

附子理中渗透泵片释放度与粉体固有溶出特征的相关性研究

陈方伟^{1,2}, 郭 桢², 李海燕², 石森林^{1*}, 张继稳^{2**}(¹浙江中医药大学, 杭州 310053; ²中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

摘 要 以附子理中渗透泵片为模型, 以处方中各成分的紫外吸收谱总强度为释放度指标, 研究制剂中促渗剂、崩解剂的组成和制备工艺对该方物质组释放度的影响。以表层溶解/侵蚀成像系统测定粉体的固有溶出特征, 研究渗透泵片释放度与粉体固有溶出特征的相关性。结果表明: 以乳糖加氯化钠为促渗剂/交联聚维酮用量为 5% 时, 渗透泵片的释放行为最佳。不同促渗剂粉体的固有溶出速率与渗透泵片中物质组的释放速率存在负相关, 增加交联聚维酮用量可提高粉体的固有溶出速率和扩散速率, 但过量的交联聚维酮会影响渗透泵片的最大累积释放度。

关键词 渗透泵片; 物质组释放度; 固有溶出速率

中图分类号 R944 **文献标识码** A **文章编号** 1000-5048(2012)04-0329-05

Correlation of *Fuzilizhong* chemome release from osmotic pump tablets and intrinsic dissolution characteristics from powdersCHEN Fang-wei^{1,2}, GUO Zhen², LI Hai-yan², SHI Sen-lin^{1*}, ZHANG Ji-wen^{2**}¹ Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310053;² Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract To investigate the effects of formula factors such as osmotic agents, disintegrating agents and preparation process on the *Fuzilizhong* chemome release from osmotic pump tablets. The total ultraviolet absorbance value of all the components was as the release indexes, the surface dissolution/erosion imaging system was used to determine the intrinsic dissolution characteristics of the powders. The correlation between the chemome release from osmotic pump tablets and the intrinsic dissolution characteristics of the powders was established. From the results of the chemomic release study, the optimized formulation of the osmotic pump tablets had lactose and sodium chloride (weight ratio 1:1) as osmotic agents, 5% crosslinking polyvinylpyrrolidone (PVPP) as disintegrating agent. It was indicated from the correlation analysis that there was a negative correlation between the intrinsic dissolution rate of powders and the dissolution rate of osmotic pump tablets, and a linear correlation between powders intrinsic dissolution rate and the amount of PVPP. However, excessive PVPP could affect the maximum cumulative release.

Key words osmotic pump tablets; chemomic release; intrinsic dissolution rate

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81173556); the Main Direction Program of Knowledge Innovation of Chinese Academy of Sciences (No. KSCX2-YW-R-205); the Key Scientific and Technological Innovation Team Project of Zhejiang Province (No. 2010R50044-630); and the Research Projects of Shanghai Science and Technology (No. 09dZ1973300)

随着制剂技术的发展和 innovation, 以渗透泵为代表的中药缓控释制剂成为中药新型给药系统重点发

展方向之一^[1-4], 但中药复方缓控释制剂的释放研究中用单一成分或少数成分的释放难以反映中药

* 收稿日期 2012-03-23 通讯作者 * Tel: 13157106148 E-mail: pjstone@163.com

** Tel/Fax: 021-50805901 E-mail: jwzhang@mail.shnc.ac.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81173556); 中国科学院知识创新工程重要方向项目资助 (No. KSCX2-YW-R-205); 浙江省重点科技创新团队项目资助 (No. 2010R50044-630); 上海市科委科研计划资助项目 (No. 09dZ1973300)

复方制剂多组分释放的全貌。中药物质组释放动力学理论可以对中药制剂中可测多组分的释放特征进行整体的定量评价^[5-8]。附子理中丸是传统的温中名方,该处方的渗透泵片制剂^[9]虽有报道,但按照化药模式,将甘草苷作为指标成分评价渗透泵片的释放度。本研究运用中药物质组释放动力学评价方法,对附子理中渗透泵片进行处方优化,同时应用固体表层溶解/侵蚀成像检测系统^[10-14]研究了处方粉体的固有溶出特征,考察了附子理中渗透泵释放特征与其粉体的固有溶出特征的相关性,对中药复方缓控释制剂的微观溶释情况进行了初步探索。

