

改良辅料 I 与其他辅料配伍对喘平提取物 缓释片释放度的影响

龚琼,朱盛山,李碧云,钟晓雨,田先地,吴思平,钟娜娜,蔡延渠*
(广东药学院 中药开发研究所, 广州 510006)

〔摘要〕 目的:阐明改良辅料 I 与其他辅料配伍后黏度变化对缓释制剂体外释放度的影响。方法:以喘平方提取物为模型药物,糊精为填充剂,与不同用量改良辅料 I (40%,45%,50%) 配伍制备喘平缓释片(处方 A,B,C);以最佳比例将改良辅料 I 与不同填充剂[乳糖、糊精-糖粉(1:1)、淀粉-糖粉(1:1)、微晶纤维素]配伍制备喘平缓释片(处方 D,E,F,G),采用 HPLC 测定喘平缓释片中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱和东莨菪碱的释放度,利用相似因子法考察各成分间的均衡释放。结果:辅料 I 扭矩<10%。改良辅料 I 黏度 $218.3 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ 。处方 A,B,C 的黏度分别为 105×10^{-3} 、 265×10^{-3} 、 $540 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$,缓释片基本释放完全时间分别为 6,8,10 h;处方 C 溶完时间符合要求,10 h 时盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱和东莨菪碱累计释放度分别为 97.21%、96.79%、94.21%,成分间释放因子(f_2)依次为 75.08,71.42,61.88,均衡释放效果较好。处方 D,E,F,G 黏度分别为 400×10^{-3} 、 435×10^{-3} 、 475×10^{-3} 、 $808.3 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$,缓释片基本释放完时间分别为 8,>10,10,2 h;处方 F 溶完时间符合要求,10 h 时 3 种成分释放度分别为 98.40%、97.92%、97.99%,成分间 f_2 分别为 74.78,74.65,74.70,均衡释放效果较好。结论:改良辅料 I 能满足均衡释放的要求,不同辅料的配伍会影响喘平缓释片的体外释放行为。不同用量改良辅料 I 与糊精配伍时,黏度与释放度呈正相关;与不同填充剂配伍时,黏度与释放度未呈正相关关系。

〔关键词〕 改良辅料 I;黏度;体外释放度;均衡释放;填充剂
〔中图分类号〕 R283.6;R944.4;R942 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2015)05-0011-05
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050011
〔网络出版地址〕 <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150112.1454.009.html>
〔网络出版时间〕 2015-01-12 14:54

Effects of Compatibility of Improved Accessory I and Others on Release of Chuanping Extract Sustained-release Tablets GONG Qiong, ZHU Sheng-shan, LI Bi-yun, ZHONG Xiao-yu, TIAN Xian-di, WU Si-ping, ZHONG Na-na, CAI Yan-qu* (*Institute of Chinese Materia Medica Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China*)

〔Abstract〕 **Objective:** To illuminate effects of viscosity on release of sustained-release preparations after compatibility of homemade slow-release improved accessory I and others. **Method:** With Chuanping extract as a model drug and dextrin as a filler, different sustained-release tablets (prescription A, B, C) with different dosage of modified accessory I (40%, 45% and 50%) were prepared; sustained-release tablets (prescription D, E, F, G) with the best proportion of modified accessory I and other accessories [lactose, dextrin-sugar (1:1), starch-sugar (1:1), microcrystalline cellulose] were prepared. HPLC was adopted to measure release rates of ephedrine, pseudoephedrine and scopolamine in Chuanping sustained-release tablets, balanced release of different component were determined by similarity factor method. **Result:** Torque of accessory I was less than 10%, viscosity of improved accessory I was $218.3 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$. Viscosities of prescriptions A, B, C were 105×10^{-3} , 265×10^{-3} , $540 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$; release finished at 6, 8, 10, respectively. Finished-release time of prescription C met demand, release of ephedrine, pseudoephedrine and scopolamine at 10 h were 97.21%,

〔收稿日期〕 20140930(007)
〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81373981);广东省中医药局项目(20131252);广东省教育厅高校重点实验室滚动支持项目(2013CXZDA021)
〔第一作者〕 龚琼,在读硕士,从事中药新剂型与新技术研究,Tel:13602429157,E-mail:847889794@qq.com
〔通讯作者〕 * 蔡延渠,从事中药新药与新剂型、新技术研究,Tel:020-39352540,E-mail:yanquc@163.com

