

## 岩白菜素包合物渗透泵片体外释药机制研究

刘洪, 李德银, 曾建, 谢佳, 吴敏\* (成都医学院药学院, 成都 610081)

**摘要:** 目的 探索岩白菜素  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)包合物渗透泵片的体外释药机制。方法 通过考察可能影响药物释放的 3 个因素(包衣膜、片芯和释药孔), 探讨其主要的释药动力和零级释药机制。结果 水透膜的速率远小于片芯中药物的溶出速率及岩白菜素渗透泵片的释药速率; 扩散与溶蚀机制对渗透泵片释药有影响。结论 岩白菜素包合物渗透泵片的释药受多种机制共同影响; 片芯的渗透压主要由岩白菜素包合物产生; 体外释药的限速步骤为水透膜速率, 因此渗透泵系统呈现出零级释放。

**关键词:** 岩白菜素; 包合物; 渗透泵片; 释药机制

中图分类号: R943.41; R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)07-0650-04

### Studies on Mechanism of *in Vitro* Release from Bergenin Inclusion Compound Osmotic Pump Tablets

LIU Hong, LI Deyin, ZENG Jian, XIE Jia, WU Min\* (Department of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610081, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To discover the *in vitro* release mechanism of bergenin  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) inclusion complex osmotic pump tablets. **METHODS** Three rate-limiting factors influencing drug release from dosage form(the semi-permeable membrane, tablet core and delivery orifice) were investigated to study the main pharmacodynamics of its driving and the zero order release mechanism. **RESULTS** The influx of water that passed the osmotic pump tablet was greatly less than the drug dissolution rate from tablet core and the bergenin release rate. Corrosion mechanism and diffusion mechanism have effect on drug release from osmotic pump tablets. **CONCLUSION** A variety of mechanisms have effect on drug release of the bergenin  $\beta$ -CD inclusion compound osmotic pump tablets, the main driving force of release is the membrane osmotic pressure difference inside and outside, the water influx through the membrane is the rate-limiting step, accordingly, the drug release had obvious characteristic of zero order release.

**KEY WORDS:** bergenin; inclusion; osmotic pump tablets; release mechanism

岩白菜素(bergenin)是虎耳草科植物岩白菜、岩陀和鬼灯檠等提炼精制得到的异香豆精类化合物, 为白色疏松针状结晶或结晶性粉末, 遇光和热变色, 在甲醇中溶解, 在水或乙醇中微溶。岩白菜素对慢性支气管炎具有良好的镇咳祛痰作用。岩白菜素在大鼠全肠段均有吸收, 吸收机制可能为被动扩散, 大鼠灌胃给予岩白菜素溶液后, 其  $t_{1/2\alpha}=0.45$  h,  $t_{1/2\beta}=8.73$  h<sup>[1]</sup>。在前期实验中, 笔者考察了岩白菜素包合物渗透泵片的制备工艺<sup>[2]</sup>。本试验以自制岩白菜素包合物渗透泵片为样品, 探索难溶性药物体外释放机制。据以往研究<sup>[3]</sup>报道, 难溶性药物初级渗透泵片中药物是以混悬液的形式从释药孔中释出, 鉴于自制渗透泵片在制备过程中采用了岩白菜素包合物作为制剂中间

体, 本试验拟重点考察包合物的制备对渗透泵片释药动力的影响及影响药物零级释放的因素。主要考察渗透压机制(片芯溶出速率、冰点降低值)及其他可能存在的机制, 并通过测定水透过包衣膜的速率探索零级释放的机制。

#### 1 材料

##### 1.1 仪器

RCZ-5A智能药物释放度仪(天津大学精密仪器厂); UV-1102紫外可见分光光度仪(上海天美科学仪器有限公司); BY300A小型包衣机(上海黄海药检仪器有限公司); DP-120单冲压片机(江苏泰州市明杨制药机械有限公司); 贝克曼温度计(上海华辰医用仪表有限公司); 超级恒温器(501型, 上海实验仪器厂有限公司); 水平扩散池(成都市凌云玻璃仪器厂); 搅拌器(JJ-11

