

三七总皂苷渗透泵控释片的研制

段洪云¹, 张胜², 朱鹏飞³, 刘玉峰¹, 陈立江^{1*}

(1. 辽宁大学药学院, 沈阳 110036; 2. 辽宁省药物研究院, 沈阳 110015;
3. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069)

[摘要] 目的: 制备三七总皂苷渗透泵控释片。方法: 考察各因素对药物释放的影响, 采用正交试验优化处方。结果: 包衣膜的增重和包衣液中 PEG400 用量对三七总皂苷渗透泵控释片的体外释药行为有显著影响, 得到最佳处方为: 衣膜增重 5%, PEG400 的用量为 90%, NaCl 的用量为 30%。结论: 通过处方优化可将三七总皂苷制成释药恒速、较完全的渗透泵控释片。

[关键词] 渗透泵控释片; 三七总皂苷; 正交设计; 体外释放

[中图分类号] R 283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)06-0006-05

Preparation of Osmotic Pump Controlled Release Tablets of Panax Notoginoside

DUAN Hong-yun¹, ZHANG Sheng², ZHU Peng-fei³, LIU Yu-feng¹, CHEN Li-jiang^{1*}

(1. College of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang 110036, China;
2. Liaoning Institute of Medicine, Shenyang 110015, China;
3. School of Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare osmotic pump controlled release tablets of panax notoginoside. **Method:** The factor influencing the drug release was investigated by the single factor; orthogonal design was used to get the quantitative relationship among the release. **Result:** The drug release profile *in vitro* was influenced by membrane weight and the amount of PEG400. The optimum formulation was: PEG400 90%, NaCl 30%, and the membrane weight 5% (as the percent of the core). **Conclusion:** The panax notoginoside osmotic pump tablets are attainable by constant speed delivery.

[Key words] osmotic pump controlled release tablets; panax notoginoside; orthogonal design; release *in vitro*

渗透泵是以渗透压为驱动力、近零级释放为动力学特征的一种新型制剂。其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, 已成为国内外研发的热点^[1]。目前, 渗透泵制剂的国内外已上市的产品, 主要用于心脑血管疾病、糖尿病、尿失

禁、抑郁症、镇痛等的治疗。

三七总皂苷(panax notoginsenoside, PNS)是中药三七主要活性成分, 药理研究表明三七总皂苷具有多方面的生物活性, 主要表现在扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流量、改善心脑血管缺血、抗心律失常、抗血小板聚集和抗血栓形成等作用^[2]。目前已有血塞通注射液产品面市, 注射液需通过静脉滴注给药耗时, 患者顺应性和安全性均很差^[3], 为提高病人服药的顺应性, 降低服药后血药浓度的波动, 减少服药次数和药物的毒副作用, 因此, 本研究从最终累积释药百分率进行处方优化, 制备三七总皂苷渗透泵控释片(又名血塞通渗透泵控释片)。

1 材料

1.1 试药 三七总皂苷提取物(云南玉溪天然药物有限公司, 含量为 87.32%); 人参皂苷 Rg₁(中国药

[收稿日期] 20100225(003)

[基金项目] 辽宁省教育厅科学技术研究项目(20060357); 沈阳市科学技术计划项目(1081248-1-00); 辽宁“百万人才工程”培养经费资助; 辽宁大学“211工程”三期建设项目资助

[作者简介] 段洪云, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术, E-mail: dhzyzp@163.com

[通讯作者] * 陈立江, 女, 教授, 研究方向为药物新剂型及药物机理的研究, E-mail: chlij16@163.com

品生物制品检定所,批号 0703-200015);聚维酮 K-29/32(河南开源制药厂);醋酸纤维素(CA,美国 Eastman 公司);聚乙二醇 400(PEG400,日本 SANYO 公司);邻苯二甲酸二丁酯(DBP,天津大茂化工有限公司);乳糖(天津市大茂化学试剂厂);甲醇(色谱纯)、盐酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠、醋酸铵、香兰素、冰醋酸、高氯酸、甲醇等均为分析纯;蒸馏水。

