

看出,金银花中还有其他成分亦有显著的抗炎活性,有待进一步研究。

References:

- [1] Shi Y, Shi R B, Lu Y B. Recent development of resource, chemical components, and pharmacology of *Flos Lonicerae* in our country [J]. *Chin Pharm J* (中国药杂志), 1999, 34 (11): 724.
- [2] Ning L L, Bi K S, Wang R, et al. Methodological study on

the material basis for the efficacy of the traditional Chinese medicine Wuzhuyu Decoction [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2000, 35 (2): 131.

- [3] Liu Y E, Wu M H, Wu Y T, et al. Study on fingerprint of honeysuckle by high performance liquid chromatography [J]. *Pharm J Chin PLA* (解放军药学报), 2003, 19 (3): 162.
- [4] Yang H J, Li F M. Pattern recognition of several species of *Flos Lonicerae* [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2003, 20 (1): 19.

石菖蒲双层片的研制

林 青¹, 周莉玲¹, 刘燕华¹, 唐洪梅²

(1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院 药剂科, 广东 广州 510405)

摘要:目的 制备石菖蒲双层片。方法 以缓释层的释放性能为指标, 采用拟水平均匀设计优选石菖蒲双层片缓释层的处方, 以超滤法浓缩石菖蒲水煎液制备速释层, 体外释放度试验研究了缓释层的释药机制及影响因素。结果 所制双层片缓释层的体外释放符合零级动力学过程, 速释层能在 10 min 内崩解。结论 石菖蒲双层片缓释层体外释放证明有明显的缓释作用, 速释层崩解迅速, 双层片处方设计合理, 工艺简单、可靠。

关键词:石菖蒲; 石菖蒲双层片; 释放度

中图分类号: R283.3; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)10-1493-04

Preparation of Shichangpu Double Layer Tablets

LIN Qing¹, ZHOU Li-ling¹, LIU Yan-hua¹, TANG Hong-mei²

(1. College of Pharmacy, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Abstract: **Objective** To prepare Shichangpu Double Layer Tablets. **Methods** The release of the sustained-release layer (SRL) was used as the response parameters and uniform design with alterable levels was used to optimize the recipe of SRL of Shichangpu Double Layer Tablets. Fast-release layer (FRL) was made from water extraction by ultra-filtration. **Results** The dissolution kinetics of SRL could follow zero-order equation and FRL showed good prosperities for fast release in 10 min. **Conclusion** The *in vitro* release of SRL of Shichangpu Double Layer Tablets testifies the significant sustained release action and FRL disintegrates rapidly. The preparation technology of Shichangpu Double Layer Tablet is reliable and simple.

Key words: *Acorus tatarinowii* Sellott; Shichangpu Double Layer Tablets; release rate

临床常用醒脑开窍中药石菖蒲入药历史悠久, 因其具有显著的脑保护作用, 有望开发成治疗脑血管系统疾病的新药。研究发现石菖蒲挥发油与临床所用的水煎液部位(即汤剂)均是镇静、催眠、抗惊厥的有效部位^[1]。由于石菖蒲挥发油小剂量即有显著的生理活性, 主成分细辛醚类在体内吸收和代谢迅速^[2,3], 临床使用需多次给药, 血药浓度起伏范围很大, 可能产生不良反应甚至中毒。制备成缓释制剂是克服此缺点的有效手段。为了既沿用传统汤剂的优

势又具有新型制剂的确切释放效果, 提高用药安全, 减少服药次数, 本实验将石菖蒲挥发油与水煎液部位同步应用, 开发为双层片(double layer tablets, DLT), 其中石菖蒲挥发油部位为缓释层(sustained-release layer, SRL), 水煎液部位为速释层(fast-release layer, FRL)。

1 材料与仪器

石菖蒲挥发油-β-CD 包合物(自制, 包合及未包合挥发油总质量分数为 20%, 含水量为 9.77%, 其

收稿日期: 2005-12-24

作者简介: 林 青(1973—), 女, 福建仙游人, 制药工程师, 博士, 2003 年毕业于广州中医药大学, 主要从事中药药剂及质量标准研究, 现承担 3 项广东省、广州市科技攻关项目, 2002 年参与课题获科技进步三等奖。

