

贯叶连翘提取物缓释片的处方工艺优选

宋宏新*, 邢红香, 李楠
(陕西科技大学生命科学与工程学院, 西安 710021)

[摘要] 目的:优选贯叶连翘提取物凝胶骨架缓释片的处方并考察其体外释药机制。方法:以贯叶连翘提取物中金丝桃素在不同时间点的累积释药率为综合评价指标,采用正交试验考察乳糖和 MCC 质量比、骨架材料及 HPMC 用量对处方工艺的影响。利用体外释放度试验考察缓释片的释药机制。结果:优选的处方工艺为 HPMC K15M 用量 30%,MCC 用量 6.4%,乳糖用量 12.6%,硬脂酸镁用量 1%。贯叶连翘提取物凝胶骨架缓释片在 2 h 释药率 15%~30%,6 h 释药率 40%~75%,12 h 释药率>85%,释药行为符合 Ritger-Peppas 方程,释药过程为药物扩散和骨架溶蚀的协同作用。结论:优选的处方工艺合理、简单。制备的缓释片体外释药缓慢、平稳,药物释放机制符合释放动力学模型。

[关键词] 贯叶连翘提取物;缓释片;体外释放度;金丝桃素;模型拟合方程

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)05-0038-04

[doi] 10.11653/syfy2014050038

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20131218.1405.002.html>

[网络出版时间] 2013-12-18 14:05

Optimization of Formula of Hyperici Perforati Herba Extract
Sustained-release Tablets

SONG Hong-xin*, XING Hong-xiang, LI Nan

(College of Life Science & Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

[Abstract] Objective: To optimize formula of Hyperici Perforati Herba extract sustained-release tablets and evaluate its *in vitro* release mechanism. Method: With cumulative release rate of hypericin at different time points as comprehensive evaluation index, orthogonal test was adopted to optimize formula of Hyperici Perforati Herba extract sustained-release tablets by taking quality ratio of MCC to lactose, framework materials and the amount of HPMC as factors. Release mechanism of sustained-release tablets was investigated by *in vitro* release

[收稿日期] 20131014(007)
[基金项目] 陕西省教育厅 2012 年科学研究项目(12JK1031)
[通讯作者] * 宋宏新, 硕士, 教授, 从事食品与药品安全检测研究, Tel:13891089061, E-mail:hongxinsong@163.com

[5] 胡律江,胡志方,郭慧玲,等. 四制香附与生品香附挥发油成分的比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(22):112.

[6] 胡志方,谢颖,胡律江,等. 香附不同炮制方法的品质比较[J]. 江西中医学院学报,2010,22(6):48.

[7] 冯毅凡,郭晓玲,孟青. 香附超临界 CO₂ 萃取物化学成分分析[J]. 中药材,2006,29(3):232.

[8] 温东婷,张蕊,陈世忠. 香附化学成分的分离及对未孕大鼠离体子宫肌收缩的影响[J]. 北京大学学报:医学版,2003,35(1):110.

[9] Liang E, Proudfoot J, Yazdanian M. Mechanisms of transport and structure-permeability relationship of sulfasalazine and its analogs in Caco-2 cell monolayers [J]. Pharm Res,2000,17(10):1168.

[10] 冯志强,谢智勇,廖琼峰,等. 氧化槐果碱在 Caco-2 细胞模型中的吸收机制研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(17):2399.

[责任编辑 全燕]

test. **Result:** Optimized prescription process was as follows: HPMC K15M 30%, MCC 6.4%, lactose 12.6%, magnesium stearate 1%. Drug release of Hyperici Perforati Herba extract sustained-release tablets in 2 h was 15%-30%, it was 40%-75% in 6 h and more than 85% in 12 h. *In vitro* release behavior was in line with Ritger-Peppas equation, release process was described by synergy of drug diffusion and skeleton corrosion. **Conclusion:** Optimized prescription process was reasonable and simple. *In vitro* release of these prepared sustained-release tablets was slow and stable, its release mechanism followed kinetic model of sustained-release tablets.

