

内异消复方缓释滴丸同步释药的处方优化及其释药机制研究

张宇¹, 彭春梅¹, 唐勤¹, 徐晓玉^{1,2}, 张继芬^{1*}

1. 西南大学药学院, 重庆 400716
2. 重庆市药效评价工程技术中心, 重庆 400716

摘要: 目的 优化内异消复方缓释滴丸各组分同步释药的处方, 探讨其释药机制。方法 以药载比 (X_1)、乙基纤维素质量分数 (X_2)、PEG 6000 质量分数 (X_3) 和硬脂酸质量分数 (X_4) 为考察因素, 以“释放区间”值为指标, 采用 Doehlert 设计-响应曲面优化法对内异消复方缓释滴丸的处方进行优化。用 DDSolver 软件拟合体外释药规律。结果 优化处方: X_1 为 1 : 12, X_2 为 12%, X_3 为 30%, X_4 为 20%。模拟的胃肠道环境下, 阿魏酸与川芎嗪、阿魏酸与延胡索乙素和川芎嗪与延胡索乙素的相似因子 (f_2^*) 值分别为 53.37、56.17、57.85。阿魏酸的释放符合一级动力学方程和 Higuchi 方程, 川芎嗪和延胡索乙素符合 Baker-Lonsdale 方程和 Ritger-Peppas 方程。结论 优化的内异消复方缓释滴丸能实现各组分的同步缓慢释放, 其释放机制以扩散为主。

关键词: Doehlert 设计; 内异消复方缓释滴丸; 阿魏酸; 川芎嗪; 延胡索乙素

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)05-0885-06

Formulation optimization of synchronous release of Neiyixiao Compound Sustained-release Dropping Pills and investigation on its releasing mechanism

ZHANG Yu¹, PENG Chun-mei¹, TANG Qin¹, XU Xiao-yu^{1,2}, ZHANG Ji-fen¹

1. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400716, China
2. Engineering and Technology Center of Potency Evaluation in Chongqing Bovince, Chongqing 400716, China

Abstract: Objective To optimize the formulation of Neiyixiao Compound Sustained-release Dropping Pills which could release active compositions at synchronic rate and to investigate its releasing mechanism. **Methods** The Doehlert design and response surface method were used to optimize the formulation. Four independent variables, the ratio of drug and matrix (X_1), the content of ethylcellulose (X_2), PEG 6000 (X_3), and stearic acid in matrix (X_4) were investigated. The “interval of released amount” was established as response. DDSolver software was used to fit releasing models. **Results** The optimal formulation was as following: the ratio of drug and matrix was 1 : 12, the content of ethylcellulose, PEG 6000, and stearic acid in matrix were 12%, 30%, and 20%, respectively. Under the simulated gastrointestinal pH conditions, the values of similarity factor (f_2^*) of ferulic acid and ligustrazine, ferulic acid and tetrahydropalmatine, and ligustrazine and tetrahydropalmatine were 53.37, 56.17, and 57.85, respectively. The release profile of ferulic acid complied with first-order kinetics and Higuchi equations, and those of ligustrazine and tetrahydropalmatine were in accordance with Baker-Lonsdale and Ritger-Peppas equations. **Conclusion** The optimal formulation of compound sustained-release dropping pills makes it possible that each component could get to sustained-release synchronously. The release mechanism is diffusion.

Key words: Doehlert design; Neiyixiao Compound Sustained-release Dropping Pills; ferulic acid; ligustrazine; tetrahydropalmatine

子宫内膜异位症(简称内异症),是指子宫内膜腺体或间质细胞出现在子宫体腔内壁以外部位引起的疾患,被世界卫生组织列为疑难病症之一。现仅有激素疗法和手术治疗,不良反应明显且复发率较

高,尚无针对性的治疗药物^[1-2]。本课题组采用活血化瘀的中药药效成分组合物(由阿魏酸、川芎嗪和延胡索乙素组成,命名为内异消)对内异症进行治疗。结果证明,该组合物可显著抑制模型大鼠异位

收稿日期: 2011-12-05

基金项目: 科技部“重大新药创制”科技重大专项(010ZX09401-306-3-16);“国家大学生创新性实验计划”项目(101063515)

