

# 葛根素缓释片释放度的研究

景秋芳, 任福正, 沈永嘉\*

(华东理工大学化学与制药学院, 上海 200237)

**摘要:** 目的 研究以甲壳胺和海藻酸钠为复合骨架制备的葛根素缓释片的释放度。方法 考察了不同测定条件对释放度的影响, 并对释放机制进行探讨。结果 采用篮法与桨法对释放度测定没有影响; 不同转速在释放初期(1~2 h)对药物释放有影响; 不同 pH 值的释放介质对释放速率有显著影响( $P < 0.05$ )。结论 葛根素缓释片释放稳定, 释放以扩散为主, 溶蚀也起一定的作用。

**关键词:** 葛根素; 缓释片; 释放度

中图分类号: R283.6; R286.01

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)11-0991-03

## Study on release of slow-released tablets of puerarin

JING Qiu-fang, REN Fu-zheng, SHEN Yong-jia

(College of Chemistry and Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

**Abstract:** **Object** To study the release mechanism of slow-released tablet of puerarin (PUE) prepared by taking chitosan (CS) and sodium alginate (AL) as primary excipient. **Methods** The effect of the release in different conditions and the release mechanism was observed. **Results** No effect was found on release rate by basket and blade-paddle methods, but the primary release (1-2 h) in different rotation speed showed the effect on drug release and the release rate was dependent on medium pH value ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The slow-released tablet could release stably, and its release bases on diffusion, while erosion also does some work.

**Key words:** puerarin; slow-released tablet; release rate

葛根素(puerarin, PUE)是野葛 *Pueraria lobata*(Willd.) Ohwi 或甘葛 *P. thomsonii* Benth. 的主要有效成分<sup>[1,2]</sup>, 属于异黄酮类, 系白色针状结晶。愈风宁心片(葛根素片)在《中华人民共和国药典》有收载, 疗效确切, 主要用于治疗伴有颈项强痛和头痛、头晕的高血压病人, 心绞痛, 冠心病, 急性心肌梗死, 早期耳蜗性耳聋, 突发性耳聋, 偏头疼, 视网膜动、静脉血管栓塞等病症。健康志愿者静注葛根素 5 mg/kg, 体内过程符合线性动力学, 且为开放二室模型, 其  $T_{1/2\alpha}$ 、 $T_{1/2\beta}$  分别为 10.30, 74.00 min, 半衰期较短, 临床上首次应用约 4 h 后就必须静脉滴注以维持其必要的血药浓度<sup>[3]</sup>。因此将其开发成缓释制剂必将方便临床应用。近年来甲壳胺作为缓控释制剂的新材料研究报道较多, 但其单独应用时处方用量大, 影响缓释效果因素复杂<sup>[4]</sup>。本研究应用甲壳胺和海藻酸钠制备的复合凝胶骨架缓释片, 辅料用量少, 工艺容易控制。

### 1 药品与仪器

葛根素对照品(中国药品生物制品检定所); 葛

根素(山东烟台鲁银药业有限公司); 甲壳胺(自制); 葛根素缓释片自制(批号: 010608); 海藻酸钠(烟台海藻工业总公司); 甲醇(色谱纯); 其他辅料为药用级, 试剂为分析纯。

RC 药物溶出仪(天津医疗器械研究所); 7500 型紫外分光光度计(ECHCOMP); 单冲式压片机(上海第一机械厂); 78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

### 2 方法与结果

2.1 缓释(骨架)片的制备: 将 PUE 与甲壳胺(CS), 海藻酸钠(AL)等各种辅料过 100 目筛后, 充分混合, 用一定浓度乙醇溶液制粒, 于 60 条件下干燥, 整粒, 加润滑剂压片(压力为 5 kg/cm<sup>2</sup>) 即得。

#### 2.2 释放度测定方法的确立

2.2.1 波长选择: 分别用 0.1 mol/L HCl, pH6.8 缓冲液配制一定浓度的 PUE 溶液, 并按处方配制辅料溶液, 过滤, 取续滤液适量, 在 200~400 nm 波长扫描, 结果 PUE 在 250 nm 处有一最大吸收峰, 且辅料无干扰, 因此选择 250 nm 为释放度测定波长。