1 材料

1.1 药材与试剂

附子理中浸膏粉(批号:20110701,中国科学院上海药物研究所);乳糖(戴纬林国际贸易有限公司);直压甘露醇(罗盖特精细化工有限公司);交联聚维酮 PVPP XL-10、醋酸纤维素(上海昌为医药辅料技术有限公司);硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司);聚乙二醇 400(四川瀚华药用辅料有限公司)。

1.2 仪器

ZP-5 旋转式压片机(上海天九机械制造有限公司);BY-300A 小型包衣机(上海黄海药检仪器有限公司);SD-20W 激光打孔机(武汉克瑞斯光电技术有限公司);ZRS-8G 智能溶出测定仪(天津海益达有限公司);UV-4802 紫外分光光度计(上海尤尼柯仪器有限公司);SDI300 表层溶解/侵蚀成像检测系统及 Actipix D100 软件(Version 1.5.2108,英国 Paratec 公司)。

2 方法与结果

2.1 紫外分光光度法测定附子理中物质组释放度的方法学研究

2.1.1 物质组浓度 UV 标准谱 精密称取附子理中浸膏粉约 15 mg,置 100 mL 量瓶中,加水后超声溶解,以水定容。定容后的溶液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,得质量浓度为 150 $\mu\text{g/mL}$ 的物质组储备液。取储备液适量,在 220~400 nm 波长范围内扫描,即得物质组浓度紫外吸收标准谱。

2.1.2 标准曲线 将储备液稀释,得到附子理中

方物质组质量浓度为 15,30,60,90,120,150 $\mu\text{g/mL}$ 的系列标准溶液,以蒸馏水为空白对照,分别在 220~400 nm 波长范围内扫描,与物质组浓度标准谱相比较,计算各标准溶液的物质组浓度,以附子理中物质组浓度测定值(y)对质量浓度(x)进行线性回归,得到标准曲线方程为 $y = 6.623 \times 10^{-3}x + 6.048 \times 10^{-3}$ ($r = 0.9999$),线性范围为 15~150 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.1.3 精密度和稳定性 取 30,90,150 $\mu\text{g/mL}$ 的附子理中浸膏粉溶液,平行测定 6 次,考察方法的精密度,其 RSD 分别为 0.70%、0.56% 和 0.07%。取 30,90,150 $\mu\text{g/mL}$ 的附子理中浸膏粉溶液,避光保存,分别于 0,2,4,6,12,24 h 进行测定,考察溶液的稳定性,其 RSD 分别为 1.6%、1.2% 和 1.1%。结果表明,所建立的附子理中物质组释放度测定方法准确、可靠。

2.2 附子理中渗透泵片的处方因素考察

2.2.1 附子理中渗透泵片的制备工艺 将附子理中浸膏粉过 100 目筛,其余辅料均过 60 目筛,称取处方量浸膏粉与辅料,混合均匀,用 12 mm 冲头直接压片,制得片芯,每片含附子理中浸膏粉 150 mg,片重 600 mg。

将醋酸纤维素与聚乙二醇 400 以质量比 1:1 溶于丙酮中,即得包衣液。将片芯置于包衣锅中,吹入热空气,待片芯温度为 50 $^{\circ}\text{C}$ 左右时,进行包衣,包衣液流速 5 mL/min,包衣锅内温度约为 50 $^{\circ}\text{C}$,包衣锅转速 30 r/min,倾斜角 45 $^{\circ}$,待片芯增重 2% 后,继续吹入热空气 0.5 h。用激光打孔机在片剂的一侧表面中心打一个直径为 1.6 mm 的小孔,得附子理中渗透泵片。

