

# 黄杨宁渗透泵型控释片的设计及释放度的研究

胡容峰<sup>1,2\*</sup>, 马凤余<sup>1,2</sup>, 张虹<sup>3</sup>, 韩玲玲<sup>1</sup>, 苏丹<sup>1</sup>

(1. 安徽中医学院药学院, 安徽 合肥 230038; 2. 安徽省中药研究与开发重点实验室, 安徽 合肥 230038;  
3. 安徽省医药科技实业公司, 安徽 合肥 230001)

[摘要] 目的: 以黄杨宁为模型药物制备黄杨宁渗透泵控释片。方法: 采用酸性染料染色分光光度法对其释放度进行测试, 考察不同处方下药物的释放情况。结果: 制备的黄杨宁渗透泵控释片体外释药速度较平稳。结论: 本制剂在 14 h 内呈现良好的零级释药特征, 此后随渗透泵内药量的减少, 释放速度有所下降。

[关键词] 黄杨宁; 渗透泵; 酸性染料染色分光光度法; 释放度

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)12-0018-04

## The Preparation and Drug Release Test of Huangyangning Osmotic Pump Controlled Release Tablet

HU Rongfeng<sup>1,2\*</sup>, MA Feng-yu<sup>1,2</sup>, ZHANG Hong<sup>3</sup>, HAN Ling-ling<sup>1</sup>, SU Dan<sup>1</sup>

(1. Anhui College of Traditional Chinese Medicine, College of Pharmacy Hefei, Anhui, 230038; China; 2. Anhui Province Key Laboratory of R & D of Chinese Medicine Hefei, Anhui, 230038, China; 3. Anhui Province Company of Medicine Technology Industry Hefei, Anhui, 230001, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare the Huangyangning osmotic pump controlled release tablet. **Methods:** Acidic dye spectrophotometry for their release, were studied under different prescription drug release. **Results:** Preparation of Huangyangning osmotic pump controlled release tablets in vitro release rate of more stable. **Conclusions:** The osmotic pump tablets conform to zero release order in 14 hours, and within the following dose reduction in osmotic pump, The release rate has declined.

[Key words] Huangyangning; osmotic pump; acidic dye spectrophotometry; release

渗透泵制剂是控释制剂的典型代表, 具有零级释药、释药速度恒定以及受释药环境影响较小等特点<sup>[1]</sup>。目前, 已有硫酸沙丁胺醇渗透泵片、硝苯地平渗透泵片、普萘洛尔渗透泵片等产品上市, 但中药提取物的渗透泵产品报道很少。本实验以黄杨宁为模型药物, 在优选处方和工艺的基础上制备了黄杨宁渗透泵控释片, 并对黄杨宁渗透泵控释片的释药影响因素进行了考察。

### 1 仪器与药品

黄杨宁对照品(东台市神天化工厂, 批号 030820, 纯度 99.6), 乙腈、甲醇为色谱纯, Ludipress(德国 BASF 公司), Prosolv(德国 JRS 公司)、氯化钠(天津海光化学制药厂); 硬脂酸镁(淮南山河药用辅料有限公司); Agilent1100 高效液相及工作站, Hypersil C<sub>18</sub>(5 μm, 250 mm × 4.6 mm) 色谱柱, ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂), TD-30 单冲压片机(北京国药龙力公司); 片剂硬度计(上海医药设备厂)。

### 2 方法与结果

2.1 黄杨宁渗透泵型控释片的制备 将黄杨宁与

[收稿日期] 2007-02-05

[通讯作者] \* 胡容峰, Tel: (0551) 5169060; E-mail: Hurongfeng@163.com

氯化钠、碳酸氢钠 Ludipress 和 Prosolv 分别粉碎后过 100 目筛,按处方量称取各原辅料,混匀后全粉末直接压片,制得黄杨宁的片芯;醋酸纤维素、PEG-4000 溶解(先用少量水溶解)于丙酮溶媒中,搅拌至醋酸纤维素全部溶解即得包衣溶液;将片芯置于包衣锅内,进行包衣,将包衣的温度控制在 40℃,至片芯外包衣膜的厚度达到预定标准时为止,将包衣片在干燥箱中 40℃下干燥 48 h。取上述干燥完毕的包衣片,用机械方法在包衣片两侧打成孔径为 0.8 mm 的小孔,即得黄杨宁渗透泵控释片。

