

# 岩白菜素高载药量渗透泵型控释片的制备

吴敏\*, 李德银, 谢佳, 刘洪, 曾建, 揭惠  
(成都医学院药学院, 成都 610081)

**[摘要]** **目的:**制备难溶性药物岩白菜素高载药量单室单层渗透泵型控释片。**方法:**以渗透泵片常用辅料为混合载体材料制备固体分散体,利用等渗原理优化片芯处方;以岩白菜素累积释放度为指标,采用星点设计-效应面法优化包衣处方。**结果:**PEG 1500 质量分数 1.30%,包衣增重 9.5%时,制得的岩白菜素高载药量渗透泵片累积释放度接近 80%,符合零级释药特征。**结论:**充分发挥辅料多种功能可有效提高渗透泵片载药量;优化片芯与衣膜处方的方法能显著缩短试验周期,为渗透泵制剂处方设计提供一种新思路。

**[关键词]** 难溶性药物; 岩白菜素; 混合载体; 等渗原理; 星点设计

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0025-04

## Preparation of Bergenin Osmotic Pump Tablets with High Drug Loading

WU Min\*, LI De-yin, XIE Jia, LIU Hong, ZENG Jian, JIE Hui  
(College of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610081, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare single-chamber and single-layer osmotic pump-controlled release tablets of bergenin with high drug loading, which was a poorly water-soluble drug. **Method:** Solid dispersion was prepared with common excipients of osmotic pump tablets as mixed carrier material, prescription of tablets core was optimized by isoosmotic principle; With cumulative release of bergenin as index, coating formulation was selected by central composite design-response surface methodology. **Result:** When the mass fraction of PEG 1500 was 1.30% and coating gain was 9.5%, cumulative release of prepared osmotic pump tablets of bergenin with high drug loading was nearly 80%, it fitted zero-order release profile. **Conclusion:** It could effectively increase drug loading of osmotic pump tablets by giving full play to functions of excipients; Methods of optimizing formulation of tablet core and coating could significantly shorten experiment cycle, and this study could provide a new approaches of prescription design of osmotic pump preparation.

**[Key words]** poorly water-soluble drug; bergenin; mixed carrier; isoosmotic principle; central composite design

岩白菜素是从虎耳草科植物岩白菜 *Bergenia purpurascens* (Hook. f. et Thoms.) Engl. 等中提纯的异香豆精类化合物,为白色疏松针状结晶或结晶性粉末,遇光和热变色,在甲醇中溶解,微溶于水或乙醇<sup>[1]</sup>。岩白菜素具有良好的镇咳祛痰作用,常用于治疗慢性支气管炎。同时其具有与口服药物生物药

剂学分类系统(BCS)Ⅳ类相似的性质,因此在制备单室单层渗透泵片时,须提高其溶解度和渗透性。本课题组在前期试验中制备了岩白菜素固体分散体渗透泵片<sup>[2]</sup>,通过家犬体内药动学试验证实了处方设计的合理性。但处方存在载药量较小且给药量较大的问题。本试验结合药动学预试验及前期试验基础,以提高载药量为目标,选择混合载体材料制备固体分散体,依据片芯物质渗透压相等的原理确定片芯处方,采用星点设计-效应面法优化衣膜处方。

### 1 材料

RCZ-5A 型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂),UV-1102 型紫外-可见分光光度计(上海天美

**[收稿日期]** 20120812(003)

**[基金项目]** 成都医学院 2009 年科研基金课题(CYZ09-011)

**[通讯作者]** \* 吴敏,博士,副教授,从事中药新型给药系统研究, Tel: 028-68289192, E-mail: wuminzhaofeng@126.com

科学仪器有限公司), DP-120 型单冲压片机(江苏泰州市明扬制药机械有限公司), BY300A 小型包衣机(上海黄海药检仪器厂), BS-224S 型电子天平(德国 Sartorius), JJ-11 型增力电动搅拌器(金坛市医疗仪器厂)。

岩白菜素对照品(批号 111532-200202, 纯度 > 99%, 中国药品生物制品检定所), 岩白菜素原料药(批号 20070311, 含量 99.1%, 西昌杰象药物原料有限公司), 聚乙二醇(PEG 6000, 成都科龙化工试剂厂), 甘露醇(成都市联合化工试剂研究所), 聚氧化乙烯(PEO, 相对分子量 550 万, 上海联胜化工有限公司), 聚乙烯吡咯烷酮(PVP K<sub>30</sub>, 成都市科龙化工试剂厂), 乙酸钠(乙酰化率 54.5% ~ 56%, 中国医药集团上海化学试剂公司), 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 固体分散体的制备