2.2.2 附子理中渗透泵片物质组释放度测定 照《中国药典》2010 版附录 XC 溶出度测定法(第二法),以蒸馏水 1 000 mL 为释放介质,温度 37 $^{\circ}\text{C}$,转速 100 r/min,分别于 0.5,1,2,4,6,8,10,12 h 取溶液 10 mL,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,同时向溶出杯中补同温蒸馏水 10 mL。取续滤液作为供试液,按照“2.1”项下方法,测定附子理中的物质组浓度,并计算其物质组释放度。

2.2.3 附子理中渗透泵片物质组释放度测定结果及处方因素考察 分别选择乳糖,乳糖 + NaCl(质量比 1:1),甘露醇作为促渗剂,用量为整个片芯质量的 69%,片芯中主药及其余辅料分别为附子理

中浸膏粉 25%,PVPP 5%,硬脂酸镁 1%。考察了促渗剂对附子理中渗透泵片累积释放度的影响(图 1)。

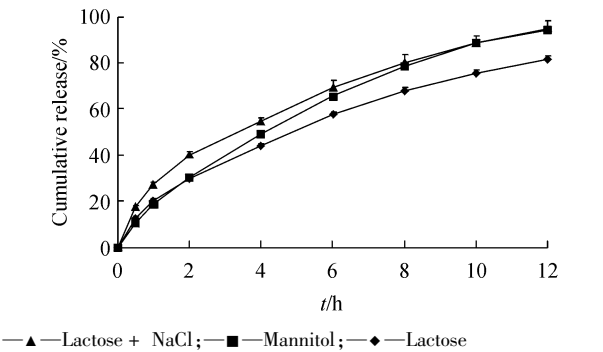


Figure 1 Cumulative release profiles of *Fuzilizhong* osmotic pump tablets with different osmotic agents ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

由图 1 可知,前期乳糖 + NaCl 组释放最快,其次为乳糖组和甘露醇组;后期乳糖 + NaCl 组和甘露醇组的累积释放度基本相等且高于乳糖组,考虑到甘露醇价格偏高,所以乳糖 + NaCl 更适合作为促渗剂。此外,以乳糖 + NaCl 作为促渗剂考察了不同量的 PVPP(片芯质量的 5% 和 7%)对附子理中渗透泵片累积释放度(图 2)的影响,结果显示两个处方渗透泵片的药物在前期累积释放度基本一致,后期随

着 PVPP 用量的增加药物累积释放度降低。

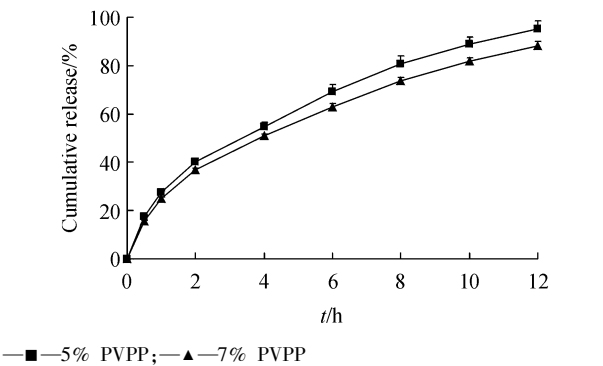


Figure 2 Cumulative release profiles of *Fuzilizhong* osmotic pump tablets with different quantities of PVPP ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

2.3 粉体固有溶出特征评价

采用 SDI300 表层溶解/侵蚀成像检测系统(图 3),进行附子理中渗透泵片粉体固有溶出特征的测定。该仪器使用 ActiPix 紫外区域成像检测器,整个成像面积为 $9\text{ mm} \times 7\text{ mm}$ (1280×1024 像素),配备样品溶解分析腔、微流量针泵,配套软件(Actipix D100)实时记录数据并定量分析。光源由一个疝灯提供,通过更换不同的波长过滤器,选择所需要的检测波长。

