

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00513

## 黄芩素包合物单层渗透泵片制备工艺研究

邓向涛<sup>1\*</sup>, 郝海军<sup>2</sup>, 韩 茹<sup>2</sup>, 贾幼智<sup>2</sup>

1. 郑州大学附属肿瘤医院药学部, 郑州 450003
2. 上海医药工业研究院分析测试中心, 上海 200437

**[摘要]** **目的** 采用包合技术提高黄芩素的溶解度及溶出速率, 进而考察渗透泵片片芯及包衣处方对黄芩素包合物单层渗透泵片体外释药行为的影响, 并优化最佳处方。 **方法** 利用包合技术制备黄芩素包合物, 并测定其溶解度及溶出速率。以累积释放度为评价指标, 通过单因素考察 NaCl 用量、聚氧乙烯 (PEO) 用量、包衣增重及增塑剂用量对释药行为的影响, 并采用正交试验得到黄芩素包合物单层渗透泵片最佳处方。 **结果** 将黄芩素制备成包合物后, 溶解度及溶出速率得到显著提高。正交试验结果显示, 渗透泵片片芯处方中 PEO 用量和包衣膜处方中增塑剂聚乙二醇 (PEG) 400 用量对释药行为有较大影响, 得到的最佳处方为: 黄芩素包合物 180 mg, NaCl 用量 100 mg, PEO 用量 80 mg, 包衣增重 4%, 增塑剂用量为 9%。优化后的黄芩素包合物渗透泵片在 12 h 内呈现良好的零级释放 ( $r=0.9978$ ), 药物释放比较完全 ( $>88\%$ )。 **结论** 以环糊精包合物为中间体成功制备了黄芩素单层渗透泵片, 其释药行为符合零级动力学方程。

**[关键词]** 黄芩素; 包合物; 单层渗透泵片; 制药工艺学

**[中图分类号]** R 943.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)05-0513-05

### Preparation technique of monolithic osmotic pump tablet containing inclusion complex of baicalein

DENG Xiang-tao<sup>1\*</sup>, HAO Hai-jun<sup>2</sup>, HAN Ru<sup>2</sup>, JIA You-zhi<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, Henan, China
2. Instrumental Analysis & Research Center, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China

**[Abstract]** **Objective** To use the inclusion technology for improving the solubility and dissolution rate of baicalein from monolithic osmotic pump tablet containing inclusion complex of baicalein by observing the effects of the core and coating on in vitro drug release. **Methods** Baicalein-inclusion complex was prepared by the inclusion technique, and its solubility and dissolution rate were determined. The percent of cumulative release was used to evaluate the drug release profile in vitro. Single factor analysis was used to study the effects of NaCl and PEO amounts, coating weight and plasticizer amount on drug release. Then orthogonal design was used to select the optimal formulation of monolithic osmotic pump tablet containing baicalein-inclusion complex. **Results** The solubility and dissolution rate of baicalein were greatly enhanced when prepared into inclusion complex. Orthogonal design results indicated that PEO content in the tablet core and plasticizer PEG 400 in the coating had significant effects on the drug release, and the optimum formulation was: baicalein-inclusion complex 180 mg, NaCl 100 mg, PEO 80 mg, coating weight 4% and plasticizer 9%. The tablets with optimized formula achieved the desired zero-order release profile ( $r=0.9978$ ) within 12 hours and the cumulative release was higher than 88%. **Conclusion** Monolithic osmotic pump tablet of baicalein has been successfully prepared using inclusion complex as the intermediate, and the release behavior accords with zero-order kinetics equation.