## 2.2 黄杨宁渗透泵片释放度测定方法的建立<sup>[24]</sup>

### 2.2.1 测定波长的选择

对照品溶液的制备 精密称取经 105℃干燥至恒重的黄杨宁对照品 25 mg,置 250 mL 量瓶中,加甲醇 70 mL 使溶解,用 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液稀释至刻度,摇匀,精密量取 10 mL,置 100 mL 量瓶中,用 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液稀释至刻度,摇匀,即得(每 1 mL 含黄杨宁 10 μg)。

精密量取对照品溶液 5 mL,分别置分液漏斗中,各精密加入溴麝香草酚蓝溶液(取溴麝香草酚蓝 18 mg,置 250 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL 使溶解,加 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液至刻度,摇匀,即得) 5 mL,摇匀,立即精密加入氯仿 10 mL,振摇 2 min,静置 1.5 h,分取氯仿层,置含 0.5 g 硫酸钠的具塞试管中,振摇,静置,取上清液,同时进行空白对照,照分光光度法(附录 VA),在 200~700 nm 的波长范围扫描。结果表明:黄杨宁溶液在 410 nm 的波长处有最大吸收。

### 2.2.2 空白试验

照处方比例称取辅料适量,置 50 mL 量瓶中,加 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液至近刻度,80℃水浴恒温 1.5 h 后取出,冷却至室温。加 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液至刻度,摇匀。精密量取 5 mL,置分液漏斗中,精密加入溴麝香草酚蓝溶液(取溴麝香草酚蓝 18 mg,置 250 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL 使溶解,加 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液至刻度,摇匀,即得) 5 mL,摇匀,立即分别精密加入氯仿 10 mL,振摇 2 min,静置 1.5 h,分取氯仿层,置含 0.5 g 硫酸钠的具塞试管中,振摇,静置,取上清液,在 200~700 nm 波长范围进行扫描,结果显示在最佳测定波长处辅料对测定无明显干扰。

### 2.2.3 线性关系考察

黄杨宁溶液配制 精密称取经干燥至恒重的黄杨宁对照品 25 mg,置 250 mL

量瓶中,加甲醇 70 mL 使溶解,用 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液稀释至刻度,摇匀,即得。

溴麝香草酚蓝溶液配制 取溴麝香草酚蓝 18 mg,置 250 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL 使溶解,加 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液至刻度,摇匀,即得。

分别准确移取黄杨宁溶液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL 于 5 个分液漏斗中,再精密加入 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸盐缓冲液 4.8、4.6、4.4、4.2、4.0 mL,溴麝香草酚蓝溶液 5.0 mL,摇匀。加入氯仿 10.0 mL,振摇 2 min,静置 1.5 h,分取氯仿层,置含 0.5 G 硫酸钠的具塞试管中,振摇,静置,取上清液,同时进行空白对照,照分光光度法(附录 VA),在 410 nm 的波长处分别测定吸收度,计算,得线性回归方程为:  $A = -0.043 + 0.0491C$ ,  $r = 0.9996$ 。

### 2.2.4 释放度测定

取已知样品含量的渗透泵片 6 片,进行实验。按中华人民共和国药典(2005)第三法(小杯法)<sup>[5]</sup>,以 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液 250 mL 为溶剂介质,恒温 37.0℃,转速为 100 r/min,依法操作,分别于 2、4、6、8、10、12、14、24 h 取溶液,滤过,取续滤液 5 mL,分别置分液漏斗中,各精密加入溴麝香草酚蓝溶液(取溴麝香草酚蓝 18 mg,置 250 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL 使溶解,加 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液至刻度,摇匀,即得) 5 mL,摇匀,立即分别精密加入氯仿 10 mL,振摇 2 min,静置 1.5 h,分取氯仿层,置含 0.5 G 硫酸钠的具塞试管中,振摇,静置,取上清液,照分光光度法(附录 VA),在 410 nm 的波长处分别测定吸收度。另精密称取经 105℃干燥至恒重的 CYC-D 对照品 25 mg,置 250 mL 量瓶中,加甲醇 70 mL 使溶解,用 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液稀释至刻度,摇匀,精密量取 10 mL,置 100 mL 量瓶中,用 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠缓冲液稀释至刻度,摇匀,即得(每 1 mL 含 CYC-D 10 μg)。取溶液 5 mL 按上述同样方法测定吸收度,计算出各片释放度,并绘制释放曲线。

### 2.3 影响释放度的因素的考察

影响渗透泵片释放主要有片芯和包衣膜两方面的因素,本实验对这两方面的因素进行了考察。

#### 2.3.1 片芯对黄杨宁渗透泵释放的影响

(1) 促渗剂种类对药物释放的影响: 分别选取同摩尔数的 NaCl、KCl、甘露醇、葡萄糖作为渗透压促进剂,处方其他成分不变,按照制备工艺制备控释片,测定不同时间的释放度。结果: 促渗剂的种类对释放的影响