作者简介: 张宇,男,本科生,跟从导师主要从事中药制剂方面的研究。Tel: 15215063738 E-mail: wszy2008y@163.com

*通讯作者 张继芬 Tel: (023)68251225 E-mail: zhjf@swu.edu.cn

网络出版时间: 2012-04-09 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120409.0900.005.html>

组织的增生和血管内皮细胞增殖^[3],且不良反应轻,对内异症显示出良好的治疗前景,已申请国家技术发明专利^[4]。内异症的治疗需长期给药,为提高患者的顺应性,将内异消制成缓释制剂很有必要。

复方中药缓释制剂的研究是国家新药创制大力倡导的方向。复方中药的化学组分复杂,各成分的理化性质差异巨大。如何使性质各异的化学成分在缓释的同时达到同步释放,成为复方中药缓释制剂研究的难点与热点^[5-7]。药物成分越多,同步缓释效果越难达到。目前仅见两例报道实现了3种中药成分的同时缓释。李丹等^[8]采用多元定时释药技术制备了复方丹参缓释微丸,在模拟人体胃肠道 pH 值变化条件下,实现了丹酚酸 B、三七总皂苷和冰片的同步缓慢释放。周绚等^[9]以三七总皂苷为模型药物,含 30%卡波姆 971P 制备的缓释片在水和人工肠液中可实现三七总皂苷中主要成分——人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁ 和三七皂苷 R₁ 的同步释放。与前述两例研究相比,由于内异消复方各组分的溶解度相差巨大,且受 pH 值影响(在 0.1 mol/L HCl 和 pH 6.8 的 PBS 缓冲液中,阿魏酸、川芎嗪和延胡索乙素的溶解度分别约为 0.5、2.4 mg/mL, 11、33 mg/mL, 0.25、0.01 mg/mL),这给同步释药带来了更大的挑战。

本研究采用 Doehlet 设计-响应曲面优化法对内异消复方缓释滴丸的处方进行优化,实现了内异消复方中 3 种组分的体外同步释放。研究结果可为内异消复方新药研发提供实验基础,也可为中药复方缓释制剂中溶解度、酸碱性差异巨大的各组分的同步释放研究提供参考。

1 仪器与材料

D101—S 智能集热式恒温磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司),D800—LS 智能溶出试验仪(天大天发科技有限公司),FA2004A 天平(重庆泰瑞仪器有限公司),Agilent 1200 高效液相色谱仪(美

国 Agilent 公司),KQ3200DE 型数控超声波清洗器,滴丸装置(自制,滴头直径 0.5 mm,距冷凝液面 10 cm,冷凝管长 20 cm)。

阿魏酸、川芎嗪、延胡索乙素(质量分数均>98%,南京泽朗医药科技有限公司);阿魏酸(批号 110773-200611)、川芎嗪(批号 110817-200305)、延胡索乙素(批号 110726-200610)对照品(中国药品生物制品检定所);二甲基硅油(青岛中宝化工有限公司);乙基纤维素(EC)、聚乙二醇 6000(PEG 6000)、硬脂酸(SA)和单硬脂酸甘油酯(GMS),卡乐康包衣技术有限公司;甲醇(色谱纯);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 阿魏酸、川芎嗪、延胡索乙素的测定

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取阿魏酸对照品 25.0 mg、川芎嗪对照品 20.0 mg、延胡索乙素对照品 10.0 mg,用 80%甲醇溶解后定容至 25 mL,作为混合对照品储备液。

2.1.2 供试品溶液的制备 取滴丸 20 粒,精密称定,研细,精密称取细粉 50 mg,置于 50 mL 量瓶中,加 80%甲醇适量,水浴超声至滴丸完全溶解,放冷后用 80%甲醇定容,0.22 μm 微孔滤膜滤过,作为供试品溶液。

2.1.3 色谱条件 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-0.5%醋酸溶液(52:48),体积流量 0.8 mL/min,柱温 30 °C,检测波长 280 nm,进样量 10 μL。在上述色谱条件下,胡索乙素、阿魏酸和川芎嗪的保留时间分别为 3.97、5.12、7.80 min;空白滴丸在相应保留时间处均无色谱峰,色谱条件专属性强。色谱图见图 1。

2.1.4 线性关系考察 分别吸取混合对照品储备液 1、0.5、0.2、0.05、0.01 mL,用 80%甲醇定容至 10 mL,得不同质量浓度的对照品溶液,按“2.1.3”项下色谱