**[Key words]** baicalein; inclusion complex; monolithic osmotic pump tablet; pharmaceutical technology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(5): 513-517]

黄芩素 (baicalein, Ba) 又称黄芩苷元、黄芩黄素, 是从黄芩中提取的一类黄酮类化合物, 具有抗菌消炎、保肝利胆、抗病毒、抗肿瘤、抗过敏、抗氧化等

多种药理作用<sup>[1-4]</sup>。目前, 市售黄芩片需要每次 1~2 片, 每日 3~4 次, 患者的顺应性较差。研究表明, Ba 在胃和小肠中吸收良好, 在结肠亦有吸收<sup>[5]</sup>, 提

**[收稿日期]** 2014-11-18 **[接受日期]** 2014-12-26

**[作者简介]** 邓向涛, 硕士, 主管药师。

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0371-65587172, E-mail: dengxiangtao3811538@126.com

示 Ba 具有广泛的吸收窗,适合制备成缓控释制剂。渗透泵型控释制剂作为缓控释制剂的典型代表,以零级特征缓慢释放药物,而且药物释放几乎不受胃肠道内容物、pH 值等可变因素的影响,是口服缓控释制剂中最为理想的一种。本研究以 Ba 为模型药,采用环糊精包合技术提高其溶解度,进而制备成单层渗透泵型控释片,简化难溶性药物渗透泵片的制备工艺,以期为难溶性药物单层渗透泵型控释制剂的研究提供有价值的参考。

## 1 仪器和试剂

1.1 仪器 U3000 型高效液相色谱仪(戴安中国有限公司);TDP 型单冲压片机(上海第一制药机械厂);BY-300A 型小型包衣锅(上海黄海药检仪器厂);ZRS-8 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);BDY-100B 型恒温摇床(上海百典仪器有限公司);BP-210D 型电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司);RE-5298A 型旋转蒸发仪(上海雅荣生化设备有限公司);HWS-12 型智能水浴锅(上海一恒科技有限公司);DZF 型真空干燥箱(北京中科环试仪器有限公司)。

1.2 试剂 Ba(实验室自制,纯度为 98.6%);聚乙二醇 400(polyethylene glycol 400, PEG 400, 国药集团化学试剂有限公司);二甲基-β-环糊精(DM-β-CD, 山东滨州智源生物科技有限公司);氯化钠(河北华晨药业有限公司);聚氧乙烯(polyethylene oxide, PEO, WSR N-750, 美国 Dow 公司);醋酸纤维素(CA, 结合酸:54.5%~56.0%, 国药集团化学试剂有限公司);硬脂酸镁(辽宁奥达制药有限公司);乙腈、甲醇为色谱纯;其余试剂均为分析纯。

## 2 方法和结果

2.1 Ba 包合物的制备<sup>[6]</sup> 称取 Ba 1 g,用乙醇溶解;另称取 5 g DM-β-CD,用水溶解。将 Ba 的乙醇溶液缓慢加入到 DM-β-CD 水溶液中,在 45℃ 条件下超声 6 h。旋转蒸发除去乙醇。然后加入蒸馏水,溶解后冰浴降温,过滤除去未被包合的 Ba。冷冻、干燥得到 Ba 包合物。

### 2.2 包合物溶出曲线和溶解度的测定

2.2.1 含量测定方法 色谱条件:色谱柱为 Waters C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲

醇:0.05%磷酸=65:35;检测波长为 274 nm;柱温为 25℃;流速为 1 mL/min,进样量为 10 μL。

制备标准曲线:精密称取 Ba 10 mg,加入到 100 mL 容量瓶中,溶解后用流动相定容。取适量分别配制浓度为 0.1、0.5、1、2、10、20 μg/mL 的溶液。以浓度(C, μg/mL)对峰面积(A)进行线性回归,得回归方程  $C=10.2381A+0.1903$  ( $r=0.9999$ )。分别取 0.1、1 和 20 μg/mL 的高、中、低浓度对照品溶液,加入到空白辅料中,进行回收率实验。高、中、低浓度的平均方法回收率分别为 99.17%、101.79%和 98.38%,RSD 分别为 0.93%、1.64%和 3.02%;日内精密度 RSD 为 1.07%、0.61%、0.83%;日间精密度 RSD 为 1.64%、1.72%、1.88%。符合含量测定要求。

