

• 制剂与质量 •

左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的
体外释放规律和机制研究

刘陶世, 赵新慧, 狄留庆, 蔡宝昌, 黄耀洲

(南京中医药大学, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 探讨左金胃漂浮缓释片体外多成分释放的规律和机制。方法 采用转篮法以人工胃液为介质, 以 HPLC 法测定左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱在 8 h 内的体外累积释放率, 通过相似因子比较法、Higuchi 方程、零级、一级释放方程等释放模型拟合法以及 Peppas 方程研究左金胃漂浮缓释片多成分释放的规律。结果 左金胃漂浮缓释片中 4 种生物碱的平均释放曲线相互之间的相似因子均大于 80%, 均以 Higuchi 释放模型为最佳拟合模型, 释放机制均为扩散协同骨架溶蚀作用。结论 左金胃漂浮缓释片中生物碱类成分的释放具有均衡缓释性。

关键词:左金丸; 胃漂浮缓释片; 小檗碱; 巴马汀; 吴茱萸碱; 吴茱萸次碱; 释放度

中图分类号:R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)08-1154-04

Releasing properties and mechanism *in vitro* of berberine, palmatine, evodiamine,
and rutaecarpine from gastric floating sustained-release tablet
containing Zuojin Pellet extraction

LIU Tao-shi, ZHAO Xin-hui, DI Liu-qing, CAI Bao-chang, HUANG Yao-zhou

(Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract; Objective To study the releasing properties and mechanism *in vitro* of the active ingredients of the gastric floating sustained-release tablet containing Zuojin Pellet extraction (ZJ-GFST). **Methods** The release rates of berberine, palmatine, evodiamine, and rutaecarpine from ZJ-GFST *in vitro* within 8 h were measured by using rotating basket method in *Chinese Pharmacopeia*. The cumulative curve of drug release data was fitted to zero order, first-order and Higuchi equation to ascertain the kinetic modeling of drug release. Release mechanism was ascertained using Peppas equation. **Results** The similar factors of the cumulative release curve of all the four ingredients mutually compared were more than 80%, indicating that the release of the four ingredients were similar. The cumulative release rate of all the four ingredients fitted Higuchi equation. The value of slopes of Peppas models of all the four ingredients were more than 0.45, indicating that drug released by concurrent action of diffusion and matrix erode (non-fickian diffusion). **Conclusion** The releasing properties *in vitro* of the active ingredients of ZJ-GFST is consistent.

Key words: Zuojin Pellet; gastric floating sustained-release tablet; berberine; palmatine; evodiamine; rutaecarpine; release rate

左金丸出自《丹溪心法》,由君药黄连和佐药吴茱萸按 6:1 比例组成,被各版本《中国药典》收载,具有泻火疏肝、和胃止痛的功效,临床常用于治疗急性慢性胃炎和消化性溃疡等疾病,疗效显著。左金丸有抗溃疡、保护胃黏膜、抑制胃酸分泌、影响胃肠运动

和杀灭幽门螺旋杆菌等作用,其主要有效部位为总碱(黄连生物碱和吴茱萸生物碱)^[1,2]。将左金丸中总碱制成胃漂浮缓释片可延长总碱在胃内的停留时间,从而提高其杀灭幽门螺旋杆菌和抗胃溃疡的疗效。本实验探讨了左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴

收稿日期:2007-11-01

基金项目:南京中医药大学科技创新风险基金资助项目(CX200602)

作者简介:刘陶世(1971—),男,湖南邵阳人,助理研究员、博士,1992年毕业于湖南中医学院中药系,工作于湖南中医学院第三附属医院药剂科,1998和2006年分别获得南京中医药大学硕士和博士学位,至今在南京中医药大学中医药研究院制剂室从事科研教学工作,主持厅级以上纵向课题4项,参加省部级以上课题10余项,发表论文30余篇,第一主编学术专著2本,申请专利4项。研究方向为中药新剂型、重大疑难疾病的新药研制、医药膜科学(生物膜仿生和膜分离技术等)。
Tel:(025)86798188 E-mail:tsliur4111@sina.com