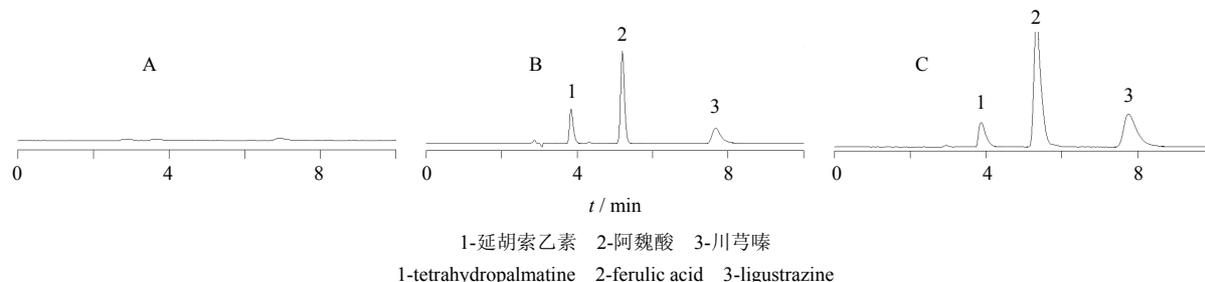


图 1 空白滴丸 (A)、混合对照品溶液 (B) 和样品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of blank dropping pills (A), mixed reference substances (B), and sample solution (C)

条件进样分析。得阿魏酸、川芎嗪和延胡索乙素的线性范围分别为 1.000~100.0、0.800~80.0、0.400~40.0 μg/mL, 回归方程分别为 $Y=10.147 X+1.500 4$ ($r=1.000 0$)、 $Y=23.035 X-4.258 4$ ($r=0.999 9$)、 $Y=9.903 4 X+0.665 2$ ($r=0.999 9$)。

2.1.5 精密度试验 取供试品溶液进行日内($n=6$)及日间($n=5$)精密度考察。阿魏酸的日内和日间精密度分别为 0.54%、3.16%, 川芎嗪的日内和日间精密度分别为 0.75%、2.42%, 延胡索乙素的日内和日间精密度分别为 0.69%、2.73%。

2.1.6 重复性试验 取同一批滴丸, 按“2.1.2”项制备供试品溶液, 测定药物的量。测得滴丸中阿魏酸、川芎嗪和延胡索乙素的质量分数分别为 (53.54 ± 1.46) 、 (26.44 ± 1.37) 、 (8.94 ± 0.41) μg/mg, RSD 分别为 2.73%、5.18%、4.58% ($n=3$)。

2.1.7 稳定性试验 取供试品溶液于 (37 ± 0.5) °C 避光存放, 分别于 0、4、8、12 h 取样, 测定。测得阿魏酸、川芎嗪和延胡索乙素质量分数的 RSD 分别为 1.97%、0.64%、1.08%, 说明供试品溶液 (37 ± 0.5) °C 避光存放, 12 h 内稳定。

2.1.8 加样回收率试验 精密称取“2.1.5”中已准确测定药物量的滴丸细粉 20 mg, 置 100 mL 量瓶中, 分别精密加入阿魏酸、川芎嗪和延胡索乙素对照品低、中、高 (0.5、0.5、0.5 mg, 4.0、3.0、1.5 mg, 8.0、6.0、3.0 mg) 3 个剂量。按“2.1.1”项供试品溶液的方法处理, HPLC 法测定, 计算加样回收率。低、中、高剂量下阿魏酸的加样回收率分别为 (95.23 ± 1.97) %、 (97.01 ± 1.24) %、 (100.58 ± 0.69) %; 川芎嗪的加样回收率分别为 (94.97 ± 1.45) %、 (96.26 ± 1.38) %、 (95.44 ± 0.96) %; 延胡索乙素的加样回收率分别为 (96.05 ± 1.84) %、 (96.98 ± 1.21) %、 (98.34 ± 0.87) % ($n=3$)。

2.2 滴丸的制备方法

在预试验的基础上, 称取处方量的 PEG 6000、EC、SA 和 GMS, 加热熔融后加入药物, 充分搅拌均匀, 保持药液温度为 90 °C, 滴入二甲硅油中冷凝, 滴制距离为 12~15 cm, 静置片刻后取出滴丸, 用滤纸除去表面的冷凝液, 即得。

