

香青兰总黄酮渗透泵片的制备及体外释药影响因素考察

任文东¹,邢建国²,王新春^{1,3*},薛桂篷²,杨秀¹,马祖文¹

(1. 石河子大学药学院,新疆 石河子 832002; 2. 新疆维吾尔自治区药物研究所,乌鲁木齐 830000;
3. 石河子大学医学院一附院,新疆 石河子 832002)

[摘要] 目的:制备香青兰总黄酮渗透泵片,并对其体外药物释放影响因素进行研究。方法:紫外分光光度法测定渗透泵片体外释放度,考察不同处方和工艺对药物释放的影响。结果:促渗剂的种类及用量,碳酸氢钠用量,包衣增重对药物的体外释放均有显著影响。结论:渗透泵片制备工艺合理稳定,释药规律符合控释制剂要求。

[关键词] 香青兰总黄酮;渗透泵片;释放度

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)06-0013-04

Preparation and Influencing Factors on Release of Total
Dracocephalum moldevica Flavonoids Osmotic Pump Tablets

REN Wen-dong¹, XING Jian-guo², WANG Xin-chun^{1,3*}, XUE Gui-peng²,
YANG Xiu¹, MA Zu-wen¹

(1. School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832000, China;
2. Xinjiang Institute of Meteria, Urumqi 830004, China;
3. The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832008, China)

[Abstract] Objective: To prepare total *Dracocephalum moldevica* flavonoids osmotic pump tablets and study its factors influencing on drug release *in vitro*. Method: The UV spectrophotometer was used to determine the release of the osmotic pump tablets, and various factors affected the drug release were studied. Result: The type and amount of penetration enhancers, the amount of sodium bicarbonate, and the coating weight had significant effects on release *in vitro*. Conclusion: The preparation of osmotic pump tablet is reasonably and stable and the formulations can meet the requirement of the controlled release drug delivery.

[Key words] total *Dracocephalum moldevica* flavonoids; osmotic pump tablet; release

香青兰 *Dracocephalum moldavica* L. 为唇形科一年生草本植物,是维吾尔民族药之一,在维吾尔医学和民间用于治疗冠心病及血液质旺盛(高血压)、寒性神经性头疼、寒性感冒、气管炎等疾病^[1]。香青兰总黄酮是香青兰中具有抗心肌缺血作用的成分。

渗透泵型控释制剂是以渗透压作为驱动力,具有近零级释药特征,释药行为不受介质环境、pH、胃肠道蠕动和食物等因素的影响以及体内外释药相关性较好等特点^[2-4],已成为目前国内外研究开发的热点。

因此,为探讨维药口服渗透泵控释新制剂的研究,本实验以香青兰总黄酮为模型药物,制备了香青兰总黄酮渗透泵型控释片,并考察了影响香青兰总黄酮渗透泵片释药行为的因素。

1 材料

ZRS-8G 智能溶出仪(天津大学无线电厂);TU-1901 双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用

[收稿日期] 20101012(008)
[基金项目] 国家科技重大专项重大新药创制(2009ZX09103-448)
[通讯作者] *王新春,主任药师,博士,硕士生导师,研究方向:中药民族药新制剂与新剂型, Tel: 15199586171, E-mail: cwjwxc@163.com

仪器有限责任公司);JM-B2003 型电子天平(余姚市纪铭称重校验设备有限公司);VFP-7 旋转式变速压片机(常州市龙城晨光药化机械有限公司);YD-20KZ 型智能片剂硬度仪(天津市天大天发科技有限公司);BY-300A 小型包衣锅(上海黄海药检仪器有限公司)。

香青兰总黄酮(新疆自治区药物研究所制备,总黄酮为 53%),田蓟苷对照品(纯度 96%,新疆药物研究所提供,批号 20100626);十二烷基硫酸钠(SDS,天津市盛淼精细化工有限公司 090511);醋酸纤维素(CA,上海源叶生物科技有限公司 F20090804);NaCl, KCl(天津市福晨化学试剂厂 091020,090825);甘露醇、山梨醇(北京凤礼精求商贸有限公司 0903118,09029202);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 香青兰总黄酮渗透泵型控释片的制备 将处方量的 150 mg 香青兰总黄酮与片芯所用辅料均过 100 目筛,混和均匀后,加入 2% PVP 乙醇溶液制软材,过 20 目筛制粒,置 50 ℃ 烘箱中干燥 30 min,20 目筛整粒,加入适量碳酸氢钠、硬脂酸镁混匀后压制片芯,片重约 350 mg。将醋酸纤维素、聚乙二醇-400 缓慢加入丙酮-异丙醇混和溶剂中,于磁力搅拌器搅拌至溶解均匀,即得包衣液。

