

人参皂苷 Rg₃ 固体分散体渗透泵片的研制及体外释放度考察

吴超¹, 赵宗哲¹, 鲁明明², 赵文明^{1*}

1. 辽宁医学院药学院, 辽宁 锦州 121001

2. 大连富生天然药物开发有限公司, 辽宁 大连 116000

摘要: **目的** 通过体外溶出实验比较人参皂苷 Rg₃ 固体分散体的单层和双层渗透泵片在释药行为上的差异及各自的优劣。**方法** 分别制备人参皂苷 Rg₃ 固体分散体增溶型单层渗透泵片和双层渗透泵片, 并对处方中的影响因素: 渗透压活性物质的种类和用量、助悬剂的用量、包衣液中致孔剂的用量和包衣厚度进行优化, 通过体外溶出实验对比 2 种制剂的释药行为。**结果** 制备的人参皂苷 Rg₃ 固体分散体单层渗透泵片和双层渗透泵片均符合零级释放, 对 2 种制剂分别与零级释药模型进行拟合, 拟合系数分别为 $r_1=0.998\ 1$, $r_2=0.990\ 6$ 。**结论** 人参皂苷 Rg₃ 双层渗透泵片比单层渗透泵片释药更加完全, 但是制备工艺比单层渗透泵片复杂。

关键词: 人参皂苷 Rg₃; 固体分散体; 渗透泵; 单层渗透泵片; 双层渗透泵片; 体外释放

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)11-1561-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.11.012

Preparation of osmotic pump tablets ginsenoside Rg₃ of solid dispersion and its release characteristic *in vitro*

WU Chao¹, ZHAO Zong-zhe¹, LU Ming-ming², ZHAO Wen-ming¹

1. College of Pharmacy, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, China

2. Dalian Fusheng Natural Medicine Development Co., Ltd., Dalian 116000, China

Abstract: Objective To compare the differences on release behaviors between the mono-layer and two-layer osmotic pump tablets of ginsenoside Rg₃ solid dispersion and to find out the advantages and disadvantages of each preparation. **Methods** The mono-layer and two-layer osmotic pump tablets of ginsenoside Rg₃ solid dispersion were prepared and the prescription optimization was examined by comparing the *in vitro* release behaviors such as type and amount of the osmotic active substances, amount of suspending agent, amount of porogen in the coating solution, and thickness of the coating. **Results** Mono-layer and two-layer osmotic pump tablets were well accorded with the zero-order equation. Fitting with the zero-order release model, the coefficients of the mono-layer and two-layer osmotic pump tablets were $r_1 = 0.998\ 1$ and $r_2 = 0.990\ 6$, respectively. **Conclusion** Two-layer Rg₃ osmotic pump tablets could release more completely than mono-layer osmotic pump tablets, but have more complex preparation process.

Key words: ginsenoside Rg₃; solid dispersion; osmotic pump; mono-layer osmotic pump tablets; two-layer osmotic pump tablets; *in vitro* dissolution

人参皂苷 Rg₃ (Rg₃) 是从人参中提取到的一种四环三萜类单体^[1], 药理实验表明, Rg₃ 对肿瘤细胞的生长和转移有显著的抑制作用^[2-3]。Rg₃ 具有较强的脂溶性, 但其水溶性很差, 溶出速度慢, 限制了其口服制剂的吸收, 口服后血药浓度很低, 0.8 mg/kg 口服后的 $C_{\max}$ 仅为 (4.4 ± 0.8) ng/mL, 生物利用度为 2.63%^[4-5]。

在众多的控释制剂中, 渗透泵控释制剂是最为理想的一种剂型, 它以零级释放为释药特征, 其释

放行为受胃肠道的 pH 值和蠕动的影响较小, 且能在较长的时间内维持恒速释放药物^[6-7]。难溶性的药物一般可以做成单层渗透泵片和双层渗透泵片, 本实验通过制备 Rg₃ 的 2 种渗透泵片, 比较单层和双层渗透泵片的优劣。