Tel: (020) 87200925 E-mail: linqinglore@sohu.com

中 β -细辛醚占挥发油 69.32%);石菖蒲水煎液。

HPMC K4M、K15M、K100M (优级纯,上海卡乐康包衣技术有限公司);甲醇(色谱纯,Fisher);超纯水。 β -细辛醚对照品由成都中医药大学提供,质量分数>99%;乳糖、磷酸钙、无水乙醇、琥珀酸均为分析纯。

SORVALL RC5C Plus 高速冷冻离心机(德国 Kendro 实验仪器公司);毛细管滤膜分析器(德国 Homburg 公司,截留相对分子质量为 30 000);RE-52A 旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂);T-A 单冲压机(山东医疗器械厂);ZRS-4 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);DIONEX Summit P680 高效液相色谱仪,包括 PDA-100 二级管阵列检测器,ASI-100 自动进样器;Aquapro 超纯水机(重庆颐洋企业发展有限公司)。

2 实验方法

2.1 影响缓释层释放的各因素的优选

2.1.1 不同比例的 HPMC 对缓释层释放的影响:测定各缓释层片释放 12 h 时片的直径,选择接近释放完全的 HPMC 比例为考察范围。不同黏度的 HPMC 在制备缓释层的使用量均应在 35%以下,超过 40%的使用量的缓释层片在 12 h 内均不能完全释放。见表 1。

表 1 不同比例 HPMC 缓释层释放 12 h 的直径 ($n=3$)

Table 1 Diameter of SRL in 12 h releasing at various proportions of HPMC ($n=3$)

HPMC 比例 /%	直径/mm		
	HPMC K4M	HPMC K15M	HPMC K100M
20	0	0	2
40	2	2	4
60	6	9	8

2.1.2 使用 5%不同种类的填充剂对缓释层释放的影响:测定各缓释层片释放 12 h 时片的直径,选择接近释放完全的填充剂为考察种类。乳糖、磷酸钙可调整缓释层释放性能,有促进释放的作用。而使用微晶纤维素的缓释层在 12 h 内均不能完全释放。因此,选择乳糖和磷酸钙作为待考察的填充剂。见表 2。

表 2 不同填充剂的缓释层释放 12 h 的直径 ($n=3$)

Table 2 Diameter of SRL in 12 h releasing with various stuffings ($n=3$)

填充剂 种类	直径/mm		
	HPMC K4M	HPMC K15M	HPMC K100M
乳糖	0	0	3
磷酸钙	0	1	2
微晶纤维素	2	4	4

2.2 挥发油缓释层(SRL)的处方设计:缓释层由石

菖蒲挥发油- β -CD 包合物加 HPMC 和其他赋形剂制备。经预试验,确定待考察因素为 HPMC 比例、HPMC 黏度、填充剂种类,采用 $U_6(6^3)$ 混合水平均匀设计表,以累积释放率考察各因素不同水平下片剂的体外释放。见表 3。

表 3 挥发油缓释层的 $U_6(6^3)$ 均匀设计

Table 3 $U_6(6^3)$ Uniform design of SRL of volatile oil

编号	HPMC 比例/%	HPMC 黏度	填充剂
1	1 (10)	2 (K15M)	1 (乳糖)
2	2 (15)	3 (K100M)	2 (磷酸钙)
3	3 (20)	1 (K4M)	2 (磷酸钙)
4	4 (25)	3 (K100M)	1 (乳糖)
5	5 (30)	1 (K4M)	1 (乳糖)
6	6 (35)	2 (K15M)	2 (磷酸钙)

2.3 指标成分的测定

2.3.1 琥珀酸的 HPLC 法:采用高效液相色谱法测定。Hypersil ODS 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m),流动相:甲醇-水(磷酸调 pH 2.8) (60:40),体积流量:1.0 mL/min,检测波长:218 nm,柱温:20 $^{\circ}$ C,进样 10 μ L。