2.3 滴丸的释药性能

采用《中国药典》2010 年版规定的溶出度测定法的第二法 (桨法), 释放介质 (前 2 h 为 0.1 mol/L HCl, 2 h 后换为 pH 6.8 的 PBS 缓冲液) 体积为 900 mL, 转速为 100 r/min, 温度 (37 ± 0.5) °C, 依法

测定, 分别在 1、2、4、6、8、10、12 h 取样 5 mL, 同时补充新鲜介质 5 mL。取样液经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后, 测定药物的量, 计算累积释药率 (Q), 绘制释药曲线。同法测定原料药的体外释放, 取样时间点为 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4 h。

利用“释放区间”^[10]的概念建立滴丸的释药性能标准, 指定 $DR=(Q_1-0.1) \times (0.3-Q_1)+(Q_4-0.4) \times (0.6-Q_4)+(Q_8-0.7) \times (0.8-Q_8)+(Q_{12}-0.8) \times (1-Q_{12})$ 作为滴丸的释放度评价指标。方程的意义为: 滴丸 1、4、8、12 h 的 Q 应分别在 10%~30%、40%~60%、70%~80%、80%~100% 的区间内。当 Q 值偏离对应区间时, 该时刻对 DR 值的贡献为负, 而 DR 值越大, 释药性能与目标就越接近。

2.4 Doehlert 设计优化制备工艺

2.4.1 Doehlert 设计矩阵^[11] 在预试验的基础上, 选择药载比 (X_1)、EC 质量分数 (X_2)、PEG 6000 质量分数 (X_3) 和 SA 质量分数 (X_4) 作为考察因素, 各因素考察范围分别为药载比 1:6~1:14, EC 质量分数 0%~20%, PEG 6000 质量分数 30%~50%, SA 质量分数 20%~40%。按 Doehlert 设计矩阵排列试验表。

2.4.2 试验结果 按“2.2”项的方法制备滴丸, 按“2.3”项测定释药速率, 计算 DR, 结果见表 1。

2.4.3 模型拟合 用 SPSS 17.0 统计软件, 以评价指标对各因素进行二次、三次多项式方程^[12]拟合, 模型的优度通过复相关系数和方差分析来判定。

二次多项式拟合方程:

阿魏酸: $Y=-1.548+0.058 X_3+0.036 X_4+0.001 X_1X_4$ ($R^2=0.548, P=0.043$);

川芎嗪: $Y=-4.537+0.242 X_1+0.112 X_3+0.086 X_4-0.006 X_1X_3-0.001 X_4^2$ ($R^2=0.546, P=0.021$);

延胡索乙素: $Y=-0.745+0.040 X_1+0.017 X_3+0.019 X_4+0.002 X_1X_2-0.001 X_1X_3$ ($R^2=0.683, P=0.021$)。

三次多项式拟合方程:

阿魏酸: $Y=-1.169+0.037 X_2+0.031 X_3+0.019 X_4-0.004 X_2^2+0.001 X_1^3+3.038 \times 10^{-5} X_1X_2^2+3.946 \times 10^{-5} X_2^3+6.939 \times 10^{-5} X_2^2X_4-1.900 \times 10^{-5} X_2X_4^2+2.618 \times 10^{-5} X_1^3-4.659 \times 10^{-5} X_3^2X_4-3.606 \times 10^{-5} X_3X_4^2+1.357 \times 10^{-5} X_4^3$ ($R^2=0.987, P=0.028$);

川芎嗪: $Y=-3.208+0.058 X_1+0.010 3 X_2+0.069 X_3+0.045 X_4-0.012 X_2^2+0.002 X_1^3+7.840 \times 10^{-5} X_1^2X_2-0.002 X_1^2X_4+0.001 X_1X_3X_4-5.158 \times 10^{-5} X_2X_4^2+5.214 \times 10^{-5} X_3^3-5.379 \times 10^{-5} X_3^2X_4+5.341 \times 10^{-5} X_4^3$ ($R^2=0.983, P=0.039$);