**2.1.1 PEG 6000 固体分散体的制备** 取 PEG 6000 与岩白菜素按质量比 4:1 于蒸发皿中混匀, 置于 80 °C 水浴锅上加热并不断搅拌, 至完全熔融呈蜂蜜状, 倒入冷冻的白瓷盘中, 于 -26 °C 冰箱中放置 3 h, 于 40 °C 真空干燥 24 h, 粉碎后过 80 目筛。

**2.1.2 PEO 50 与甘露醇混合载体材料固体分散体的制备**<sup>[3]</sup> 取 PEO 50, 甘露醇、岩白菜素(2:18:5)混匀, 用 80% 乙醇完全溶解混匀, 于 80 °C 水浴中挥干溶剂, 于 40 °C 真空干燥 24 h, 粉碎后过 80 目筛。

**2.2 片芯处方的确定** 以岩白菜素 PEG 6000 固体分散体渗透泵片(已知片)片芯的渗透压为参照, 采用 Vilia Chien 扩散池装置, 依据等渗原理确定高载量固体分散体渗透泵片(高载量片)片芯处方, 试验分 2 步。

第 1 步: 在水平扩散池半透膜一侧加水, 另一侧装入适量已知片片芯物质并加水至两侧等高, 中间用胶水和夹子固定包衣膜, 两侧均盖上盖子, 然后在两侧插上特制刻度毛细管(图 1), 记录毛细管中水上升的高度  $A_1$ 。

第 2 步: 方法同第 1 步, 仅将加有已知片片芯物质的一侧改为加入高载量片片芯物质, 记录毛细管中水上升的高度  $A_2$ 。调节高载量片片芯物质组成与剂量, 直至  $A_2$  等于  $A_1$ 。

**2.3 高载量固体分散体渗透泵片的制备** 按 2.2 项下确定的片芯处方, 取 PEO 50-甘露醇混合载体固体分散体与辅料混匀制软材, 过 20 目筛, 于 40 °C 干燥 4 h, 过 20 目筛整粒, 加入硬脂酸镁, 压片(片芯

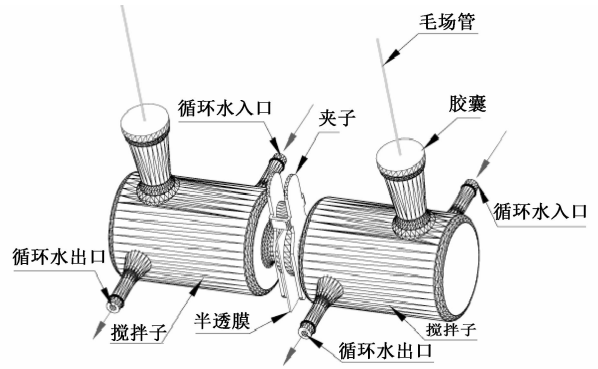


图 1 Vilia Chien 扩散池装置示意

中每片含岩白菜素 90 mg), 包衣(30 r·min<sup>-1</sup>, 30 ~ 40 °C), 室温固化 8 h, 40 °C 烘箱中干燥 12 h 使溶剂完全挥发, 双面打孔, 孔径 0.6 ~ 0.8 mm, 即得。

**2.4 标准曲线的制备** 精密称取岩白菜素对照品 20 mg 至 100 mL 量瓶, 用甲醇溶解并定容, 精密量取 10 mL 于 25 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 分别精密量取 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 mL 于 10 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 于波长 273 nm 处测定吸光度(A), 以质量浓度对 A 进行线性回归, 得回归曲线方程  $Y = 0.042X + 0.001$  ( $r = 0.9995$ ), 线性范围 0.008 ~ 0.028 g·L<sup>-1</sup>。

**2.5 体外释放度的测定** 取岩白菜素高载量固体分散体渗透泵片, 按 2010 年版《中国药典》二部附录 X D 释放度测定法第一法进行试验, 分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样, 于 273 nm 处测定 A, 计算累积释放度。

**2.6 星点设计-效应面优化**<sup>[4-5]</sup> 采用单因素试验对处方中各影响因素进行初步考察, 在片芯处方不变的情况下, 其中增塑剂 PEG 1500 质量分数与包衣增重是影响药物释放的主要因素。在前期预试验基础上, 以 PEG 1500 质量分数及包衣增重为考察因素, 并确定 2 个因素的考察范围, PEG 1500 质量分数 0.5% ~ 2%, 包衣增重 6% ~ 13%。每因素设计 5 个水平, 分别用代码值  $-\alpha, -1, 0, 1, \alpha$  表示 ( $\alpha = 1.414$ ), 因素水平见表 1。

以药物 2 h 的释放( $L_1$ )有无时滞, 6 h( $L_2$ )的释放特征, 12 h( $L_3$ )时是否释放完全(权重系数均为 1)及  $r(L_4)$  考察药物是否以零级释放(权重系数为 2)为评价指标, 采用加权评分法<sup>[6]</sup>对试验结果进行评价,  $L = |L_1 - 17\%| \times 100 + |L_2 - 50\%| \times 100 + |L_3 - 90\%| \times 100 + |L_4 - 1| \times 100 \times 2$ , L 越小, 释药效果越好。试验设计及结果见表 2。