1 仪器与材料

Rg₃ (大连富生制药有限公司, 质量分数 > 95%, 批号 20120803); 泊洛沙姆 188 (F68, BASF 公司); 甲醇、乙腈 (HPLC 级, 天津市科密欧化学试剂有

收稿日期: 2014-01-11

基金项目: 中国博士后科研基金; 以心血管系统疾病为主的临床药物评价研究技术平台的建设 (2012ZX09303016-002)

作者简介: 吴超, 男, 博士后在读, 主要从事药物新剂型的研究。Tel: 18241650212 E-mail: wuchao27@126.com

*通信作者 赵文明, 男, 教授, 硕士生导师, 主要从事药物新剂型的研究。Tel: 13700066848 E-mail: zhaowenming1957@163.com

限公司); 聚山梨酯 80 (天津市凯通化学试剂有限公司, 化学纯); 微晶纤维素 102 型 (明合化工股份有限公司); 乙酸纤维素 (CA, 上海展云化工有限公司, 化学纯); 聚乙二醇 6000 (PEG 6000, 上海展云化工有限公司, 化学纯); 丙酮 (天津市博迪化工有限公司, 分析纯); 其余试剂均为分析纯。

AL204 型电子天平, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; DZF6050 型真空干燥箱, 上海博远实业有限公司; HZS—H 水浴振荡器, 哈尔滨市东明医疗仪器厂; 日立 D—2000 型高效液相色谱仪, 广州菲罗门科学仪器有限公司; 岛津 IRAffinity—1 红外光谱仪, 岛津国际贸易(上海)有限公司; TDP 型单冲压片机, 上海第一制药机械厂; 岛津 DSC—60 型差示扫描量热仪, 日本岛津公司; BY300A 型小型包衣机, 上海黄海药检仪器厂; 2RS—8 型智能溶出试验仪, 天津大学无线电厂。

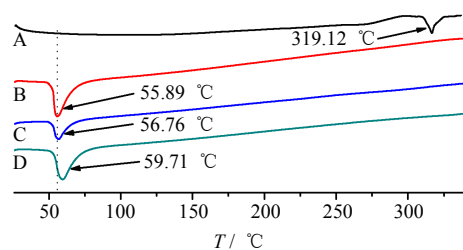
2 方法与结果

2.1 Rg_3 固体分散体的制备及其表征

2.1.1 Rg_3 固体分散体的制备^[1] 采用溶剂法制备 Rg_3 -F68 固体分散体, 按比例称取 Rg_3 和 F68, 加混合溶剂(氯仿-甲醇-水 6.5:3.5:1)溶解, 50 °C 水浴加热, 剧烈搅拌下挥去溶剂, 于-25 °C 冷冻固化 1 h, 固化后将其置于真空干燥箱中, 20 °C 干燥 24 h 后取出粉碎, 过 60 目筛, 制得 Rg_3 与 F68 不同比例的固体分散体。

2.1.2 Rg_3 溶解度的测定 取 Rg_3 和不同比例的 Rg_3 -F68 固体分散体 (1:5、1:7、1:10), 分别加入盛有 5 mL 蒸馏水的试管内, 使之成饱和状态, 37 °C 恒温水浴振摇 24 h, 取上清液经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, HPLC 进样测定, 计算 Rg_3 在水中的平衡溶解度。结果溶解度分别为 0.84、1.48、3.52、5.22 μ g/mL。可知, Rg_3 制成不同比例的固体分散体后, 在水中的溶解度均有不同程度的增加, 当 Rg_3 和载体 F68 的比例是 1:10 时, Rg_3 在水中的溶解度约增加了 6.2 倍。