2.3.2 β -细辛醚的 HPLC 法测定:采用高效液相色谱法测定。Hypersil ODS 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m),流动相:甲醇-水(60:40),体积流量:1.2 mL/min,检测波长:254 nm,柱温:20 $^{\circ}$ C,进样 20 μ L。

2.4 SRL 体外释放的测定:按《中国药典》2005 年版附录释放度测定转篮法进行。释药介质为新鲜蒸馏水,转速为 100 r/min。分别于规定时间取 5 mL,以 0.45 μ m 微孔滤膜滤过,取续滤液,测定 β -细辛醚,并补充同温同体积的新鲜介质。

3 结果

3.1 均匀设计优选 SRL 处方及验证结果

3.1.1 均匀设计 SRL 各处方释放性能:见表 4。

表 4 $U_6(6^3)$ 均匀设计缓释层释放度试验 ($n=3$)

Table 4 $U_6(6^3)$ Uniform design of SRL release rate ($n=3$)

取样时 间/h	累积释放率/%					
	1	2	3	4	5	6
1	27.35	15.76	18.51	16.37	19.00	18.67
2	45.14	19.29	23.60	19.82	25.49	22.37
3	61.71	22.40	29.30	22.96	33.01	25.78
4	76.97	26.52	36.49	26.35	42.40	29.94
5	87.71	31.24	41.86	30.47	52.58	35.56
6	93.96	37.75	54.46	37.39	65.50	42.78
8	98.05	49.26	69.22	49.95	84.19	52.17
12	100	67.42	90.21	65.53	100	70.41

3.1.2 均匀设计 SRL 处方的优化计算:处方优化时先确立一个理想的目标处方,假设它的体外释放

符合零级释放。选择理想的 t_{50} 、 t_{80} 模型,若令 10 h 药物释放 $\geq 85\%$ 为理想模型^[4],理想 t_{50} 为 5.88 h, t_{80} 为 9.41 h。以 6 处方累积释放率 F 对时间 t 回归拟合的最优方程分别计算 t_{50} 、 t_{80} 。各处方 t_{50} 、 t_{80} 与理想 t_{50}' 、 t_{80}' 之差的绝对值越小认为缓释效果越接近理想状态。对各处方与理想 t_{50}' 、 t_{80}' 之差的绝对值加权后取得综合检测指标值(Integration Index, II), t_{50} 加权系数 0.3, t_{80} 加权系数 0.7。计算公式为 $II = 0.3 |t_{50} - t_{50}'| + 0.7 |t_{80} - t_{80}'|$

SRL 的综合指标计算结果见表 5。

表 5 缓释层的综合指标

Table 5 Comprehensive index of SRL

编号	t_{50}	t_{80}	与理想模型之差的绝对值		II
			t_{50}'	t_{80}'	
1	1.95	4.85	3.93	4.56	4.371
2	8.48	14.66	2.6	5.25	4.455
3	5.79	10.17	0.09	0.76	0.559
4	8.63	15.06	2.75	5.65	4.780
5	4.78	8.56	1.1	0.85	0.925
6	7.76	13.94	1.88	4.53	3.735

令综合检测指标值为 Y , 对实验中各影响因素 (X_1 : HPMC 比例, X_2 : HPMC 黏度, X_3 : 填充剂) 进行多元回归, 得 Y 与各因素间的回归方程: $Y = 1.9378 X_1 - 0.7380 X_2$, 选入和剔除阈值均为 5, $F_{(1,4)} = 21.1806$, $P < 0.05$, 方程显著。 X_2 为影响显著因素。复相关系数 $R = 0.9171$ 。由于 Y 越小越接近零级释放的理想状态, 因此 $X_2 = 1$, 即处方应选用 HPMC K4M。由于 HPMC 用量及填充剂种类非影响显著因素, 根据实际实验验证, HPMC 用量在 30% 附近, 选用乳糖或磷酸钙均可制得释放性能良好的缓释层。