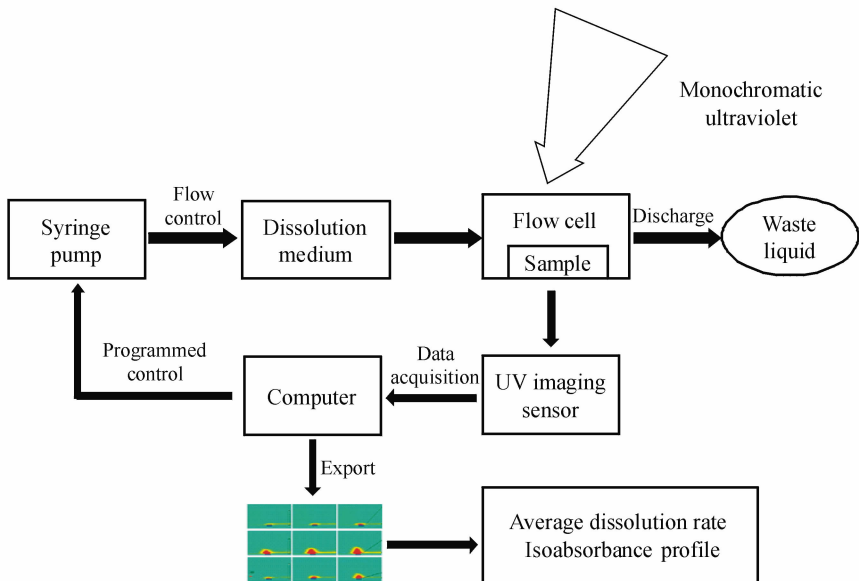


Figure 3 Schematic diagram of the surface dissolution imaging system

SDI300 表层溶解/侵蚀成像检测系统的备选单色波长为 214、254 和 280 nm;根据附子理中浸膏粉水溶液的紫外全波长扫描结果(图 4)中最大吸收波长为 284 nm,选择 280 nm 作为检测波长。称取待测

的粉体 8 mg 于样品杯(内径 2 mm)中,设置压力为 30 cN·m,压制小片,置于样品池中,以蒸馏水为溶出介质,设置微流量针泵的流速为 1.0 mL/min,测定时间为 15 min,每个样品重复测定 3 次。

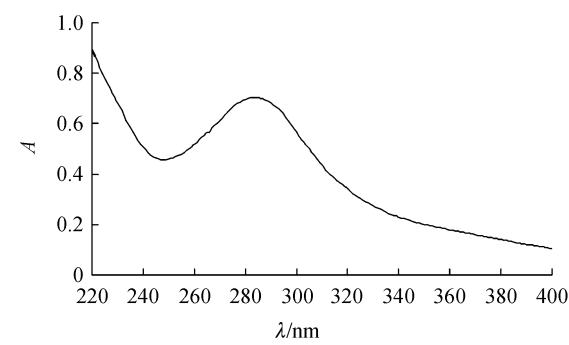


Figure 4 UV spectrum for the solution of Fuzilizhong extract

结果附子理中浸膏粉在整个溶出过程 (15 min) 的平均溶出速率为 $0.36 \text{ mg}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2)$ ($\text{SD} = 0.25$)。加入促渗剂和崩解剂后,在 2 min 左右即可检测到浸膏粉中物质组组分的明显释放,且固有溶出速率明显变大,平均溶出速率值由原来的 0.36 变为 $0.56 \text{ mg}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2)$ ($\text{SD} = 0.11$)。综上,加入促渗剂和崩解剂等辅料后,附子理中物质组组分的释放速率明显提高。

2.4 附子理中渗透泵片的释放度与粉体固有溶出特征的相关性

2.4.1 促渗剂种类对固有溶出特征的影响 按照粉体固有溶出特征的测定方法,分别测定了乳糖组、乳糖 + NaCl 组、甘露醇组 3 个处方中附子理中粉体的固有溶出特征,得到其平均溶出速率(表 1)和实时紫外吸收光谱的吸光度等位图(图 5)。吸光度等位图可以反映药物的扩散速率,最高等吸光度线覆盖面积越大,相邻等吸光度线的间距越小,则扩散速率越大。

Table 1 Intrinsic dissolution rates of the powders with different osmotic agents

Osmotic agent	Average dissolution rate/ ($\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)	SD
Mannitol	0.83	0.31
Lactose + NaCl	0.56	0.11
Lactose	0.52	0.29