2.1.3 差示扫描量热法 (DSC) 分析^[7] 利用差示扫描量热仪, 分别测定 Rg_3 原料药、F68、 Rg_3 和 F68 物理混合物以及 Rg_3 -F68 固体分散体的 DSC 曲线, 加药量 5~10 mg, 氮气体积流量 50 mL/min, 扫描速度 10 °C/min, 扫描范围 20~350 °C。如图 1 所示, 55~60 °C 出现的吸热峰为 F68 的熔融峰, Rg_3 在 319 °C 附近会出现 1 个吸热峰。在 Rg_3 和 F68 的物理混合物中 Rg_3 的吸热峰消失, 原因可能是 Rg_3



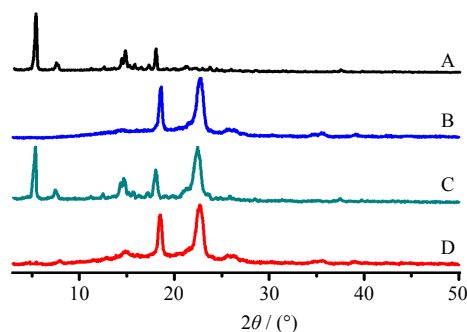
A- Rg_3 B-F68 C-物理混合物 D-固体分散体
A- Rg_3 B-F68 C-physical mixture D-solid dispersion

图 1 Rg_3 -F68 固体分散体的 DSC 曲线

Fig. 1 DSC profiles of ginsenoside Rg_3 -F68 solid dispersion

在到达熔点之前逐渐完全溶于熔融的载体中, 形成了低共融混合物, 因此在 319 °C 左右未见其吸热峰。 Rg_3 在 F68 中的分散状态, 需要结合 X 射线进一步的考察。

2.1.4 X 射线衍射 (XRD) 分析 通过 X 射线衍射仪分别测定 Rg_3 原料药、F68、 Rg_3 和 F68 物理混合物以及 Rg_3 -F68 固体分散体的 X 射线衍射曲线, 扫描角度 (2θ) 3°~60°, 扫描速度 0.5°/min, 步长 0.02°。X 射线衍射结果见图 2, Rg_3 及 Rg_3 与 F68 的物理混合物都有 Rg_3 的衍射峰, 但是制成固体分散体后 Rg_3 的衍射峰消失, 证明 Rg_3 以无定形状态分散在 F68 中。



A- Rg_3 B-F68 C-物理混合物 D-固体分散体
A- Rg_3 B-F68 C-physical mixture D-solid dispersion

图 2 Rg_3 -F68 固体分散体的 XRD 图

Fig. 2 XRD patterns for Rg_3 -F68 solid dispersion

2.1.5 红外光谱法 (IR) 分析 波数范围 4 000~400 cm^{-1} , KBr 作为背景。对 Rg_3 原料药、F68、 Rg_3 和 F68 物理混合物及 Rg_3 -F68 固体分散体进行 IR 扫描。结果见图 3。可知 Rg_3 和 F68 物理混合物的 IR 图表现为 Rg_3 和 F68 IR 图的叠加, 说明在物理混合物中 Rg_3 和 F68 未发生相互作用。在 Rg_3 -F68 固体分散体的 IR 图中没有新峰出现, 说明在固体分散体中, Rg_3 和 F68 未发生相互反应, 但可能存在氢键的缔合。

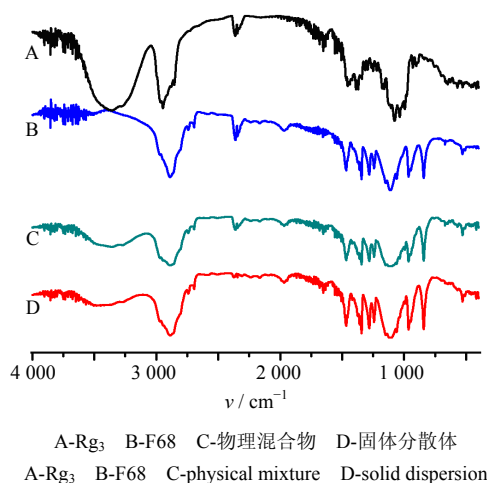


图 3 Rg₃-F68 固体分散体的 IR 图
Fig. 3 IR spectra of Rg₃-F68 solid dispersion

2.2 体外释放度的测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Welth C₁₈ 柱 (200 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水 (45 : 55); 体积流量为 1 mL/min; 检测波长为 203 nm, 柱温为 40 °C, 进样量为 20 μL。Rg₃ 在 15 min 左右出峰, 载体色谱峰与药物色谱峰分离度良好。

