能

Fig. 2 Floating characteristics of preparation

2.5 体外释药机理

2.5.1 释药动力学模型的确定 使用 DDSolver 软件,对累积释放度在 5%~60%的数据点进行模型

表 1 回收率试验结果

Tab.1 Recovery test results

加入量/mg	测得量/mg	回收率/%
321.6	320.2	100.44
318.0	318.6	99.81
322.9	322.2	100.22
400.5	400.9	99.90
401.8	400.3	100.37
405.6	403.8	100.45
481.0	480.1	100.19
483.3	484.1	99.83
479.4	480.7	99.73

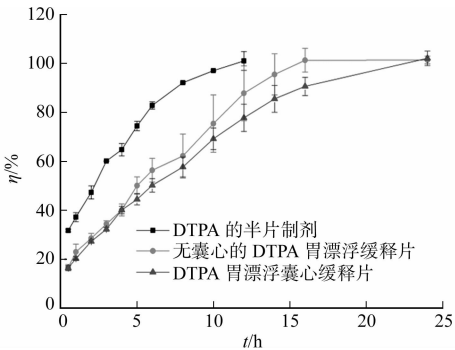


图 1 DTPA 制剂的释药性能
Fig.1 Drug release characteristics
of DTPA preparation

拟合^[9],使用校正相关系数(R^2_{adjusted})判断其拟合程度,在 R^2_{adjusted} 相同的条件下,均方误差(E_{MS})较小的为最优拟合模型.在拟合方程的参数个数 p 不同的情况下,拟合相关系数 r 会随着 p 的增大而增大.此种情况下使用 R^2_{adjusted} ,则可以更好地判断拟合效果,即 R^2_{adjusted} 最大而均方误差 E_{MS} 最小为拟合最好结果^[10].DTPA 胃漂浮囊心缓释片的释药模型拟合结果,如表 2 所示.由表 2 可知:Korsmeyer-Peppas 模型(T_{lag})拟合程度最高.

表 2 DTPA 胃漂浮囊心缓释片的释药模型拟合结果

模型	拟合方程	R^2_{adjusted}	E_{MS}
零级动力学	$F=6.781t$	0.855 3	40.203 9
零级动力学(T_{lag})	$F=5.19(t+1.98)$	0.991 5	2.367 4
零级动力学(F_0)	$F=5.19t+10.279$	0.991 5	2.367 4
一级动力学	$F=100 \cdot [1-\text{Exp}(-0.096t)]$	0.959 5	11.250 9
一级动力学(T_{lag})	$F=100 \cdot \{1-\text{Exp}[-0.082(t+0.845)]\}$	0.998 2	0.510 0
Higuchi	$F=17.417t^{0.5}$	0.966 0	9.454 7
Higuchi(T_{lag})	$F=18.023(t-0.281)^{0.5}$	0.975 0	6.947 8
Higuchi(F_0)	$F=-6.383+20.25t^{0.5}$	0.986 7	3.700 3
Korsmeyer-Peppas	$F=13.679t^{0.637}$	0.996 2	1.045 5
Korsmeyer-Peppas(T_{lag})	$F=10.875(t+0.477)^{0.729}$	0.999 5	0.140 8
Korsmeyer-Peppas(F_0)	$F=5.081+9.428t^{0.768}$	0.999 5	0.151 2
Peppas-Sahlin	$F=10.747t^{0.463}+3.421t^{0.926}$	0.998 4	0.442 3
Peppas-Sahlin(T_{lag})	$F=-0.467(t+0.645)^{0.339}+14.224(t+0.645)^{0.678}$	0.999 4	0.167 6

