

舒胸脉冲控释滴丸的体外释药特性考察

林世源¹, 陈卉², 陈燕忠^{1*}, 吕竹芬¹, 谢清春¹
(1. 广东药学院 广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510006;
2. 广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] 目的:探讨舒胸脉冲控释滴丸的体外释药特性。方法:采用小杯法测定体外释放度,考察不同释放介质、转速对舒胸脉冲控释滴丸体外释药行为的影响,阐述脉冲控释滴丸的释药机制及释药特点。结果:释放介质的 pH 对脉冲控释滴丸释药的影响最明显。前 2 h 介质为 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液,2 h 后采用磷酸钠溶液将介质调 pH 6.8,转速 100 r·min⁻¹,恒温 (37±0.5)℃,脉冲控释滴丸释药良好。结论:舒胸脉冲控释滴丸时滞后符合一级释药动力学模型,具备优良控释制剂的特征。

[关键词] 舒胸滴丸; 心绞痛; 脉冲控释制剂; 体外释放; 释药动力学; 单因素试验

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)09-0029-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014090029

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000073.html>

[网络出版时间] 2014-02-25 13:57

Investigation of *in vitro* Release Characteristics of
Shuxiong Pulsatile Controlled-Release Dropping Pills

LIN Shi-yuan¹, CHEN Hui², CHEN Yan-zhong^{1*}, LV Zhu-fen¹, XIE Qing-chun¹
(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Advanced Drug Delivery,
Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate *in vitro* release characteristics of Shuxiong pulsatile controlled-release dropping pills (SPCDP). **Method:** Determination of dissolution was taken by small glass method, effects of dissolution medium and stirring rate on *in vitro* release behavior were investigated, then release mechanism and characteristics of pulsatile controlled-release dropping pills were explained. **Result:** Release behavior of SPCDP was influenced most greatly by pH value of dissolution medium. Release behavior of pulsatile controlled-release dropping pills was good in 0.1 mol·L⁻¹ HCl solution at the first 2 h and in phosphate buffer solution (pH 6.8) after 2 h with stirring rate of 100 r·min⁻¹ by small glass method at (37±0.5)℃. **Conclusion:** Description of dissolution profiles suggested that first order equation was the most appropriate model to describe release kinetics of SPCDP, this preparation had excellent characteristics of controlled-release formulation.

[Key words] Shuxiong dropping pills; angina pectoris; pulsatile controlled-release preparations; *in vitro* release; release kinetics; single factor test

时辰药理学研究表明^[1-2] 心血管疾病的发作具有“日高夜低”及明显低谷与高峰的特征,存在明显

[收稿日期] 20131206(006)
[基金项目] 广东省自然科学基金项目(S2011010002485)
[第一作者] 林世源,在读硕士,从事中药缓控释制剂研究,Tel:020-39352513,E-mail:linsy0914@163.com
[通讯作者] * 陈燕忠,教授,从事中药缓控释制剂研究,Tel:020-39352501,E-mail:Doctor_c@163.com

的昼夜节律性,凌晨发病率较高。脉冲释药系统具有释药时间可控性的特点,特别适用于心绞痛、哮喘等夜间或醒后发作的疾病。舒胸滴丸为川芎、红花和三七组成的复方制剂,具有扩张冠状血管、增加冠状血流量和抗血小板的功效,临床治疗各种类型心绞痛、心肌梗死、心力衰竭等效果显著^[3-4]。本实验通过对舒胸脉冲控释滴丸的体外释药行为影响因素进行考察,为阐述该制剂的释药动力学过程提供参考。

1 材料

Aeromatic 型流化床包衣机(德国 NIRO 公司), ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天大天发科技有限公司),UV1101 型紫外分光光度计(上海天美科学仪器有限公司),BS224S 型精密分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),CP225D 型精密分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

舒胸滴丸(自制,批号 20120801),三七皂苷 R_1 对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110745-200617),交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na,美国 FMC 辅料有限公司),乙基纤维素水分散体(Surelease)、羟丙基甲基纤维素(HPMC-E5)购自上海 Colorcon 辅料有限公司,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 三七总皂苷的含量测定