2.2.2 体外释放度测定 按《中国药典》2010 年版二部释放度测定法第二法, 以 2% 聚山梨酯 80 溶液 1 000 mL 为溶出介质, 转速 (100 ± 1) r/min, 温度 (37 ± 0.5) °C。取样品投入溶出杯中, 自样品接触溶出介质起计时, 分别在 1、2、4、6、8、12、24 h 取溶液 5 mL, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液

20 μL, 用 HPLC 分析, 取样后及时补充等量空白介质溶液。

2.3 单层渗透泵片的制备

2.3.1 片芯的制备 片芯如表 1 单层渗透泵处方所示, 将各组分在研钵中研磨混匀过 80 目筛后, 采用 8 mm 冲模粉末直接压片, 压制压力 6~8 kg/cm² 的单层片。用打孔器在片剂表面打一释药小孔, 孔径 0.8 mm。

2.3.2 包衣 以 3% CA 丙酮溶液加入 0.45%~0.75% PEG 6000 做包衣液, 将片芯置于包衣锅中, 调节转速 35 r/min, 包衣温度 40 °C, 包衣速度 2 mL/min, 包衣质量达到处方要求后, 40 °C 干燥 12 h, 即得。

2.3.3 渗透压活性物质种类的选择 分别以氯化钠、无水乳糖、葡萄糖为渗透压活性物质, 按表 1 单层渗透泵处方制备单层渗透泵片, 考察不同渗透压活性物质对单层渗透泵片体外释放的影响。实验结果见图 4, 无水乳糖做渗透压活性物质, 释放曲线更接近零级释放, 且无水乳糖有很好的流动性和可压性, 更适合粉末直接压片。

2.3.4 助悬剂用量的选择 由于难溶性的药物不能自发形成均一的溶液, 难以达到零级释药的要求, 适量的 CMC-Na 能与难溶性的药物形成均一的具有一定黏度的混悬液, 并利用溶解时产生的溶胀压和渗透压控制药物的释放, 由图 5 可以看出 CMC-Na 的用量对药物的释放有显著的影响, 最适宜 CMC-Na

表 1 单层渗透泵片和双层渗透泵片的处方

Table 1 Formulation of mono-layer and two-layer osmotic pump tablets

片型	含药层 / mg				助推层 / mg		
	Rg ₃ 或 Rg ₃ -F68	乳糖	CMC-Na	PVP K-30	微晶纤维素	乳糖	CMC-Na
单层渗透泵	110	60	30	—	60	—	—
双层渗透泵	10	50	30	20	60	30	20

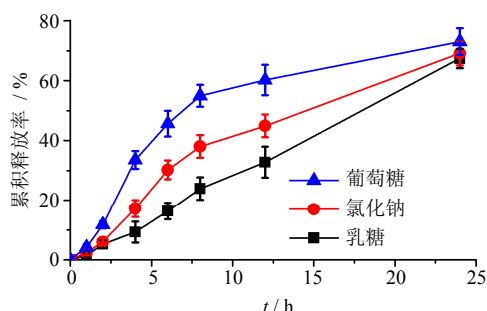


图 4 渗透压活性物质种类对单层渗透泵片药物释放的影响
Fig. 4 Effect of osmotic active substances on drug release of mono-layer osmotic pump tablets

