

黄芩苷单层渗透泵片的制备工艺及体外释药行为研究^Δ

王汝兴*, 于海龙, 薛禾菲, 刘喜纲, 刘翠哲[#](承德医学院中药研究所/河北省中药研究与开发重点实验室, 河北承德 067000)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0107-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.28

摘要 目的:制备黄芩苷单层渗透泵片并考察其体外释药行为。方法:以体外累积释放度为评价指标,在将黄芩苷制备成固体分散体以提高其溶解度的基础上,通过单因素及正交试验优化以黄芩苷固体分散体为中间体制备单层渗透泵片的处方制备工艺条件(促渗剂、致孔剂用量及包衣膜增质量);另考察优化工艺所制样品在3种不同释放介质(水、0.1 mol/L 盐酸溶液、人工胃液)中的释放速率及释放机制。结果:最优处方制备工艺为促渗剂氯化钠的用量为30 mg、致孔剂聚乙二醇400的用量为辅料醋酸纤维素质量的20%、包衣膜增质量为2%;优化工艺所制3批黄芩苷单层渗透泵片在12 h时的累积释放度的RSD为1.06%($n=3$)。其在3种介质中12 h内的累积释放度相似,均达80%以上;释药方程符合零级释药模型($r=0.9985$)。结论:经优化后的工艺制备的黄芩苷单层渗透泵片可在12 h内恒速释药。

关键词 黄芩苷单层渗透泵片;固体分散体;制备工艺;正交试验;体外释药

Study on Preparation Technology and *in vitro* Drug Release Behavior of Baicalin Monolithic Osmotic Pump Tablets

WANG Ruxing, YU Hailong, XUE Hefei, LIU Xigang, LIU Cui zhe (Institute of Chinese Materia Medica, Chengde Medical College/Hebei Key Lab of Research and Development for Chinese Materia Medica, Hebei Chengde 067000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Baicalin monolithic osmotic pump tablets and investigate its *in vitro* drug release behavior. METHODS: Using accumulative release rate as evaluation index, baicalin solid dispersion was prepared to improve solubility, single factor test and orthogonal test were used to optimize preparation technology (the amount of penetrating agent and pore-forming agent, weight gaining of coating film) of monolithic osmotic pump tablets using baicalin solid dispersion as intermediate. Release rate and mechanism of samples prepared by optimized technology were investigated in 3 kinds of release medium (water, 0.1 mol/L HCl, simulated gastric fluid). RESULTS: The optimal preparation technology was that penetrating agent sodium chloride was 30 mg; pore-forming agent polyethylene glycol 400 was 20% amount of excipient cellulose acetate; weight gaining of coating film was 2%. RSD of 12 h accumulative release rate was 1.06% ($n=3$) for 3 batches of Baicalin monolithic osmotic pump tablets prepared by optimized technology. 12 h accumulative release rate of them in 3 kinds of medium were similar to each other, being all more than 80%. Release equation was in line with zero-order drug release model ($r=0.9985$). CONCLUSIONS: Prepared Baicalin monolithic osmotic pump tablets after optimization can release drug at controlled rate.

KEYWORDS Baicalin monolithic osmotic pump tablets; Solid dispersion; Preparation technology; Orthogonal test; *in vitro* drug release

黄芩苷是从中药黄芩中提取得到的一种黄酮类化合物。现代药理学研究表明,黄芩苷具有抗炎、解热、保肝、抗病毒、抗氧化、镇痛、抗肿瘤、保护心脑血管及神经元、预防或治疗糖尿病及其并发症等作用^[1]。黄芩苷难溶于水,在水中的溶出速度较慢,致使其普通片剂的生物利用度比较低。为此,本研究采用固体分散与渗透泵技术联用的方法将黄芩苷制备成单层渗透泵片,以改善其体外溶出度,提高其生物利用度。

与诸多的口服剂型比较,渗透泵片具有零级、恒速

^Δ基金项目:河北省高等学校科学研究计划(No.ZH2012050);河北省高等学校科学技术研究项目(No.QN2014145)