马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱代表性生物碱的体外释放规律和释放机制。

1 实验材料

Waters 高效液相色谱仪(Waters 515 泵, Waters 2487 紫外-可见检测器, Rheodyne 进样器, 中国科学院大连化学物理研究所 WDL-95 色谱工作站); RC610 型智能药物溶出仪(天津医疗器械研究所), MJ-500 电子天平(精度 1 mg, 日本 Chyo 公司), Libror AEL 电子天平(精度 0.01 mg, 瑞典 Shimadzu 公司)。

左金胃漂浮缓释片(自制, 批号为 20050422、20050423、20050424)。乙腈(高效液相色谱纯, 美国默克公司生产); 甲醇(高效液相色谱纯, 江苏淮安市恒天工贸有限公司); 磷酸(AR)、磷酸二氢钾(AR)、水为重蒸馏水。其余试剂均为分析纯。盐酸小檗碱(批号 10713-200208, 定量测定用)、盐酸巴马汀(批号 732-9002, 定量测定用)、吴茱萸碱(批号 802-9401, 定量测定用)、吴茱萸次碱(批号 801-9001, 定量测定用)对照品均购自中国药品生物制品检定所。

2 实验方法

2.1 左金胃漂浮缓释片的制备: 将左金丸提取精制物 150~200 g、HPMC 200~250 mg、十八醇 50~100 g、碳酸氢钠 10~20 g、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)5~20 g, 以及硬脂酸镁 5 g 等过 100 目筛, 混匀, 全粉末直接压片(1 000 片, 0.5 g/片), 即得。

2.2 小檗碱和巴马汀释放度的测定方法: 采用《中国药典》二部附录 X D 释放度测定第一法“转篮法”。转篮转速 100 r/min, 溶出介质是脱气的 0.1 mol/L 盐酸溶液 900 mL, 温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。取左金胃漂浮缓释片 6 片, 精密称定, 投入 6 个干燥的转篮内, 调节转篮转速 100 r/min, 待其平稳后, 将转篮降入恒温的溶出杯中, 自样品接触溶出介质起立即计时, 至规定时间(0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 h), 直接取样 2.5 mL(每次取样后补充介质 2.5 mL), 用 0.8 μm 微孔滤膜滤过, 加甲醇 5.0 mL, 混匀, 10 000 r/min 离心 5 min, 取上清液用 HPLC 法测定。

HPLC 法采取本课题组建立的测定方法, 方法学考察另文发表。色谱条件: Kromasil C_{18} 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm), 柱温 30°C , 检测器灵敏度 0.5 AUFS, 流动相为乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾水溶液-磷酸(40:60:0.2), 体积流量 1.0 mL/min, 测定波长 350 nm。用外标法定量, 并计算累计释放率。

2.3 吴茱萸碱和吴茱萸次碱释放度的测定方法: 测定方法和仪器条件同上。取左金胃漂浮缓释片 6 片,

精密称定, 投入 6 个干燥的转篮内, 调节转篮转速 100 r/min, 待其平稳后, 将转篮降入恒温的溶出杯中, 自样品接触溶出介质起立即计时, 至规定时间(0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 h), 取样 20 mL(每次取样后补充 37°C 介质 20 mL), 0.8 μm 微孔滤膜滤过, 氨水调 pH 8.0, 氯仿萃取 3 次(每次 20 mL), 蒸干氯仿, 加甲醇适量溶解并定容至 1.0 mL, 混匀, 10 000 r/min 离心 5 min, 取上清液进行测定。

HPLC 法采取本课题组建立的测定方法, 方法学考察另文发表。色谱条件: Kromasil C_{18} 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm), 柱温 30°C , 检测器灵敏度 0.5 AUFS, 流动相为乙腈-水-磷酸(43:57:0.2), 体积流量 1.0 mL/min, 测定波长 225 nm。采用外标法定量, 并计算累计释放率。