由表 1 结果可知,粉体平均溶出速率为甘露醇组 > 乳糖 + NaCl 组 > 乳糖组,其结果与附子理中渗透泵片的溶出速率结果(乳糖 + NaCl 组 > 乳糖组 > 甘露醇组)并不一致,或存在某种负相关。由图 5 可知,促渗剂对药物扩散速率的影响为乳糖 \geq 甘露醇 > 乳糖 + NaCl。

上述结果表明,将片剂包衣后,受半透膜的影响,当包衣膜内药物处于饱和浓度时,药物释放受

渗透压的影响较大,使得渗透泵片中药物释放速率与粉体固有溶出速率不一致。同时药物扩散速率对药物释放没有明显影响。

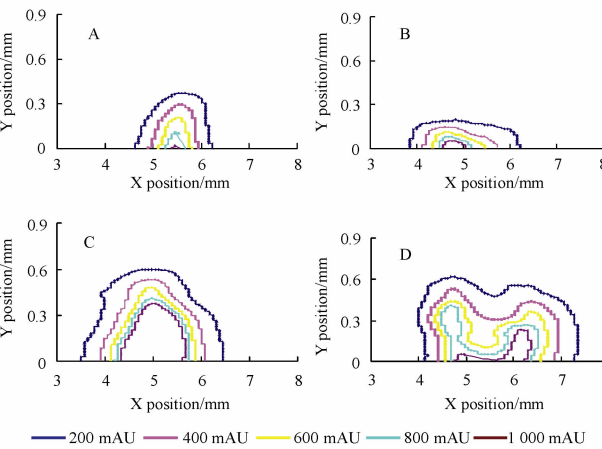


Figure 5 Isoabsorbance profiles obtained by UV imaging of Fuzilizhong chemome (dried extract (A) and osmotic pump tablet powders with different osmotic agents: mixture of lactose and NaCl (B), lactose (C), and mannitol (D))

2.4.2 PVPP 用量对释放的影响 按照粉体固有溶出特征的测定方法,分别测定了不同量 PVPP 的附子理中渗透泵片处方粉体的固有溶出特征,得到其平均溶出速率和实时紫外吸收光谱的吸光度等位图(图 6)。

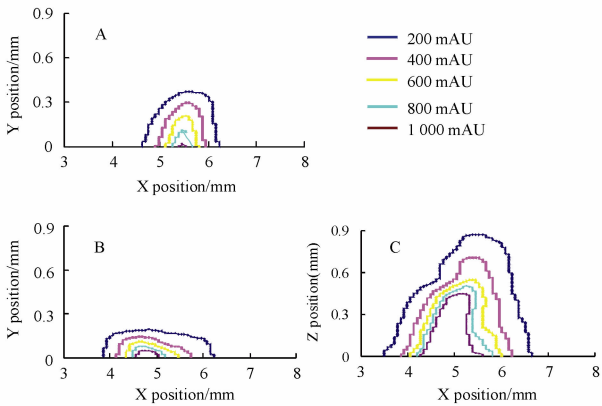


Figure 6 Isoabsorbance profiles obtained by UV imaging of Fuzilizhong chemome (dried extract (A) and osmotic pump tablet powders with different quantities of PVPP: 5% (B), 7% (C))

PVPP 在水中能迅速表现出毛细管活性和优异的水化能力,崩解性能十分优越。由图 6 可知, PVPP 用量增加后,药物扩散速率增加,同时计算得到 5% 和 7% PVPP 两个处方粉体平均溶出速率分别为 $0.56 \text{ mg}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2)$ ($\text{SD} = 0.11$)、 $0.72 \text{ mg}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2)$ ($\text{SD} = 0.45$)。可见,

PVPP可显著增加粉体的固有溶出速率和扩散速率。

两个处方中促渗剂的种类和用量都一致,所以当包衣膜内药物达到饱和浓度时,膜内渗透压是相等的,两个处方渗透泵片的药物在前期累积释放度基本一致。后期随着PVPP用量的增加药物累积释放度降低,可见虽然PVPP可增加粉体的固有溶出速率和扩散速率,但在渗透泵制剂中并非PVPP用量越多越好,原因可能是PVPP为水不溶性辅料,遇水能迅速膨胀形成网络结构,随着PVPP的不断膨胀,在有限的包衣膜空间内影响药物的释放。

