

水蜈蚣总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片的处方优化研究

孙彩霞, 赵俊霞, 苏建春, 史玉荣, 尹蓉莉*

成都中医药大学, 四川 成都 611137

摘要: 目的 制备水蜈蚣总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片, 考察片芯及包衣处方对其体外释药行为的影响, 并优选最佳片芯及包衣处方。方法 用以溶剂法制备的水蜈蚣总黄酮固体分散体作为含药片芯, 以提高难溶性药物的体外溶出度; 制备微孔渗透泵控释片, 利用单因素考察和正交试验设计, 优化筛选出最佳处方。结果 最佳处方为促渗透剂为氯化钠, 用量为 100 mg, 聚乙二醇 400 (PEG 400) 用量为 150%, 邻苯二甲酸二丁酯 (DBP) 用量为 20%, 包衣膜增重率为 2%。结论 按最佳处方制得的水蜈蚣总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片, 在 12 h 内可稳定释药且累积释药率大于 90%, 其体外释药行为符合零级释放规律。

关键词: 水蜈蚣总黄酮; 固体分散体; 微孔渗透泵片; 正交设计; 体外释药

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)19-2782-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.19.010

Formulation optimization of *Kyllinga brevifolia* total flavonols solid dispersion controlled porosity osmotic pump tablets

SUN Cai-xia, ZHAO Jun-xia, SU Jian-chun, SHI Yu-rong, YIN Rong-li

Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective To prepare *Kyllinga brevifolia* total flavonols (KBTF) solid dispersion controlled porosity osmotic pump tablets, and investigate the effects of core tablets and coating on its *in vitro* drug release behavior, so as to optimize the formulation. **Methods** Using KBTF solid dispersion prepared by solvent method as drug core to increase the dissolution of KBTF *in vitro*, the optimal formulation of KBTF solid dispersion controlled porosity osmotic pump tablets was selected via the single factor investigation and orthogonal design. **Results** The optimal formula was as follows: osmotic promoter was sodium chloride 100 mg, content of PEG 400 was 150%, content of DBP was 20%, and rate of weight growth of coating membrane was 2%. **Conclusion** KBTF solid dispersion controlled porosity osmotic pump tablets with optimal formulation can stably release drugs in 12 h and the accumulative drug release rate was more than 90%, whilst its *in vitro* drug release behavior was up to the character of zero-order drug release.

Key words: *Kyllinga brevifolia* total flavonols; solid dispersion; controlled porosity osmotic pump tablets; orthogonal design; *in vitro* drug release

水蜈蚣 *Kyllinga brevifolia* Rottb. 系莎草科多年生草本植物水蜈蚣的全草, 其味辛, 微苦, 甘, 性平。具有消肿、消炎、止痛、治疗乳糜尿等功效。临床上使用的水蜈蚣颗粒是水蜈蚣的单味药提取精制而成的制剂, 主要有效成分为黄酮类^[1], 但其半衰期短, 需日服 3 次, 血药浓度波动大, 患者顺应性差, 适宜于将其制成缓控释制剂。渗透泵型控释制剂以零级释放动力学为根本释药特征, 能够在一定

时间范围内以恒定的释药速度释放出一定量的治疗药物, 具有药物作用持久、毒副作用低、用药次数少的优点, 是迄今为止口服控释制剂中最为理想的一种。

水蜈蚣总黄酮 (*Kyllinga brevifolia* total flavonols, KBTF) 属难溶性药物, 在片芯微环境中难以形成较高的维持有效浓度的释药速度, 因此不能像水溶性药物一样, 按普通方法制成释药完全的微孔渗透

收稿日期: 2014-04-26

基金项目: 国家“重大新药创制”科技专项 (2009zx09103-355, 2012zx09102201-006)

作者简介: 孙彩霞 (1987—), 女, 硕士研究生, 主要从事药物新剂型、新技术方向的研究。Tel: 18780296624 E-mail: cdzyydx4524@163.com