96.79%, 94.21%, releasing factor (f_2) values were 75.08, 71.42, 61.88, balanced release rates were obtained well. Viscosities of prescription D, E, F, G were 400×10^{-3} , 435×10^{-3} , 475×10^{-3} , 808.3×10^{-3} Pa · s, finished-release times were 8, > 10, 10, 2 h, respectively. Prescription F met requirement, release degrees of ephedrine, pseudoephedrine and scopolamine at 10 h were 98.40%, 97.92%, 97.99%, f_2 values were 74.78, 74.65, 74.70, balanced release rates were obtained well. **Conclusion:** Improved accessory I can meet demand of balanced release well. Compatibility of different accessories can affect balanced release of Chuanping sustained-release tablets. When different dosages of improved accessory I combine with dextrin, viscosity and release are positively correlated; when improved accessory I is compatible with different filler, viscosity and release are negatively correlated.

[**Key words**] improved accessory I; viscosity; *in vitro* release; balanced release; filler

中药复方的功效是复杂化学成分的整体效应,单一成分的释放行为难以体现中药复方缓释制剂的整体性。如果缓释制剂中大多数甚至全部成分均能够按相应比例释放,将有利于控制该制剂的质量^[1-2]。在中药缓释制剂研究中,辅料种类和用量的筛选是关键环节。辅料 I 取材天然,经过简单的生产工艺即可获得缓释性能良好的改良辅料 I,符合生态环保的要求,而且成本低,目前其在药用方面已开始应用,但国内外有关其研究更多还是集中在其他方面。因此开展传统改良辅料与其他辅料的配伍研究,对于中药缓释制剂中复杂成分均衡释放具有深远意义。本实验选择喘平方提取物为模型药物,研究改良辅料 I 与其他辅料配伍后,黏度对喘平方缓释片中指标成分——盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱和东莨菪碱体外释放行为的影响,以阐明黏度与缓释片释放度的关系,为中药复方的处方设计中辅料筛选提供参考。

1 材料

1100 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), ZP17E 型旋转式压片机(上海天和制药机械有限公司), ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂), DV-II + 型黏度计(美国博力飞公司), BP211D 型电子天平(德国赛多利斯公司)。盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、氢溴酸东莨菪碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 171241-200506, 171237-200505, 100049-200308), 喘平方缓释片、改良辅料 I(自制), 淀粉、糊精(沈阳市怡安药用辅料有限公司), 乳糖、糖粉(天津市福晨化学试剂厂), 微晶纤维素(国药集团化学试剂有限公司), 甲醇、乙腈为色谱纯, 水为纯化水, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黏度的测定^[3] 称取辅料 I 和改良辅料 I 适量, 分别置于 500 mL 烧杯中, 待用。分别往烧杯中

加水配成含 5% 改良辅料 I 的浆液, 磁力搅拌约 30 s, 静置, 当浆液充分溶胀后, 使用黏度计测量黏度, 为减少误差, 扭矩控制在 10% ~ 100%, 采用 S03 号转子, 转速 $60 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 温度 $(25 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。结果发现辅料 I 沉降杯底, 搅拌呈水样状, 扭矩 < 10%, 无法测定黏度; 改良辅料 I 分散均匀, 黏度 $218.3 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 。取填充剂糊精适量, 分别与不同用量改良辅料 I 配伍混合, 使后者质量分数分别为 40%, 45%, 50%, 得处方 A, B, C, 研磨均匀, 分别置于 500 mL 烧杯中, 按上述方法测得黏度分别为 105×10^{-3} , 265×10^{-3} , $540 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 。50% 改良辅料 I 分别与乳糖、糊精-糖粉(1:1)、淀粉-糖粉(1:1)、微晶纤维素配伍, 依次得处方 D, E, F, G, 同法测定浆液黏度分别为 400×10^{-3} , 435×10^{-3} , 475×10^{-3} , $808.3 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$, 说明不同性质的辅料, 溶胀能力不同, 动力黏度亦不同。

2.2 色谱条件

2.2.1 盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱 Phenomenex Synergi 4u Polar-RP 80A 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 检测波长 210 nm, 流动相甲醇-0.092% 磷酸溶液(含 0.04% 三乙胺和 0.02% 二正丁胺)(1.5: 98.5), 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样量 10 μL。