基金项目: 四川省省级大学生创新性实验项目(CX200933)

作者简介: 刘洪, 女 Tel: 13458514642 E-mail: liuh1219@139.com

\*通信作者: 吴敏, 女, 博士生, 讲师 Tel: (028)88051652

E-mail: wuminzhaofeng@126.com

增力电动搅拌器, 金坛市医疗仪器厂)。

## 1.2 试剂

岩白菜素对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 111532-200202, 纯度>99%); 岩白菜素原料药(西昌杰象药物原料有限公司, 批号: 20070311, 含量: 99.1%);  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD, 分析纯, 成都科龙化工试剂厂); 甘露醇(分析纯, 成都市联合化工试剂研究所); 聚氧乙烯(PEO, 分子量550万, 上海联胜化工有限公司); 聚乙烯吡咯烷酮 $K_{30}$ (分析纯, 成都市科龙化工试剂厂); 醋酸纤维素(中国医药集团上海化学试剂公司, 乙酰化率54.5%~56%); 其余试剂均为分析纯。

## 2 方法

### 2.1 岩白菜素包合物渗透泵片的制备

参照文献<sup>[2]</sup>方法, 取岩白菜素与 $\beta$ -CD按摩尔比1:1, 用饱和水溶液法制备包合物。取处方量包合物与PEO、甘露醇等辅料分别过80目筛, 均匀混合, 加95%乙醇制软材, 过20目筛制粒, 40℃干燥4h, 20目筛整粒, 加入1%硬脂酸镁压制片芯(每片含岩白菜素37.5mg); 醋酸纤维素、PEG 1500溶解于丙酮-无水乙醇(95:5)中, 混合均匀, 即得包衣溶液。包衣温度为40℃, 转速为30 r·min<sup>-1</sup>, 包衣增重为8%, 室温放置8h固化, 再放入40℃烘箱中干燥12h, 在片子两侧各打一孔即得。

### 2.2 半透膜模型膜的制备与水透膜速率的测定<sup>[4]</sup>

取“2.1”项下制得包衣液, 于40℃下喷于旋转的玻璃器皿上, 在室温下固化8h, 然后40℃烘箱中放置12h, 即得半透膜模型膜。

在水平扩散池中一侧装水, 另一侧装入一片片芯并加水至两侧等高, 中间用胶水和夹子固定包衣膜, 两侧均盖上盖子, 然后在两侧插上特制刻度毛细管, 每隔1h读取毛细管中水上升的高度并计算水透膜的平均速率。扩散池装置示意图见图1。

### 2.3 标准曲线的制备

精密称取岩白菜素对照品20mg至100mL量瓶, 用甲醇溶解并定容, 精密移取10mL于25mL量瓶中用甲醇稀释至刻度, 从中分别精密量取1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5mL于10mL量瓶中, 用蒸馏水稀释至刻度, 在波长271nm处分别测定吸光度, 以浓度对吸光度线性回归:  $Y=0.042X+0.001(r=0.9995)$ 。岩白菜素在0.008~0.028 mg·mL<sup>-1</sup>内, 浓度与吸光度呈良好的线性关系。

