

## 藤甲酰苷缓释片的制备及体外释药因素考察

陈 焯, 王 洋, 刘忠忱, 李文君, 邓晶晶, 徐利锋 (辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳 110036)

**[摘要]** 目的 制备藤甲酰苷缓释片并研究其体外药物释放行为。方法 通过亲水凝胶骨架型缓释技术,以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为缓释材料、乙基纤维素(EC)为凝胶骨架材料制备藤甲酰苷缓释片;考查了释放介质的pH值、骨架材料与其用量、致孔剂的类型与用量、压片压力等工艺因素和条件对藤甲酰苷缓释片体外药物释放行为的影响。结果 药物的释药速率受骨架材料的规格和用量、致孔剂种类的影响;释放介质pH值、转速和压片压力对释药速率有一定影响。结论 研制的藤甲酰苷缓释片处方合理,有较好的可控性和重现性。

**[关键词]** 藤甲酰苷;缓释片;体外释放;羟丙基甲基纤维素

**[中图分类号]** R944.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)05-0369-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.05.014

## Preparation and *in vitro* release of Garcinia glycosides sustained-release tablets

CHEN Ye, WANG Yang, LIU Zhong-chen, LI Wen-jun, DENG Jing-jing, XU Li-feng (School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang 110036, China)

**[Abstract]** **Objective** To prepare Garcinia glycosides sustained-release tablets and study their *in vitro* release characteristics. **Methods** Garcinia glycosides sustained-release tablets were prepared by hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) as gel matrix material and ethyl cellulose (EC) as skeleton material. Factors influencing the release rate of Garcinia glycosides from the sustained-release tablets, such as pH of release medium, skeleton material and amount of HPMC, porogen of type and amount, and tableting pressure, were studied. **Results** Garcinia glycosides release rate was controlled obviously by the specifications and amount of skeleton material and porogen type. While the influence of pH, speed and tableting pressure had certain influences to the release rate. **Conclusion** The selected formulation of Garcinia glycosides sustained-release tablets was reasonable with good controllability and reproducibility.

**[Key words]** Garcinia glycosides; sustained-release tablets; *in vitro* release; HPMC

藤甲酰苷是由天然产物提取物藤黄酸(gambogic acid)经三步反应合成得到的藤黄酸的衍生物,为新实体化合物,目前国内外均无相关报道。药理实验研究显示,它具有一定的细胞毒性,对白血病细胞HL-60(TB)、黑素瘤细胞LOX IMVI具有明显抑制作用,其 $IC_{50}$ 值分别为21.0 nmol/L和19.8 nmol/L<sup>[1]</sup>。动物实验研究显示,藤甲酰苷的口服半衰期为2.2 h,代谢速度较快,如用于临床治疗则需要多次连续给药,给患者用药带来不便,同时也会产生很大的毒性。研制藤甲酰苷缓释片可有效地延长其代谢时间,降低毒副作用,提高患者的顺应性。笔者采用亲水性高分子材料羟丙基甲基纤维素(HPMC)为主要缓释材料、乙基纤维素(EC)为骨架材料、乳糖为致孔剂、微晶纤维素为添加剂,研制出12 h给药1次的藤甲酰苷亲水凝胶骨架型缓释片,并对影

响该缓释片体外释放药物的因素进行了研究<sup>[2]</sup>。现报告如下。

### 1 仪器与试剂

DP30型单冲压片机(上海天凡药机制造厂);RZC-6C2型药物溶出仪(上海黄海药物仪器有限公司);Waters 1525 Binary高效液相色谱仪/泵(美国Waters公司);Waters 2487高效液相色谱仪/检测器(美国Waters公司);78X22片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);数显式恒温干燥箱(余姚市远东数控仪器厂);电子天平(Mettler-Toledo Group)。