2.2.2 溶出曲线的测定 分别称取 10 mg Ba、含等量 Ba 的物理混合物和 Ba 包合物,分别置于透析袋中。以含 1% SDS 的 900 mL 水为溶出介质进行溶解,转速 100 r/min,温度为(37±1)℃,分别于 0、5、10、20、30、60 min 各取 5 mL,同时补加同温度、同体积的溶出介质。样品液经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液适当稀释后,测定峰面积并绘制溶出曲线。结果(图 1)表明 Ba 包合物在 10 min 时几乎全部溶出,而 Ba 的累积溶出度在 60 min 时仅为 21.22%。

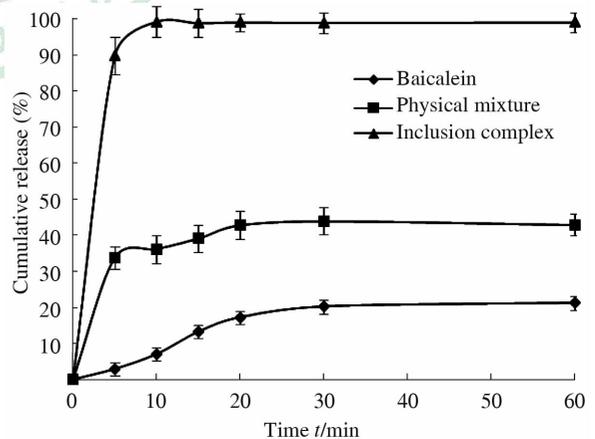


图 1 黄芩素、物理混合物及包合物的溶出曲线  
Fig 1 Dissolution curves of baicalein and its physical mixture and inclusion complex

37℃,  $n=3$ ,  $\bar{x}\pm s$

2.2.3 溶解度的测定 取过量的 Ba 及等含量的物理混合物和包合物,分别置于圆底烧瓶中,各加入 10 mL 蒸馏水,制备饱和溶液,温度(25±0.5)℃,磁力搅拌 12 h 后再将各个样品移至离心试管中,以

999×g 离心 30 min 后,取上清液,经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液并适当稀释后测定浓度,分别计算其溶解度。结果显示,Ba 的溶解度为 0.4 μg/mL,其包合物的溶解度显著提高到 62.8 μg/mL ( $P < 0.01$ ),而其物理混合物的溶解度仅为 2.9 μg/mL。

2.3 Ba 包合物渗透泵片的制备 取过 80 目筛的 Ba 包合物 180 mg,加入 PEO,渗透活性物质及其他辅料并混合均匀。以 95%乙醇溶液为粘合剂,制软材,过 20 目筛制粒,室温干燥,20 目整粒,加入 1%硬脂酸镁作为润滑剂,压制渗透泵片片芯(每片含 Ba 30 mg),片芯硬度为 45~70 N。

以醋酸纤维素、PEG 400、丙酮-无水乙醇(95:5)配制成包衣液,包衣温度为 40~50℃,转速为 30 r/min,室温固化,于 40℃真空干燥箱中放置 12 h 以除去残留有机溶剂,两面打孔(直径为 0.5 mm)。

2.4 体外释放曲线的测定 取渗透泵片,依照《中国药典》2010 年版二部附录 X D 第一法,以 1% SDS 水溶液 900 mL 为溶出介质,转速 100 r/min,温度 (37±0.5)℃,于 0、1、2、4、6、8、10、12 h 各取 5 mL,并同时补同温度、同体积的溶出介质,样品经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液,进样 10 μL,测定浓度并计算渗透泵片在不同时间的累积释放量,并绘制释放曲线。

2.5 各因素对释药行为的影响 通过预实验发现,Ba 包合物单层渗透泵片的释药过程主要受 NaCl 用量、PEO 用量、包衣增重和增塑剂用量等因素的影响。本研究在单因素考察的基础上,采用正交试验设计优化出最佳处方。