1.2 仪器与设备 JA-1003 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);电热鼓风干燥箱(上海博迅实业有限医疗设备厂);RCZ-6B 型药物溶出度仪(上海黄海药检有限公司);DP-30 型单冲式压片机(上海天凡药机制造厂);FW-100 型万能粉碎机(天津斯特仪器有限公司);硬度计(上海天凡药机制造厂);KQ-5200DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);BY-40U 型糖衣机(泰州市金台制药机械有限公司);高效液相色谱仪(美国 Tsp);色谱工作站(Tsp PC1000);ODS C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm, 大连依利特科学仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 三七总皂苷渗透泵控释片的剂量设计 三七总皂苷(总皂苷 87.32%)在临床应用时,一般为每次 50~100 mg,每日 3 次给药,日剂量 150~300 mg,本文设计每日给药两次的渗透泵控释片,单剂量为 90 mg。

2.2 三七总皂苷渗透泵控释片的制备 片芯的制备:将原辅料过 100 目筛,称取三七总皂苷及其他辅料按处方比例混合均匀后,用黏合剂制成软材,用 20 目筛网制粒,80 °C 干燥后,用 18 目筛整粒,加入适量滑石粉混匀,用直径 9 mm 的深凹冲模压片,每片含三七总皂苷 90 mg,硬度约 90~110 N。

包衣液的制备:将处方量的醋酸纤维素、邻苯二甲酸二丁酯、PEG400 加入丙酮和水的混合溶剂中,用胶体磨混合均匀,使其完全混悬,成均一混悬液,即得。

包衣过程:将片芯置于包衣锅内,包衣锅的转速为 20 r·min⁻¹,向包衣锅壁吹热空气,使包衣锅升温至 35~45 °C 时,进行包衣,包衣液以一定倾斜角度呈扇形射入锅中,直至片心外包衣膜厚度增重 5.0% 时为止,继续吹热空气 0.5 h,然后将包衣片在烘箱中 40 °C 干燥 24 h,使衣膜固化。取固化完全的包衣片,用激光打孔机在包衣片一侧打一孔径为

0.6 mm 的小孔作为释药孔,即得三七总皂苷渗透泵控释片。

2.3 累积释药百分率的计算^[4] 根据标准曲线求的各取样时间释放液中的药物浓度,计算各时间的累积释放量,除以每片的药物含量(标示量),即得各取样时间药物的累积释药率。

累积释放量 = [(C × 介质总量 × 10⁻³)/标示量] × 100%

2.4 标准曲线的绘制 精密称取 60 °C 干燥至恒重的人参皂苷 R_{g1} 25 mg 置 25 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密吸取对照品溶液 10, 15, 20, 25, 30 mL 置 50 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀。精密吸取上述对照品溶液各 10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,量取峰面积。以峰面积(A)对进样浓度(C)进行回归,得直线方程 A = 1 716.2C + 173 992, r = 0.999 1, 进样量在 201.84 ~ 605.52 μg·mL⁻¹ 与峰面积具有良好的线性关系。

2.5 体外释放度的测定 取三七总皂苷渗透泵片,照《中国药典》释放度测定法第一法,采用溶出度测定法第二法^[5],以去离子水为释放介质,温度为 37.0 °C,转速为 50 r·min⁻¹,定时取样 10 mL,滤过,弃去初滤液,取滤液 2 mL 于 10 mL 量瓶中以水稀释至刻度后,摇匀,作为供试液。另精密称取 60 °C 干燥至恒重的人参皂苷 R_{g1},用甲醇配成 100 μg·mL⁻¹,作为对照品溶液。取供试品溶液与对照品溶液 10 μL 分别注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算人参皂苷 R_{g1} 的含量,并计算累计释药百分率。

2.6 单因素考察 参考相关文献资料^[6-9]并根据预实验结果,确定影响渗透泵控释制剂的主要因素有衣膜厚度(以片芯衣膜增重表示)、促渗透剂 NaCl 的用量、衣膜中增塑剂和致孔剂的含量,因此分别对其进行考察。

2.6.1 衣膜厚度对体外药物释放的影响 固定片芯的组成和包衣液中 PEG400, DBP 的含量以及其他工艺参数,分别使衣膜增重达到片芯质量的 2%, 4%, 6%, 8%。对制得的渗透泵片测定体外释放度,结果分别见图 1,可见包衣增重小于 2% 时释药速度过快,6 h 释药以超过 80%,包衣增重大于 8% 时释药速度过慢,10 h 释药不超过 40%,所以衣膜增重应控制在 4%~6%。