*副教授,硕士。研究方向:中药新剂型。电话:0314-2290629。E-mail:wangru1973@sina.com

[#]通信作者:研究员,博士。研究方向:中药新剂型。电话:0314-2290359。E-mail:liucui zhexy@163.com

释药等特点^[2-3],能够减小普通制剂造成的血药浓度的波动,还可提高药物的安全性、有效性以及患者的用药顺应性,属于一种比较理想的口服缓控释剂型。其中,单层渗透泵制备工艺相对简单,更适合工业化生产。本研究首先采用固体分散体技术将黄芩苷制备成固体分散体以提高黄芩苷的溶解度和溶出速率,再以固体分散体为中间体制备单层渗透泵片,为难溶性药物单层渗透泵的研究提供参考。

1 材料

1.1 仪器

ZRS-8智能溶出仪(天津大学精密仪器厂);TDP型单冲压片机(上海天祥健台制药机械厂);BDY-100B恒温摇床(上海百典仪器有限公司);BY1000糖衣机(江苏泰州第二制药机械厂);1260高效液相色谱(HPLC)仪

(美国安捷伦公司)。

1.2 药品与试剂

黄芩苷原料药(西安百川生物科技有限公司,批号: XAB0150511,纯度:98%);黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110715-201318,纯度:99%);聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30、醋酸纤维素(CA)均来源于北京化学试剂公司;聚乙二醇400(PEG 400,天津化学试剂公司);邻苯二甲酸二丁酯(DBP,天津大茂化工有限公司);微晶纤维素、硬脂酸镁(上海药用辅料厂);甘露醇、乳糖(天津市科密欧化学试剂开发中心);甲醇为色谱纯;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

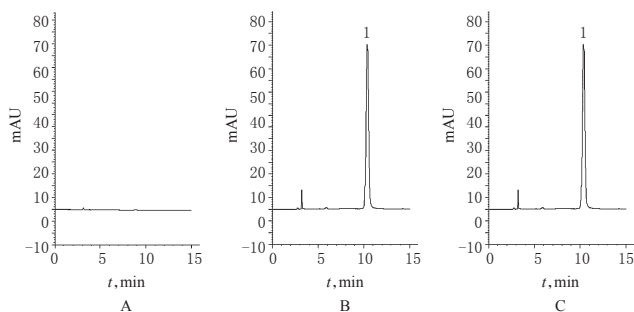
2.1 黄芩苷固体分散体及单层渗透泵片的制备^[4-6]

称取适量黄芩苷与PVP K30,按1:6比例以溶剂法制备固体分散体。将固体分散体及辅料分别过100目筛,混匀后直接压片,制得片芯(每片质量400 mg,含黄芩苷40 mg)。将一定量的CA、PEG 400以及DBP溶于适量丙酮中,使每1 mL包衣液中含CA 20 mg、DBP 5 mg、PEG 400 4 mg;搅拌均匀,得到包衣液。将片芯置于包衣锅内,在50℃、包衣锅转速为30 r/min、喷雾速率为3 mL/min条件下进行包衣,达到包衣膜预定增质量后,于干燥箱中50℃下干燥10 h,即制得黄芩苷单层渗透泵片。

2.2 体外释放度试验

2.2.1 色谱条件确定 色谱柱:Discovery C₁₈(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水-磷酸(43:57:0.2);检测波长:276 nm;流速:1.0 mL/min;进样量:10 μL;柱温:30℃。理论板数按黄芩苷色谱峰计应不低于3 000。

2.2.2 专属性试验 分别取黄芩苷渗透泵片、空白辅料、黄芩苷对照品适量,置于100 mL量瓶中,加水适量,超声溶解后定容,滤过,制得供试品溶液、空白对照溶液和对照品溶液。取3种溶液进样分析,结果空白辅料对主成分测定未见干扰。3种溶液的色谱图见图1。