2.5.1 氯化钠用量对释药行为的影响 保持其他辅料用量不变,分别考察氯化钠用量为 80、100 和 120 mg 时对释药行为的影响,结果见图 2A。由结果可知,氯化钠用量对释药行为有较大影响,用量为 80 mg 时,释药速率及累计释放度均较低。用量为 120 mg 时,前期释药速率较快,但累计释放度并不高。当氯化钠用量为 100 mg 时,释药速率适中,且累积释放度较高。

2.5.2 助悬剂用量对释药行为的影响 保持其他辅料用量不变,分别考察 PEO 用量为 60 mg、80 mg 和 100 mg 时对释药行为的影响。结果见图 2B。由结果可知,PEO 用量为 60 mg 时,由于片芯环境黏度较低,前期释药较快,但同时由于助悬能力不够,

累积释放度较低。PEO 用量为 100 mg 时,片芯环境的黏度也较高,导致药物释放速率下降。当用量为 80 mg 时,释药较为平稳,累积释放度较为理想。

2.5.3 包衣增重对释药行为的影响 保持其他辅料用量不变,分别考察包衣增重为 4%、5% 和 6% 时对释药行为的影响。结果见图 2C。不同包衣增重对累积释放度有较大影响。随着包衣增重增加,Ba 的释药速率及累积释放度逐渐下降。由结果可知,当包衣增重为 4% 时累积释放度较为理想。

2.5.4 增塑剂用量对释药行为的影响 以 PEG 400 作为包衣膜的增塑剂,在保持其他辅料不变的情况下,考察不同增塑剂用量(4%、6%、8%)对释药行为的影响,结果见图 2D。结果表明,随着包衣膜中 PEG 400 用量的增加释药速率明显加快。这与包衣膜亲水性能增加和 PEG 的致孔作用有关。

2.6 正交试验优化处方 由单因素考察的结果可知,渗透泵控释片中 NaCl 用量、PEO 用量、包衣增重和增塑剂用量为其主要影响因素。根据以上 4 个因素,选择 3 水平进行试验,按  $L_9(3^4)$  正交表进行处方优化。以 0、1、2、4、6、8、10、12 h 的释放度和时间-释放度线性回归所得直线的相关系数  $r$  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。考察渗透泵控释片在 2 h 的释放度( $L_1$ )有无时滞现象、6 h 的累积释放度( $L_2$ )、12 h ( $L_3$ )是否释放完全(以上 3 个指标权重系数均为 1), $r(L_4)$  考察药物是否以零级释放(本指标权重系数为 2)。按以下公式计算:

$$L = |L_1 - 17\%| \times 100 \times 1 + |L_2 - 50\%| \times 100 \times 1 + |L_3 - 95\%| \times 100 \times 1 + |L_4 - 1| \times 100 \times 2, L \text{ 越 小 表 示 释 药 效 果 越 理 想 。$$

正交试验因素-水平设计、结果及方差分析分别见表 1~3。

通过直观分析和方差分析可知,PEO 用量和增塑剂 PGE 400 用量对释药行为有显著影响,但各因素对释药行为影响的主次关系为  $B > D > C > A$ 。按  $K$  值最小项,得渗透泵片的最佳处方为  $A_2B_2C_1D_2$ 。优化后的处方为 Ba 包合物 180 mg,NaCl 用量为 100 mg,PEO 用量为 80 mg,加入 1%的硬脂酸镁,包衣增重 4%,增塑剂用量为 9%。