2.4 4 种生物碱体外释放曲线的相似性评价: 采用 Kok 提出的相似因子判断两条释药曲线的相似性。

$$f = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (X_i - X_{Ti})^2 \right]^{-1/2} \times 100 \right\},$$

f 为相似因子, $(X_i - X_{Ti})^2$ 为两条释药曲线对应时间的累计释放率的差值的平方; n 为取样次数。如果 f 大于 50, 则认为两条曲线是相似的。此公式实际上是比较两条曲线的离差平方和, 当两条曲线重合时, $f=100$, 垂直时 $f=0$ 。当 $50 \leq f \leq 100$ 时, 便认为两条曲线具有显著相关性。计算每种成分 6 片释放曲线的片与片之间的相似因子, 并计算 6 片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱平均释放曲线之间的相似因子, 以评价左金胃漂浮缓释片生物碱类成分的释放是否具有均衡一致性。

2.5 4 种生物碱的释放模型拟合和释放机制研究: 将左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的平均累积释放百分率 F 和时间 t 分别按 Higuchi 方程、零级释放模型和一级释放模型进行拟合, 求出释放方程, 以相关系数 r 最大者为最优释放模型。

采用 Peppas 方程 $F_t/F_\infty = kt^n$ 探讨左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的释放机制。式中 F_t/F_∞ 是 t 时刻的累计释放率, k 为释放速率常数, 随药物、制剂处方和释放条件变化而变化, n 为释放参数, 与片剂形状有关。对于圆柱形制剂, 当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 药物释放机制为非 Fick's 扩散, 即扩散与骨架溶蚀协同作用; 当 $n < 0.45$ 时, 药物释放机制为 Fick's 扩散; 当 $n > 0.89$ 时, 药物释放机制为骨架溶蚀作用。将 Peppas 方程两边取对数: $\lg F_t/F_\infty = n \lg t + \lg k$, 释放度数据以此方程进行拟

合,由回归方程的斜率 n 可阐明药物释放机制。

3 实验结果

3.1 4 种生物碱的体外释放度比较:左金胃漂浮缓释片中 4 种生物碱在 8 h 内的释放度曲线见图 1,释放 HPLC 色谱图见图 2、3。6 片的平均释放度结果见表 1。可以看出,6 片左金胃漂浮缓释片的同成分体外释放曲线相互之间高度相似,表明片与片之间释放曲线的差异很

小,产品质量具有一致性和稳定性。小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱在各个时间点的 6 片平均累计释放率比较接近。左金胃漂浮缓释片中 4 种生物碱的平均释放曲线相互之间的相似因子均大于 80% (表 2),说明左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的释放具有均衡一致性。

累计释放率=有效成分的质量/每片中有有效成分的质量 $\times 100\%$

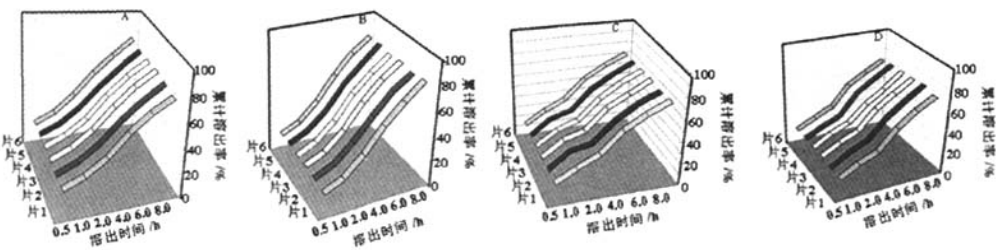
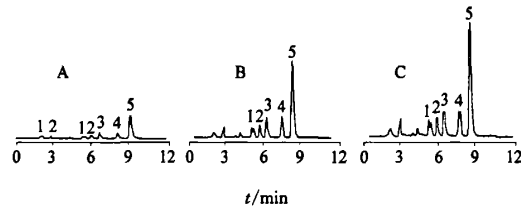


图 1 左金胃漂浮缓释片(20050422)小檗碱(A)、巴马汀(B)、吴茱萸碱(C)和吴茱萸次碱(D)累计释放曲线
Fig. 1 Cumulative release curves of berberine (A), palmatine (B), evodiamine (C), and rutaecarpine (D) from ZJ-GFST (20050422)