用量为每片含 30 mg。

2.3.5 包衣液中致孔剂用量的选择^[8] 包衣液中加入亲水性的 PEG 6000 作为致孔剂, 不仅可以做为增塑剂, 改善成膜的效果, 还能通过影响渗透泵片的水通量来调节释药的速率。以上述的实验结果确定片芯处方, 考察 PEG 6000 用量对渗透泵片释放度的影响。结果见图 6, 随着 PEG 6000 用量的增大, 溶出速率加快, 适宜的致孔剂用量为 25%。

2.3.6 包衣厚度的选择 对筛选的最优处方进行包衣, 包衣质量分别占片质量的 4%、6%、8%, 考察

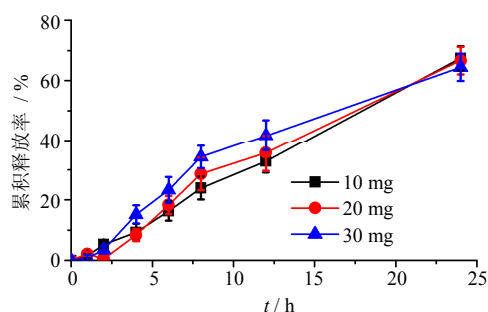


图5 助悬剂用量对单层渗透泵片药物释放的影响

Fig. 5 Effect of suspending agent amount on drug release of mono-layer osmotic pump tablets

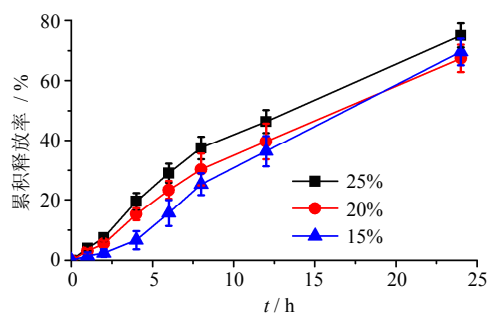


图6 致孔剂用量对单层渗透泵片药物释放的影响

Fig. 6 Effect of PEG6000 amount in coating solution on drug release of mono-layer osmotic pump tablets

包衣厚度对药物释放的影响,如图7所示,当包衣质量占片质量的4%时,药物前期释放过快,当包衣质量占片质量的8%时,制备的渗透泵能够平稳的释放药物,更接近零级释药。

2.4 双层渗透泵片的制备

2.4.1 片芯的制备 片芯含药层和助推层如表1 双层渗透泵处方所示,将含药层和助推层各组分分别在研钵中研磨混匀过80目筛后,采用8 mm冲模粉末直接压片,压制成压力6~8 kg/cm²的双层片。用打孔器在片剂表面打一释药小孔,孔径0.8 mm。

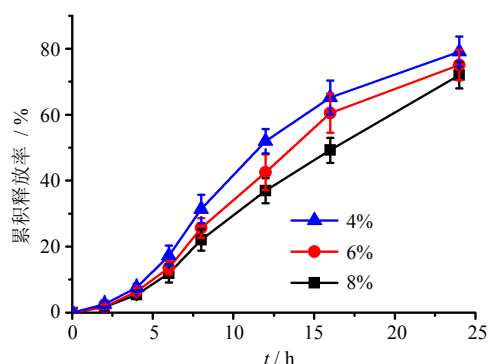


图7 包衣厚度对单层渗透泵片药物释放的影响

Fig. 7 Effect of coating thickness on drug release of mono-layer osmotic pump tablets

2.4.2 包衣 包衣方法同“2.3.2”包衣。

2.4.3 含药层渗透压活性物质用量对双层渗透泵药物释放的影响 按照表1 双层渗透泵的处方,取占片质量20%、25%、30%的无水乳糖制备双层渗透泵片,考察含药层渗透压活性物质用量对双层渗透泵药物释放的影响,如图8所示,无水乳糖的用量对药物的释放没有显著的影响,20%用量的无水乳糖即可满足药物释放的需要。