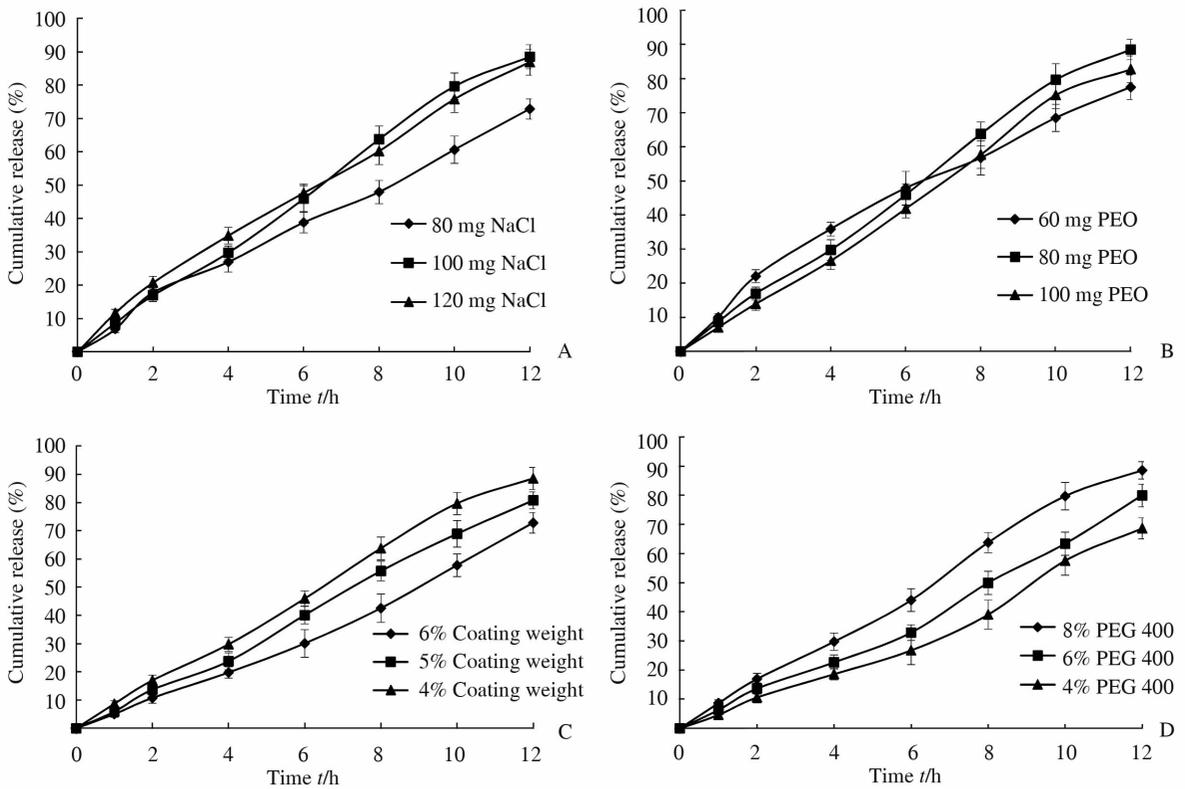


图2 NaCl用量(A)、PEO用量(B)、包衣增重(C)和增塑剂用量(D)对黄芩素单层渗透泵片释药的影响

Fig 2 Effects of NaCl (A) and PEO (B) contents, coating weight (C) and plasticizer content (D) on drug release from monolithic osmotic tablet containing inclusion complex of baicalein

PEO: Polyethylene oxide; PEG: Polyethylene glycol,  $n=3, \bar{x} \pm s$

表1 因素-水平设计表

Tab 1 Factor-level design table

| Level | NaCl (A)<br><i>m/mg</i> | PEO (B)<br><i>m/mg</i> | Coating weight (C)<br>(%) | Plasticizer (D)<br>(%) |
|-------|-------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| 1     | 90                      | 70                     | 4                         | 8                      |
| 2     | 100                     | 80                     | 5                         | 9                      |
| 3     | 110                     | 90                     | 6                         | 10                     |