表 1 Doehlert 设计矩阵及测定结果

Table 1 Doehlert design matrix and measured results

| 试验号 | 因素及水平 | | | | DR | | |
|-----|---------------|---------------|----------------|-------------|----------|----------|-------------------------|
| | 药载比 | EC / % | PEG 6000 / % | SA / % | 阿魏酸 | 川芎嗪 | 延胡索乙素 |
| 1 | 1 : 10 (0) | 10 (0) | 40 (0) | 30 (0) | -0.004 3 | -0.164 3 | 0.012 8 |
| 2 | 1 : 6 (1) | 10 (0) | 40 (0) | 30 (0) | 0.006 0 | -0.136 4 | 0.008 6 |
| 3 | 1 : 8 (0.5) | 20 (0.866) | 40 (0) | 30 (0) | 0.013 9 | -0.011 8 | -0.038 5 |
| 4 | 1 : 8 (0.5) | 13.34 (0.289) | 50 (0.817) | 30 (0) | 0.000 8 | -0.130 1 | -0.004 3 |
| 5 | 1 : 8 (0.5) | 13.34 (0.289) | 42.50(0.204) | 40 (0.791) | -0.154 4 | -0.613 4 | -0.082 1 |
| 6 | 1 : 14 (-1) | 10 (0) | 40 (0) | 30 (0) | 0.029 2 | -0.115 0 | 0.015 9 |
| 7 | 1 : 12 (-0.5) | 0 (-0.866) | 40 (0) | 30 (0) | -0.018 8 | -0.324 0 | -0.088 4 |
| 8 | 1 : 12 (-0.5) | 6.66 (-0.289) | 30 (-0.817) | 30 (0) | -0.036 2 | -0.092 7 | 0.026 9 |
| 9 | 1 : 12 (-0.5) | 6.66 (-0.289) | 37.50 (-0.204) | 20 (-0.791) | 0.029 8 | -0.124 4 | 0.023 9 |
| 10 | 1 : 8 (0.5) | 0 (-0.866) | 40 (0) | 30 (0) | -0.002 8 | -0.177 9 | 0.014 1 |
| 11 | 1 : 8 (0.5) | 6.66 (-0.289) | 30 (-0.817) | 30 (0) | 0.028 4 | -0.089 4 | 0.025 0 |
| 12 | 1 : 8 (0.5) | 6.66 (-0.289) | 37.50 (-0.204) | 20 (-0.791) | 0.019 9 | -0.205 7 | -0.026 3 |
| 13 | 1 : 12 (-0.5) | 20 (0.866) | 40 (0) | 30 (0) | 0.030 0 | -0.138 0 | -0.008 0 |
| 14 | 1 : 10 (0) | 16.66 (0.577) | 30 (-0.817) | 30 (0) | 0.009 3 | -0.217 5 | -0.024 9 |
| 15 | 1 : 10 (0) | 16.66 (0.577) | 37.50 (-0.204) | 20 (-0.791) | -0.088 2 | -0.431 4 | -0.015 6 |
| 16 | 1 : 12 (-0.5) | 13.34 (0.289) | 50 (0.817) | 30 (0) | -0.169 0 | -0.696 7 | -0.067 8 |
| 17 | 1 : 10 (0) | 3.34 (-0.577) | 50 (0.817) | 30 (0) | -0.051 0 | -0.323 7 | -0.009 8 |
| 18 | 1 : 10 (0) | 10 (0) | 47.50 (0.613) | 20 (-0.791) | -0.042 5 | -0.550 0 | -5.3 × 10 ⁻⁵ |
| 19 | 1 : 12 (-0.5) | 13.34 (0.289) | 42.50 (0.204) | 40 (0.791) | -0.089 7 | -0.425 2 | -0.039 9 |
| 20 | 1 : 10 (0) | 3.34 (-0.577) | 42.50 (0.204) | 40 (0.791) | -0.051 1 | -0.191 9 | -0.021 3 |
| 21 | 1 : 10 (0) | 10 (0) | 32.50 (-0.613) | 40 (0.791) | 0.022 9 | -0.093 2 | -0.007 2 |

延胡索乙素: $Y = -0.809 + 0.028 X_1 + 0.014 X_3 + 0.016 X_4 - 7.327 \times 10^{-5} X_1 X_3^2 + 3.654 \times 10^{-5} X_2^3 - 1.885 \times 10^{-5} X_2^2 X_4 + 9.980 \times 10^{-6} X_3^3 - 2.144 \times 10^{-5} X_3^2 X_4 - 3.280 \times 10^{-6} X_4^3$ ($R^2 = 0.906$, $P = 0.046$)。