将片芯置于包衣锅内包衣,包衣锅内持续吹入热空气,包衣温度 35 ~ 40 ℃,包衣锅转速 35 r·min⁻¹,包衣增重达到预定标准时为止,将包衣片置于 50 ℃ 烘箱中熟化 24 h,取已制备好的完全干燥的包衣片,用机械方式在包衣片两侧中心处各打一个释药孔,即得香青兰总黄酮渗透泵控释片。

2.2 香青兰总黄酮渗透泵片体外释放度测定

2.2.1 吸收波长的选择 取香青兰总黄酮适量,精密称定,置 25 mL 量瓶中,加入 0.8% SDS 溶液至溶解。以 0.8% SDS 为空白,采用紫外分光光度法于 200 ~ 400 nm 光谱扫描;另取处方量空白辅料混匀,同法处理,紫外扫描。结果,香青兰总黄酮在 324 nm 处有最大吸收,空白辅料无干扰。

2.2.2 标准曲线的制备 取田蓟苷对照品适量,精密称定,置 25 mL 量瓶中,加入 70% 乙醇超声溶解使溶解,定容至刻度,摇匀,得 190.78 对照品储备液。分别精密量取田蓟苷照品储备液 0.4,0.8,1.0,1.5,3.0 mL 置于 25 mL 量瓶中,加入 0.8% SDS 溶

液稀释至刻度,摇匀。以 0.8% SDS 溶液为空白溶剂,在 324 nm 处测定吸收度,以吸收度(A)对质量浓度(C)进行线性回归,得标准曲线方程为 $A = 0.0476C + 0.0242$, $r = 0.9997$ 。田蓟苷在 3.0525 ~ 24.4200 mg·L⁻¹ 与吸收度呈良好的线性关系。经方法学考察,高、中、低 3 个质量浓度 9.15,7.63,6.10 mg·L⁻¹ 的方法回收率分别是 (98.3 ± 1.4)%, (100.9 ± 0.7)% 和 (99.5 ± 2.4)%,日内 RSD 依次是 0.48%, 1.34%, 2.05%,日间 RSD 依次是 0.51%, 1.12%, 2.07%,均符合测定方法的要求。

2.2.3 释放度测定方法^[5] 取香青兰总黄酮渗透泵片,按照《中国药典》2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法中的第三法进行释放度试验,溶出介质为 250 mL 0.8% 十二烷基硫酸钠(SDS)水溶液,转速 100 r·min⁻¹,温度 (37 ± 0.5) ℃,分别于第 2,4,6,8,10,12 h 取样 5 mL,取出后迅速补加同温同体积的释放介质,经 0.45 μm 微孔膜滤过,取续滤液,稀释至适宜浓度,以 0.8% SDS 溶液为空白溶剂,在 324 nm 处测定吸收度,根据上述回归方程计算累积释放度。

2.3 香青兰总黄酮渗透泵片体外释药影响因素考察

2.3.1 促渗剂种类的影响 本试验选用氯化钠、氯化钾、甘露醇、山梨醇作为促渗剂,固定片芯处方其他成分,考察促渗剂种类对渗透泵片体外释药的影响,分别测定各时间点的累积释放度,绘制释放曲线,见图 1。结果表明,促渗剂种类对药物释放有明显影响,其中以氯化钠为促渗剂的渗透泵片释放度与其余三者相比较,所以选用其作为该制剂渗透压促进剂。

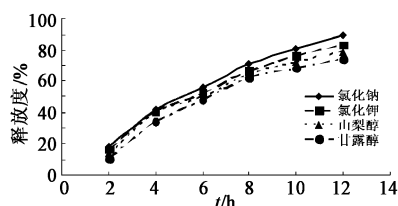


图 1 促渗剂种类对香青兰黄酮释放度影响

2.3.2 促渗剂用量对释放的影响 固定片芯处方其他成分,使促渗剂用量分别为片芯质量的 10%, 20%, 30%, 40%, 填充剂用量随之作适当调整,考察不同用量促渗剂对药物释放的影响,分别测定各时间点的累积释放度,绘制释药曲线,见图 2。结果表明,促渗剂氯化钠用量对药物释放影响显著,药物释