*通信作者 尹蓉莉 (1952—), 教授, 博士生导师, 主要从事药物新剂型、新技术方向的研究。

Tel: 13689056666 E-mail: yinronglili@163.com

泵片^[2]。固体分散技术是指制备制剂时将难溶性药物高度分散在另一种固体载体中的技术,可以显著增加药物分散度、溶解度、溶出速率,提高药物生物利用度^[3-4]。所以本实验通过固体分散体技术制备片芯,提高 KBTF 的溶出度,进而将其制备成微孔渗透泵型控释片,以期减少用药次数,提高其生物利用度,达到增强疗效的目的。

1 仪器与试剂

UV—1100 型紫外分光光度计,上海天美科学仪器有限公司;ZRS—8G 智能溶试验仪,天津天大天发科技有限公司;片剂硬度计,上海黄海药检仪器有限公司;BF—200S—WEI 型电子天平,德国 Sartorius;DGG—9240 电热恒温鼓风干燥箱,上海森信实验仪器有限公司;TDP—1 型单冲压片机,上海中药机械厂;小型包衣锅,上海黄海药检仪器有限公司;WM—2H 型无油气体压缩机,天津市医疗器械二厂。

芦丁对照品,批号 100080-200707,中国食品药品检定研究院;KBTF 提取物,UV 法测得质量分数 $\geq 85\%$ (以芦丁计),南京泽朗医药科技有限公司;聚乙烯吡咯烷酮 K30 ((PVP K30))、乳糖、氯化钠、甘露醇、聚乙二醇 400 (PEG 400)、微粉硅胶,均购自成都市科龙化工试剂厂;二乙酸纤维素(CA),国药集团化学试剂有限公司;邻苯二甲酸二丁酯(DBP),成都市联合化工试剂研究所;丙酮,上海有机化工试剂研究所;水为脱气蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 KBTF 固体分散体微孔渗透泵控释片的制备

称取处方量的主药与载体 PVP K30 (1:2),溶剂法制备固体分散体^[5]。将 KBTF 固体分散体及辅料分别过 100 目筛,采用等量递加法混匀后直接凹冲压片,制得片芯(每片含 KBTF 70 mg,片质量 330 mg)。将 CA、PEG 400、DBP 溶于丙酮中,混和均匀,即得包衣溶液。将片芯置包衣锅内,吹入热空气,预热至片床温度为 40 °C 时,进行包衣,包衣锅转速为 40 r/min,喷雾速率为 5 mL/min,滚动下喷入包衣液,至包衣膜的厚度达到预定标准时为止,继续吹入热空气 30 min,然后将包衣片在干燥箱中 40 °C 下干燥 12 h。即得 KBTF 固体分散体微孔渗透泵控释片。

2.2 标准曲线的绘制

准确吸取芦丁对照液(0.2 mg/mL) 1、2、3、4、

5、6 mL 于 25 mL 量瓶中,分别加入 5%亚硝酸钠 0.8 mL,摇匀,放置 6 min,加入 10%硝酸铝 0.8 mL,摇匀,放置 6 min,再加入 4%氢氧化钠 10 mL,50%乙醇定容摇匀,放置 15 min,以试剂空白为参比,在 507 nm 处测定吸光度(A)值,以芦丁质量浓度为横坐标(X), A 值为纵坐标(Y),绘制标准曲线进行线性回归,得回归方程 $Y=11.568X-0.0006$, $r=0.9998$ 。结果表明芦丁在 8~48 $\mu\text{g/mL}$ 与 A 值呈现良好线性关系^[5]。

2.3 体外释放度的测定与分析

取 KBTF 固体分散体微孔渗透泵控释片,按《中国药典》2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法第二法(浆法)进行测定^[6],转速 100 r/min,水浴温度(37 $\pm$ 0.5) °C,溶出介质脱气纯化水 900 mL,分别在 2、4、6、8、10、12 h 取样 5 mL,同时补充等体积同温介质,立即用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,置于 25 mL 量瓶中,按“2.2”项下的方法于 507 nm 处测定 A 值,计算样品在不同时间的累积释放率。