### 2.4 体外释放度的测定

取岩白菜素包合物渗透泵片, 按照中国药典

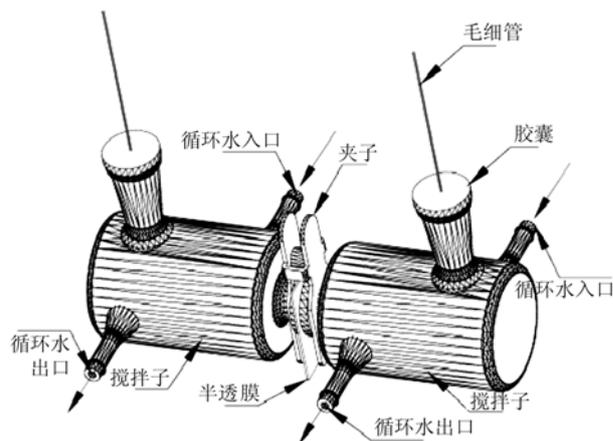


图1 扩散池装置示意图

Fig 1 Schematic diagram of diffusion cell

释放度测定法<sup>[5]</sup>进行实验, 以纯化水600mL为溶出介质, 介质温度为(37.0±0.5)℃, 转速100 r·min<sup>-1</sup>, 分别于0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12h取样6mL(及时补加同温介质6mL)过滤, 取续滤液, 在271nm处测定吸光度, 代入标准曲线计算累积释放度。

### 2.5 冰点降低法<sup>[6]</sup>测定药物的冰点下降值

用冰点降低法测定各种片芯1%溶液的冰点下降值: 精密称定片芯1g, 置于100mL量瓶中, 加蒸馏水溶解并稀释至刻度。然后将量瓶中的液体取适量转移至大试管中, 再将大试管置于事先按一定盐水平比例配制好的冰盐浴中, 用贝克曼温度计测定温度。

## 3 结果与结论

### 3.1 渗透压机制

渗透压是渗透泵片释药的主要动力。本试验通过体外释放度以及冰点降低值的测定来综合考察包合物的制备对渗透泵片释药动力的影响。

**3.1.1 物理混合物渗透泵片、包合物渗透泵片及其片芯的溶出/释放速率的测定** 按“2.1”项下方法制备好各种样品, 进行溶出速率/释放度测定。制剂中药物以零级速率释放, 释放速率按照公式 $dm/dt=Q/t$ ( $dm/dt$ 为制剂中药物释放速率,  $Q$ 为累积释放量,  $t$ 为累积释放时间)进行计算。结果见图2。

片芯药物10h即已完全溶出, 其溶出速率为3 mg·h<sup>-1</sup>; 包合物渗透泵包衣片12h释药80%, 其速率为2.5 mg·h<sup>-1</sup>。已知岩白菜素包合物的溶解度为(702.23±2.33)mg·(100mL)<sup>-1</sup>, 得出片芯溶出速率为

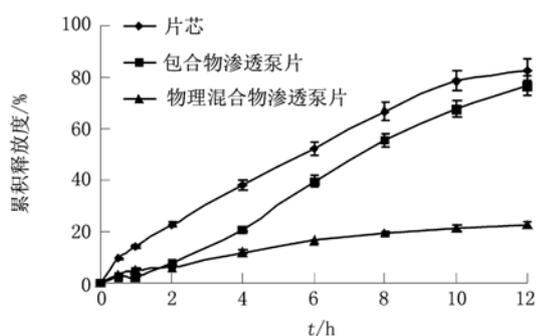


图2 不同样品的体外溶出速率/释放大度( $n=6$ )  
Fig 2 *In vitro* dissolution/release rate of different samples( $n=6$ )

$7.21 \text{ mm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ , 包合物渗透泵包衣片释放速率为  $356.01 \text{ mm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ 。片芯中药物的溶出速率接近零级释药( $r=0.9897$ ), 释药速率明显高于包合物渗透泵包衣片, 二者释药速率均显著高于物理混合物渗透泵片。显示包合物的制备对药物体外释放行为影响很大。

**3.1.2 冰点下降值的测定** 依据稀溶液的依数性, 溶液冰点下降值与溶液的摩尔浓度成正比, 渗透压的测定可由冰点降低法间接求得。结果见表1。结果表明制备的包合物为渗透压的主要来源。

表1 不同样品的冰点降低值( $n=3, \bar{x} \pm s$ )  
Tab 1 Freezing point of different materials( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