2.2.2 PUE 在释放介质中的稳定性: 分别用 0.1 mol/L HCl, pH6.8 缓冲液配制 PUE 溶液, 于 37 恒温水浴中, 不同时间取样, 测定吸光度的变化。结果表明 PUE 在 0.1 mol/L HCl 和 pH6.8 缓冲液中, 经 37 恒温 16h, 吸光度几乎无变化, 溶液相对稳定, 表明二者均可作为释放介质。

2.2.3 线性关系试验: 精密称取干燥至恒重的 PUE 对照品约 25 mg, 置 50 mL 量瓶中, 分别用 0.1 mol/L HCl 和 pH6.8 缓冲液水浴溶解, 放冷至室温, 定容, 摇匀。精密移取 0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 mL 于 25 mL 量瓶中, 用相应溶剂稀释至刻度, 摇匀, 依照分光光度法在 250 nm 处测定吸光度。结果表明, PUE 在 2.00 ~ 16.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时, 吸光度(A)与浓度(C)线性关系良好, 在 0.1 mol/L HCl 与 pH6.8 缓冲液中, 回归方程及相关系数分别为:

$$A = -0.0151 + 0.0764C, r = 0.9999$$

$$A = -0.0046 + 0.0749C, r = 0.9998$$

2.2.4 回收率试验: 精密称取 PUE 原料药共 6 份, 分别置 50 mL 容量瓶中, 按处方比例加入各种辅料, 分别用 0.1 mol/L HCl 和 pH6.8 缓冲液水浴溶解, 冷却, 定容, 滤过, 取续滤液 1 mL 置 25 mL 量瓶中, 用相应溶剂稀释至刻度, 摇匀。在 250 nm 波长处测定 A, 计算回收率。在 0.1 mol/L HCl 中回收率平均值为 98.8%, RSD 为 0.67%; 在 pH6.8 缓冲液中, 回收率平均值为 98.2%, RSD 为 0.65%。

2.3 缓释片释放度影响因素的研究: 口服缓释固体制剂(solid oral extended-release preparations, 简称 SOEP)的体外释放度试验为了预测其在体内的释放情况, 一般是模仿 SOEP 在胃肠内转运状态制定的。SOEP 在胃中的停留时间可视为 2 h, 在小肠的停留时间约为 4 h, 在结肠停留时间约为 1.5 ~ 6 h, 服用 SOEP 后, 在胃肠道的吸收时间一般为 9 ~ 12 h, 这一停留时间受到许多因素的影响。为了更好地模拟 SOEP 在胃肠道中的实际释药过程, 本研究考察了不同释放度测定法、搅拌速度和释放介质 pH 值对 PUE 缓释片释放度的影响。

2.3.1 释放介质的 pH 值对释放度的影响: 胃肠道的 pH 值变化很大, 缓释片辅料 CS, AL 的溶胀以及 CS-AL 复合物骨架的形成均受 pH 值影响。PUE 结构中有两个酚羟基, 经研究表明, 在 pH 1.0 ~ 7.0 PUE 溶解度与 pH 值无关。为了考察 pH 值对 PUE 释放度的影响, 实验选用不同 pH 值的 4 种释放介质, 包括 0.1 mol/L HCl、水、pH6.8 缓冲液以及先

用 0.1 mol/L HCl 2 h 后换液为 pH6.8 缓冲液, 测定 PUE 的释放度, 结果见表 1。

表 1 在不同 pH 介质中缓释片的释放结果 (%)

| 溶 剂                  | 1 h  | 2 h  | 4 h   | 6 h   | 8 h   | 12 h  |
|----------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| 水                    | 50.9 | 86.3 | 98.9  | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 0.1 mol/L HCl        | 16.9 | 28.2 | 42.8  | 49.2  | 57.8  | 62.1  |
| pH6.8 缓冲液            | 62.0 | 97.2 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| H <sup>+</sup> pH6.8 | 16.9 | 28.2 | 63.6  | 75.5  | 86.4  | 97.0  |