放量随着促渗剂氯化钠用量增加而增多,因此,氯化钠用量为30%~40%。

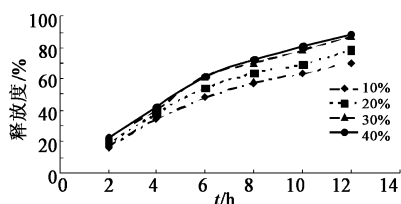


图2 促渗剂氯化钠用量对香青兰总黄酮释放度影响

2.3.3 NaHCO_3 用量的影响 固定片芯处方其他成分用量,分别加入片芯质量的3%、5%、7%、9% NaHCO_3 ,制备不同处方的渗透泵控释片。考察 NaHCO_3 用量对释放的影响,分别测定各时间点的累积释放度,绘制释药曲线,见图3。结果, NaHCO_3 对药物释放影响较大,随着 NaHCO_3 用量增加,药物的累积释放度明显提高。

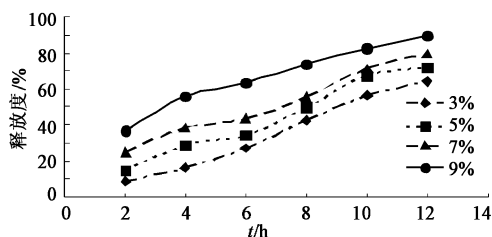


图3 碳酸氢钠用量对香青兰黄酮释放度影响

2.3.4 包衣增重的影响 以片芯增重来反映衣膜厚度,制备包衣增重为片芯质量4%、6%、8%的渗透泵控释片,考察包衣增重率对释药行为的影响,结果见图4。由图可知,衣膜厚度对药物释放影响显著,包衣增重8%时,释药过慢,12 h累积释放度小于60%;衣膜增重4%、6%时,12 h释药量很接近,考虑到随着包衣增重百分比的增大,包衣膜的通透性降低,药物释放速率减慢,所以选择包衣增重4%~6%。

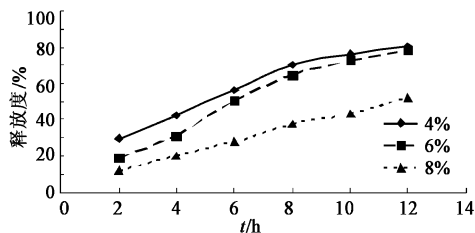


图4 包衣增重对香青兰黄酮释放的影响

2.3.5 释药孔径的影响 在该片两侧各打1个小孔,考察孔径0.4、0.6、0.8 mm对药物释放影响,结果见图5,表明直径0.4 mm与直径0.8 mm渗透泵

片的12 h累积释药量相差不大,并且在试验中发现释药孔径在一定范围时对药物释放影响较小,因此,选择0.4~0.8 mm释药孔。

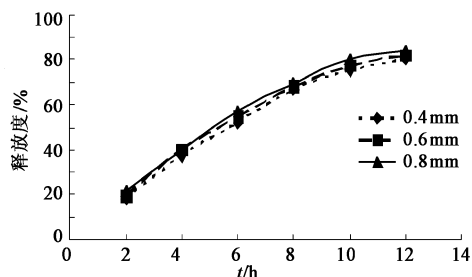


图5 孔径对香青兰黄酮释放的影响

2.3.6 片芯硬度的影响 固定制剂处方,以不同压力制备渗透泵片片芯,硬度分别为50、60、70 kg,考察压力对体外释放的影响,绘制释药曲线,见图6。结果,不同压力制备的渗透泵片最终累积释放度相接近。

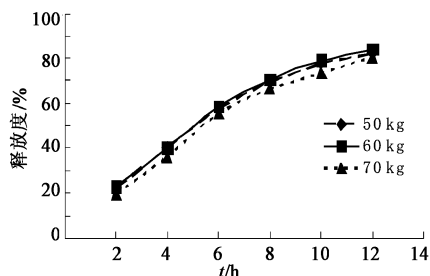


图6 硬度对香青兰黄酮释放的影响

2.3.7 转速的影响 分别考察不同转速(50、75、100 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$)对药物体外释放行为的影响,结果不同转速条件下,渗透泵片释药变化不明显且累积释放度均达到80%,因此,转速确定100 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