2.4 处方中不同因素对 KBTF 固体分散体微孔渗透泵控释片释药的影响

参考文献报道^[7-8],并根据预实验结果,影响渗透泵控释片中药物释放速率的因素主要取决于片芯促渗透剂的种类及用量、衣膜中致孔剂和增塑剂的用量以及衣膜厚度(以片芯衣膜增重表示),因此分别予以考察。

2.4.1 促渗透剂种类对药物释放的影响 分别以氯化钠、乳糖、甘露醇作为促渗透剂,用量均为 100 mg,制备渗透泵片,测定释放度,考察促渗透剂种类对 KBTF 固体分散体微孔渗透泵控释片释放的影响(图 1)。处方设计如下,片芯:KBTF 固体分散体 210 mg,微粉硅胶 1 mg,微晶纤维素 19 mg,促渗透剂 100 mg;每毫升包衣液:CA 20 mg、DEP 4 mg、PEG 400 2.4 mg;包衣增重 2%。

将各溶出曲线用威布尔公式拟合,提取溶出参

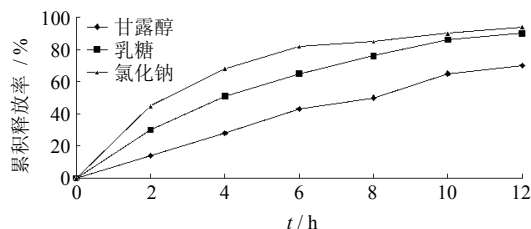


图1 促渗透剂种类对药物释放的影响

Fig. 1 Effect of different osmotic promoting agents on drug release

数 T_{50} (溶出 50%所需时间)、 T_d (溶出 63.2%所需时间), 结果见表 1。通过对溶出参数进行 t 检验发现, 不同促渗透剂制备的渗透泵片溶出参数 T_{50} 、 T_d 值均有显著性差异 ($P<0.01$), 结果表明促渗透剂种类对渗透泵片的释放有显著影响。

表 1 不同种类促渗透剂制备的微孔渗透泵片溶出参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Dissolution parameters of controlled porosity osmotic pump tablets prepared with different osmotic promoters ($\bar{x} \pm s, n=3$)

促渗透剂	T_d / h	T_{50} / h
氯化钠	10.159 ± 0.067	7.428 ± 0.079
乳糖	5.488 ± 0.045	3.866 ± 0.075
甘露醇	3.530 ± 0.120	2.282 ± 0.097

2.4.2 氯化钠用量对药物释放的影响 氯化钠用量分别为 60、80、100、120 mg, 填充剂微晶纤维素的用量随之进行适当的调整, 处方其他成分的用量不变, 考察不同用量氯化钠对药物释放的影响, 结果见图 2。

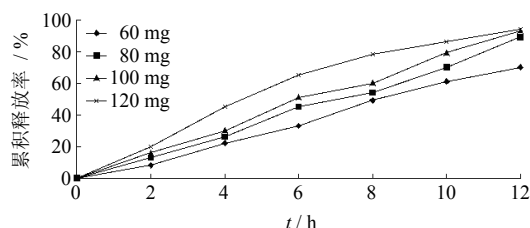


图 2 NaCl 用量对药物释放的影响

Fig. 2 Effect of NaCl dosage on drug release

通过对表 2 溶出参数进行 t 检验发现, 不同用量促渗透剂制备的渗透泵片的溶出参数 T_{50} 、 T_d 值均有显著性差异 ($P<0.01$), 可见促渗透剂用量对制剂的释放有显著影响, 随着氯化钠用量的增加, 药物释放速率加快。

表 2 不同用量促渗透剂制备的微孔渗透泵片溶出参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Dissolution parameters of controlled porosity osmotic pump tablets prepared with different dosage osmotic promoters ($\bar{x} \pm s, n=3$)

氯化钠 / mg	T_d / h	T_{50} / h
60	10.554 ± 0.132	8.250 ± 0.124
80	8.383 ± 0.085	6.517 ± 0.065
100	7.332 ± 0.102	5.695 ± 0.078
120	5.876 ± 0.087	4.494 ± 0.043