较大,其中氯化钠的释放结果较好,可能是因为氯化钠在盐酸中产生的渗透压最大,因此将氯化钠作为本处方的促渗剂(见图 1)。

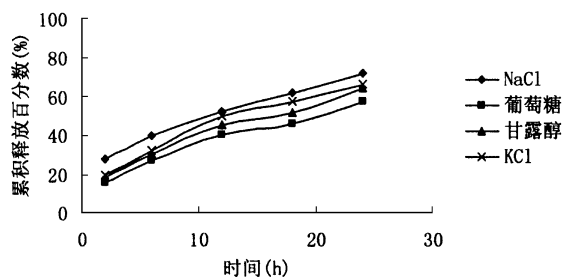


图 1 促渗剂种类对药物释放的影响

(2) 促渗剂用量对药物释放的影响: 按占总片重的 10%, 15%, 20%, 25% 加入渗透压促进剂。片芯处方其他成分不变, 按照制备工艺制备控释片, 测定不同时间的释放度。结果: 促渗剂的用量越大越好, 但到一定比例时氯化钠的量增加释放结果基本不变。因此将氯化钠的量暂定为占总处方的 20% (见图 2)。

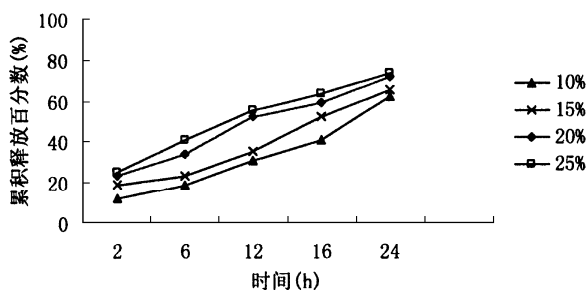


图 2 促渗剂用量对药物释放的影响

(3) 碳酸氢钠用量对药物释放的影响: 分别取占片重的 2% 3% 4% 5% 加入碳酸氢钠, 片芯处方及其它成分不变, 按照制备工艺制备控释片, 测定不同时间的释放度, 考察碳酸氢钠用量对释放的影响。结果: 发现碳酸氢钠对黄杨宁的影响较大, 且量越大, 黄杨宁释放越快, 24 h 释药也越完全(见图 3)。

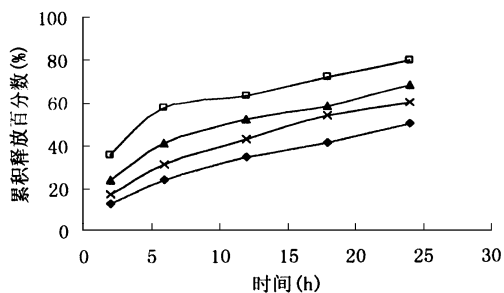


图 3 碳酸氢钠用量对药物释放的影响

2.3.2 包衣膜对黄杨宁渗透泵释放的影响 (1) 致孔剂用量的选择: 分别取致孔剂用量占包衣液固体成分的 3%、6%、9%, 对同一批片芯包衣, 制成控释片后, 测定药物释放度。结果: 致孔剂所占包衣液固体成分的比例越大, 释药越快, 24 h 释药也越完全, 但到了一定量时其变化不大, 因此从多方面考虑, 将致孔剂的用量暂控制在占包衣材料总固体量的 6% (见图 4)。

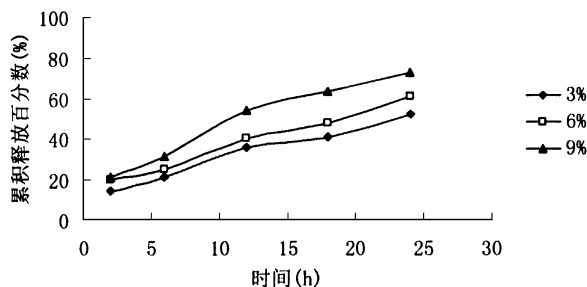


图 4 致孔剂用量对药物释放的影响

(2) 包衣膜厚度的影响: 以包衣增重作为表征包衣膜厚度的指标, 分别对同一批片芯用同一处方的包衣液包衣, 控制包衣增重 3%、4%、5%, 对不同增重的控释片进行释放度试验, 分析包衣膜厚度的影响。结果: 包衣液增重比例越大释放越慢, 但包衣膜如太薄则可能会因片内强大的渗透压而导致包衣膜的破裂, 因此将包衣液增重暂控制在 3% 左右(见图 5)。