2.6.2 促渗透剂 NaCl 的用量对体外药物释放的影

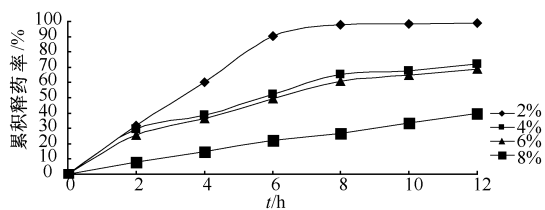


图 1 不同衣膜厚度(增重)对释药的影响

响 固定片芯处方中其他组分,使 NaCl 用量分别为片重的 10% ,20% ,30% ,40% ,对制得的渗透泵片测定体外释放度,结果见图 2,可见 NaCl 用量小于 20% 时,释药比较缓慢,大于 40% 时释药过快,NaCl 用量为 30% 时释药较完全,且释药速度较平稳。

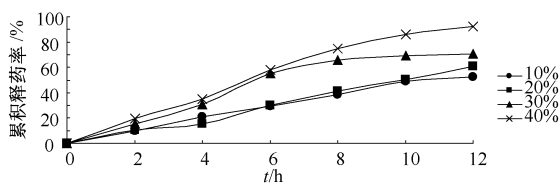


图 2 NaCl 用量对释药的影响

2.6.3 衣膜中增塑剂(DBP)的含量对药物释放的影响 固定片芯的组成以及其他工艺参数,使 DBP 用量分别为 CA 用量的 10% ,15% ,20% ,25% ,对制得的渗透泵片测定体外释放度,结果见图 3,可见随着 DBP 含量的增高,药物释放呈减慢趋势,DBP 用量 5% 与 15% 间的药物释放极为相似,且释药速度较平稳。

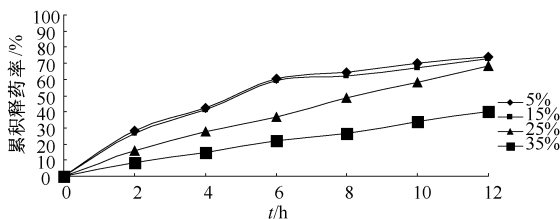


图 3 不同 DBP 用量对释药的影响

2.6.4 衣膜中致孔剂(PEG400)的含量对药物释放的影响 PEG 类致孔剂的亲水性强,能增加膜的通透性,效果最明显,常用的有 PEG200, PEG400 和 PEG1000^[10]。本文以 PEG400 作为醋酸纤维素的致孔剂,考察衣膜内致孔剂的用量对药物释放的影响。固定片芯、片芯衣膜增重 5% 和包衣液中 DBP 的含量分别为 CA 用量的 15% 以及其他工艺参数,调节包衣液中 PEG400 的含量分别为 CA 用量的 40% ,70% ,100% ,130% ,对制得的渗透泵片测定体外释

放度,结果见图 4,可见随着包衣膜中 PEG400 含量的增加,药物的释放加快,DBP 用量 100% 与 130% 间的药物释放极为相似。

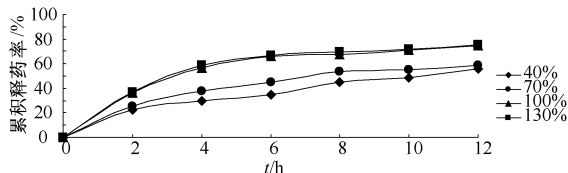


图 4 不同 PEG400 用量对释药的影响

2.6.5 释药孔径的大小对药物释放的影响 固定片芯、片芯衣膜增重 5% 和包衣液中 DBP, PEG400 的含量分别为 CA 用量的 15% ,100% 以及其他工艺参数,并在片表面打孔径为 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 mm 的释药孔,对制得的渗透泵片测定体外释放度。结果见图 5,可见,释药孔径对药物的释放影响较小。