2.4.3 致孔剂 PEG 400 用量对药物释放的影响 固定片芯处方及包衣液处方中 DBP、CA 的量不变, 包衣增重 2%, 以 PEG 400 为致孔剂, 向 2% CA 丙酮液中分别加入相当于 CA 质量量的 80%、100%、120%、150% 的 PEG 400, 对片芯包衣, 测定释放度, 考察 PEG 400 不同用量对制剂体外释药行为的影响, 结果见图 3。

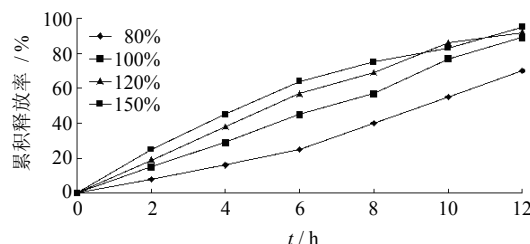


图 3 PEG 400 用量对药物释放的影响

Fig. 3 Effect of PEG 400 dosage on drug release

通过对表 3 溶出参数进行 t 检验发现, 不同用量致孔剂 PEG 400 制备的渗透泵片的溶出参数 T_{50} 、 T_d 值均有显著性差异 ($P<0.01$), 可见, 致孔剂 PEG 400 用量对制剂的释放有显著影响, 随着致孔剂 PEG 400 用量的增加, 药物释放速率加快。

表 3 不同用量致孔剂 PEG 400 制备的微孔渗透泵片的溶出参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 Dissolution parameters of controlled porosity osmotic pump tablets prepared with different PEG 400 dosages ($\bar{x} \pm s, n=3$)

PEG 400 / %	T_d / h	T_{50} / h
80	12.031 ± 0.125	9.367 ± 0.074
100	7.928 ± 0.134	6.112 ± 0.070
120	6.520 ± 0.087	5.695 ± 0.090
150	5.785 ± 0.107	4.989 ± 0.126

2.4.4 增塑剂 DBP 用量对药物释放的影响 固定片芯处方及包衣液处方中 PEG 400、CA 的量不变, 包衣增重 2%, 以 DBP 为增塑剂, 向 2% CA 丙酮液中分别加入相当于 CA 质量量的 10%、20% 和 30% 的 DBP, 测定释放度, 考察 DBP 不同用量对制剂体外释放行为的影响, 结果见图 4。

通过对表 4 溶出参数进行 t 检验发现, 不同用量增塑剂 DBP 制备的渗透泵片的溶出参数 T_{50} 、 T_d 值均有显著性差异 ($P<0.01$), 可见, 增塑剂 DBP 用量对制剂的释放有显著影响, 随着增塑剂 DBP 用量的增加, 药物释放速率减慢。

2.4.5 包衣膜厚度对药物释放的影响 固定片芯处

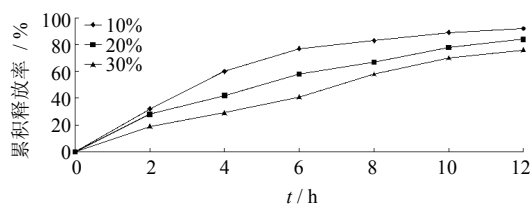


图4 DBP用量对药物释放的影响

Fig. 4 Effect of DBP dosage on drug release

表4 不同用量增塑剂制备的微孔渗透泵片的溶出参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 4 Dissolution parameters of controlled porosity osmotic pump tablets prepared with different DBP dosages ($\bar{x} \pm s, n=3$)

DBP / %	T_d / h	T_{50} / h
10	4.612 ± 0.097	3.214 ± 0.086
20	6.798 ± 0.104	4.645 ± 0.125
30	9.206 ± 0.076	6.608 ± 0.095

方及包衣液处方,以包衣增重为指标来衡量包衣膜的厚度,使包衣增重分别为片芯质量量的2%、3%、4%、5%,对KBTF固体分散体微孔渗透泵控释片进行释放度试验,考察不同包衣增重对制剂体外释放行为的影响,结果见图5。