2.1.1 检测波长的选择 精密称取三七皂苷 R_1 对照品适量,加甲醇制成 $0.200\ 4\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 储备液。精密吸取储备液 $0.5\ \text{mL}$ 置磨口具塞试管中,水浴挥干溶剂,依次加入 5% 香草醛-冰醋酸溶液(新配) $0.2\ \text{mL}$ 和高氯酸 $0.8\ \text{mL}$,于 $60\ ^\circ\text{C}$ 水浴 $15\ \text{min}$,置于冰水浴内冷却,精密移取冰醋酸 $5\ \text{mL}$,摇匀,以相应试剂为空白,按紫外分光光度法(2010 年版《中国药典》一部附录 V A)在 $400\sim 700\ \text{nm}$ 进行紫外扫描;同时将制剂所用辅料按处方比例加水制成溶液,摇匀过滤后精密吸取 $0.5\ \text{mL}$,置磨口具塞试管中,热水浴中挥干溶剂,按上述方法处理并进行扫描^[5-6],结果显示三七皂苷 R_1 在 $548.5\ \text{nm}$ 处有最大吸收,而辅料在此处几乎无干扰。

2.1.2 标准曲线的建立 精密吸取三七皂苷 R_1 对照品储备液 $0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0\ \text{mL}$,分别置磨口具塞试管中,热水浴挥干溶剂,按 **2.1.1** 项下方法处理,以相应试剂为空白,分别于 $548.5\ \text{nm}$ 处测定吸光度值(A),以 A 为纵坐标,进样量为横坐标,得回归方程 $Y=0.003\ 9X-0.001\ 6(r=0.999\ 5)$,线性范围 $20.04\sim 200.4\ \mu\text{g}$ 。

2.1.3 精密度试验 精密吸取三七皂苷 R_1 对照品储备液 $0.4\ \text{mL}$,按 **2.1.1** 项下方法重复操作 6 次,结果 A 的 RSD 0.59% ,表明仪器精密度良好。

2.2 体外释放度的测定 选择《中国药典》2010 年版二部附录 X C 溶出度测定法第三法小杯法的装置,按附录 X D 释放度测定法第二法操作,量取适量释放介质注入每个溶出杯中,加热使溶液温度保持在 $(37\pm 0.5)\ ^\circ\text{C}$,设定合适的转速。精密称取适量包衣滴丸放入溶出杯中,启动仪器并开始计时。在预定时间间隔内用注射器吸取释放液 $5\ \text{mL}$,用 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,备用,同时补加同温同介质 $5\ \text{mL}$ 。精密吸取样品续滤液适量,置磨口具塞试管中,热水浴挥干溶剂,按 **2.1.1** 项下方法处理,于 $548.5\ \text{nm}$ 处测定 A ,计算累积释药率。

2.3 舒胸脉冲控释滴丸的制备^[7]

2.3.1 包衣液材料 溶胀层以 HPMC-E5 溶于适量水中作为黏合剂,加入溶胀性能良好的 CCMC-Na 搅拌至均匀,使其充分溶胀。控释层以 Surelease 用水稀释后搅拌至均匀即得。

2.3.2 脉冲控释滴丸的制备 将舒胸滴丸置于流化床中,以底喷方式依次从溶胀层到控释层进行包衣,其中溶胀层增重 15% ,控释层增重 7% 。

2.4 释放度影响因素考察

2.4.1 释放介质 分别选用水、 $0.1\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为释放介质,按 **2.2** 项下方法测定三七总皂苷的释放度,考察不同释放介质对三七总皂苷释放度的影响,绘制释药曲线见图 1。结果发现脉冲控释滴丸在 3 种不同释放介质中的释药曲线存在明显差别,以水和 $0.1\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液为介质时,药物均无法完全释放,仅表现出缓慢释放的效果,但 $4\ \text{h}$ 后水中释放比盐酸溶液快,可能是由于三七总皂苷易溶于水和溶胀层材料 CMC-Na 酸化后结构发生变化,阻碍药物快速释放;在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中,药物基本释放完全,且 $8\ \text{h}$ 药物累积释放 $>80\%$,呈现脉冲式控制释药的效果。为模拟人体内环境,前 $2\ \text{h}$ 采用 $0.1\ \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液作为释放介质,之后转换为 pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为释放介质。

2.4.2 转速 按 **2.2** 项下方法分别测定三七总皂苷的释放度,考察不同转速($50, 75, 100\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$)对三七总皂苷释放度的影响,绘制释药曲线见图 2,结果发现 3 种不同转速对药物释放的影响不显著。