A. 空白辅料; B. 对照品; C. 供试品; 1. 黄芩苷

A. blank excipient; B. substance control; C. test sample; 1. baicalin

图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2.3 黄芩苷含量测定线性方程的建立及方法学考察

精密称取黄芩苷对照品3.0 mg,置于100 mL量瓶中,以流动相定容;精密吸取上述溶液2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、20.0 mL,置于50 mL量瓶中,以流动相定容。取样

测定峰面积(A),以A对黄芩苷质量浓度(c)绘制标准曲线,得线性方程为 $A=56\ 336.08c+163\ 314.90$ ($r=0.999\ 1$),表明黄芩苷检测质量浓度线性范围为1.2~12.0 μg/mL。以相同的方法求得黄芩苷在水、0.1 mol/L盐酸溶液和人工胃液(含胃蛋白酶,pH=1.2)中的线性方程分别为 $A=407\ 998.96c+44\ 928.52$ ($r=0.999\ 6$)、 $A=631\ 304.75c+11\ 272.23$ ($r=0.999\ 8$)、 $A=677\ 397.87c-35\ 399.34$ ($r=0.999\ 8$),线性范围均为1.2~12.0 μg/mL。

按相关方法进行方法学考察,结果精密度试验中日内RSD为0.98%($n=6$),日间RSD为1.01%($n=6$);定量限为1.2 μg/mL;稳定性试验中峰面积的RSD为1.28%($n=6$),表明溶液在12 h内稳定;高、中、低3个质量浓度溶液的平均回收率为100.2%(RSD=1.19%, $n=3$)。

2.2.4 释放度测定方法 采用篮法,转速为100 r/min,溶出介质为(37±0.5)℃的900 mL水。分别于1、2、4、6、8、10、12 h取样5 mL,立即补加等量同温的溶出介质,取样液经0.8 μm微孔滤膜过滤,进样测定其峰面积,计算累积释放度。

2.3 单因素试验考察不同因素对黄芩苷单层渗透泵片释药的影响

影响该制剂释药的主要影响因素有促渗剂种类及用量、致孔剂的用量以及包衣膜的增质量,以下分别予以考察,初步筛选后用于正交试验的因素与水平。

2.3.1 不同促渗剂对黄芩苷单层渗透泵片释药的影响

将制备的黄芩苷固体分散体作为中间体,与辅料(促渗剂和MCC)分别混匀后直接压片,制得片芯。分别以氯化钠、乳糖、氯化钾和甘露醇为促渗剂(用量均为30 mg),制备黄芩苷渗透泵片,测定其累积释放度。结果表明,以氯化钠为促渗剂更有利于释药,详见图2A。

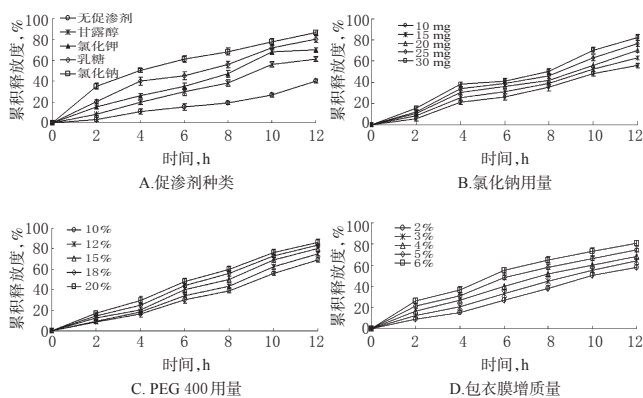


图2 各因素对黄芩苷单层渗透泵片体外释药的影响

Fig 2 Effect of different factors on *in vitro* drug release of Baicalin monolithic osmotic pump tablets

2.3.2 氯化钠用量对黄芩苷单层渗透泵片释药的影响

取氯化钠用量分别为10、15、20、25、30 mg,以MCC为填充剂,处方中其他成分的用量均不变,以MCC来调整氯化钠用量的变化,考察不同用量的氯化钠对体外释药的影响。结果表明,氯化钠的用量对黄芩苷单层渗透泵