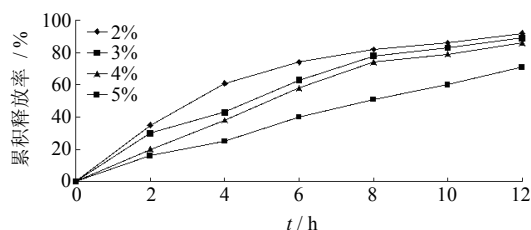


图5 衣膜增重对药物释放的影响

Fig. 5 Effect of different coating weights on drug release

通过对表5溶出参数进行 t 检验发现,不同包衣膜厚度渗透泵片的溶出参数 T_{50} 、 T_d 值均有显著性差异($P<0.01$),可见,包衣膜厚度对制剂的释放有显著影响,随着包衣膜厚度的增加,药物释放减慢。

2.5 正交设计优化处方

单因素试验研究发现促渗透剂氯化钠用量(A)、致孔剂PEG 400用量(B)、增塑剂DBP用量(C)和包衣膜增重(D)4个因素对药物释放的影响较为显著,参考具体结果将此4个因素分成3个水平,根据正交试验设计表按 $L_9(3^4)$ 安排实验,见表6。

将12 h内药物释放度对释放时间进行线性回

表5 不同包衣膜厚度微孔渗透泵片的溶出参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 5 Dissolution parameters of controlled porosity osmotic pump tablets with different coating membrane thickness ($\bar{x} \pm s, n=3$)

包衣膜厚度 / %	T_d / h	T_{50} / h
2	4.633 ± 0.123	3.109 ± 0.095
3	5.833 ± 0.075	4.115 ± 0.136
4	6.811 ± 0.104	5.058 ± 0.107
5	10.753 ± 0.143	7.703 ± 0.126

表6 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果Table 6 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A / mg	B / %	C / %	D / %	L
1	80 (1)	100 (1)	10 (1)	2 (1)	58.23
2	80 (1)	120 (2)	20 (2)	3 (2)	50.45
3	80 (1)	150 (3)	30 (3)	4 (3)	57.89
4	100 (2)	100 (1)	20 (2)	4 (3)	53.43
5	100 (2)	120 (2)	30 (3)	2 (1)	30.96
6	100 (2)	150 (3)	10 (1)	3 (2)	37.34
7	120 (3)	100 (1)	30 (3)	3 (2)	54.26
8	120 (3)	120 (2)	10 (1)	4 (3)	46.32
9	120 (3)	150 (3)	20 (2)	2 (1)	29.15
K_1	55.523	55.307	47.297	39.427	
K_2	40.557	42.557	44.343	47.350	
K_3	43.243	41.460	47.683	52.547	
R	14.966	13.847	3.340	13.120	

归,以回归直线的相关系数和2、6、12 h的累积释放率为评价指标,采用加权评分法将上述4个评价指标转化为单一指标进行考察^[8]。考察药物2 h的释放度(L_{2h})有无时滞,以20%为标准;6 h(L_{6h})的释放特征,以60%为标准;12 h(L_{12h})时是否释放完全,以90%为标准(权重系数均为1; r 考察药物是否以零级释放,权重系数为2)。即 $L=|L_{2h}-20\%| \times 100 \times 1 + |L_{6h}-60\%| \times 100 \times 1 + |L_{12h}-90\%| \times 100 \times 1 + |r-1| \times 100 \times 2$ 。 L 越小,表示释药速率越好,越接近零级释药规律。结果见表6。

通过直观分析,由极差 R 可知,对药物释放速率影响的主次关系为 $A>B>D>C$;方差分析结果表明,因素A对药物释放有显著性影响(表7)。优选最佳处方为 $A_2B_3C_2D_1$,即PEG 400用量为CA质量的150%,氯化钠用量为100 mg,衣膜增重率为2.0%,DBP用量为CA质量的20%。