2.5 释药动力学行为考察 采用双层包衣法制备舒胸脉冲控释滴丸,该制剂在释放初期药物基本不

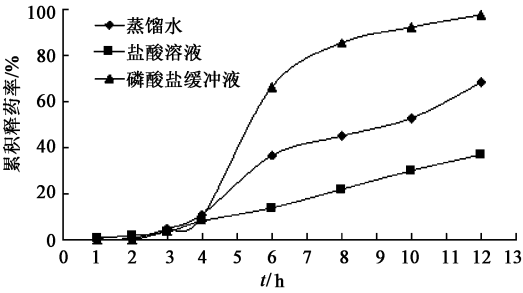


图1 释放介质 pH 对舒胸脉冲控释滴丸中三七总皂苷释放度的影响

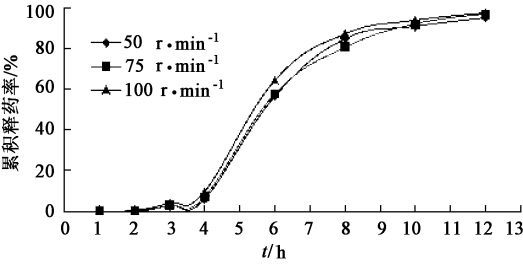


图2 转速对舒胸脉冲控释滴丸中三七总皂苷释放度的影响

释放或释放很少($<10\%$),之后药物便出现爆炸式释放(突释),达到了脉冲控制释药效果。选择药物释放的时滞时间(T_{lag} ,从试验开始到药物释放 10% 时所用的时间)和药物完全释放的时间($T_{0.8}$,从试验开始到药物释放 80% 时所用的时间)评价该制剂的释药行为, T_{lag} 与 $T_{0.8}$ 的差值可反映制剂的脉冲释药作用。

2.5.1 释药时滞 舒胸脉冲控释滴丸为膜控型制剂,衣膜材料及衣膜厚度对制剂释药时滞具有较大影响。选用溶胀能力较强的 CMC-Na 作为溶胀层,使用工艺操作方便可行的 Surelease 水分散体控制释放;衣膜的厚度表现为包衣增重水平,可通过考察释药时滞与溶胀层包衣增重及控释层包衣增重关系,选择合适的包衣增重水平。固定控释层包衣增重 7% ,考察不同溶胀层包衣增重($10\%, 15\%, 20\%, 25\%, 30\%$)时 T_{lag} 分别为 $5.14\%, 4.03\%, 2.86\%, 1.96\%, 0.97\%$,说明随着溶胀层的增厚,溶胀层材料膨胀产生的膨胀力增大,撑破控释层衣膜的时间缩短,即 T_{lag} 减少。固定溶胀层包衣增重 15% ,考察不同控释层包衣增重($5\%, 7\%, 10\%, 15\%$)时 T_{lag} 分别为 $1.02\%, 4.02\%, 4.93\%, 5.52\%$,表明随着控释层包衣增重的增加,滴丸的 T_{lag} 逐渐延长,但增重到一定程度后对 T_{lag} 已基本无影响,因为当控释层增加到一定程度时,溶胀层材料膨胀所产生的膨胀力已无法将控释层衣膜撑破,再增加控释层的厚度已无意义。

2.5.2 释药动力学方程拟合 分别选用一级释放

模型, Higuchi 方程, Weibull 分布模型, Ritger-Peppas 方程对该制剂脉冲释药过程进行拟合,即对时滞后的释药曲线进行拟合,考察后期药物释放的机制,结果见表 1,表明拟合效果顺序为一级释放模型 $>$ Weibull 分布模型 $>$ Higuchi 方程 $>$ Ritger-Peppas 方程,即时滞后脉冲控释滴丸的体外脉冲释药的过程符合一级释药动力学。

表1 舒胸脉冲控释滴丸的释药动力学方程拟合

模型	拟合方程	r
一级释放	$\log(1-Q) = -0.1891t + 0.6970$	0.9961
Higuchi	$Q = 0.5717t^{1/2} - 0.8874$	0.9224
Weibull	$\ln \ln[1/(1-Q)] = 3.1115 \ln t - 6.1071$	0.9493
Ritger-Peppas	$\ln Q = 1.9767 \ln t - 4.5703$	0.8808

注: Q 为累积释药率, t 为取样时间。

3 讨论

预试验发现为保证体外释放度试验中投药量与药物本身的服用剂量一致,在大体积的释放介质中脉冲控释滴丸各成分的质量浓度较低,无法准确测定药物的释放量,故考虑减少释放介质,即采用小杯法进行体外释放度试验。

舒胸脉冲控释滴丸中除了三七皂苷 R_1 外,还含有人参皂苷、阿魏酸、羟基红花黄色素 A 等成分,经测定各成分能基本实现同步释放,能共同发挥治疗心绞痛的作用,体现了中药复方整体治疗观念,同时可提高制剂生物利用度。

释放度影响因素考察时发现,不同 pH 的释放介质对脉冲控释滴丸的释药行为影响最明显,说明该制剂的体外释放度对 pH 依赖性较大。介质经过控释层渗透进入溶胀层和滴丸,慢慢膨胀后将外层衣膜撑破,实现脉冲式释药,整个过程中转速可能对介质的渗透进入过程影响很小,致使介质渗透的速率引起制剂时滞的变化较小。为模拟人体的内环境,最终确定释放度测定方法为小杯法,转速 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,前 2 h 释放介质为 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸, 2 h 后采用磷酸钠溶液将介质调 pH 6.8。