2.5.2 释药机理分析 Korsmeyer-Peppas(T_{lag})模型是 Korsmeyer-Peppas 模型的修饰形式,主要是考虑了药物从制剂中释放的滞留时间.Korsmeyer-Peppas(T_{lag})模型是一个半经验公式,它是 Higuchi 模型的一般形式.对于圆柱型制剂(如片剂)而言,当拟合曲线时,只取药物累积的释放度在 5%~60% 的数据点,此时,可以通过拟合方程中的 n 值大小进一步分析药物的释放机理. n 值的大小与制剂的几何形状、粒度分布等因素有关.当 $n\leq 0.45$ 时,制剂的释药机制为 Fick 扩散;当 $0.45<n<0.89$ 时,制剂的释药机制为 non-Fick 扩散,也称为不规则转运,即制剂的释药性能是药物扩散和骨架溶蚀协同作用的结果;当 $n\geq 0.89$ 时,制剂的释药机制为骨架溶蚀.在 DTPA 胃漂浮囊心缓释片体外释药的拟合结果中,Korsmeyer-Peppas(T_{lag})模型的 n 值为 0.729,介于 0.45 和 0.89 之间.因此,DTPA 在此种新型骨架片中的释药过程为 non-Fick 扩散,即 DTPA 的释放有赖于 DTPA 的扩散和骨架溶蚀的共同作用.

为了进一步验证 DTPA 胃漂浮囊心缓释制剂的释药过程是 non-Fick 扩散,采用 Harland 等提出的 Harland 方程,对其进行进一步的验证,即

$$F = \alpha t^{1/2} + \beta t.$$

式中: F 为 t 时间缓释片剂的累积释药量; α,β 为常数; $\alpha t^{1/2}$ 为 Fick 扩散项; βt 为骨架溶蚀项.

由上述方程可得,通过 Fick 扩散机制释放的 DTPA 的量占整个释药量的比例为 $A=1/(1+\beta/\alpha t^{1/2})$;通过骨架溶蚀机制释放的 DTPA 量占整个释药量的比例为 $B=1/(\frac{\alpha}{\beta} \cdot t^{1/2} + 1)$.将释药曲线采用 Harland 方程^[11]进行拟合,可得

$$F = 11.896t^{1/2} + 2.236t, \quad R^2_{\text{adjusted}} = 0.998\ 6.$$

相应的拟合曲线(Harland 方程, $n=6$),如图 3 所示.依据拟合的方程,分别计算出各时间点的 Fick 扩散释药量与骨架溶蚀释药量在累积释药量中的比例(w)($n=6$),如图 4 所示.由图 4 可知:在整个释药过程中,Fick 扩散与骨架溶蚀作用始终同时发生,即 DTPA 胃漂浮囊心缓释制剂的释药过程始终是 non-Fick 扩散.同时,在整个释药过程中,Fick 扩散始终占主导地位;随着时间的延长,Fick 扩散所占比例逐渐减少,骨架溶蚀作用释药所占比例逐渐增大.

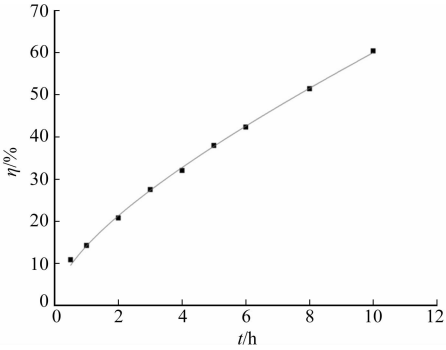


图 3 DTPA 累积释放度的拟合曲线
Fig. 3 Fitted curve of DTPA cumulative release

3 讨论

所制备的 DTPA 胃漂浮囊心缓释片主要是依靠囊心结构的存在,来保证片剂在整个释药过程中始终保持它的完整性,可以持续漂浮直至释药完全,不会在释药过程中出现制剂下沉和瞬间释放现象. DTPA 半片制剂在整个释药过程始终不能漂浮,无囊心的 DTPA 胃漂浮缓释片可以立即起漂,但是在释药 8 h 后会沉入杯底. 除此之外,囊心结构的存在可以使胃漂浮缓释片的漂浮性能不受制剂辅料和制备工艺的影响,制剂的辅料和制备工艺只影响药物的溶出和释放. 该缓释片可在胃内持续漂浮,延长胃内滞留时间,缓慢释放药物,从而达到减少服药次数、降低血药浓度的波动性,及提高患者用药依从性的目的. 尤其是在大规模核辐射事故爆发时,该制剂便于患者自主用药,从而扩大使用范围.