藤甲酰苷原料(辽宁大学药学院研制);羟丙基甲基纤维素K4M、羟丙基甲基纤维素K15M、乙基纤维素EC 10FP(上海卡乐康包衣技术有限公司);羟丙基甲基纤维素60RT4000(山东瑞泰化工集团有限公司);乳糖(美国FMC公司),其余辅料均为药用级。

### 2 方法与结果

#### 2.1 缓释片的制备及含量测定方法

**[基金项目]** 国家“十一五”规划“重大新药创制”重大科技专项资助项目(2009ZX09103-030);辽宁大学“211工程”三期建设重点资助项目。

**[作者简介]** 陈焯(1965-),男,副研究员,硕士生导师。Tel: 13998821581, E-mail: sy-chenye@163.com.

**2.1.1 缓释片的制备** 以 HPMC 为缓释材料、EC 为骨架材料、乳糖为致孔剂、微晶纤维素(MCC)为填充剂,按处方比例称取过 100 目筛的藤甲酰苷与 HPMC 等辅料,混合均匀,无水乙醇为黏合剂制成软材,过 20 目筛制粒,55℃烘干,30 目筛整粒,加 1% (w/w) 滑石粉混匀,压片,制成藤甲酰苷缓释片,每片含藤甲酰苷 60 mg。

**2.1.2 缓释片的含量测定方法** 依照《中国药典》2010 年版二部附录 V D 的高效液相色谱法测定。

色谱条件与系统适用性试验:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以甲醇-0.05% 磷酸水溶液为流动相;检测波长为 331 nm。理论板数按藤甲酰苷计算不低于 2 000。

测定法:取本品 20 片,精密称定,研细,精密量取适量(约相当于藤甲酰苷 25mg),置 50 ml 量瓶中,加甲醇适量,摇匀,滤过,精密量取续滤液 3 ml,置 25 ml 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,精密量取 20 μl,注入液相色谱仪,记录色谱图;另量取藤甲酰苷对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并定量稀释制成每 1 ml 中含藤甲酰苷 60 μg 的溶液,同法测定。按外标法以峰面积计算,即得。

**2.2 释放度方法的建立**

**2.2.1 标准曲线绘制** 精密称取藤甲酰苷对照品约 25 mg 于 50 ml 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制成储备液。精密吸取储备液 2.0、2.5、3.0、3.5、4.0 ml,分别置于 25 ml 量瓶中,稀释至刻度,摇匀,在 331 nm 处测定峰面积 A,并以浓度(C)对峰面积(A)进行线性回归,得标准曲线方程:  $A = 13\ 806.6C + 7\ 887.6$ ,线性范围为 40.80 ~ 81.60 μg/ml,  $r = 0.999\ 8$ 。

**2.2.2 方法重复性试验** 取标准曲线试验项下 61.2 μg/ml 的样品溶液,间隔 2 h 测定一次,共测定 6 次,计算样品的日内 RSD 值为 0.18%,表明方法的重复性良好。

**2.2.3 体外释放度的测定** 取本品,按释放度测定法《中国药典》2010 年版二部附录 X D 第一法)的有关规定进行测定<sup>[3]</sup>。转速为 100 r/min,温度为 37℃,释放介质为 900 ml,质量分数为 0.5% 的十二烷基硫酸钠(SDS),避光操作,按规定时间点取样 4.5 ml,补加等量介质。释放液经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品溶液。照“2.1.2”节方法分别测定,计算累计释放百分率。测得本品每片在 2、6、12 h 的释放度分别为 10% ~ 35%、35% ~ 65% 和 80% 以上。

**2.3 体外释药行为的考察**

**2.3.1 不同规格的 HPMC 对药物释放的影响** 采

用 3 种不同规格的羟丙基甲基纤维素即: HPMC 60RT4000、K4M、K15M,用量均为片剂辅料总量的 30%,加入处方量的乳糖、EC 和微晶纤维素,按“2.1”节的操作制备藤甲酰苷缓释片。按“2.2.3”节的方法分别测定不同时间点缓释片剂的累计释放百分率,绘制释药曲线图,结果见图 1。