1-药根碱 2-表小檗碱 3-黄连碱 4-巴马汀 5-小檗碱
1-jatrorrhizin 2-epiberberine 3-coptisine
4-palmatine 5-berberine

图 2 左金胃漂浮缓释片中黄连生物碱在 0.5 h(A)、4.0 h(B)、8.0 h(C)均衡释放 HPLC 色谱图

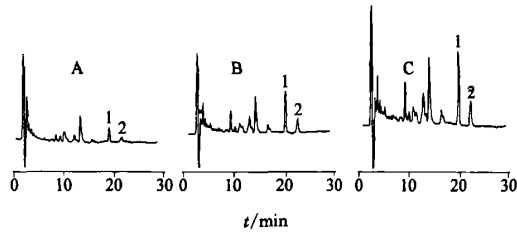
Fig. 2 HPLC Chromatograms of equalizing release at 0.5 h (A), 4.0 h (B), and 8.0 h (C) of alkaloid in *Rhizoma Coptidis* from ZJ-GFST

表 1 左金胃漂浮缓释片中 4 种成分 8 h 内的累计释放率($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Average cumulative release rate of four ingredients from ZJ-GFST within 8 h ($\bar{x} \pm s, n=6$)

溶出时间/h	累计释放率/%			
	小檗碱	巴马汀	吴茱萸碱	吴茱萸次碱
0.5	21.19 $\pm$ 0.24	16.27 $\pm$ 0.79	15.63 $\pm$ 0.40	16.17 $\pm$ 0.57
1.0	28.06 $\pm$ 0.30	23.60 $\pm$ 0.70	27.92 $\pm$ 1.53	25.90 $\pm$ 0.85
2.0	39.63 $\pm$ 0.52	37.46 $\pm$ 0.68	34.43 $\pm$ 0.78	33.37 $\pm$ 0.73
4.0	55.73 $\pm$ 0.80	56.03 $\pm$ 1.12	53.08 $\pm$ 0.74	51.53 $\pm$ 1.41
6.0	68.18 $\pm$ 0.75	70.84 $\pm$ 1.10	64.66 $\pm$ 0.41	63.17 $\pm$ 1.30
8.0	77.95 $\pm$ 0.96	82.25 $\pm$ 0.90	73.63 $\pm$ 0.51	74.10 $\pm$ 1.29

3.2 4 种生物碱的释放模型拟合:左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的释放



1-吴茱萸碱 2-吴茱萸次碱
1-evodiamine 2-rutaecarpine

图 3 左金胃漂浮缓释片中吴茱萸生物碱在 0.5 h(A)、4.0 h(B)、8.0 h(C)均衡释放 HPLC 色谱图

Fig. 3 HPLC Chromatograms of equalizing release at 0.5 h (A), 4.0 h (B), and 8.0 h (C) of alkaloid in *Fructus Evodiae* from ZJ-GFST

表 2 左金胃漂浮缓释片各成分体外平均释放曲线之间的相似因子

Table 2 Similar factors of cumulative release curve in vitro of four ingredients from ZJ-GFST

平均释放曲线	巴马汀	吴茱萸碱	吴茱萸次碱
小檗碱	87.82	85.88	83.63
巴马汀		82.21	81.20
吴茱萸碱			97.25

规律均以 Higuchi 释放模型为最佳拟合模型(r 最大),见表 3,说明左金胃漂浮缓释片具有良好的缓释效果。

3.3 4 种生物碱的释放机制研究:左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的释放机制均为扩散协同骨架溶蚀作用,见表 4。