2.2.2 东莨菪碱 Angilent TC-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 检测波长 216 nm, 流动相乙腈-0.07 mol · L⁻¹ 磷酸钠溶液(含 0.017 5 mol · L⁻¹ 十二烷基硫酸钠, 用磷酸调 pH 至 6.0)(50: 100), 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样量 10 μL。

2.3 对照品溶液的制备 精密称取干燥至恒定质量的盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱对照品适量, 置于同一量瓶中, 加水溶解并定容, 得质量浓度分别为 36.82, 24.75 mg · L⁻¹ 的混合对照品溶液。同法制备 1.34 mg · L⁻¹ 氢溴酸东莨菪碱对照品溶液。

2.4 供试品溶液的制备 取喘平方提取物缓释片 20

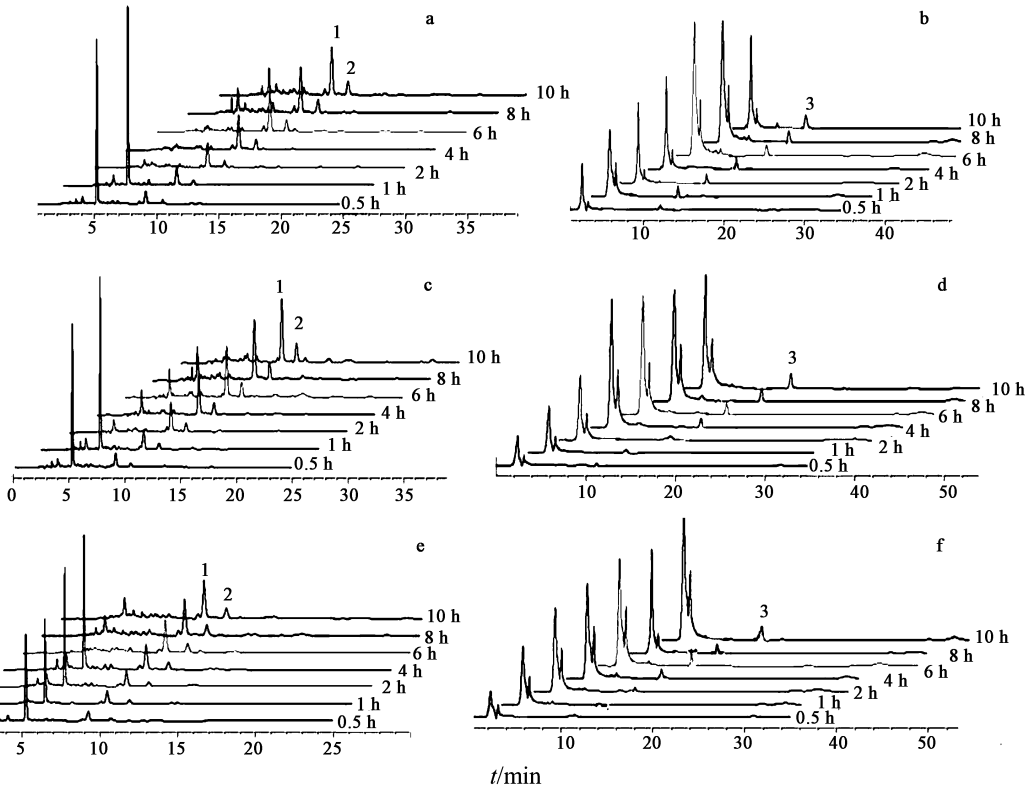
片,精密称定质量,研碎均匀,精密称取平均片重质量粉末,置于 250 mL 量瓶内,加适量水超声处理 30 min,加水定容至刻度,量取水液 2.5 mL,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.5 喘平缓释片体外释放度测定^[3-4] 按《中国药典》2010 年版二部附录 X D 释放度第一法测定,溶出介质为水 250 mL,转速 100 r·min⁻¹,温度 (37 ± 0.5) °C,分别于 0.5,1,2,4,6,8,10 h 取样,每次取样 2.5 mL,同时补充等温等体积水,样品经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液进行 HPLC 检测^[5-7]。为了说明缓释片的均衡释放,采用相似因子(*f*₂)法比较盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱和东莨菪碱的体外释放曲线相似性。