控释片的释药具有显著影响,随着氯化钠用量的增加,药物释放速率加快,故选取此试验中的最高值30 mg为氯化钠的用量,详见图2B。

2.3.3 致孔剂PEG 400用量对黄芩苷单层渗透泵片释药的影响 固定氯化钠用量,以MCC补至要求的片质量,PEG 400用量为CA用量的10%、12%、15%、18%和20%,考察不同的PEG 400用量对黄芩苷单层渗透泵片体外释药的影响。结果表明,PEG 400的用量对黄芩苷单层渗透泵控释片的体外释放有显著影响,随着PEG 400用量的增加,药物释放速率加快,故选取在此试验中的最高值20%为致孔剂PEG 400的用量,详见图2C。

2.3.4 包衣膜增质量对黄芩苷单层渗透泵片释药的影响 固定氯化钠和PEG 400的用量,以MCC补至要求的片质量,使包衣膜增质量分别为片芯质量的2%、3%、4%、5%、6%,考察不同包衣膜增质量对黄芩苷单层渗透泵控释片释药的影响。结果表明,随着包衣膜质量的增加,黄芩苷的释药速率明显降低,故选取在此试验中的最低值即2%为包衣膜增质量,详见图2D。

2.4 正交试验设计优化处方制备工艺

经预试验及单因素考察发现,氯化钠的用量(A)、PEG 400的用量(B)以及包衣膜的增质量(C)对该制剂的释药有较大影响,故确定上述3个因素为正交试验的考察因素,以12 h累积释放度为考察指标进行正交试验。因素与水平见表1,正交试验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Levels and factors

| 水平 | 因素 | | |
|----|-------------|---------------|-------------|
| | A(氯化钠用量),mg | B(PEG400用量),% | C(包衣膜增质量),% |
| 1 | 10 | 10 | 2 |
| 2 | 20 | 15 | 4 |
| 3 | 30 | 20 | 6 |

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test

| 序号 | A | B | C | D | 12 h 累积释放度, % |
|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 76.91 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 77.29 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 78.39 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 78.81 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 80.09 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 81.69 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 82.81 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 84.22 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 84.38 |
| K_1 | 77.53 | 79.51 | 80.94 | 80.46 | |
| K_2 | 80.20 | 80.53 | 80.16 | 80.60 | |
| K_3 | 83.80 | 81.49 | 80.43 | 80.47 | |
| R | 6.27 | 1.98 | 0.51 | 0.14 | |

由表2、表3可知,影响黄芩苷单层渗透泵片12 h累积释放度的因素大小顺序为A>B>C。黄芩苷单层渗透泵片最优处方制备工艺为A₃B₃C₁,即氯化钠的用量为30 mg、PEG 400的用量为CA质量的20%、包衣膜增质

量为2%。

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

| 误差来源 | 离均差平方和 | 自由度 | 均方 | F | P |
|-------|--------|-----|-------|----------|-------|
| A | 59.47 | 2 | 29.74 | 1 745.81 | <0.01 |
| B | 5.86 | 2 | 2.93 | 172.11 | <0.01 |
| C | 0.94 | 2 | 0.47 | 27.63 | <0.05 |
| 误差(D) | 0.03 | 2 | 0.02 | | |

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00, F_{0.01}(2,2)=99.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00, F_{0.01}(2,2)=99.00$

2.5 黄芩苷单层渗透泵片处方制备工艺验证

按照优化后的处方制备工艺制备3批黄芩苷单层渗透泵片,分别测定其体外释放曲线,考察批次间工艺重现性。结果表明,各批间重现性良好,12 h累积释放度的RSD=1.06% (n=3),详见图3。