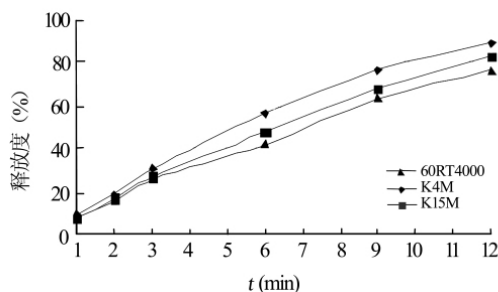


图1 HPLC 的规格对药物体外释放的影响

结果表明,不同规格的 HPMC 对释放有一定影响,其中,K4M 释放度优于其他两种辅料,故选择 K4M 作为缓释材料。

**2.3.2 不同用量的 HPMC 对药物释放的影响** 选用 HPMC(K4M)作为骨架材料,使其用量占片剂辅料总量的 20%、30%、40%、50%、60% 左右,用微晶纤维素调节片重。按“2.1”节的操作制备藤甲酰苷缓释片。按“2.2.3”节的方法分别测定不同时间点缓释片剂的累计释放百分率,绘制释药曲线图。结果见图 2。

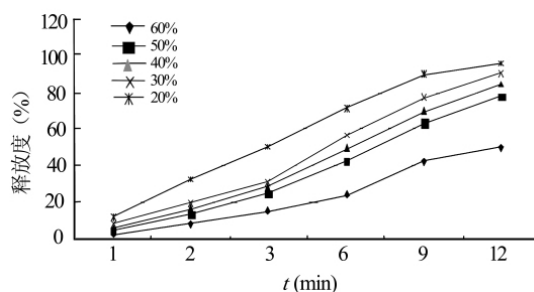


图2 HPMC 的用量对药物体外释放的影响

结果表明,不同用量的 HPMC 对释放有很大影响,30% 用量的释放度优于其他 4 种用量,故选择 30% 用量的 HPMC 为宜。

**2.3.3 不同致孔剂对药物释放的影响** 选用 HPMC(K4M)作为骨架材料,使其用量占片剂辅料总量的 30%,用微晶纤维素代替乳糖。同上述工艺过程制备缓释片。按 2.2.3 方法操作分别测定不同时间点缓释片剂的累计释放百分率,结果见图 3。结果表明,

用微晶纤维素代替乳糖 药物的释放速度会减慢。

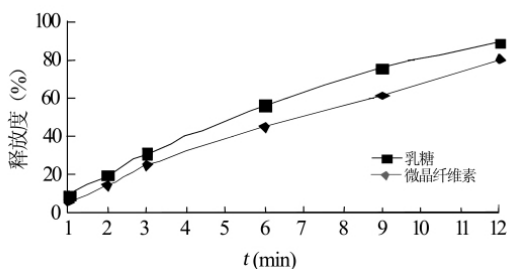


图 3 不同致孔剂对药物体外释放的影响

2.3.4 释放条件——转速对药物释放的影响 测定同一处方、同一批次缓释片在相同的溶出介质中, 搅拌速度分别为 50、75、100 r/min 时藤甲酰苷缓释片的体外释放速度。按“2.2.3”节的方法分别测定不同时间点藤甲酰苷缓释片剂的累计释放百分率, 绘制释药曲线图, 结果见图 4。

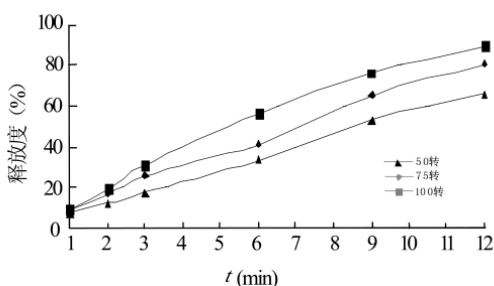


图 4 搅拌速度对药物体外释放的影响

结果表明, 转速越快药物的释放速率也加快, 说明搅拌速度对药物的释放产生一定的影响, 原因是转速快可以加速致孔剂的溶出, 进而加速药物的释放。

2.3.5 不同压片的压力对药物释放的影响 在压片压力为 2~4、4~6、6~8 kg/cm<sup>2</sup> 的条件下, 制备不同硬度的藤甲酰苷缓释片, 按“2.2.3”节的方法分别测定压片压力对释放度的影响。结果见图 5。