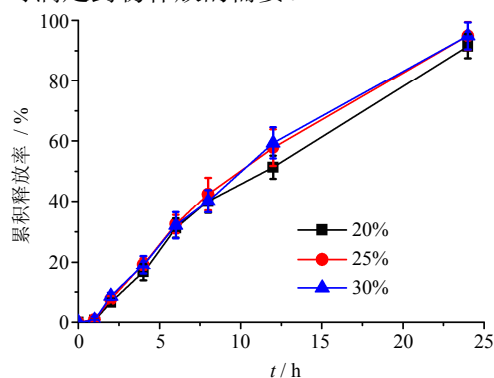


图8 含药层无水乳糖用量对双层渗透泵片药物释放的影响

Fig. 8 Effect of lactose amount in drug layer on drug release of two-layer osmotic pump tablets

2.4.4 包衣厚度对双层渗透泵药物释放的影响 对筛选的最优处方进行包衣,包衣质量分别占片质量的4%、6%、8%,考察包衣厚度对药物释放的影响,如图9所示,当包衣质量占片质量的4%时,药物前期释放过快,当包衣质量占片质量的8%时,制备的渗透泵能够平稳的释放药物,更接近零级释药。

2.5 单层渗透泵片和双层渗透泵片的比较

如图10所示,与单层渗透泵相比,双层渗透泵具有更快的释药速率,药物在24 h内的释放也更加完全,单层渗透泵片因为没有助推层的作用,残留在制剂内的药物不能有效的释放出来,造成药物的

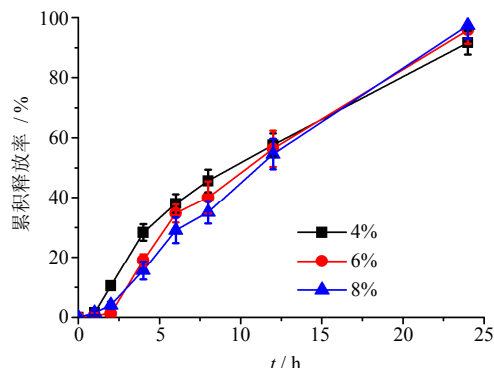


图9 包衣厚度对双层渗透泵片药物释放的影响

Fig. 9 Effect of coating thickness on drug release of two-layer osmotic pump tablets

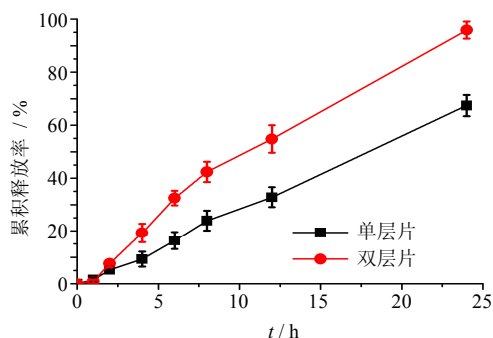


图 10 单层渗透泵片和双层渗透泵片体外释放的比较

Fig. 10 Comparison of drug release of mono-layer and two-layer osmotic pump tablets *in vitro*

表 2 释药曲线拟合方程表

Table 2 Fitting equations of drug release curves

模型	单层渗透泵片	双层渗透泵片
零级方程	$M_t/M=0.028\ 4\ t+0.006\ 8\ (r_1=0.998\ 1)$	$M_t/M=0.035\ 7\ t+0.016\ 9\ (r_2=0.990\ 6)$
一级方程	$\ln(1-M_t/M)=-0.046\ 5\ t+0.064\ 4\ (r_1=0.976\ 1)$	$\ln(1-M_t/M)=-0.070\ 7\ t+0.067\ 6\ (r_2=0.979\ 1)$
Higuchi 方程	$M_t/M=0.171\ 3\ t^{1/2}-0.098\ 5\ (r_1=0.789\ 3)$	$M_t/M=0.179\ 5\ t^{1/2}-0.098\ (r_2=0.944\ 9)$