CCMC-Na 作为溶胀层材料,具有很强的吸水膨胀性,产生的膨胀力能较快撑破外层衣膜而实现快速释放,达到脉冲释药效果;而在酸性介质(胃液)下前 2 h 与其他介质下释放过程相似,对制剂释药过程影响不大, 2 h 后制剂释药平稳,接近零级的释放过程,更倾向于缓释释放过程,可能与该材料的羧基被非离子化后结构发生变化有关,致使释药速率减慢^[8]。选用 Surelease 作为控释层材料,因为其总

线性约束的混料设计优化双水相提取红梅消总皂苷工艺

周文杰^{1,2}, 杨荣平², 禹奇男^{1,2}, 柯秀梅^{1,2}, 刘楠^{1,2}, 励娜^{2*}
(1. 成都中医药大学, 成都 611137; 2. 重庆市中药研究院, 重庆 400065)

〔摘要〕 目的:优化双水相提取红梅消总皂苷的工艺条件。方法:以齐墩果酸为指标成分,采用超声耦合乙醇-硫酸铵双水相体系提取红梅消总皂苷,采用线性约束的混料设计,优化双水相体系中硫酸铵、无水乙醇和水的质量分数,运用多元线性回归及二项式拟合建立指标与因素间的数学模型,预测红梅消总皂苷最佳提取条件。结果:最优双水相提取条件为硫酸铵 11%,无水乙醇 37%,水 52%;总皂苷提取率 3.10%,与预测值 3.14% 的相对误差-1.27%。结论:线性约束的混料设计适用于双水相提取红梅消总皂苷工艺的优化,建立的数学模型预测性良好。

〔关键词〕 红梅消; 总皂苷; 双水相体系; 提取工艺; 混料设计

〔中图分类号〕 R283.6;R284.2 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2014)09-0032-04

〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2014090032

〔网络出版地址〕 <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000072.html>

〔网络出版时间〕 2014-02-25 13:56

Optimization of Extraction Process for Total Saponins from *Rubus parvifolius* in Aqueous Two-Phase System by Mixture Design

ZHOU Wen-jie^{1,2}, YANG Rong-ping², YU Qi-nan^{1,2}, KE Xiu-mei^{1,2}, LIU Nan^{1,2}, LI Na^{2*}
(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;
2. Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China)

〔Abstract〕 Objective: To optimize extraction process of total saponins from *Rubus parvifolius* in aqueous two-phase system. Method: Taking oleanolic acid as index component, ultrasound-assisted coupling ethanol-

〔收稿日期〕 20131119(013)

〔基金项目〕 重庆市科技计划项目(cstc2012pt-kyys10004)

〔第一作者〕 周文杰,在读硕士,从事中药药剂学研究,Tel:023-89029068,E-mail:841169954@qq.com

〔通讯作者〕 * 励娜,硕士,助理研究员,从事中药药剂学研究,Tel:023-89029068,E-mail:34725915@qq.com

固体含量达 25%,成膜性好,包衣工艺过程简单方便,且 Surelease 包衣制剂的释药速率不受介质 pH 影响^[9],能够实现较好的脉冲释放效果。

〔参考文献〕

[1] 郑琴,王芳,杨明,等. 中医“择时服药”理论与中药脉冲释药系统的研究[J]. 中药材,2011,34(2):309.

[2] 潘维,刘玉香,郭梅,等. 利用时辰药理学指导合理用药[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(1):82.

[3] 蒋珍藕,黄明桂,邓丰胤. 舒胸滴丸提取纯化工艺的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(3):29.

[4] 罗晓健,李毅,刘勇. 舒胸滴丸的体外溶出度研究[J]. 中草药,2009,40(9):1408.

[5] 沈岚,冯怡,徐德生,等. 比色法测定三七花中总皂苷的含量[J]. 中成药,2007,29(9):1368.

[6] 魏凤玲,高娟. 三七总皂苷含量测定及提取工艺优选[J]. 中国现代应用药学,2008,25(7):623.

[7] 陈卉,陈燕忠,谢青春,等. 舒胸脉冲控释滴丸的研制[J]. 中药材,2013,36(7):1155.

[8] 余超,邹梅娟,史一杰,等. 酒石酸美托洛尔脉冲控释微丸的制备及 Beagle 犬体内药动学研究[J]. 中国药剂学杂志,2011,9(2):30.

[9] 张瑜,孙茂峰. 乙基纤维素水分散体包衣技术[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(1):49.

〔责任编辑 刘德文〕