H<sup>+</sup> pH6.8: 0.1 mol/L HCl, 2 h 后换为 pH6.8 缓冲液

由表 1 可以看出, PUE 缓释片在 0.1 mol/L HCl 介质中, 释放缓慢, 这时仅以扩散为主, 随着不溶性外层骨架的增厚, 水分难以向内层渗透, 6 h 仅释放 49% 左右; 缓释片在介质为水或 pH6.8 缓冲液中释放, 几乎没有缓释作用, 在研究中发现当 pH 值大于 4.9 时, AL 开始溶解, CS 不溶胀, 反而起到崩解作用。PUE 缓释片在先用 0.1 mol/L HCl 2 h 后换为 pH6.8 缓冲液介质中, 缓释作用明显, 这是因为在 0.1 mol/L HCl 中, 外层 AL, CS 均逐渐吸水以凝胶形式存在, 极少量发生聚合反应, 药物释放主要以片子外层扩散方式进行, 2 h 后, 在改换释放介质的 pH 值条件后, 由于凝胶内部 pH 值逐渐过渡为 3.5 ~ 4.5, 复合物的形成量逐渐增多。随着未反应的 AL 的逐渐溶蚀, 内部药物在复合物的阻滞下缓慢释出。因此, 选用 pH 值变化的释放介质, 能更好地模拟药物在体内的释药过程。

2.3.2 篮法和桨法测定对药物释放度的影响: 《中华人民共和国药典》规定的释放度测定法有转篮法和桨法。实验分别采用以上两种方法测定了同一批制剂在相同转速下(100 r/min)的释放度, 结果没有明显差异。在实验过程中发现, 缓释片在换液前, 均紧贴于杯底或篮底, 药物的释放仅限于表层扩散。篮法中, 缓释片虽然多了一个与介质的接触面, 但由于片子周围的介质对流比桨法慢, 浓度梯度相对较小, 扩散速率小; 换液后, 药物呈悬浮状态, 均位于转轴的附近, 释药以部分骨架的溶蚀为主。因此, 篮法和桨法的释放度差异小。但考虑到本实验中溶出介质 pH 值对缓释基质的形成与缓释作用过程有较大影响, 为转换介质的操作方便起见, 采用篮法测定 PUE 的释放度。

2.3.3 不同转速对释放度的影响: 为了考察篮法不同转速对释放度的影响, 将同一批制剂分别用 3 种转速(50, 100, 130 r/min)测定释放度, 结果见表 2。

由表 2 可以看出, 换液前, 转速对释放度的影响明显; 换液后, 释放度受转速影响小。这可能是由于在换液前后, 缓释片的释放机制差异所致。释药结束

后, 残余物均为有一定致密程度的凹形物, 悬浮在介质中, 残余物有微小裂纹。

表 2 不同转速下缓释片的释放结果 (%)

| 转速(r/min) | 1 h  | 2 h  | 4 h  | 6 h  | 8 h  | 12 h |
|-----------|------|------|------|------|------|------|
| 50        | 8.3  | 19.1 | 48.0 | 70.6 | 83.2 | 97.7 |
| 100       | 15.2 | 25.6 | 57.1 | 74.9 | 86.7 | 99.3 |
| 130       | 22.1 | 33.4 | 59.3 | 76.5 | 88.6 | 99.5 |

2.4 缓释片的释药机制探讨: 依据以上研究结果, 确定缓释片的释放度测定方法。采用转篮法, 转速为 100 r/min, 温度为 (37 ± 0.5) °C, 900 mL 释放介质, 前 2 h 以 0.1 mol/L HCl 为释放介质, 2 h 后换用 pH6.8 的缓冲液。分别于 1, 2, 4, 6, 8, 12 h 取样, 在波长 250 nm 处测 A, 每次取样后, 立即补加相同温度、相同体积的释放介质。依照标准曲线计算累积释放量。为考察缓释片的释药机制, 将制备的 3 批缓释片的释放度按不同的方程拟合, 结果见表 3。

表 3 不同的方程释放数据的拟合结果

| 批号 | 模式         | 方程                            | r     | SSR   |
|----|------------|-------------------------------|-------|-------|
| 1  | Zero order | $P = 14.56 + 7.90t$           | 0.967 | 503.1 |
|    | Higuchi    | $P = -22.18 + 36.57t^{1/2}$   | 0.993 | 92.1  |
|    | 1st order  | $\ln(100 - P) = 5.11 - 0.35t$ | 0.973 | 121.2 |
| 2  | Peppas     | $\ln P = 2.67 + 0.84\ln t$    | 0.989 | 424.2 |
|    | Zero order | $P = 16.30 + 7.99t$           | 0.965 | 361.6 |
|    | Higuchi    | $P = -20.93 + 37.02t^{1/2}$   | 0.992 | 112.9 |
| 3  | 1st order  | $\ln(100 - P) = 4.95 - 0.33t$ | 0.983 | 373.2 |
|    | Peppas     | $\ln P = 2.77 + 0.80\ln t$    | 0.990 | 402.8 |
|    | Zero order | $P = 13.22 + 7.81t$           | 0.965 | 361.6 |
|    | Higuchi    | $P = -23.21 + 36.21t^{1/2}$   | 0.992 | 107.5 |
|    | 1st order  | $\ln(100 - P) = 4.89 - 0.27t$ | 0.996 | 145.0 |
|    | Peppas     | $\ln P = 2.57 + 0.87\ln t$    | 0.988 | 499.6 |