样品	水	$\beta$ -CD	岩白菜素物理混合物	岩白菜素包合物
冰点/ $^{\circ}\text{C}$	0.54	-1.59	-0.65	-3.47

### 3.2 水透膜速率的测定

测得毛细管内液面高度变化为  $22.22 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ , 毛细管的内截面积为  $A_1=0.1413 \text{ mm}^2$ , 水透过膜涌入毛细管的速率计算  $dV/dt=3.1086 \text{ mm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ , 在实验中膜的有效膜面积  $A_2=157 \text{ mm}^2$ , 因此水透过膜的速率  $dV/(A_2 \cdot dt)=0.0198 \text{ mm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ , 渗透泵片包衣膜的面积  $A_3=2\pi r^2+2\pi r h=276.32 \text{ mm}^2$ , 则水透过衣膜进入片芯的速率为  $5.4711 \text{ mm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ 。结果见图3。

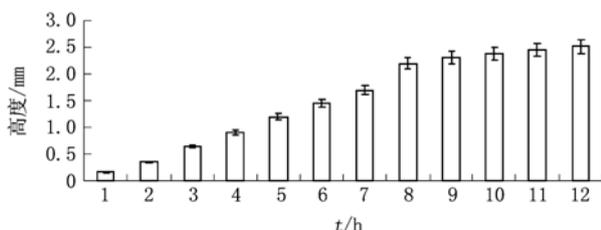


图3 水透膜速率的测定( $n=3$ )  
Fig 3 Water height changes of capillary tube versus time( $n=3$ )

由“3.2”和“3.1.1”结果可知, 片芯中药物的溶出速率及岩白菜素渗透泵片的释药速率远大于水透膜的速率。片芯中药物的溶出速率大于岩白菜素渗透泵片的释药速率。

### 3.3 扩散机制<sup>[7]</sup>

药物扩散是药物首先溶解成溶液后再从制剂中扩散出来进入介质中, 其释药受扩散速率的控制。通过释药孔的有无来考察, 选取岩白菜素渗透泵片12片, 其中6片打释药孔, 另6片不打释药孔, 进行释放大度测定, 药物累积释放大度见图4。

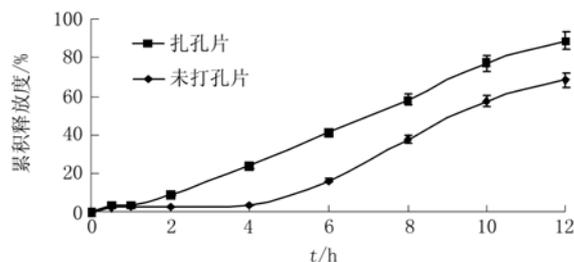


图4 扩散机制对药物释放的影响( $n=6$ )  
Fig 4 Influence of diffusion mechanism on bergenin release profile( $n=6$ )

结果表明, 打孔片与未打孔片体外释药有显著差异( $f_2=38.48$ )。在2.5 h左右包衣膜被胀破, 在1 h之前, 未打释药小孔与打释药小孔的药片释药情况相似, 约有3.6%的药物释放出来, 表明岩白菜素渗透泵片释药中有扩散机制存在。

### 3.4 溶蚀试验<sup>[8]</sup>

溶蚀机制: 包衣膜中含有水溶性高的聚合材料, 当接触水后易溶性的衣膜被溶解成流体物质而溶蚀。

取未打孔岩白菜素渗透泵片数片, 精密称重 ( $W_0$ ), 按释放大度测定方法以水为释放介质  $37^{\circ}\text{C}$  进行试验。分别于加样后1, 1.5, 2, 2.5, 3 h取出至称量瓶中, 在  $60^{\circ}\text{C}$  减压干燥至恒重 ( $W_t$ )。在各个时间点取释放液6 mL, 滤过, 同时补加等量释放介质, 取续滤液用于测定药物累积释放大度(%)。以每个时间点药片的溶蚀分数  $[(W_t - W_0)/W_0]$  对时间作图<sup>[8]</sup>, 结果见图5。