[Key words] Hyperici Perforati Herba extract; sustained-release tablets; *in vitro* release; hypericin; model fitting equation

贯叶连翘中金丝桃素类、贯叶金丝桃素类和黄酮类化合物具有明显的抗抑郁和抗焦虑作用^[1-3],国外已有其上市制剂用于治疗轻中度抑郁症,如 Jarsin300, Esbericum Kapseln® 和 Hypericum Stada® 等,主要剂型为普通胶囊剂和片剂。由于贯叶连翘中黄酮类物质消除半衰期较短^[4-6],普通片剂需每日口服3次,给药时间间隔短,有效血药浓度波动大;而缓释片具有服药次数少、血药浓度稳定、治疗效果好等优点,骨架型缓释材料与其他材料相比具备缓释效果好、便于操作等优点。本实验拟研制缓释效果好的贯叶连翘提取物凝胶骨架缓释片,采用正交试验优选处方工艺并考察其释药机制,为贯叶连翘新制剂的研发提供参考。

1 材料

VFD007S21A 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司),752 型紫外-可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司),YD-1 型片剂硬度测定仪(天津市国铭医药设备有限公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),101A-2 型干燥箱(北京化玻联医疗器械有限公司),BS223S 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

贯叶连翘提取物(四川华康股份有限公司),普通片剂(Perika,美国 Vitacost 公司),羟丙基甲基纤维素(HPMC)(K4M, K15M, K100M,上海卡乐康包衣技术有限公司),金丝桃素对照品(纯度 98%,天津西玛科技有限公司,批号 053012),聚维酮(PVP-K30,湖州展望药业有限公司),微晶纤维素(MCC)、硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司),可溶性淀粉(天津市化学试剂公司),十二烷基硫酸钠(SDS,湖南尔康制药股份有限公司),乳糖(成都市科龙化工试剂厂),水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 检测波长的选择 精密称取金丝桃素对照品适量,加 pH 6.8 磷酸盐缓冲液(由 0.5% SDS 水溶液制成)溶解制成 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品溶液;另取处

方比例的辅料溶于磷酸盐缓冲液作为对比试验,以磷酸盐缓冲液为空白对照,在 200~800 nm 进行紫外扫描,结果表明金丝桃素在磷酸盐缓冲溶液中于 590 nm 处有最大吸收,同时辅料在扫描波长范围内对检测无干扰。

2.2 方法学考察

2.2.1 标准曲线的绘制 精密称取金丝桃素对照品 0.5 mg 置于 25 mL 量瓶中,加入 pH 6.8 磷酸盐缓冲液超声震荡并稀释至刻度,得储备液。精密量取该储备液 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5 mL, 分别置于 10 mL 棕色量瓶中,加缓冲液定容,摇匀,以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为空白对照,于 590 nm 处测定吸光度(A),以 A 为纵坐标,质量浓度(C)为横坐标,得回归方程 $A = 0.0015C + 0.0064$ ($r = 0.9964$),线性范围 $3.0 \sim 13.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2.2 供试品溶液的制备 取贯叶连翘提取物缓释片 10 片,研磨成细粉,精密称取适量(相当于金丝桃素 10 mg),置 100 mL 量瓶中,加入 pH 6.8 磷酸盐缓冲液超声震荡使溶解,冷却至室温,用 pH 6.8 磷酸盐缓冲液稀释至刻度,摇匀,经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,即得。

2.2.3 精密度试验 精密量取同一对照品溶液重复测定 6 次,结果 A 的 RSD 0.34%,表明仪器精密度较好。

2.2.4 稳定性试验 精密量取同一供试品溶液,分别于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 测定 A , 结果 RSD 1.21%,表明供试品溶液在 12 h 内保持稳定。

2.2.5 重复性试验 取同一批样品 6 份,按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液,于 590 nm 处测定 A , 结果金丝桃素含量的 RSD 0.64%,表明该方法重复性良好。

2.2.6 加样回收率试验 在已知金丝桃素含量的贯叶连翘提取物溶液中分别精密加入高、中、低 3 种不同质量浓度的金丝桃素对照品溶液,按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液,计算平均回收率依次为

99.7% , 99.2% , 89.7% , RSD 分别为 0.63% , 0.25% , 0.76% 。

2.3 体外释放度的测定 取本品 6 片,照《中国药典》2010 年版二部附录 XD 第一法转篮法测定释放度,以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质,转篮转速 100 r·min⁻¹,介质温度(37±0.5)℃,分别在 1,2,4,6,8,10,12 h 量取溶出液 5 mL(及时补充等量的同温度释放介质),经 0.8 μm 微孔滤膜滤过,滤液于 590 nm 处测定 A,计算累积释放率(Q)。

2.4 贯叶连翘提取物缓释片的制备 采用湿法制粒。精密称取处方量已粉碎过 80 目筛的主药和辅料,采用等量递加混合法充分混匀,加入含有一定量 PVP-K30 的 85% 乙醇溶液制软材,用 20 目筛进行湿法制粒,将制备的湿颗粒于 55℃ 烘箱中干燥 0.5 h,用 16 目筛整粒,外加法加入 1% 硬脂酸镁,混匀,用直径 10 mm 浅凹冲模压片,得片重约 350 mg 的缓释片,每片含贯叶连翘提取物约 160 mg。