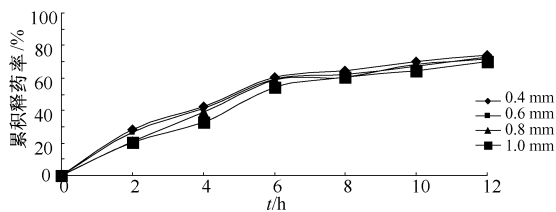


图 5 不同释药孔径对释药的影响

2.7 正交实验优化处方 根据单因素考察及相关文献^[11-13],发现影响渗透泵控释片释药特性的主要因素有衣膜厚度(以片芯衣膜增重表示)、促渗透剂 NaCl 的用量和致孔剂的含量,衣膜中增塑剂的用量和释药孔径的大小对药物的释放影响较小,采用 4 因素 3 水平,根据正交实验表 $L_9(3^4)$,以 12 h 累积释药率作为评价指标,进行处方优化实验,并对结果进行统计学分析,实验设计及结果见表 1~3。

表 1 正交设计因素水平

水平	A	B	C
	NaCl 用量	PEG 用量	包衣增重
1	30	80	4
2	35	90	5
3	40	100	6

根据极差大小可知,影响三七总皂苷渗透泵控释片释放度的因素依次为 $C > B > A$,其中 C 因素是最主要因素。经方差分析可知,C 因素和 B 因素对释放度具有显著性影响,A 因素在实验水平范围内对释放度影响不显著,最优处方为 $A_1B_2C_2$,即衣膜

表 2 正交实验及结果

No.	A	B	C	D	累积 释药率/%
1	1	1	1	1	34.56
2	1	2	2	2	58.12
3	1	3	3	3	38.21
4	2	1	2	3	50.06
5	2	2	3	1	43.01
6	2	3	1	2	30.56
7	3	1	3	2	37.19
8	3	2	1	3	35.08
9	3	3	2	1	49.18
K_1	130.89	121.81	100.20	126.75	
K_2	123.63	136.21	157.36	125.87	
K_3	121.45	117.95	118.41	123.35	
R	3.15	6.09	19.05	1.13	

表 3 方差分析结果

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	16.29	2	8.41	7.84	>0.05
B	61.74	2	30.87	29.74	<0.05
C	568.44	2	284.64	273.80	<0.05
误差	2.08	2	30.52		

增重 5%，PEG400 的用量为 90%，NaCl 的用量为 30%。

2.8 药物释放度的拟合 对自制的三七总皂苷渗透泵控释片分别进行数学模型进行回归处理，建立释药动力学函数关系，其结果见表 4。

表 4 三七总皂苷渗透泵控释片的释药拟合模型方程

模型	方程	r
零级	$Q = 4.846t + 11.055$	0.999 8
一级	$\ln(1 - Q) = -0.091 8t + 4.610$	0.965 0
Higuchi	$Q = 23.253t^{1/2} - 15.272$	0.982 9

由表 4 可见，三七总皂苷渗透泵控释片的释药曲线以零级释药方程拟合时，零级释药模型为该制剂释放的最佳拟合模型，达到了制剂设计的要求。

3 讨论

3.1 渗透活性物质的选择 三七总皂苷水溶性很好，不能提供足够的渗透压，因此要想制备理想的渗

透泵控释片，必须加入高渗透压的促渗透剂。参考文献^[14-15]，口服渗透泵释药系统多选用氯化钠作为促渗透剂，由于氯化钠的分子量较小，在相同用量的情况下，氯化钠的摩尔数最大，因此本文选用氯化钠作为促渗透剂，并对用量进行了考察。

3.2 片芯处方的选择 本实验课题选择片芯的辅料为乳糖、淀粉、氯化钠和滑石粉等，能改善中药提取物三七总皂苷的稀释性，而且成本较低，制得的三七总皂苷渗透泵控释片体外释放度较理想，为工业化生产提供实验基础。

3.3 释放度评价指标的选择 对制备成的三七总皂苷渗透泵控释片进行体外释放度实验，作者选用三七总皂苷中的有效成分人参皂苷 Rg_1 为评价指标，克服了有关文献报道^[16]，有效部位中有效成分在制剂释药行为有差异，影响制剂质量的稳定性和可靠性的缺点，进一步明确了三七总皂苷渗透泵控释片的体外释放行为研究。

综上所述，三七总皂苷渗透泵控释片具有零级释药特征，能够满足预防和治疗心脑血管疾病长期用药的临床需求，该制剂符合中药现代化的要求，为开发出高效、低毒的心脑血管药物提供实验依据，对临床具有很好的实用价值。

[参考文献]