3 结 论

附子理中渗透泵片以乳糖+氯化钠为促渗剂,PVPP用量为5%时,释放行为最好。不同促渗剂粉体的固有溶出速率与渗透泵片中物质组的释放速率存在负相关。PVPP可以增加粉体的固有溶出速率和扩散速率,但在渗透泵制剂中由于其不溶于水的性质,对药物的溶出还有阻滞作用。

但研究也存在一定的局限性:用紫外分光光度法测定物质组的全波长吸收特征,虽然比单波长总吸收测定方法有所改进,但是组分间的干扰可能较多,方法专属性不强,有待提高。限于中药成分众多且作用复杂,难以将各个成分分别进行精密的定性和定量分析,有必要尝试将高效液相色谱-质谱联用等专属性强的测试方法用于紫外分光光度法的验证,以提高测定物质组释放动力学的方法专属性和准确度。

参 考 文 献

[1] Duan HY, Zhang S, Zhu PF, *et al.* Preparation of osmotic pump controlled release tablets of panax notoginsin [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae* (中国实验方剂学杂志), 2010, 16(6): 6-13.

[2] Yang XG. *Design and evaluation of Traditional Chinese Medicine compound recipe Jingzhiguanxin osmotic pump controlled release formulations* (复方中药精制冠心渗透泵控释制剂的设计与评

价) [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2006.

[3] Xu WJ. *Studies on salivianolic acid controlled porosity osmotic pump tablets* (丹酚酸微孔渗透泵控释片的研究) [D]. Guangzhou: Guangzhou Pharmaceutical University, 2008.

[4] Li XY, Yin RL, Zhong L, *et al.* Preparation of ginsenosides microbore osmotic pump tablet and investigation of release *in vitro* [J]. *J Med Res* (医学研究杂志), 2009, 38(1): 66-68.

[5] Ling D, Zhang JW, Chen LB, *et al.* Application of the theories of materiomimetic release kinetics to the evaluation of the sustained release kinetics and synchronicity of Yinqiaojiedu honeyed pills [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2008, 43(11): 140-146.

[6] Fu DD, Ling D, Chen LB, *et al.* Stability of materiomimetic release kinetics of Yinqiaojiedu tablets and its synchronicity evaluation with visualization method [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2009, 40(2): 125-130.

[7] Chen LB, Zhang JW, Gu JK, *et al.* Principles of chemomimetic release/dissolution kinetics for Chinese materia medica in conventional dosage forms or drug delivery systems [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2008, 39(5): 641-644.

[8] Guo Z, Ling D, Zhang JW, *et al.* Materiomimetic release kinetics of Longdan Xiegan pill [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2010, 41(11): 1806-1808.

[9] Li XD. *Preparation of Fuzilizhong new dosage form from Traditional Chinese Medicine Compound Recipe and its studies on pharmacokinetics in animals* (附子理中中方新剂型的制备及其药动力学研究) [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2004.

[10] Østergaard J, Meng-Lund E, Larsen SW, *et al.* Real-time UV imaging of nicotine release from transdermal patch [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(12): 2614-2623.

[11] Østergaard J, Ye F, Rantanen J, *et al.* Monitoring lidocaine single-crystal dissolution by ultraviolet imaging [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(8): 3405-3410.

[12] Boetker JP, Savolainen M, Koradia V, *et al.* Insights into the early dissolution events of amlodipine using UV imaging and raman spectroscopy [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(4): 1372-1380.

[13] James L. Two dimensional orthogonal imaging of laminar fluid flow across API surface: insight into dosage concentration inside GI lumen and permeability [J]. *Electron Conf Pharm Sci*, 2011, b008: 1-18.

[14] Ye F, Yaqhmur A, Jensen H, *et al.* Real-time UV imaging of drug diffusion and release from Puronic F127 hydrogels [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 43(4): 236-243.