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

式中 *R_t* 为参比样品 *t* 时间的累积释放率, *T_t* 为 *t* 时间受试样品的累积释放率, *n* 为取样次数。当 *f*₂ < 50 时,说明受试制剂和参比制剂的释药曲线不相似,当 *f*₂ 在 50 ~ 100 可认为受试制剂和参比制剂间释药无差异,当 *f*₂ = 100 时,说明两条释药曲线完全吻合。

2.5.1 改良辅料 I 用量考察 取按 2.1 项下处方 A,B,C 制备的喘平缓释片进行体外释放度测定,结果见图 1,2。表明由于处方 A,B,C 中改良辅料 I 用量不同,致使 3 种成分释放快慢和程度均存在一定差异。处方 A 中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱和东



1. 盐酸麻黄碱;2. 盐酸伪麻黄碱;3. 东莨菪碱;a,b. 处方 A;c,d. 处方 B;e,f. 处方 C

图 1 填充剂相同的喘平缓释片 HPLC 叠加

Fig. 1 HPLC overlay chart of Chuanping extract sustained-release tablets with the same filler

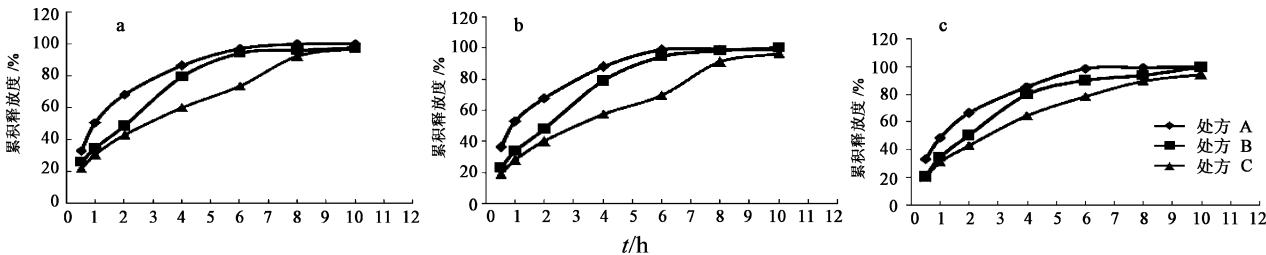


图 2 填充剂相同的喘平缓释片中盐酸麻黄碱(a)、盐酸伪麻黄碱(b)、东莨菪碱(c)体外累积释放曲线

Fig. 2 In vitro accumulative release curves of ephedrine(a), pseudoephedrine(b) and scopolamine(c) in Chuanping extract sustained-release tablets with the same filler