2.5 处方工艺优选 在预试验基础上,确定主药量为片重 50%,硬脂酸镁 1%,选择乳糖和 MCC 质量比、HPMC 用量及黏度为考察因素,每个因素设置 3 个水平,按 L₉(3⁴) 正交表进行试验,因素水平见表 1。依据《中国药典》2010 年版二部附录 XIX D 缓释、控释制剂指导原则,取 3 个时间点(2,6,12 h)用于评价缓释片的体外释放度,采用综合评分法进行加权分析^[7-9],2 h 释药率以 30% 为标准,计算公式 | Q_{2h} - 30% |,6 h 释药率以 50% 为标准,计算公式 | Q_{6h} - 50% |,12 h 释药率以 80% 为标准,计算公式 | Q_{12h} - 80% |,权重均定为 1,综合评分 = | Q_{2h} - 30% | + | Q_{6h} - 50% | + | Q_{12h} - 80% |,综合评分越小,表明累积释放率与设定的标准最接近,试验安排及结果见表 2。

表 1 贯叶连翘提取物缓释片处方工艺正交试验因素水平

水平	A 骨架材料	B HPMC 用量/%	C W _{乳糖} :W _{MCC}
1	HPMC K4M	25	1:1
2	HPMC K15M	30	2:1
3	HPMC K100M	35	3:1

由表 2 可知,各因素对处方工艺的影响程度依次为乳糖-MCC 质量比 > HPMC 用量 > 骨架材料,确定最佳组合为 A₂B₂C₂,即凝胶骨架材料为 HPMC K15M,HPMC K15M 用量为片重 30%,m_{乳糖}:m_{MCC} = 2:1。综合预试验结果,得贯叶连翘提取物缓释片最佳配方为 HPMC K15M 用量 30%,MCC 用量 6.4%,乳糖用量 12.6%,硬脂酸镁用量 1%。

表 2 贯叶连翘提取物缓释片处方工艺正交试验安排及直观分析

No.	A	B	C	D(空白)	累积释放率/%			综合评分
					2 h	6 h	12 h	
1	1	1	1	1	42.4	69.3	83.4	35.1
2	1	2	2	2	24.7	58.3	84.7	18.3
3	1	3	3	3	55.4	65.9	78.0	43.3
4	2	1	2	3	23.5	60.8	82.7	20.0
5	2	2	3	1	57.6	62.1	79.5	40.2
6	2	3	1	2	45.6	67.3	81.2	34.1
7	3	1	3	2	49.5	69.7	82.9	42.1
8	3	2	1	3	35.9	70.6	84.7	31.2
9	3	3	2	1	25.8	66.2	84.6	25.0
K ₁	32.233	32.400	33.467	33.433				
K ₂	31.433	29.900	21.100	31.500				
K ₃	32.769	34.133	41.867	31.500				
R	1.334	4.233	20.767	1.933				

2.6 验证试验 按优选的处方工艺制备 3 批贯叶连翘提取物缓释片,按 2.3 项下方法测定体外释放度,绘制溶出曲线见图 1,结果表明制备的贯叶连翘提取物缓释片各时间点累积释药率与设定标准较为接近,12 h 累积释放率 > 85%,溶出较完全。将自制的贯叶连翘提取物缓释片与美国市售普通片 Perika 进行体外释放度对比试验,结果见图 2,显示 Perika 普通片在 2.5 h 平均累积释药率 > 85%,3 h 基本释放完全;而自制的缓释片在 10 h 时累积释药率才 > 80%,12 h 达 87%,表明制备的贯叶连翘提取物亲水凝胶骨架缓释片具有较好的缓释效果。

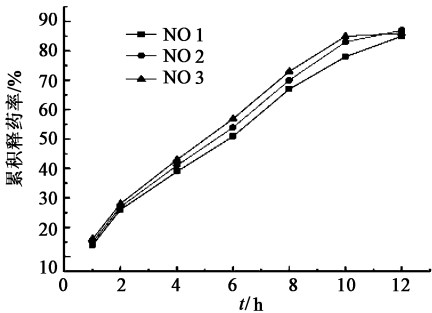


图 1 贯叶连翘提取物缓释片体外释放度考察

2.7 释药模型拟合 采用零级释放、一级释放、Higuchi 和 Ritger-Peppas 模型对贯叶连翘提取物骨架缓释片的体外累积释药率进行曲线拟合,根据各模型拟合方程预测各时间点的累积释药率,并与实测值进行比较,以各拟合方程的 r 值确定贯叶连翘提取物骨架缓释片的最佳体外释放模型,见表 3。