PEO: Polyethylene oxide

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

| No.      | A      | B      | C      | D      | <i>L</i> |
|----------|--------|--------|--------|--------|----------|
| 1        | 1      | 1      | 1      | 1      | 59.09    |
| 2        | 1      | 2      | 2      | 2      | 22.83    |
| 3        | 1      | 3      | 3      | 3      | 49.68    |
| 4        | 2      | 1      | 2      | 3      | 56.24    |
| 5        | 2      | 2      | 3      | 1      | 40.95    |
| 6        | 2      | 3      | 1      | 2      | 22.73    |
| 7        | 3      | 1      | 3      | 2      | 46.89    |
| 8        | 3      | 2      | 1      | 3      | 40.81    |
| 9        | 3      | 3      | 2      | 1      | 43.83    |
| $K_{1j}$ | 43.867 | 54.073 | 40.877 | 47.957 |          |
| $K_{2j}$ | 39.973 | 34.863 | 40.967 | 30.817 |          |
| $K_{3j}$ | 43.843 | 38.747 | 45.840 | 48.910 |          |
| $R_j$    | 3.894  | 19.210 | 4.963  | 18.093 |          |

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

| Variance  | SS      | <i>f</i> | <i>F</i> | Remarkability |
|-----------|---------|----------|----------|---------------|
| B         | 619.011 | 2        | 20.541   | $P < 0.05$    |
| C         | 48.392  | 2        | 1.606    |               |
| D         | 622.057 | 2        | 20.642   | $P < 0.05$    |
| A (Error) | 30.135  | 2        |          |               |

The minimum term of SS is used for error term.  
 $F_{0.05}(1,2)=19.0$

2.7 Ba 包合物渗透泵片工艺验证 按照优化后的处方制备 Ba 包合物渗透泵片 3 批,测定各批次体外释放曲线,考察批间工艺重现性,结果见图 3。结果表明,各批间重现性良好。经计算,3 批渗透泵片的 *L* 值为 20.12~22.82,表明优化后的渗透泵片释药行为较为理想。

2.8 释药模型拟合 将优化后处方的释药曲线,以各取样时间点的实测数据,用常用的释药模型以累积释放度对时间进行拟合,求出符合该释药曲线的方程,并用 *r* 判断拟合程度,*r* 越接近 1 则表示拟合程度愈高。结果显示,零级释放模型的拟合方程为:  
 $Y=7.5737t+0.6927, r=0.9978$ ;一级释放模型

的拟合方程为:  $\ln(100-Y) = -0.1735t + 4.7903$ ,  $r=0.9697$ ; Higuchi 释放模型的拟合方程为:  $Y = 27.0794t^{1/2} - 13.8356$ ,  $r=0.9543$ 。结果表明, 药物释放最接近零级释放, 然后依次是一级释放模型和 Higuchi 释放模型。

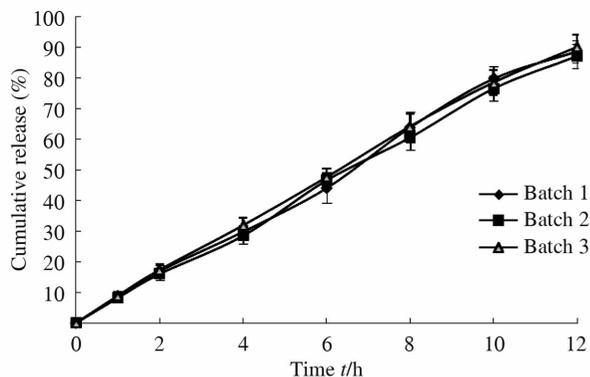


图3 三批渗透泵片释药曲线

Fig 3 Drug release profiles of three lots of osmotic pump tablets

$n=6, \bar{x} \pm s$

### 3 讨论

易溶性药物制备成单层渗透泵研究比较成熟。对难溶性药物来说, 应从改善其溶解度和(或)提高片芯环境的渗透压着重研究。本研究以难溶性药物 Ba 为模型药, 从改善其溶解度和提高渗透压方面对片芯进行了处方研究, 同时考虑包衣膜控制释药速率的作用, 最终成功制备了体外释药行为较为理想的 Ba 包合物单层渗透泵片。