表 3 左金胃漂浮缓释片中 4 种生物碱的释放模型拟合

Table 3 Fitting of release kinetic modeling for four alkaloids from ZJ-GFST

成 分	Higuchi 释放模型 $F_t=at^{1/2}+b$	零级释放模型 $F_t=at+b$	一级释放模型 $\lg(F_\infty-F_t)=at+b$
小檗碱	$F_t=27.074 t^{1/2}+1.532$ $r=0.9998$	$F_t=13.491 t$ $r=0.9854$	$\lg(F_\infty-F_t)=-0.1132 t+2.0674$ $r=0.9797$
巴马汀	$F_t=31.595 t^{1/2}-7.020$ $r=0.9997$	$F_t=13.710 t$ $r=0.9940$	$\lg(F_\infty-F_t)=-0.1365 t+2.1375$ $r=0.9726$
吴茱萸碱	$F_t=26.935 t^{1/2}-1.792$ $r=0.9969$	$F_t=12.661 t$ $r=0.9918$	$\lg(F_\infty-F_t)=-0.1028 t+2.0669$ $r=0.9843$
吴茱萸次碱	$F_t=27.020 t^{1/2}-2.791$ $r=0.9985$	$F_t=12.468 t$ $r=0.9931$	$\lg(F_\infty-F_t)=-0.1025 t+2.0736$ $r=0.9787$

表 4 左金胃漂浮缓释片中 4 种成分的释放机制

Table 4 Release mechanism of four ingredients from ZJ-GFST using Peppas equation

成 分	各成分释放 Peppas 方程	n	释放机制
小檗碱	$\lg F_t/F_\infty=0.4766 \lg t+1.4593$ $r=0.9994$	0.4766	$0.45 < n < 0.89$ 为扩散
巴马汀	$\lg F_t/F_\infty=0.5936 \lg t+1.3861$ $r=0.9995$	0.5936	和骨架溶蚀协同机制
吴茱萸碱	$\lg F_t/F_\infty=0.5397 \lg t+1.3912$ $r=0.9927$	0.5397	
吴茱萸次碱	$\lg F_t/F_\infty=0.5377 \lg t+1.3833$ $r=0.9975$	0.5377	

4 讨论

胃内漂浮给药系统是根据流体动力学平衡原理制备的口服后可长期漂浮在胃液之上的一种特殊缓释制剂^[3,4]。理想的左金胃漂浮缓释片要求各成分的释放规律与相应成分的药理学、药动学和生物药剂学特点符合,但按该思路研究难度极大,原因在于左金丸中成分种类繁多,各成分具有结构、理化性质和药理作用多样性,更重要的是各成分之间存在着复杂的体内外相互作用。经过精制的左金丸抗幽门螺旋杆菌有效部位群提取物的成分种类大大减少,主要有黄连总生物碱、吴茱萸总生物碱和吴茱萸挥发油等,但目前这些成分的药动学和生物药剂学特点尚不完全清楚。

基于中药复方的复杂多成分特点,“多成分均衡缓释”理论为中药复方缓释制剂的设计提供了一种新的思路。传统中药汤剂和固体制剂的各种药效成分基本上能在胃肠道同时释放并同时开始吸收而发挥药效。中药丸剂是最早的缓释制剂,如李东垣:“丸者缓也,不能速去病,舒缓而治之”,李杲:“蜡丸取其难化而旋,旋取效或毒药不伤脾胃”。中药蜜丸、糊丸和蜡丸在胃肠道可通过缓慢溶蚀同步释放各种药效成分,显然各种成分的释放速率并没有按各自性质精确设计,但数千年来的应用历史表明缓释丸剂是有效的。

本实验按“多成分均衡缓释”理论制备了左金胃漂浮缓释片,产品体外漂浮性能良好,可快速起漂

(起漂时间在 1 min 以内)和长时间漂浮(持续漂浮时间大于 12 h)。体外释放度研究结果表明左金胃漂浮片生物碱成分的释放是均衡缓释的。小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的体外 8 h 释放曲线高度相似(两两之间的相似因子均大于 80%),各个时间点的累计释放率比较接近,各成分的释放模型均以 Higuchi 方程为最佳拟合模型,释放机制均为扩散协同骨架溶蚀作用。但黄连生物碱释放曲线之间的相似因子以及吴茱萸生物碱释放曲线之间的相似因子均明显大于黄连生物碱释放曲线与吴茱萸生物碱释放曲线之间的相似因子,说明成分结构差别越大,释放特征差别也越大。

综合本实验和其他本课题组的研究结果(另文发表),笔者提出了左金胃漂浮缓释片的体外释放度标准:小檗碱 0.5 h 内累计释放率应大于 15%(保证起效迅速)、2 h 内累计释放应小于 40%(保证缓释性)、8 h 内累计释放应大于 70%(保证生物利用度)。