对比两组方程可见, 三次多项式的复相关系数明显优于二次多项式, 故选用三次多项式作为拟合方程。

2.4.4 效应面优化 采用拟合方程, 应用 Origin 6.0 软件分别绘制各因素与指标的三维效应面和二维等高图, 选择各因素的优化取值范围, 结果见表 2。按表 2 的综合优化范围进行试验, 并根据体外释药的同步性, 最终确定同步缓释滴丸的工艺参数: X_1 为 1 : 12, X_2 为 12%, X_3 为 30%, X_4 为 20%。

2.4.5 优化滴丸的体外释放 将所得处方用“2.2”项下方法制备滴丸, 以“2.3”项下方法测定滴丸各时刻的累积释放度, 绘制释放曲线, 复方缓释滴丸和原料药的释放曲线见图 2。可见, 滴丸具有了明显的缓释性。

表 2 各因素的优化取值范围

Table 2 Optimized range of each factor

| 药 物 | 因 素 | | | |
|--------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | X_1 | X_2 / % | X_3 / % | X_4 / % |
| 阿魏酸 | 1 : 12 ~ 1 : 14 | 6 ~ 18 | 30 ~ 42 | 20 ~ 22 |
| 川芎嗪 | 1 : 12 ~ 1 : 14 | 0 ~ 12 | 30 ~ 46 | 20 ~ 36 |
| 延胡索乙素 | 1 : 8 ~ 1 : 12 | 6 ~ 19 | 30 ~ 33 | 20 ~ 26 |
| 综合优化范围 | 1 : 12 | 6 ~ 12 | 30 ~ 33 | 20 ~ 22 |

采用相似因子 (f_2^*)^[13] 比较各累积释放曲线的相似性。DDsolver 软件计算 f_2^* 值, 阿魏酸与川芎嗪的 f_2^* 值为 53.37, 阿魏酸与延胡索乙素的 f_2^* 值为 56.17, 川芎嗪与延胡索乙素的 f_2^* 值为 57.85, 均大于 50, 说明 3 种药物实现了同步释放。

分别用一级动力学方程、Higuchi 方程、Ritger-Peppas 方程、Hixson-Crowell 方程和 Baker-Lonsdale 方程对各药的释放曲线进行拟合, DDSolver 软件计算结果见表 3。AIC 值越小, MSC 值越大, R^2_{adj} 越

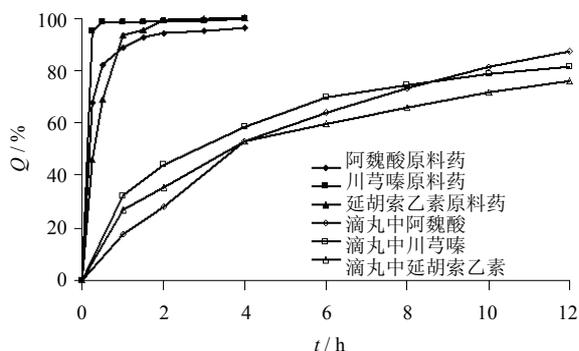


图 2 内异消复方缓释滴丸和原料药的体外释药曲线 (n=3)

Fig. 2 Releasing profiles of Neiyixiao Compound Sustained-release Dropping Pills and crude drugs *in vitro* (n=3)

大, 拟合效果越好^[14]。由表 3 可知, 阿魏酸用一级动力学方程拟合最好, 其次符合 Higuchi 方程; 川芎嗪和延胡索乙素用 Baker-Lonsdale 方程拟合最好, 其次符合 Ritger-Peppas 方程; Hixson-Crowell 方程的拟合效果很差。说明药物的释放机制为扩散, 不存在骨架溶蚀作用。

3 讨论

研究缓释制剂的处方工艺时, 体外释药性能是一个重要的评价指标。目前多是采用个别时间的释放量进行评价, 一个时间点即为一个评价指标。这种评价方法如果取点过多, 可能因指标庞大而无法获得优化结果, 且计算量巨大; 过少, 则不能很好地体现整个释药速率。本研究引入“释放区间”的