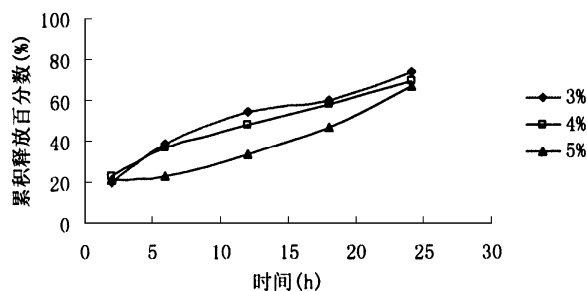


图 5 包衣膜厚度对药物释放的影响

## 2.4 渗透泵片的质量考察

2.4.1 批内释放均一性考察 取同一批渗透泵片 6 片平行操作测定其释放度, 采用相似因子法对数据进行处理分析, 相似因子的计算采用以下公式:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \times \sum (Rt - Tt)^2 \right]^{-1/2} \times 100 \right\}$$

结果表明: 黄杨宁释放度的相似因子  $f_2$  (与第一片相比) 分别为 73.7, 71.8, 78.9, 77.5, 75.1。可见, 批内释放均一性较好。

2.4.2 批间工艺重现性试验 取 3 批自制的渗透

泵片测定释放度, 结果表明: 批号为 20061103、20061105 的黄杨宁的  $f_2$  (与批号为 20061101 相比) 分别为 69.1 65.1。可见, 批间重现性较好。

**2.5 释药动力学分析** 依据优化处方制备黄杨宁渗透泵片, 依释放度测定方法测定体外释放度, 分别用零级、一级 Higuchi 方程对释放度和时间进行拟合, 结果见表 1, 可见本制剂体外呈零级释药特征。

表 1 黄杨宁累积释放百分数( $Q$ ) 数据处理结果( $\bar{x} \pm s$ )

$t$ (h)	2	4	6	8	10	12	18	24
$Q$	26.22	28.26	39.59	47.26	57.58	64.59	91.25	94.21
$-\lg(1-Q)$	0.132 1	0.144 2	0.218 9	0.277 4	0.372 4	0.450 9	1.055 5	1.237 3
$T^{1/2}$	1.414 2	2	2.449 5	2.828 4	3.162 3	3.464 1	4.242 6	4.899 0

试用不同动力学方程对黄杨宁的释放度和时间进行拟合, 结果如下:

(1) 零级方程: 在 4~ 18 h, 以  $Q$  对  $t$  进行线性拟合,  $Q = 4.429 1t + 11.940 8$  ( $r = 0.998 9$ )。

(2) 一级方程: 在 4~ 18 h, 以  $-\lg(1-Q)$  对  $t$  进行线性拟合,  $-\lg(1-Q) = 0.063 97t - 0.198 5$  ( $r = 0.963 3$ )。

(3) Higuchi 方程: 在 4~ 18 h, 以  $Q$  对  $t^{1/2}$  进行线性拟合,  $Q = 27.772 0t^{1/2} - 29.240 9$  ( $r = 0.995 3$ )。

结论: 黄杨宁在(4~ 18 h)为零级释药。

### 3 讨论

本制剂在(4~ 18) h 时体外释放度呈零级释放特征, 18 h 后随药物量的减少释放量下降直至释放结束。

本实验以黄杨宁方为模型药物开发出不仅可以减少其日服用量及服用次数而且可以接近恒速释放的黄杨宁渗透泵制剂。该制剂既符合中药现代化的要求, 又能满足临床需求, 具有一定的理论意义和实用价值。

### [参考文献]

- [1] 吴涛, 潘卫三, 庄殿友, 等. 硫酸沙丁胺醇渗透泵控释片的人体药代动力学与生物利用度[J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16(2): 79-81.
- [2] 康威, 杜守颖, 罗岸. 黄杨宁缓释片的体外溶出度测定[J]. 北京中医药大学学报, 2005, (3): 65-66.
- [3] 桂英达, 杨炳友. 黄杨宁片剂的质量标准研究[J]. 黑龙江医药, 1998, 11(2): 95-97.
- [4] 冯芳, 张正行. 酸性染料比色法在黄杨宁及其片剂质量控制中的应用[J]. 中国药科大学学报, 1999, 30(2): 112-114.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2005. 401-402.