3 讨论

在进行促渗剂选择时,因 NaCl 的相对分子质量比山梨醇、甘露醇及 KCl 的相对分子质量小,在相同用量的情况下, KCl 产生的渗透压较高,又因为促渗剂的用量关系到药物释放速率和释药特性,因此,结合预试验结果,选用 KCl 作为香青兰总黄酮渗透泵片的渗透压促进剂。

片芯处方中加入 NaHCO_3 ,一方面 NaHCO_3 是小分子无机盐也可作为渗透压促进剂,与 NaCl 产生协同作用,有助于药物释出,另一方面由于香青兰总黄酮中有效部位呈弱酸性,当水分渗透片芯时,酸性药物与 NaHCO_3 发生反应,产生二氧化碳气体令包衣片很快膨胀,并使得药物颗粒悬浮在片芯溶液环境中,从而促使药物充分释放,可是释药初期由于渗透

大黄总蒽醌大孔树脂纯化工艺优化

王宝才,尹蓉莉*,李东芬,陈金玉,吴圣琴,赵明琴
(成都中医药大学,成都 611137)

[摘要] 目的:筛选大黄总蒽醌类成分的最佳纯化工艺。方法:以总蒽醌类成分的含量为指标,比较不同型号的大孔树脂对大黄总蒽醌类成分的吸附性能和解析能力,从而筛选出适宜的树脂类型。采用单因素考察法筛选树脂纯化工艺中的最大上样量、上样速度、洗脱剂浓度、速度、用量等参数。结果:AB-8 型大孔树脂纯化大黄的工艺,固形物收率由原来的 38.03% 下降到 12.23%,主要蒽醌类成分的洗脱率 82.96%。结论:AB-8 树脂吸附大黄总蒽醌的纯化方法是切实可行的,同时具有良好的应用前景。

[关键词] 纯化工艺;大孔树脂;大黄总蒽醌类成分;含量测定

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)06-0016-04

Optimum Purification Technology of Total Anthraquinones in Radix et Rhizoma Rhei by Macroporous Resin

WANG Bao-cai, YIN Rong-li*, LI Dong-fen, CHEN Jin-yu, WU Sheng-qin, ZHAO Ming-qin
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[收稿日期] 20101026(014)

[第一作者] 王宝才,硕士研究生,研究方向:中药生产新技术和新剂型, Tel:13880141071, E-mail:wbc2004@163.com

[通讯作者] *尹蓉莉,教授,博导,从事中药新制剂,新剂型,新技术研究, Tel:028-88000762, E-mail:yinronglili@163.com

压较大,可能出现药物突释,衣膜破裂现象,因此, NaHCO₃ 用量适宜。

渗透泵型控释片的释药孔径在一定范围内对药物释放的影响并不明显;释药孔径过小,药物颗粒容易堵塞药孔,从而导致释药不完全,影响药物的释放行为;释药孔径过大,药物的释放不再以渗透压为驱动力,还包括了扩散释药,从而会影响渗透泵型控释片零级释药特征。试验中发现,一侧打孔时,由于释药前期渗透压过大,致使药物未能及时释出,并且出现药物容易堆积堵塞释药孔现象,双侧打孔可避免上述问题,且不影响制剂的体内释药行为。

缓控释制剂释放度实验方法可选用溶出度测定有关装置,主要有转篮法、浆法和小杯法,一般胶囊剂选择用转篮法,片剂选择用浆法,难溶性或低剂量规格固体制剂选用小杯法^[6]。因此,本试验选择小杯法能够满足实验方法需求。

[参考文献]

- [1] 刘勇民.维吾尔药志(上)[M]. 乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,1999:405.
- [2] 陈志朋,朱家壁.口服渗透泵制剂的研究进展[J].国外医学-药学分册,2005,32(2):87.
- [3] 潘卫三,常明,刘宏飞,等.盐酸氨溴索渗透泵控释片的体外释放度考察[J].中国新药杂志,2003,12(7):543.
- [4] LU E X, JIANG Z Q, ZHANG Q Z, et al. A water-insoluble drug monolithic osmotic table system utilizing gum arabic as an osmotic, suspending and expanding agent[J]. J Controlled Release, 2003, 92(3):375.
- [5] 中国药典.二部[S].2010:附录 85,87.
- [6] 唐星.口服缓控释制剂[M].北京:人民卫生出版社,2007:427.

[责任编辑 全燕]