3.2 双层片的制备: 将多功能中药提取器提取挥发油剩余的水煎液(相当于原药材 0.5 g/mL), 经高速离心机离心(6 000 r/min), 上清液超滤, 滤液浓缩为浸膏, 加入 30% 淀粉、9% 磷酸钙, 20 目制粒, 60 °C, 1 h 烘干, 14 目整粒, 加入 1% 硬脂酸镁混匀, 为水煎液速释层(FRL)颗粒, 备用。石菖蒲药材中琥珀酸质量分数 31.742 5 mg/g ($n=3$)。提取的去油水煎液(相当于原药材 0.5 g/mL)中琥珀酸质量浓度为 14.296 8 mg/mL。琥珀酸转移率为 90%。制为 FRL 颗粒后, 每克颗粒相当于原药材 15 g, 含琥珀酸 256.330 5 mg/g, 琥珀酸转移率为 53.84%。

以含体积分数为 20% 挥发油的石菖蒲油- β -CD 包合物投料, 包合物占 66.7%, HPMC K4M 及其他辅料占 33.3%。以 90% 乙醇为黏和剂, 20 目制粒, 14 目整粒, 室温快速风干燥, 为挥发油缓释层

(SRL) 颗粒, 备用。

双层片由挥发油缓释层和水煎液速释层构成。将缓释层颗粒 0.3 g 和速释层颗粒 0.2 g 分别压制成较低硬度的片层, 然后将两层压制成双层片。压片力为 9 kN, 冲模直径 9 mm。以浸膏收率计算, 每片双层片相当于原药材 3 g。

3.3 缓释双层片的释放情况: 速释层能在 10 min 内崩解, 缓释层的体外释放符合零级动力学过程。以石菖蒲挥发油、 β -CD、磷酸钙、淀粉、硬脂酸镁适量, 依法制备成常释片(conventional tablet, CT)。比较 CT、SRL 和 DLT 体外释放行为的差别, 见图 1。

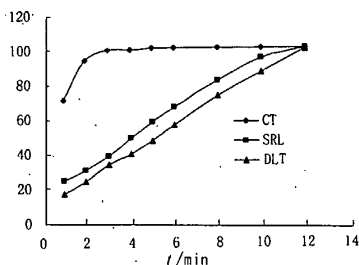


图 1 CT、SRL 和 DLT 的体外释放曲线

Fig. 1 In vitro release curve of conventional tablets (CT), sustained-release layer (SRL), and double layer tablets (DLT)

4 讨论

4.1 关于 SRL 的综合指标: 缓释制剂的体外释放结果表现为一个综合指标, 一般经量化后易于进行处方优选。对于体外释放度量指标, 目前并没有确定的衡量和计算方法, 也未进行系统比较, 仍以经验和习惯使用为主, 是一个不断实践探讨的领域。有使用适度指针^[4]、 t_{80} ^[5]、偏离度(Dev)^[6]等。在本实验中, 这些并不影响对优选趋势的预测。综合指标选择的关键在于理想释放模型的确立。理想模式是对一般不存在突释的制剂的一种经验理想模式。

值得注意的是, 以不同方法得到的体外释放度量指标不同, 出现的优化计算结果可能不一致。

4.2 关于骨架材料与体外释放的关系: 缓释层考察了以 HPMC K4M (4 000 cPa·s)、K15M (15 000 cPa·s)、K100M (100 000 cPa·s) 为骨架材料制备的片剂的体外释放情况。以 HPMC K15M、HPMC K100 为骨架材料的缓释层表面很快水化膨胀, 阻止水分向片层内部渗透, 释药速率均慢于以 HPMC K4M 为骨架材料的片剂。由于 HPMC 的使用量与释药速率成反比, 增加 HPMC K4M 的使用量也可以减缓药物的释放。应用均匀设计可将各种赋形剂、使用量及最好的搭配进行优选。

从拟合的 6 个处方方程发现, HPMC 的用量为 10% (占全片重 3.33%) 药物释放符合一级动力学模型, 大于等于 15% (占全片重 5%) 则符合零级动力学模型释放。认为 HPMC 的用量在 3.33%~5% 药物的释放速率和特征有一个突变。有文献报道其他 HPMC 水凝胶骨架片, 如布洛芬 HPMC 水凝胶骨架片也存在此现象^[7]。因此在选择考察范围时应注意突变点的情况。