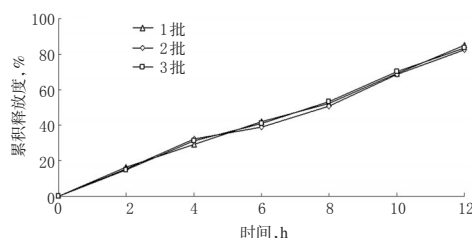


图3 3批黄芩苷单层渗透泵片体外释药曲线

Fig 3 Drug release profiles of 3 batches of Baicalin monolithic osmotic pump tablets *in vitro*

2.6 黄芩苷单层渗透泵片在3种释放介质中的释放度试验

取以优化工艺制备的黄芩苷单层渗透泵片,分别以900 mL水、0.1 mol/L盐酸以及人工胃液为释放介质测定其12 h的累积释放度。结果,样品在3种释放介质中释放速度相当,10 h内均可释放68.0%以上,表明黄芩苷单层渗透泵片的释药不受释放介质的影响,结果见表4。

表4 黄芩苷单层渗透泵片在3种释放介质中的累积释放度(%)

Tab 4 Accumulative release rates of Baicalin monolithic osmotic pump tablets in 3 kinds of release medium (%)

| 时间,h | 介质 | | |
|------|-------|----------------|-------|
| | 水 | 0.1 mol/L 盐酸溶液 | 人工胃液 |
| 2 | 16.18 | 15.98 | 16.58 |
| 4 | 30.60 | 32.01 | 30.96 |
| 6 | 41.28 | 40.10 | 41.68 |
| 8 | 52.69 | 51.98 | 53.01 |
| 10 | 69.01 | 68.81 | 69.61 |
| 12 | 82.09 | 81.89 | 83.69 |

2.7 黄芩苷单层渗透泵片体外释药机制的考察

取优化工艺制备的黄芩苷单层渗透泵片进行体外释放度考察,分别以零级释药模型、一级释药模型、Higuchi方程对累积释放度(y)与时间(t)进行拟合,得出相关方程及r值。结果以零级释药方程拟合时,r值最大且更接近1,表明黄芩苷单层渗透泵片的释放符合零级释

星点设计-响应面法优化米拉贝隆缓释片处方

徐斌^{1,2*}, 浦雨伟¹, 周卫³, 丁逸梅^{1,2}, 卢定强^{1,2} (1.南京工业大学药学院, 南京 210009; 2.江苏省药物研究所有限公司, 南京 210009; 3.中国药科大学药学院, 南京 210009)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0110-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.29

摘要 目的:优化米拉贝隆缓释片处方。方法:采用聚氧乙烯(PEO)和羟丙甲基纤维素(HPMC K4M)为缓释骨架材料,以粉末直压法制备米拉贝隆缓释片。以1、3、5、7 h的累积释放度为指标,采用星点设计-响应面法优化处方中PEO、HPMC K4M和包衣液(OPADRY®)的用量,并进行验证。比较所制缓释片与原研片(Myrbetriq™)在不同pH介质(水、pH 1.0的人工胃液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液)中不同转速(100、50 r/min)下的累积释放度,计算相似因子 f_2 ,拟合缓释片的释药模型。结果:优化处方中每片米拉贝隆缓释片含米拉贝隆25 mg、PEO 108.02 mg、HPMC K4M 21.69 mg、OPADRY® 2.27%;其1、3、5、7 h的累积释放度与预测值的相对误差分别为4.78%、3.48%、0.69%、-1.41%。所制缓释片与原研片在不同pH介质中和不同转速下释放曲线的 f_2 均大于65;缓释片释药符合零级释药特征。结论:优化处方制备的米拉贝隆缓释片与原研片的释放行为相似。

关键词 米拉贝隆;缓释片;星点设计-响应面法;处方优化;累积释放度

药模型,即黄芩苷以恒速释药,达到了设计目的。体外释药模型拟合结果见表5。

表5 体外释药模型拟合结果

Tab 5 Results of *in vitro* release model fitting

| 释药模型 | 拟合方程 | r |
|-----------|------------------------------|---------|
| Higuchi方程 | $y=0.269 0t^{1/2}-0.092 1$ | 0.987 1 |
| 一级方程 | $\ln(1-y)=-0.268 1t+0.321 9$ | 0.986 8 |
| 零级方程 | $y=6.678 9t+1.619 3$ | 0.998 5 |