采用多种释药模型对 DTPA 胃漂浮囊心缓释片的释药曲线进行了拟合,制剂的释药过程与 Korsmeyer-Peppas 模型(T_{lag})拟合程度最高. 进一步的研究表明,DTPA 在此种新型骨架片中的释药过程为 non-Fick 扩散,即该制剂的释药过程是 Fick 扩散和骨架溶蚀的共同作用. 随着时间的延长,Fick 扩散所占比重逐渐减少,骨架溶蚀作用释药所占比重逐渐增大.

所制备的胃漂浮囊心缓释片通过体外实验证明,其体外漂浮性能和释放性能都较好,可进一步通过体内实验来证实. 此外,含有这种囊心结构的片剂不仅仅只适用于 DTPA 这一种药物,在以后的研究中,可以将更多种适于制成胃漂浮片的模型药物用于制成此种制剂.

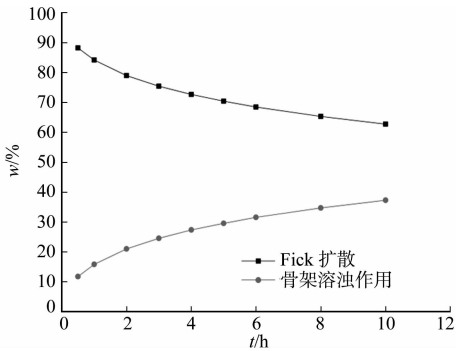


图 4 Fick 扩散和骨架溶蚀作用所占释药比例
Fig. 4 Drug release rate of Fick diffusion and matrix erosion

参考文献:

[1] 陈伟茂. 药物制剂新技术概述及其药剂制作中的实例研究[J]. 中国当代医药, 2011, 18(7): 6-15.

[2] SARIC M M, BLANUSA M, JURESA D, *et al.* Combined early treatment with chelating agents DMSA and CaDTPA in acute oral cadmium exposure[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2004, 94(3): 119-123.

[3] 陆志城. 喷替酸钙三钠和喷替酸锌三钠注射液[N]. 医药经济报, 2005, 8(19): A07.

[4] LAINE P, MATILAINEN R. Simultaneous determination of DTPA, EDTA, and NTA by UV-visible spectrometry and HPLC[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2005, 382(7): 1601-1609.

[5] 丁友超, 李建军, 吴丽娜, 等. Fe^{3+} 络合-离子对液相色谱-串联质谱测定纺织品中乙二胺四乙酸盐和二乙烯三胺五乙酸盐[J]. 分析试验室, 2012, 31(8): 27-32.

[6] 陈红红, 罗梅初, 孙梅贞, 等. 反相高效液相色谱法测定二乙烯三胺五醋酸注射液的含量[J]. 中国现代应用药学, 1998, 15(6): 40-42.

[7] CAGNASSO C E, LOPEZ L B, RODRIGUEZ V G, *et al.* Development and validation of a method for the determination of EDTA in non-alcoholic drinks by HPLC[J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2007, 20(3/4): 248-251.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 86-87.

[9] ZHANG Yong, HUO Meirong, ZHOU Jianping, *et al.* DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles[J]. AAPS J, 2010, 12(3): 263-271.

[10] COSTA P, SOUSA L J. Modeling and comparison of dissolution profiles[J]. Eur J Pharm Sci, 2001, 13(2): 123-133.

[11] TAHARA K, YAMAMOTO K, NISHIHATA O. Overall mechanism behind matrix sustained release tablets prepared with hydroxyprpyl methylcellulose 2910[J]. J Controlled Release, 1995, 35(1): 59-66.

(责任编辑: 黄晓楠 英文审校: 刘源岗)