参考文献:

- [1] 陈蔚文,蓝韶清,李茹柳,等. 左金丸抗溃疡及抑制胃液分泌的实验研究 [J]. 广州中医学院学报, 1991, 8(3): 224-226.
- [2] 陆永才. 左金丸治疗幽门螺杆菌感染 133 例临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 1997, 32(10): 437.
- [3] Sheth P R, Tossounian J. The hydrodynamically balanced system (HBS™): a novel drug delivery system for oral use [J]. Drug Dev Ind, 1984, 10(2): 313-339.
- [4] 张 翔,蒋典卓,邹宇清,等. VB1 胃内滞留型漂浮缓释片释放度及漂浮性能的研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(4): 253-256.

左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的体外释放规律和机制研究

作者：[刘陶世](#)，[赵新慧](#)，[狄留庆](#)，[蔡宝昌](#)，[黄耀洲](#)
作者单位：[南京中医药大学, 江苏南京, 210029](#)
刊名：[中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39 (8)
被引用次数：4次

参考文献(4条)

1. [陈蔚文](#); [蓝韶清](#); [李茹柳](#) [左金丸抗溃疡及抑制胃液分泌的实验研究](#) 1991 (03)
2. [陆永才](#) [左金丸治疗幽门螺杆菌感染133例临床观察](#) 1997 (10)
3. [Sheth P R](#); [Tossounian J](#) [The hydrodynamically balanced system \(HBSTM\): a novel drug delivery system for oral use](#) 1984 (02)
4. [张翔](#); [蒋典卓](#); [邹宇清](#) [VBI胃内滞留型漂浮缓释片释放度及漂浮性能的研究](#)[期刊论文]-[沈阳药科大学学报](#) 2002 (04)

本文读者也读过(6条)

1. [周毅生](#). [宋华](#). [贾永艳](#). [翟冬燕](#). [段琼辉](#) [左金漂浮型缓释片的研制](#)[期刊论文]-[中成药](#)2005, 27 (12)
2. [史振祺](#). [蒋新国](#) [胃漂浮片的研究进展](#)[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#)2003, 34 (4)
3. [聂阳](#). [李苑新](#). [朱盛山](#) [辅料对胃漂浮制剂漂浮性能的影响](#)[期刊论文]-[中南药学](#)2008, 6 (2)
4. [李盛青](#). [刘明平](#) [左金丸药理与应用](#)[期刊论文]-[时珍国医国药](#)2000, 11 (5)
5. [郑建华](#). [包德才](#). [刘朝武](#). [赵燕军](#). [马小军](#). [ZHENG Jianhua](#). [BAO Decai](#). [LIU Chaowu](#). [ZHAO Yanjun](#). [MA Xiaojun](#) [克拉霉素胃漂浮小丸的制备](#)[期刊论文]-[化工学报](#)2006, 57 (2)
6. [刘文](#). [黄何松](#). [宋信莉](#). [林昶](#) [胃漂浮型黄连缓释片的初步研究](#)[期刊论文]-[中成药](#)2008, 30 (6)

引证文献(4条)

1. [赵祥军](#). [程丹红](#). [赵艳玲](#). [杨宏博](#). [王伽伯](#). [贾雷](#). [肖小河](#) [左金丸不同提取方法的比较研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2011 (6)
2. [伍振峰](#). [魏韶锋](#). [郑琴](#). [岳鹏飞](#). [胡鹏翼](#). [杨明](#) [中药胃滞留给药系统体外内外评价方法创新研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2011 (6)
3. [许海玉](#). [张铁军](#). [赵平](#). [朱雪瑜](#). [许浚](#) [中药缓控释制剂的研究现状及研发思路](#)[期刊论文]-[药物评价研究](#) 2010 (1)
4. [吕凤娇](#). [许小平](#) [阿霉素纳米粒体外释放模型的拟合研究](#)[期刊论文]-[计算机与应用化学](#) 2010 (7)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200808014.aspx