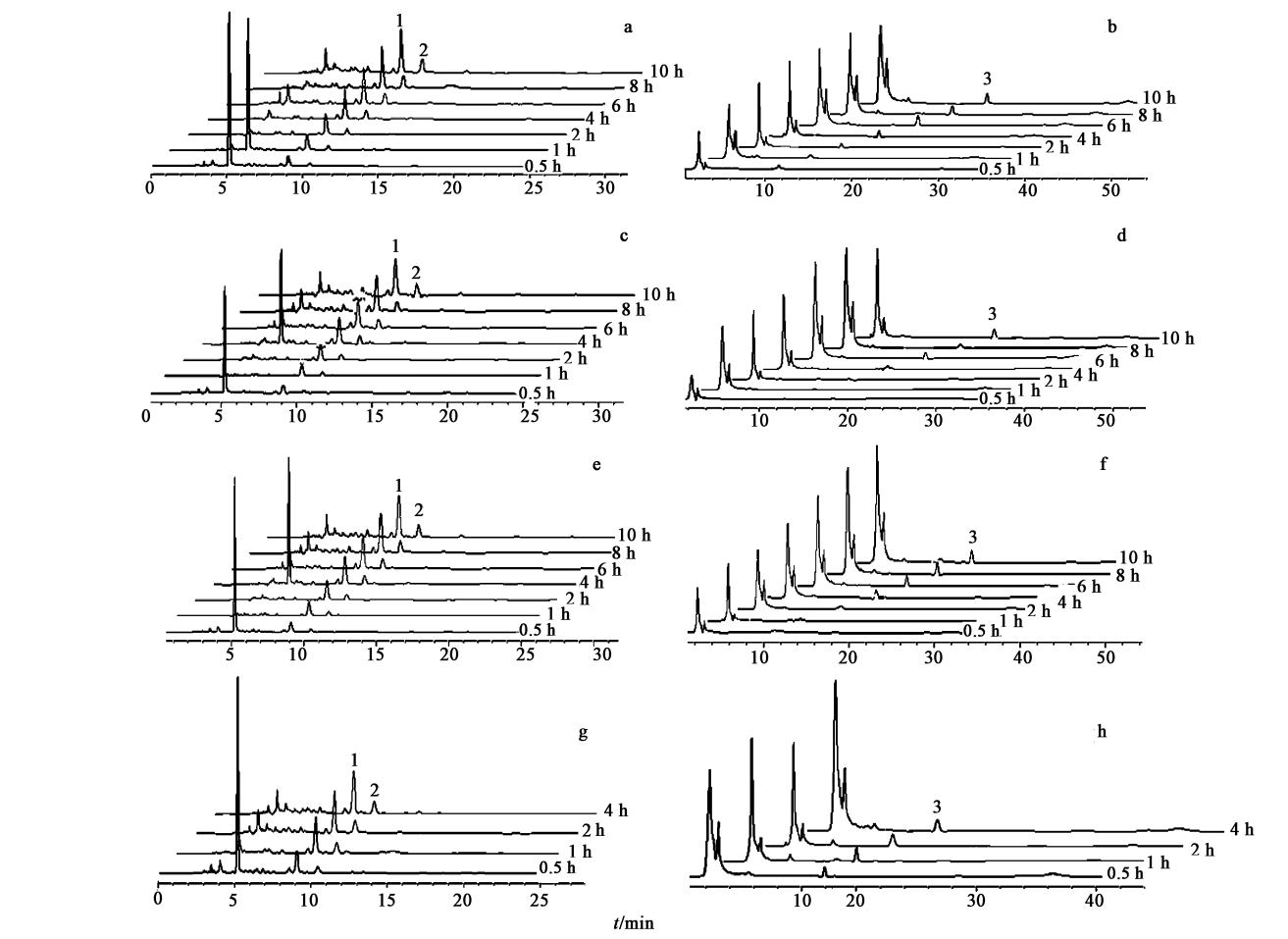
莨菪碱 0.5 h 时释放量均 >30% ,2 h 时 3 种成分释放量 >65% ,6 h 时盐酸伪麻黄碱、东莨菪碱基本溶完,释放较快。处方 B 中东莨菪碱 2 h 时释放约 50% ,4 h 时东莨菪碱大量溶出,累积释放量约达 80% ,6 h 时 3 种成分释放量达 90% 以上,释放较快。处方 C 中 3 种成分 2 h 释放约 40% ,6 h 时东莨菪碱释放率 79% ,释放速度稍快于盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱,10 h 时 3 种成分释放量均达 95% ;以盐酸麻黄碱为参比成分,盐酸伪麻黄碱、东莨菪碱的 f_2 分别为 75.08,71.42;以盐酸伪麻黄碱为参比成分,东莨菪碱的 f_2 61.88,3 种成分的 f_2 均在 50 ~ 100,表明该处方中 3 种指标成分的释放曲线具有较好的相似性,实现了均衡释放,说明处方 C 缓释效果最佳。

2.5.2 填充剂考察 取 2.1 项下处方 D,E,F,G 进行体外释放度测定,绘制释放曲线图,见图 3,4。结果显示处方 G 中盐酸麻黄碱 0.5 h 释放率 >50% ,2

h 内基本溶完。处方 D 中盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱前期释放快,2 h 时盐酸麻黄碱释放约 50% ,后期释放完全,6 h 时盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱累积释放率达 90% 以上,释放过快。处方 E 中盐酸伪麻黄碱、东莨菪碱前期释放慢,2 h 时 3 种成分释放率均 <30% ,后期释放不完全,10 h 释放率 <90% ,释放太慢,将影响喘平方的药效。处方 F 与处方 C 释放曲线较接近,2 h 时盐酸麻黄碱释放约 40% ,后期 3 种成分释放率均 >95% ;以盐酸麻黄碱为参比成分,盐酸伪麻黄碱、东莨菪碱的 f_2 分别为 74.78,74.65;以盐酸伪麻黄碱为参比成分,东莨菪碱的 f_2 74.70,3 种成分的 f_2 均在 50 ~ 100,释放基本一致。