按照最佳处方制备3批KBTF固体分散体微孔渗透泵控释片,依释放度测定方法,测定体外释放度,释放曲线见图6。0~12 h的药物释放达到90%以上。

表7 方差分析结果

Table 7 Results of variance analysis

变异来源	偏差平方和	自由度	F值	显著性
A	382.018	2	19.075	$P<0.05$
B	355.495	2	17.751	
D	261.919	2	13.078	
C(误差)	20.027	2		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

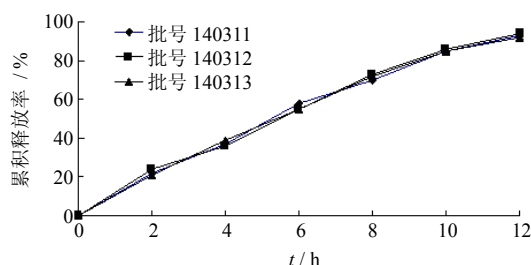


图6 3批样品的体外释放曲线

Fig. 6 Drug release profiles of three batches of samples *in vitro*

2.6 释药模型拟合

按照最佳处方制备KBTF固体分散体微孔渗透泵控释片,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,用相关系数 r 判断其拟合程度,结果见表8。由表8可知,KBTF固体分散体微孔渗透泵片的释药曲线以零级释药方程拟合时, r 最大,表明拟合最佳,因此,零级释药模型为KBTF固体分散体微孔渗透泵片释放的最佳拟合模型。

表8 体外释放模型拟合结果

Table 8 Results of model fitting analysis

释药模型	拟合方程	r
零级方程	$Y=0.0782t+0.0521$	0.9922
一级方程	$\ln(1-Y)=-0.2080t+0.2239$	0.9732
Higuchi方程	$Y=0.2800t^{1/2}-0.0913$	0.9772

3 讨论

影响微孔渗透泵片释药速率的主要因素有药物在片内的溶解度、膜内外渗透压差和包衣膜性质等^[8]。针对难溶性药物,溶解度是其限制因素,释药程度往往并不完全。为此,本实验通过固体分散体技术,提高KBTF体外溶出度^[9],从而满足了微孔渗透泵片对药物溶解度的要求。

微孔渗透泵片是渗透泵片的一种,它是通过向包衣膜内加入致孔剂来改善膜的通透性,这种包衣膜表面无释药孔,药物通过致孔剂溶解形成的海绵状微孔释放出来,因此简化了渗透泵片的制备工艺,并避免了有孔渗透泵单一释药孔所造成的局部药物浓度过高所引起的负面作用,但同时对方剂各因素控制要求就十分严格。本实验经过对片芯中促渗透剂用量、衣膜制孔剂用量、增塑剂用量以及衣膜厚度进行单因素考察确定大致范围后再进行正交优化设计,使处方控制更加精确。经验证所得处方零级释放特征显著,批间重现性良好。

参考文献

- [1] 王亚莉,程龙.水蜈蚣颗粒质量标准研究[J].中国民族民间医药,2011,20(6):14-15.
- [2] 付聪,杨硕,王立.将难溶性药物制成单层渗透泵片的中间技术—固体分散体技术[J].黑龙江医药,2013,26(6):1016-1017.
- [3] Urbanetz N A, Lippold B C. Solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000: dissolution properties and physico-chemical characterisation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59(1): 107-118.
- [4] 冯少华,肖小河,高文远,等.提高难溶性药物生物利用度方法研究概述[J].解放军药学学报,2005,21(5):372-374.
- [5] 孙彩霞,尹蓉莉,赵俊霞,等.水蜈蚣总黄酮固体分散体的制备及其性质研究[J].中草药,2014,45(10):2018-2021.
- [6] 中国药典[S].二部,2010.
- [7] 张婧,樊光辉,刘辉,等.微孔型渗透泵控释制剂的研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(16):1351-1354.
- [8] 陆彬.药物新剂型与新技术[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2005.
- [9] 陈超,周福军,刘时乔,等.固体分散技术在中药制剂中的应用[J].药物评价研究,2011,34(4):279-282.