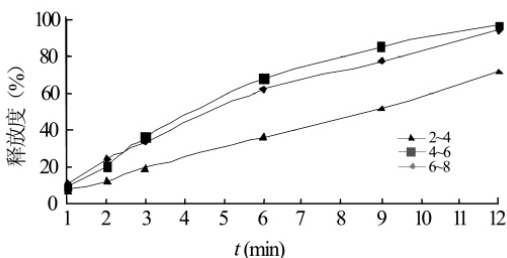


图 5 不同的压片压力对药物体外释放的影响

结果表明, 当压片压力很小时, 缓释片释放较慢; 当压力增加大到一定值后, 释放度随压力的增加变化不大。

## 2.4 缓释片剂的质量考察

2.4.1 释放均一性 取优化处方制得的同批次藤甲酰苷缓释片(批号: 090408) 4 片, 按“2.2.3”节的方法测定不同时间累计释药百分率, 结果见图 6。由图 6 可知, 药物释放均一性良好。

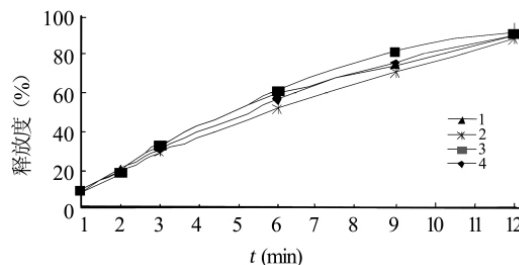


图 6 均一性对药物体外释放的影响

2.4.2 工艺重现性 按优化处方制备二批次藤甲酰苷缓释片(批号: 090408; 090410), 按“2.2.3”节的方法分别测定不同时间点缓释片剂的累计释放百分率, 绘制释药曲线图, 结果见图 7。由图 7 可知, 制备方法的工艺重现性良好。

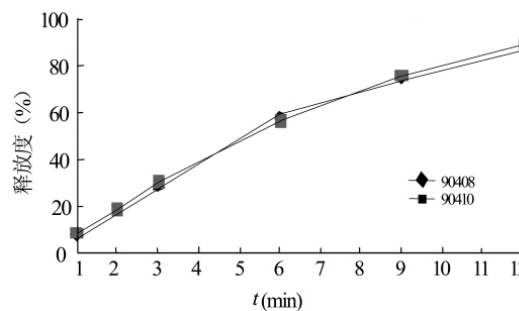


图 7 工艺重现性对药物体外释放的影响

2.4.3 释放度-时间-pH 值三维图 对于口服缓控释制剂, 药物在体内的释药过程较长, 要经过多个器官, 如: 从 pH 接近 1.0 的胃部到达 pH 值约为 7.4 的结肠, 这期间药物释放环境的 pH 值变化跨度较大, 为了使药物的释放更符合人体消化道环境, 进一步考查了随着时间的变化, 释放介质 pH 值的变化对释放度的影响, 得到了释放度-时间-pH 值三维图, 见图 8。结果显示, 随着释放介质 pH 的变化, 药物的释放速度变化不大。说明藤甲酰苷从缓释片中的释药过程受释放介质 pH 值的影响不大, 但在中

(下转第 375 页)

别使用氯仿-异丙醇(4:1, V/V)、氯仿-异丙醇(9:1, V/V)和二氯甲烷作为提取溶剂,经试验选用二氯甲烷作为提取溶剂,血浆中内源性物质不干扰测定,且提取回收率较高,故最终采用二氯甲烷作为提取溶剂。

### 【参考文献】

- [1] 中国药典 2005 版. 二部[S]. 2005, 附录 173.  
[2] 中国药典 2005 版. 二部[S]. 2005, 161.