表1 岩白菜素高载药量渗透泵片星点设计-效应面因素水平

水平	$X_1$ PEG 1500 质量分数	$X_2$ 包衣增重
-1.414	0.5	6
-1	0.719 6	7.024 8
0	1.25	9.5
1	1.780 4	11.975 2
1.414	2	13

表2 岩白菜素高载药量渗透泵片星点设计-效应面试验安排

No.	$X_1$	$X_2$	综合得分
1	1	1	77.661
2	1	-1	67.104
3	-1	1	67.844
4	-1	-1	40.112
5	1.414	0	29.709
6	-1.414	0	82.757
7	0	1.414	39.210
8	0	-1.414	75.489
9	0	0	49.388

选择3种数学模型以L对 $X_1$ 与 $X_2$ 进行曲线拟合<sup>[7]</sup>,模型如下:

多元线性方程  $L = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2$ ;

二次多项式  $L = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_1^2 + b_4X_2^2 + b_5X_1X_2$ ;

三次多项式  $L = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_1^2 + b_4X_2^2 + b_5X_1X_2 + b_6X_1^2X_2 + b_7X_1X_2^2$ 。

采用 Design-Expert 7 统计软件中的多元线性回归及非线性估计进行,结果多元线性回归  $r = 0.223 0, F_{0.05}(2, 6) = 5.14, P = 0.858 1$ ,因此尚不能认为应变变量(释放度试验综合得分)与回归变量存在线性关系,模型未通过检验,应采用多元高次的数学模型,见表3。

表3 二次多项式非线性估计

因素	系数		标准误	95%置信区间		方差膨胀因子
	估计	f		下限	上限	
$b_0$	40.112 1	1	16.009 4	-10.836 9	91.061 1	-
$b_1$	1.972 5	1	5.660 2	-16.040 6	19.985 7	1
$b_2$	3.855 6	1	5.660 2	-14.157 6	21.868 7	1
$b_3$	-15.133 8	1	8.004 7	-40.608 3	10.340 7	1
$b_4$	17.547 7	1	9.386 3	-12.323 8	47.419 2	1.680 6
$b_5$	3.504 4	1	9.386 3	-26.367 0	33.375 9	1.680 6

由表3可知,各项系数的估计值均有较大可信度,模型拟合的相关系数也较高,因此模型的可信度较多元线性方程的可信度大大提高。数学模型为:

$$L = 32.862 4 - 42.720 5X_1 + 5.000 1X_2 - 11.530 5X_1X_2 + 62.391 9X_1^2 + 0.572 2X_2^2$$

( $r = 0.863 3$ );

三次多项式是在二次多项式模型的基础上,加上 $X_1$ 与 $X_2$ 的三次相互作用项,再进行模型拟合,见表4。

表4 三次多项式非线性估计

因素	系数		标准误	95%置信区间		方差膨胀因子
	估计	f		下限	上限	
$b_0$	40.112 1	1	7.990 0	-61.410 6	141.634 7	-
$b_1$	-3.732 3	1	3.995 0	-54.493 6	47.029 1	2
$b_2$	-3.600 2	1	3.995 0	-54.361 5	47.161 2	2
$b_3$	-15.133 8	1	3.995 0	-65.895 1	35.627 5	1
$b_4$	17.547 7	1	4.684 6	-41.975 2	77.070 7	1.680 6
$b_5$	3.504 4	1	4.684 6	-56.018 5	63.027 4	1.680 6
$b_6$	14.911 4	1	5.649 8	-56.875 9	86.698 8	2
$B_7$	11.409 6	1	5.649 8	-60.377 8	83.196 9	2

$$L = -639.319 7 + 772.314 9X_1 + 118.982 6X_2 - 131.824 9X_1X_2 - 141.123 4X_1^2 - 3.818 5X_2^2 + 21.422 7X_1^2X_2 + 3.512 5X_1X_2^2$$

( $r = 0.989 4$ )。

由于上述三次多项式模型的拟合度最好,因此可作为进一步工作的数学模型。根据该数学模型描绘L对 $X_1$ 及 $X_2$ 的三维效应图(图2)。

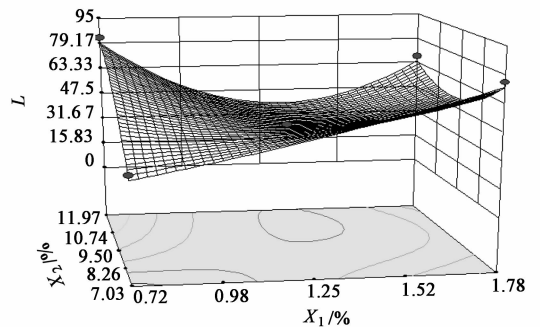


图2 综合评分对包衣增重及 PEG 1500 质量分数的效应面

由图2可知,在所有的 $X_1$ 及 $X_2$ 组合里,有很大1个区域可使L维持在较小范围内,尤其当 $X_1$ 和 $X_2$ 都较小时。但由于渗透泵片的结构特点, $X_1$ 和 $X_2$ 均不宜过小,否则不能承受片芯的溶胀压。