渗透泵片衣膜在2.5 h左右就被胀破, 2 h后溶蚀分数为  $(W_t - W_0)/W_0=3.31\%$ , 因包衣液中增塑剂 PEG1500 为水溶性的增塑剂, 同时又是常用的溶蚀性材料, 在此实验中, 1 h 药物释放 3.18%, 说明该渗透泵片释药有溶蚀机制存在, 而渗透泵片被胀破之前释放很少表明溶蚀不是其主要的释药机制。

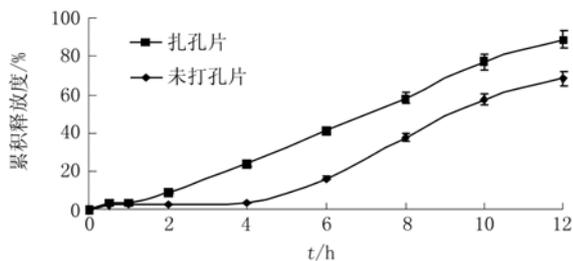


图5 溶蚀作用对药物释放的影响(n=6)

Fig 5 Influence of corrosion mechanism on bergenin release profile(n=6)

#### 4 讨论

水透过衣膜的速率大于片芯的溶出速率及片芯的释药速率,水透过膜的速率是释药的主要限速步骤。

片芯中药物的溶出速率接近零级释药,推测与包合物的制备及亲水性高分子辅料的使用有关,药物释放速度与亲水性凝胶骨架片中药物的释放类似,主要取决于亲水性高分子辅料遇水后形成的凝胶层的溶蚀速度。

在难溶性药物单室单层渗透泵片中,当药物未经处理以混悬液形式释放时,释药动力主要源于辅料产生的渗透压,药物制成包合物以后药物释放的控释效果更佳且释放更完全。

依据体外释放度的测定与冰点法测药物的冰点下降值的结果推测,岩白菜素单室单层渗透泵片药物体外释放形式不再以混悬液形式为主,而以溶液形式占主导地位。同时岩白菜素包合物渗透泵片的溶出速率显著高于其物理混合物渗透泵片。

口服固体药物制剂后,药物在胃肠道内经崩

解、分散、溶出过程才可通过上皮细胞膜吸收,药物分子溶出进入胃肠液是吸收的前提条件。对难溶性药物而言,药物从固体制剂中溶出的速度很慢,其吸收过程往往受到药物溶出速度的限制,溶出是难溶性药物吸收的限速过程。溶出的速度取决于药物在溶剂中的溶解度和药物从溶出界面进入总体溶液中去的速度。针对增大溶解度及溶出速率的包合物的制备对药物吸收乃至生物利用度的提高将具有积极意义。

#### REFERENCES

- [1] QIN X. Preliminary biopharmaceutical and pharmacokinetic research about bergenin [D]. Chengdu: Sichuan University, 2007.
- [2] WU M, CAO L P, YIN R L, et al. Studies on preparation of bergenin inclusion compound osmotic pump tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(8): 718-722.
- [3] LANG Y Y, LI S M, XU L, et al. Investigations on the preparation and important influencing preparation factors of nimectiping osmotic pump tablets [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2004, 21(3): 168-172.
- [4] OUYANG D F, MENG J, KONG C F, et al. Mechanism of drug release from compound metformin/glipizide elementary osmotic pump tablets [J]. J Chin Pharm Sci(中国药学: 英文版), 2006, 15(2): 92-96.
- [5] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部)[S]. 2010: Appendix XD.
- [6] CAO F X, ZHANG W. Investigation of osmotic pressure in common intravenous injectable preparations [J]. China Pharm(中国药业), 2008, 17(10): 36-37.
- [7] GAO X. Studies on bupropion hydrochloride osmotic pump controlled release tablets [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2006.
- [8] SUN X H, GUO T, SONG H T, et al. Studies on isosorbide mononitrate pulsatile release tablets [J]. Pharm J Chin PLA(解放军药学报), 2005, 21(4): 258-261.