- [1] 周晓丽,周金屏. 渗透泵剂型的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(1): 52.
- [2] 张剑峰,张丹参. 三七总皂苷药理作用研究进展[J]. 医学综述, 2007, 13(6): 472.
- [3] 赵新光. 中药注射剂学[M]. 广州:广东科技出版社, 2000.
- [4] 崔福德. 药剂学实验指导[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:166.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 二部. 北京:化学工业出版社, 2005:附录 XD73.
- [6] 杜素娟. 人参茎叶总皂苷渗透泵控释胶囊的初步药学研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2005.
- [7] 张辉,王文革. 赤芍总苷微孔渗透泵控释片的处方优化研究[J]. 中国中药杂志, 2008,33(19): 2185.

(下转第 13 页)

根据中药复方拆方原理,选取补阳还五汤中含有黄酮成分的红花和黄芪两味中药,并按原比例配伍联合提取总黄酮,最大限度提取黄酮类有效部位。结果表明,此方法可得到高纯度的总黄酮。

本实验以黄酮和 HYSA 含量为指标,采用正交实验,考察了提取次数,提取温度,提取温度等因素对提取工艺的影响,并分别进行统计分析,确定水提工艺为:16 倍(质量比)量水,60 ℃(搅拌),提取 3 次,每次 2 h。并利用 AB-8 大孔吸附树脂,考察不同乙醇浓度对总黄酮类洗脱能力,结果为,先用水洗脱至 Molish 反应阴性,再用 50% 乙醇洗脱,浓缩,低温真空干燥,得到总黄酮类有效部位的黄色粉末,总黄酮纯度为 78.26%,HYSA 质量分数为 10.07%。

“有效部位”作为一类化学组分与复方有效成分(化学成分复杂)相比,其“相对有限”,且更能反映中医药防病治病的整体特征,其与中药材相比,较之富集了有效物质,并可避免因药材产地、品种不同

所带来的质量难控制。本实验制备的总黄酮类有效部位,可以用于有效部位配伍角度中药复方配伍的机制研究,也可以为开发红花黄芪配伍的制剂研究提供基础。

[参考文献]

- [1] 贺庆平,贺福元,邓凯文,等. 高效液相色谱法测定补阳还五汤及总苷部位中黄芪甲苷的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(7):3.
- [2] 周素琴,赵慧,焦海胜,等. 多指标综合评分法优选抗毒颗粒水提工艺的研究[J]. 中成药,2008,30(3):440.
- [3] 陈富超,方宝霞,李鹏,等. 多指标综合评分法优化生化膏的提取工艺[J]. 中国药业,2009,18(15):35.
- [4] 赵金尧,李晓如,李贵银. 微波技术辅助测定补阳还五汤中黄酮的含量[J]. 现代中药研究与实践,2004,18(4):49.

[责任编辑 全燕]

(上接第 9 页)

- [8] 常明,潘卫三,武玉杰,等. 盐酸氨溴索渗透泵控释片的研制[J]. 中国新药杂志,2003,12(9):543.
- [9] 胡容峰,马凤余,张虹,等. 黄杨宁渗透泵型控释片的设计及释放度的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(12):18.
- [10] 颜耀东. 缓释控释制剂的设计与开发[M]. 北京:中国医药科技出版社,2005:298.
- [11] Liu L X, Che B J. Preparation of monolithic osmotic pump system by coating the indented core tablet[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2006, 64: 180.
- [12] 王英,申嫣. 阿魏酸钠单室渗透泵片的研制[J]. 当代医学,2009,31(15):6.
- [13] Makhija S N, Vavia P R. Controlled porosity osmotic pump-based controlled release system of pseudophed-

rine. I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane [J]. J Controlled Release,2003,89(1):5.

- [14] Black H S, Okotie-Eboh G, Gerguis J, et al. Dietary fat modulates immunoresponsiveness in UV-irradiated mice [J]. Photochem Photobiol,1998, 62(6):964.
- [15] Muller K, Carpenter K, L Challis I R, et al. Carotenoids induce apoptosis in the T-lymphoblast cell line Jurkat E6.1 [J]. Free Radical Research, 2002, 36(7):791.
- [16] 吴清,陈贤春,杜守颖. 缓释辅料对三七总皂苷缓释片中人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 释药特性的影响[J]. 中国中药杂志,2004,29(4):944.

[责任编辑 全燕]