渗透泵片均符合零级释放动力学方程 ($r_1=0.998\ 1$, $r_2=0.990\ 6$)。

3 讨论

3.1 Rg₃-F68 固体分散体制备过程中溶剂的选择

Rg₃ 的溶解性很差, 在各种溶剂中的溶解度都不好, 只在混合溶剂 (氯仿-甲醇-水 6.5 : 3.5 : 1) 中有较好的溶解度, 能达到 20 mg/mL, 因此选择混合溶剂来溶解 Rg₃, 制备 Rg₃-F68 固体分散体。

3.2 释放介质的选择

处方前研究发现, Rg₃-F68 固体分散体在 SDS 溶液中的溶解度会随 SDS 浓度的增加而减小, 原因是因为 SDS 抑制了 F68 胶束的形成, 故溶出介质不适宜选择一定浓度的 SDS 溶液, 同时本实验所做的渗透泵也不适宜用一定浓度的乙醇溶液做溶出介质。因此本实验采用 2% 的聚山梨酯 80 溶液 1 000 mL 做溶出介质, 且满足了漏槽条件。

3.3 渗透压活性物质的选择

本实验筛选了无水乳糖、氯化钠、葡萄糖 3 种渗透压活性物质, 发现无水乳糖做渗透压活性物质时, 不但可以保证药物的稳定释放, 而且无水乳糖本身流动性和可压性均优于氯化钠和葡萄糖, 可以采用粉末直接压片, 简化了工艺。

3.4 助推剂的选择

微晶纤维素具有膨湿性, 用微晶纤维素做助推剂制备的渗透泵, 在溶出介质中 2 h 内即会出现明

显的膨胀, 此外微晶纤维素具有优良的流动性和粘合性, 可用于粉末直接压片, 因此选用微晶纤维素做助推剂, 简化制备工艺。

2.6 释药模型的拟合

按表 1 单层渗透泵片和双层渗透泵片的处方分别制备 Rg₃ 单层渗透泵片和双层渗透泵片。各释放时间点的实测数据分别与零级释药模型、一级释药模型、Higuchi 方程对释放度和时间进行拟合, 确定制剂的最佳拟合模型。

公式中 M_t 为 t 时刻的药物释放量, M 为片剂中的含药量, 由表 2 可知, 所做单层渗透泵片和双层

渗透泵片均符合零级释放动力学方程 ($r_1=0.998\ 1$, $r_2=0.990\ 6$)。

参考文献

- [1] 孙考祥, 吕会芳, 王涛, 等. 人参皂苷 Rg₃ 固体分散体的制备及体外特性研究 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 48-50.
- [2] 辛颖, 倪劲松, 姜新, 等. 20 (S)-人参皂苷 Rg₃ 抑制肿瘤生长的作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2006, 32(1): 61-63.
- [3] 程慧, 宋新波, 张丽娟. 人参皂苷 Rg₃ 与 Rh₂ 的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 307-311.
- [4] 庞焕, 汪海林, 富力, 等. 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 人体药代动力学研究 [J]. 药学报, 2001, 36(3): 170-173.
- [5] 谢海棠, 王广基, 赵小辰, 等. Caco-2⁺细胞对人参皂苷 Rg₃ 的摄取及代谢研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(3): 257-260.
- [6] 曹国良, 谭建国, 张志宏, 等. 长春西汀双层渗透泵控释片的制备及体外释放度考察 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(9): 524-527.
- [7] 黄涛, 孙艳燕, 林宏, 等. 中药口服渗透泵制剂的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 642-646.
- [8] Chen Y, Zhang G G Z, Neilly J, et al. Enhancing the bioavailability of ABT-963 using solid dispersion containing Pluronic F-68 [J]. *Int J Pharm*, 2004, 286(2): 69-80.
- [9] Liu X, Wang S, Sun J, et al. A two-step strategy to design high bioavailable controlled-release nimodipine tablets: the push-pull osmotic pump in combination with the micronization/solid dispersion techniques [J]. *Int J Pharm*, 2014, 461(2): 529-539.