表 3 释放曲线的拟合方程

Table 3 Fitting equation of releasing curves

| 模 型 | 药 物 | 拟合方程 | R^2_{adj} | AIC | MSC |
|----------------|-------|--|-------------|--------|-------|
| 一级动力学 | 阿魏酸 | $Q=100 \times (1 - e^{-0.173 t})$ | 0.996 2 | 21.538 | 5.280 |
| | 川芎嗪 | $Q=100 \times (1 - e^{-0.203 t})$ | 0.759 1 | 45.587 | 1.138 |
| | 延胡索乙素 | $Q=100 \times (1 - e^{-0.153 t})$ | 0.788 8 | 44.437 | 1.269 |
| Higuchi | 阿魏酸 | $Q=0.267 \times (t - 0.592)^{1/2}$ | 0.989 2 | 29.495 | 4.143 |
| | 川芎嗪 | $Q=15.486 + 20.283 t^{1/2}$ | 0.965 1 | 32.790 | 2.966 |
| | 延胡索乙素 | $Q=8.773 + 20.090 t^{1/2}$ | 0.981 1 | 28.614 | 3.580 |
| Ritger-Peppas | 阿魏酸 | $Q=21.431 t^{0.582}$ | 0.977 2 | 34.741 | 3.394 |
| | 川芎嗪 | $Q=33.898 t^{0.364}$ | 0.980 3 | 28.775 | 3.539 |
| | 延胡索乙素 | $Q=24.034 t^{0.453}$ | 0.987 7 | 25.264 | 4.008 |
| Hixson-Crowell | 阿魏酸 | $Q=100 \times [1 - (1 - 0.047 t)^3]$ | 0.976 3 | 34.316 | 3.455 |
| | 川芎嗪 | $Q=100 \times [1 - (1 - 0.053 t)^3]$ | 0.555 6 | 49.873 | 0.525 |
| | 延胡索乙素 | $Q=100 \times [1 - (1 - 0.041 t)^3]$ | 0.643 2 | 48.108 | 0.745 |
| Baker-Lonsdale | 阿魏酸 | $1.5 \times [1 - (1 - Q/100)^{2/3}] = 0.016 t$ | 0.918 3 | 42.969 | 2.218 |
| | 川芎嗪 | $1.5 \times [1 - (1 - Q/100)^{2/3}] = 0.019 t$ | 0.986 7 | 25.331 | 4.031 |
| | 延胡索乙素 | $1.5 \times [1 - (1 - Q/100)^{2/3}] = 0.014 t$ | 0.994 2 | 19.716 | 4.858 |

概念, 将整个释药曲线转化成数值, 既能对整个释放曲线进行优化, 又简化了工作量, 简便、快捷、结果可靠。

预试验发现, 内异消复方缓释滴丸的最大难题在于川芎嗪的突释。川芎嗪水溶性好, 原料药完全溶出的时间不足 15 min, 致使以硬脂酸、PEG 6000 和单硬脂酸甘油酯为基质制备的滴丸, 川芎嗪的突释效应特别强, 1 h 释放率高达 60%~90%。前期研究考察了亲水凝胶材料、肠溶性辅料、不溶性辅料等对滴丸中 3 组分释放的影响, 最终确定基质中加入一定的 EC 能较明显地减弱川芎嗪的突释效应,

有望实现 3 组分的同步释药。

在预试验基础上, 本实验对辅料的配比和药载比进行了优化。通常在最佳条件附近影响因素的变化较大, 指标与影响因素之间往往为非线性关系, 故采用 Doehlert 设计, 二次或更高次多项式拟合进行优化。目前, 效应面优化法的模型拟合多是采用二次方程, 少数采用三次方程, 方程级数越高, 拟合方程就越复杂, 故尚未见更高级数的拟合方程。本实验数据先是采用二次方程拟合, 但拟合方程的相关系数 $r < 0.85$, 拟合效果差, 故试用了三次方程拟合。本实验的三次多项式模型的 $P < 0.05$, $r >$

0.95, 模型可信度较高, 用此模型优化所得的处方显示出同步缓释性能, 达到了预期目标, 故未再采用更高级数方程拟合。分别用 3 种成分的释放指标进行工艺参数优化, 可以分别确定各工艺参数对 3 种成分释放的影响, 且 3 种成分分别确定的优化范围有交集, 由此得到了优化参数, 故未再考虑采用此 3 种成分的综合指标进行工艺参数优化。