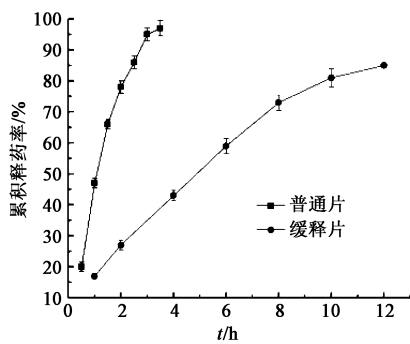


图2 贯叶连翘提取物缓释片与 Perika 的体外释放度比较

表3 贯叶连翘提取物缓释片剂释药模型拟合

释药模型	拟合方程	r
零级方程	$F = 0.068\ 2t + 0.117\ 9$	0.979\ 3
一级方程	$\ln(1 - F) = -0.176\ 5t + 0.112\ 2$	0.991\ 4
Higuchi 方程	$F = 0.310\ 3t^{1/2} - 0.186\ 1$	0.985\ 3
Ritger-Peppas 方程	$\ln F = 0.747\ 5\ln t - 1.933\ 3$	0.998\ 6

对于圆柱型制剂, $n < 0.45$ 时药物释放机制为 Fick 扩散;当 $0.45 < n < 0.89$ 时为非 Fick 扩散,是骨架溶蚀与药物扩散的综合作用结果;当 $n > 0.89$ 时为骨架溶蚀机制。由表 3 可知,Ritger-Peppas 模型拟合效果较好,方程拟合的 $n = 0.747$ ($r = 0.998\ 6$),说明该缓释片剂的释放机制为非 Fick 扩散,即药物扩散和骨架溶蚀协同作用。

3 讨论

贯叶连翘提取物中主要药效成分为金丝桃素和总黄酮,其中金丝桃素的抗抑郁效果较显著。若选择总黄酮累积释药率为评价指标,可能会对大生产带来不便,而且随着时间的延长,磷酸盐缓冲液中会产生絮状物,影响试验结果,故选择金丝桃素的体外累积释药率为评价指标。

乳糖为水溶性辅料,能起到致孔剂的作用,选择乳糖为填充剂可使制备的片剂外观较为美观;MCC 流动性和可压性均较好,依据预试验及参考文献^[10],选择乳糖和 MCC 的混合物为填充剂。

HPMC 作为最常用的亲水凝胶骨架材料,具有膨胀性能和可压性好、无毒、载药量高等优点,作用

原理为 HPMC 吸收体液中水分膨胀后,可在片剂表面形成凝胶层,使片剂表面的药物溶出,随着水化程度的增加,凝胶层厚度增加,药物溶出阻力会变大,致使药物释放延缓。通过预试验结果发现当 HPMC 用量较低时,制备的片剂无缓释作用,可能是由于 HPMC 用量较少时,形成的凝胶层不够连续,导致片剂局部膨胀,反而在一定程度上起到崩解剂的作用,故达不到缓释效果。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:215.

[2] 郭凯,梁剑平,华兰英,等. 响应面法优化贯叶连翘中 金丝桃素超声提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(11):7.

[3] Kar Hosnia, Kamel Msaadaa, Mouna Ben Taarit, et al. Bioactive components of three *Hypericum* species from Tunisia: A comparative study[J]. Ind Crops Prod, 2010, 31(1):158.

[4] 吴立宏,胡海燕,黄世亮,等. 连翘与贯叶连翘的本草 考证[J]. 中国中药杂志,2002,27(8):612.

[5] 石永平,汪海. 高度富集黄酮类成分的贯叶连翘提取 物抗抑郁作用[J]. 中药新药与临床药理,2006,17 (1):4.

[6] 季宇彬. 中药抗炎免疫有效成分药理与应用[J]. 北 京:人民卫生出版社,2007:3.

[7] 樊敏伟,钱佳华,王冰,等. 贯叶连翘提取物缓释胶囊 的制备工艺研究[J]. 中成药,2007,29(9):1308.

[8] 程岚,赵琳,袁子民,等. 葛心通缓释片处方优化研究 [J]. 中国现代药物应用,2008,2(7):9.

[9] Baveja S K, Ranga Rao K V, Singh A, et al. Release characteristics of some bronchodilators from compressed hydrophilic polymeric matrices and their correlation with molecular geometry[J]. Int J Pharma, 1988, 41(1/ 2):55.

[10] Liu Y L, Jiang R G, Liu X H, et al. Investigation of preparation and release *in vitro* of double-layer sustained-release lovastatin and niacin tablets[J]. 2004, 21(3):181.

[责任编辑 全燕]