- [3] 钟大放. 以加权最小二乘法建立生物分析标准曲线的若干问题[J]. 药物分析杂志, 2006, 16(5): 343.  
[4] 梁竹, 潘菡清, 袁成等. 高效液相色谱法测定血清和尿中司帕沙星的药物浓度[J]. 解放军药学学报, 2005, 15(3): 40.  
[5] 张毕奎, 杨宇, 李焕德等. 国产司帕沙星片在老年人体内的药动学研究[J]. 临床药学, 2008, 37(2): 120.

[收稿日期]2012-02-27

[修回日期]2012-05-02

(上接第 371 页)

性或弱酸性、弱碱性条件下释放速度在后期略微降低。释放度-时间-pH 值三维图能为制剂的质量控制提供更全面、更广泛的释药行为方面的依据,帮助评价、判断产品质量并为体内生物利用度的预测提供依据。

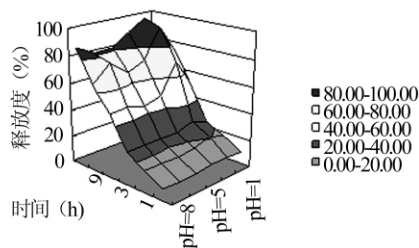


图 8 pH 值对药物体外释放的影响

### 3 讨论

根据文献报道,HPMC 在高黏度范围内,黏度对难溶性药物释放有显著的影响,而对水溶性药物的释放影响不大。本实验研究结果表明,随 HPMC 黏度的增加,药物的释放变缓,药物的释放随着 HPMC 黏度的不同而表现出不同的释药特征。骨架材料的用量是影响释药速率的重要因素,理论上讲,HPMC 用量增加,凝胶层厚度和强度增大,释药速率减慢<sup>[4]</sup>,本试验结果也证实了这一点。微晶纤维素为水不溶性物质,但遇水易膨

胀,在片剂中具有促进和阻滞药物释放的双重作用,对能抵制其膨胀性的骨架,它主要表现为阻塞水通道的阻滞释放作用。由本研究的结果可以看出,微晶纤维素对药物的释放有较大的影响,导致药物释放缓慢,表明在此处方中,微晶纤维素作用是阻止水分渗入药片、阻滞药物释放,因而药物释放速度减慢。

当制片压力很小时,可能会使片剂的骨架疏松,空隙率增大,水会迅速地进入缓释片,在片剂的表面形成很厚的水凝胶层,不利于药物的释放。藤甲酰苷在 0.5% (w/v) 十二烷基硫酸钠水溶液中的溶解度相对较小,当压片压力过小时,凝胶溶胀时藤甲酰苷停留在了凝胶层,从而阻碍了药物的释放;而压力增加至一定值后,骨架紧密、孔隙率随压力改变变化不大,由于片厚降低,药物在水凝胶层停留的时间减少,故释放速度加快

### 【参考文献】

- [1] 徐利锋. 藤黄酸苷衍生物和类似物及其制备方法和用途[P]. 中国专利, 101289482A, 2008-10-22.  
[2] Zong L, Chen LL, Zhang Y. Studies on nitrendipine sustained-release tablets and in vitro release characteristics[J]. J China Pharm Univ, 2004, 35(6): 503.  
[3] 中国药典 2010 版. 二部[S]. 2010: 附录 87.  
[4] 颜耀东. 缓释控释制剂的设计与开发[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 68.

[收稿日期]2012-02-06

[修回日期]2012-05-22

欢迎订阅 2013 年《药学实践杂志》

本刊网址: www.yxsjzz.cn; yxsj.smmu.edu.cn