滴丸具有缓释性, 故体外释放的取样时间点为 1、2、4、6、8、10、12 h。而原料药释放速率较快, 2 h 内几乎都已释放完全。两者释放速率差异太大, 难以按统一时间点取样。为更好地体现原料药的释放速率, 设计按 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4 h 取样。

体外释放的数学模型较多, 不同模型代表不同的机制。Higuchi 方程的释药过程包括溶出介质的渗透, 药物在介质中的溶解和药物通过孔隙或孔径扩散; Hixson-Crowell 方程的释药机制主要是溶蚀, 而 Baker-Lonsdale 模型的释放机制主要是扩散^[15]。就球形载体而言, Ritger-Peppas 方程的时间项指数 $n=0.43$ 时, 释放机制为 Fickian 扩散, $n=0.85$ 时, 释放机制为 Case-II 转运, 介于两者之间时, 为 non-Fickian 扩散^[16]。就内异消复方缓释滴丸而言, Hixson-Crowell 方程的拟合效果较差, 说明不存在骨架溶蚀作用, 这与释药 12 h 后滴丸骨架结构保持完整的现象一致。药物释放主要以扩散为主, PEG 6000 遇水溶解, 形成孔道, 介质渗透进去溶解药物后再扩散出来。由于释放介质先是模拟胃液, 后模拟肠液, 药物在释放介质中的溶解与药物本身的酸碱性关系很大, 故酸性药物阿魏酸和碱性药物川芎嗪、延胡索乙素的拟合模型有一定差异。可见, 除基质外, 药物性质也是影响释药规律的一个重要因素。

参考文献

- [1] Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, *et al.* Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis [J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(3): 909-918.
- [2] Nap A W, Griffioen A W, Dunselman G A J, *et al.* Antiangiogenesis therapy for endometriosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3): 1089-1095.
- [3] 王小翠, 杨洋, 陈刚, 等. 加味佛手散抑制大鼠子宫内膜异位症血管生成及其机制 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(3): 350-354.
- [4] 徐晓玉. 一种治疗子宫内位症的药物组合物 [P]. 中国专利: CN101574349, 2009-11-11.
- [5] 陈立兵, 张继稳, 顾景凯, 等. 中药制剂及给药系统的物质组释放/溶出动力学原理 [J]. *中草药*, 2008, 39(5): 641-644.
- [6] 岳鹏飞, 吴彬, 郑琴, 等. 论中药复方缓控释制剂随方同步/异步释放行为评价模式的创新与商建 [J]. *中草药*, 2010, 41(9): 1413-1417.
- [7] 张继稳, 陈立兵, 顾景凯, 等. 多组分中药化合物组释放同步性评价方法 [J]. *药学报*, 2008, 43(6): 647-651.
- [8] 李丹, 宋洪涛, 初阳, 等. 多元定时释药技术制备复方丹参缓释胶囊的研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(4): 544-548.
- [9] 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]. *药学报*, 2010, 45(4): 505-509.
- [10] 张继芬, 冯彬彬, 陈毫, 等. 阿魏酸壳聚糖缓释微球的工艺优化及释药机理研究 [J]. *中国药学杂志*, 2010, 45(15): 1158-1162.
- [11] Cataldi T R I, Orlando D, Nardiello D, *et al.* A three-factor Doehlert matrix design in optimising the determination of octadecyltrimethylammonium bromide by cation-exchange chromatography with suppressed conductivity detection [J]. *Anal Chim Acta*, 2007, 597(1): 129-136.
- [12] 许伯慧, 柯学, 平其能. 星点设计-效应面法优化氢氯噻嗪盐酸可乐定复方缓释制剂处方 [J]. *中国药科大学学报*, 2008, 39(6): 505-509.
- [13] 张志荣, 张强, 潘卫三. *药剂学* [M]. 北京: 高等教育出版社, 2007.
- [14] Zhang Y, Huo M R, Zhou J P, *et al.* DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles [J]. *AAPS J*, 2010, 12(3): 263-271.
- [15] Lu D R, Abu-Izza K, Mao F. Nonlinear data fitting for controlled release devices: an integrated computer program [J]. *Int J Pharm*, 1996, 129(1/2): 243-251.
- [16] Siepmann J, Peppas N A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 48(2/3): 139-157.