根据以上分析及渗透泵片的制备经验,选取对渗透泵片性能均较好的处方组成。经综合评价后,

选定最佳的包衣工艺条件为  $X_1$  1.30%,  $X_2$  9.5%。将其代入三次多项式方程,预测其  $L$  值为 39.913 6。根据优化条件制备 3 批高载量固体分散体渗透泵片,测定体外释放度,其体外释放曲线见图 3。

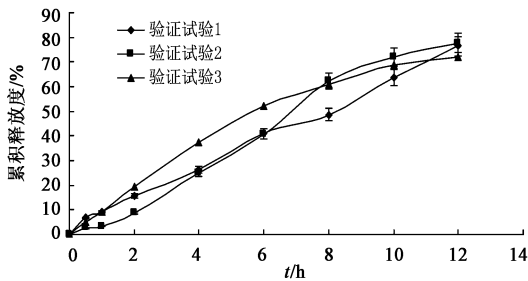


图 3 岩白菜素高载药量渗透泵片  
释药曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

由图 3 可知,0 ~ 12 h 药物的累积释放度接近 80%,测得数据计算  $L$  平均值 45.237 0,偏差率 + 13.34%。表明所建立的数学模型预测性有一定偏差,但所选条件重复性较好。

### 3 讨论

本试验旨在发挥辅料多种功能以减少其用量,从而提高制剂载药量。试验中将渗透泵片常用辅料与固体分散体载体材料相结合,既突破了以往国内固体分散体制备绝大部分以 PEG, PVP 为载体材料的做法,又有效提高了渗透泵片的载药量(60 mg/片提高至 90 mg/片)。

本试验确定片芯处方时,主要依据是渗透泵制剂释药动力源于渗透压及溶胀压等。曾以图 1 类似装置探讨渗透泵片的释药机制<sup>[8]</sup>,以高载量渗透泵片的目标剂量为基础,以前期优化处方为基准进行放大,得出需要的渗透压;利用扩散池装置确定高载量渗透泵片片芯处方。

本研究所建立的数学模型存在一定偏差,原因可能有两方面。一是由于固体制剂是一种非均相体系,依据渗透压原理所确定的处方与实际成形工艺存在差异;二是衣膜处方优化过程中,为使衣膜具有

良好的韧性,并使渗透泵片具有良好的零级释药行为,结合经验对优化结果进行了一定调整。试验中另一个问题是 0 ~ 12 h 药物的累积释放度接近 80%,表明 12 h 时累积释放尚不是很完全。拟通过已建立好的试验方法,进行进一步的研究。

本试验结果表明,通过片芯渗透压相等的原理确定片芯处方,再使用星点设计-效应面法筛选、优化渗透泵处方这一全新的方法能显著缩短试验周期,且可操作性极佳,具备在渗透泵制剂处方设计中进行深入研究的价值。

### [参考文献]

- [1] 秦瑄. 岩白菜素的生物药剂学和药代动力学基础研究 [D]. 成都:四川大学,2007:36.
- [2] 吴敏,尹蓉莉,李全,等. 岩白菜素固体分散体渗透泵片制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(2):35.
- [3] Srinarong P, Faber J H, Visser M R, et al. Strongly enhanced dissolution rate of fenofibrate solid dispersion tablets by incorporation of superdisintegrants [J]. Eur J Pharm Biopharm,2009,73(1):154.
- [4] 段洪云,张胜,朱鹏飞,等. 三七总皂苷渗透泵控释片的研制 [J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):6.
- [5] 吴伟,阙俐,陈健,等. 星点设计-效应面法优化苯甲酸利扎曲普坦片的处方 [J]. 复旦大学学报:医学版,2003,30(4):381.
- [6] 何黎黎,龚涛,李立立,等. 阿魏酸钠微孔渗透泵控释片的包衣对体外释药的影响 [J]. 华西药学杂志,2006,21(3):218.
- [7] 赵明琴,尹蓉莉,白兰,等. 星点设计-效应面法优化地锦草总黄酮结肠定位片处方 [J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(8):42.
- [8] 刘洪,李德银,曾建,等. 岩白菜素包合物渗透泵片体外释药机制研究 [J]. 中国现代应用药学,2011,28(7):650.

[责任编辑 仝燕]