4.3 关于制备工艺: 考虑到挥发油稳定以及分布均匀的要求, 处方以挥发油- β -CD 包合物投料, 但造成混合粉末黏度大, 流动性差, 因此采用湿法制颗粒, 选择适当的润湿剂可以很好解决流动性和黏冲问题, 得到理想的压片颗粒。将 SRL 与 FRL 压制双层片后, 与 SRL 相比, 双层片累积释放率在释放初期有所降低, 释放后期逐渐与单独 SRL 的释放一致。这种现象是由于释放初期 FRL 的存在, 减少了 SRL 与介质接触的面积, 导致释放率在释放初期降低较明显。

References

- [1] Sun W J, Sheng J F. *Brachylogy Handbook of Nature Active Constituents* (天然活性成分简明手册) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 1998.
- [2] Yang Z H, Wu C, Song C J. Pharmacokinetics of α -asarone in health volunteers. [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1993, 13 (1): 7.
- [3] Dong F Y. *Novel and Applied Dosage Form and Technology of Modern Chinese Materia Medica* (现代实用中药新剂型新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001.
- [4] Zhao Y, Jiang X H, Zhou T J, et al. Application of uniform design method to the preparation of sustained release tablet of water soluble drug [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药科学杂志), 2000, 15 (5): 352.
- [5] Fu G Y, Li S M, Wang Q F, et al. Preparation of hydrophilic gel matrices sustained-release tablets of Benproperine phosphate [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2000, 17 (5): 321-323.
- [6] Ping Q N. *Modern Pharmaceutics* (现代药剂学) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 1998.
- [7] Lu B, Xu G J, Zhang R H. Study on deviation as an index for formulation optimization of sustained or controlled release dosage forms [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1999, 30 (8): 348-352.

何首乌的提取工艺研究

赵声兰, 赵荣华*, 解凤江, 尉红梅

(云南中医学院中药学院, 云南 昆明 650200)

摘要:目的 研究不同提取工艺对何首乌浸膏中二苯乙烯苷和总糖的影响, 优选制备何首乌浸膏的提取工艺。方法 以蒸制何首乌为原料, 何首乌中二苯乙烯苷和总糖的提取量为指标, 采用旋转响应面实验设计对何首乌浸膏制备过程中的水提取工艺进行研究。结果 最佳的提取工艺为何首乌饮片与水比例 1:10.5, 每次加热提取 1.5 h, 提取 3 次, 此条件下何首乌中二苯乙烯苷提取量达 2.70%, 总糖提取量达 6.23%。结论 该方法适用于何首乌的提取。

关键词:何首乌; 旋转试验设计; 二苯乙烯苷

中图分类号:R284.2; R286.02

文献标识码:B

文章编号:0253-2670(2006)10-1496-04

Optimization of extracting technology of *Polygonum multiflorum*

ZHAO Sheng-lan, ZHAO Rong-hua, XIE Feng-jiang, WEI Hong-mei

(College of Chinese Materia Medica, Yunnan College of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650200, China)

Key words: *Polygonum multiflorum* Thunb.; rotatory response surface design; stibene glucoside

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根, 具有养血滋阴、补肝肾、乌须发、强筋骨等功效^[1]。何首乌含有二苯乙烯苷类、蒽醌类、磷脂类、糖类、多种氨基酸、多种维生

素及微量元素, 具有降血脂、抗衰老、增强免疫功能等作用^[2]。二苯乙烯苷类是何首乌降血脂的主要有效成分。《中国药典》2005 年版一部规定何首乌药材中二苯乙烯苷不得少于 1.0%。研究表明何首乌炮

收稿日期: 2005-12-27

基金项目: 云南省中药现代化科技产业专项基金资助项目 (2002ZY-11)

作者简介: 赵声兰 (1962—), 女, 云南人, 副教授, 硕士, 主要从事食品及生物资源开发的教学和科研工作, 在国内外学术期刊发表相关论文 60 余篇。 Tel: (0871) 6788307 E-mail: zhaoshenglan@163.com

* 通讯作者 赵荣华