环糊精及其衍生物对 Ba 的包合作用存在较大差别, 可能是因为不同的环糊精及其衍生物空腔内径不同。据报道, 采用 DM- $\beta$ -CD 作为载体材料时, 制备的 Ba 包合物具有较高的包封率及载药量<sup>[6]</sup>, 因此本研究采用 DM- $\beta$ -CD 作为载体材料制备 Ba 包合物。包合物中 Ba 溶出速率和溶解度得到明显改善, 为将 Ba 进一步制备成单层渗透泵片奠定了基础。

本研究的渗透泵控释片以 NaCl 为渗透活性物质, PEO 作为助悬剂, 但两者的比例关系对释药行为有重要影响<sup>[7-10]</sup>。两者是协同关系, 但也相互牵制: 渗透活性剂可增加片芯的渗透压, 提供释药动力, 而助悬剂 PEO 除了提供一定的渗透压、溶胀压外还具有助悬作用, 阻止药物沉降在片芯底部, 两者共同促进了药物顺利释放, 因而是协同关系。在片芯质量一定的情况下, 渗透活性剂比例过高则限制了助悬剂 PEO 的用量, 因片芯混悬液黏度不够, 药物容

易沉积于片芯内, 导致累积释放度达不到要求。而当助悬剂 PEO 比例较高时则限制了渗透活性剂的用量, 由于形成的混悬液黏度较大, 且释药动力不足, 导致释药速率下降, 达不到理想的释药效果, 因而两者又是相互牵制关系。通过实验研究, 最终确定渗透活性物质 NaCl 与助悬剂 PEO 的用量比例为 5:4。

优化后处方的体外释药曲线线性相关性较好, 释药速率符合零级方程, 达到了实验设计目的。尽管体外释药较为理想, 该处方是否合理还需结合体内实验来进一步确定。

### [参考文献]

- [1] 彭蕾, 顾振纶, 薛仁宇, 狄建彬, 丁爽, 郭次仪. 黄芩素对大鼠高脂血症性脂肪肝的防治作用研究[J]. 中成药, 2011, 33: 414-418.
- [2] 毛捷, 徐善水, 盛莉莉, 王宣之. 黄芩素的抗肿瘤作用及机制的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14: 1178-1182.
- [3] 黄杉, 孙建英, 曹颖琰, 姜远英. 黄芩素对白念珠菌基因表达谱的影响[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31: 796-800.
- [4] 辛文好, 宋俊科, 何国荣, 杜冠华. 黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22: 647-659.
- [5] 刘大明, 蒋学华. 黄芩苷和黄芩素大鼠在体胃、肠的吸收动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31: 999-1001.
- [6] Zhou Q, Wei X H, Dou W, Chou G X, Wang Z T. Preparation and characterization of inclusion complexes formed between baicalein and cyclodextrins[J]. Carbohydr Polym, 2013, 95: 733-739.
- [7] Liu X, Wang S, Chai L, Zhang D, Sun Y, Xu L, 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(1-2): 529-539.
- [8] Chen H, Jiang G, Ding F. Monolithic osmotic tablet containing solid dispersion of 10-hydroxycamptothecin [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35: 131-137.
- [9] Abd-Elbary A, Tadros M I, Alaa-Eldin A A. Development and *in vitro/in vivo* evaluation of etodolac controlled porosity osmotic pump tablets [J]. AAPS PharmSciTech, 2011, 12: 485-495.
- [10] Preeethi N, Sujatha S. Development and evaluation of swellable elementary osmotic pump tablet of glipizide [J]. Int J Pharm Sci Drug Res, 2013, 5: 146-151.

[本文编辑] 尹茶