由表 3 可以看出, 以 Higuchi 方程拟合相关性较高, 残差平方和(SSR)相对较小, 表明缓释片的释放机制以扩散为主。经 Peppas 方程拟合, n 值在 0.75 ~ 0.9, 表明释放时, 扩散与溶蚀均起一定作用。

用扩散-松弛-溶蚀非线性方程(DRE)对 3 批缓释片的释放数据拟合, SSR 明显变小:

$$P = -18.04t^{1/2} + 30.44t - 2.23t^2 + 0.068t^3 \text{ (SSR} = 13.2)$$

$$P = -12.41t^{1/2} + 26.35t - 1.72t^2 + 0.043t^3 \text{ (SSR} = 8.65)$$

$$P = -22.99t^{1/2} + 26.35t - 2.53t^2 + 0.079t^3 \text{ (SSR} = 15.1)$$

为了比较 Higuchi 方程和 DRE 方程的拟合程度, 采用残数分析法来区分两种方程拟合的接近程度。3 批制剂释放数据的残差分析结果见表 4。

由表 4 可以看出, 与 DRE 方程拟合相比,

表 4 Higuchi 和 DRE 模式的残差分析结果

| 模式      | 1 h  | 2 h | 4 h  | 6 h  | 8 h  | 12 h |
|---------|------|-----|------|------|------|------|
| DRE     | -1.2 | 0.7 | 2.3  | 1.1  | -1.3 | 1.0  |
| Higuchi | 1.9  | 3.3 | -2.1 | -5.8 | -5.3 | 7.1  |

Higuchi 方程拟合残差较大, 并表现出系统偏差。释放初期, Higuchi 方程拟合良好; 中期预测过低; 后期预测过高。DRE 方程在整个释放过程中拟合较好, 由于其考虑到各种机制的存在, 包括扩散、松弛和溶蚀现象的影响因素。

### 3 讨论

以甲壳胺和海藻酸钠为复合骨架, 制备的葛根素缓释片, 释放度测定采用篮法与桨法没有明显差异; 不同转速在释放初期(1 ~ 2 h)对药物释放有影响; 不同 pH 值的释放介质对释放速率有明显影响。通过对 3 批样品释放度的测定, 对释放机制的考察结果表明释放初期(在 0.1 mol/L HCl 中), 药物释放速度主要依赖于片子表面接触介质的量以及片子周围介质的浓度梯度, 呈现出以单纯的扩散为主的释放机制; 释放中期(2 ~ 8 h), 随着 pH 值的增大, 复合物形成量增加及沉化, AL 中未反应部分开始溶蚀, 内层药物随之由骨架结构疏松的部位缓缓释出, 其释放机制以溶蚀为主, 兼有扩散, 因而表现为 Higuchi 方程拟合偏低; 释放后期(8 ~ 12 h), 随骨架的部分溶蚀及药物的较多释放, 骨架变得松弛, 释放介质进入片子内核的阻力变小, 但由于片子内外药物的浓度差也变小, 扩散速率随之下降, 因而表现为 Higuchi 方程拟合偏高。

复合骨架缓释片的释放以扩散为主, 溶蚀也起一定的作用。这也与试验中观察到的现象相符合, 即使释放后期仍有一体积较小且有一定致密程度的凹形物, 起到了控制药物扩散的作用。

#### 参考文献:

- [1] 方起程, 林茂, 孙庆民. 葛根黄酮的研究[J]. 中华医学杂志, 1974, 54: 271-274.
- [2] 李小鹰, 王培仁, 邵道华. 葛根对急性心肌梗塞患者梗塞范围的影响[J]. 中华心血管杂志, 1985, 13(3): 175-178.
- [3] 金昔陆, 程桂芳, 朱秀媛. 葛根素在健康志愿者的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 1991, 7(2): 115-118.
- [4] Nigalaye G A, Adusumilli P. Investigation of prolonged drug release from matrix formulations of chitosan[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1990, 16: 449-467.

保护生态环境 造福子孙后代