3 讨论

单层渗透泵片的包衣膜内所含致孔剂可以较好地改善膜的通透性,因致孔剂在溶出介质溶解后所形成的海绵状微孔便于介质的进入和药物的溶出。在本研究中,黄芩苷单层渗透泵片的制备工艺是将药物与PVP K30制备所得的固体分散体与各种辅料混合均匀后直接压片,制得片芯,再进行包衣。而一般双层渗透泵片的片芯却分别含有含药层和助推层,在压片的时候多采用2次填料、2次加压的方法进行压片。因此,相比而言,单层渗透泵片的制备工艺较简单,生产成本相应也较低。而且单层渗透泵片还可以降低打孔型渗透泵片释药孔所造成的在溶出介质中局部药物质量浓度过高所引起的副作用,减小药物对人胃肠道的刺激作用^[7-8]。目前,已经报道的有关黄芩苷的缓释剂型主要有缓释滴丸和缓释片,这两种剂型的制剂释药特征都属于一级释放;而本研究所制备的黄芩苷单层渗透泵片却表现为零级释放,即药物释放速率不随时间而改变的恒速释药。

药物的溶解度不仅会影响其渗透泵片的处方制备工艺,而且对于药物在人体胃肠道中的吸收程度也具有重要的影响,可直接影响药物的生物利用度,因此在将难溶性药物制备成渗透泵片时,还需要提高药物的溶解度^[9]。黄芩苷的溶解度很小,而本研究通过先将其制备

成黄芩苷固体分散体提高了其体外溶出度,再制备成单层渗透泵片,从而使之具有良好的临床应用价值,并适合工业化大生产。本研究也表明,将固体分散体与单层渗透泵的技术联用具有良好的应用前景^[10-11]。

参考文献

- [1] 辛文好,宋俊科,何国荣,等.黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(6):647-653.
- [2] 张婧,樊光辉,刘辉,等.微孔型渗透泵控释制剂的研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(16):1351-1354.
- [3] 赵学玲,李强,龚显峰,等.微孔渗透泵片的药物传递机制[J].药学学报,2007,42(2):226-229.
- [4] 王汝兴,许士奇,陈大为.酮基布洛芬单室型渗透泵片制备工艺的探讨[J].中国医院药学杂志,2006,26(3):304-306.
- [5] 郝海军,贾幼智,韩茹,等.坎地沙坦酯固体分散体单层渗透泵片的制备[J].中国新药杂志,2015,24(5):570-575.
- [6] 杨倪彩,胡晨旖,朱雅玲,等.阿司匹林固体分散体及其胶囊的制备与体外溶出度研究[J].中国药房,2014,25(5):441-444.
- [7] 刘辉,张宜,符旭东,等.布地奈德固体分散体增溶型渗透泵片的研制及其释药机制[J].中国药师,2009,12(1):5-8.
- [8] Chen H, Jiang G, Ding F. Monolithic osmotic tablet containing solid dispersion of 10-hydroxycamptothecin[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(2):131-137.
- [9] 刘龙孝,徐清,姜吉善,等.单层芯渗透泵片用于水不溶性药物的控制释放[J].药学学报,2003,38(12):966-967.
- [10] 陈超,周福军,刘时乔,等.固体分散技术在中药制剂中的应用[J].药物评价研究,2011,34(4):279-282.
- [11] 付聪,杨硕,王立.将难溶性药物制成单层渗透泵片的中间技术:固体分散体技术[J].黑龙江医药,2013,26(6):1016-1018.

* 主管药师,硕士。研究方向:药物新制剂及新技术。电话:025-58139391。E-mail:nanjing5696@126.com

(收稿日期:2016-04-27 修回日期:2016-07-29)
(编辑:刘萍)