3 讨论

通过体外释放特征研究发现,辅料 I 在改良前无黏性,改良方法把辅料 I 的黏性激发后,表现出明显的黏性。以糊精为单一填充剂时,辅料黏度与药物体外释放成负相关;而填充剂不同时,黏度与释放



1. 盐酸麻黄碱;2. 盐酸伪麻黄碱;3. 东莨菪碱;a,b. 处方 D;c,d. 处方 E;e,f. 处方 F;g,h. 处方 G

图 3 不同填充剂的喘平缓释片 HPLC 叠加

Fig. 3 HPLC overlay chart of Chuanningping extract sustained-release tablets with different fillers

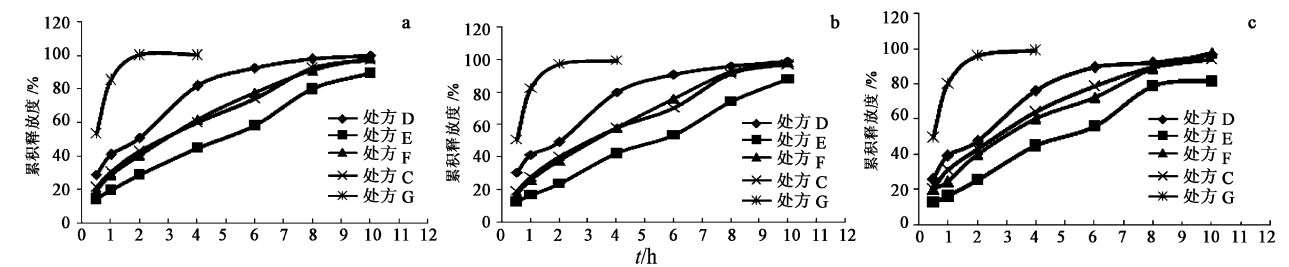


图 4 不同填充剂的喘平缓释片中盐酸麻黄碱(a)、盐酸伪麻黄碱(b)、东莨菪碱(c)体外累积释放曲线

Fig. 4 *In vitro* accumulative release curves of ephedrine(a), pseudoephedrine(b) and scopolamine(c) in Chuanping extract sustained-release tablets with different fillers

度未呈正相关关系。本文研究表明不同辅料的配伍会影响喘平缓释片的体外释放特征。除黏度外,辅料的其他性质,如亲水性、可压性、崩解能力等亦可能与体外释放性能有关。但中药缓释制剂释药的影响除填充剂性质外,还应考虑药物本身的溶解性^[8]。此外,药物进入机体后,复杂的内环境影响,其动力学特征与体外试验结果可能存在较大差异,深入研究辅料在体内的释药特征,建立体内外相关性,以实现药物在体内的均衡释放。

[参考文献]

[1] 朱盛山,谢凯,赵磊磊,等. 复方丹参缓释片脂溶性成分体外释放度[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(23): 2557-2560.

[2] 朱盛山,袁旭江,李苑新. 复方丹参缓释片中水溶性成分体外释放度研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(1): 37-40.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010: 附录 42-43, 附录 86-87.

[4] 周绚,傅超美,何瑶,等. 不同骨架材料控制三七总皂苷多成分体外均衡释放的特征[J]. 药学学报, 2010, 45(4): 505-509.

[5] 李晓燕,冯中,霍务贞,等. 止咳平喘缓释片体外释放度的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(10): 1216-1219.

[6] 蔡延渠,陈健,谢吉福,等. 基于指纹图谱喘平缓释片复杂成分均衡释放的评价[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1360-1365.

[7] 蔡延渠,刘静,李苑新,等. 不同辅料配伍喘平方提取物缓释片的均衡释放研究[J]. 中草药, 2014, 45(6): 774-777.

[8] 汪梦园,杨亚鹏,常俊标,等. 盐酸氨溴索缓释片研究及填充剂对其释药的潜在影响[J]. 北京大学学报:医学版, 2012, 44(5): 742-748.

[责任编辑 刘德文]