

- [3] 卢金福,冯有龙,张 丽,等.荆芥酯类成分对小鼠急性炎症的影响[J].南京中医药大学学报,2003,19(6):350-351.
[4] 孙 娥,丁安伟,张 丽.荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒的研制[J].江苏中医药,2007,39(5):54-56.
[5] 熊 非,朱家璧,汪 豪,等.灯盏花素前体纳米脂质体的质量评价[J].中国药科大学学报,2004,35(6):513-516.

桂枝茯苓双层缓释片处方设计和优化研究

廖正根¹,梁新丽¹,平其能²,蒋且英³,杨 明^{1*}

(1. 江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室,江西 南昌 330004; 2. 中国药科大学 药剂学教研室,江苏 南京 210009; 3. 江西中医学院成人教育学院,江西 南昌 330004)

摘 要:目的 确定桂枝、茯苓活性成分同步释放的双层骨架缓释片处方。方法 以常规制剂中芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚的溶出和吸收特点为依据,将桂枝茯苓方设计为芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚为同步释放的缓释制剂;以各提取物的表观溶解度为依据,将各提取物分为水溶性提取物和水难溶性提取物 2 部分;权重转换方程计算每个成分在 2、4、10 h 释放度的得分,以芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚的得分之和为综合评分指标,优选桂枝茯苓双层骨架缓释片的处方,以相似因子评价芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚释放的同步性。结果 当 HPMCK4M 为水难溶性成分层的 15%,HPMCK4M 为水溶性成分层的 22%,EC20 为水溶性成分层的 27%时,芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚在 2、4、10 h 的释放度均在设定的理想释放度范围内($20\% < F_{2h} < 40\%$, $40\% < F_{4h} < 60\%$, $75\% < F_{10h} < 95\%$),且能同步释放。结论 实验所确定的制剂处方能保证芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚的释放符合预期目标。

关键词:桂枝茯苓双层缓释片;同步释放;处方优化

中图分类号:R284.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)04-0553-05

Formula design and optimization of Guizhi Fuling double layers sustained-release tablet

L IAO Zheng-gen¹, L IANG Xin-li¹, P I N G Qi-neng², J I A N G Qie-ying³, Y A N G Ming¹

(1. Key Laboratory of Morden Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. College of Adult Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract : Objective To set up the formula of Guizhi Fuling double layers sustained-release tablet with active ingredients synchronously releasing. **Methods** The Guizhi Fuling preparation was designed into double layers sustained-release tablet with peoniflorin, laetrile, and paeonol synchronously releasing based on dissolution and absorption characteristic of three active ingredients in ordinary formulation. Six extracts were divided into two groups based on their solubility in water, respectively. Calculating scores of the three active ingredients at 2, 4, and 10 h by the equation for calculating transformed Fih, respectively, optimizing the formula based on the sum of the score of peoniflorin, laetrile, and paeonol at three time points, and evaluating the releasing synchronization of the three active ingredients based on the similarity factor value simultaneously. **Results** The release percent of peoniflorin, laetrile, and paeonol at three time points in Guizhi Fuling double layers sustained-release tablet formula optimized was within criterion ($20\% < F_{2h} < 40\%$, $40\% < F_{4h} < 60\%$, and $75\% < F_{10h} < 95\%$) and released simultaneously, when 15% for non-soluble layer, 22% for soluble layer of HPMCK4M, and 27% for soluble layer of EC20. There was synchronization in releasing among the three active ingredients. **Conclusion** The formula optimized could give the satisfactory release of peoniflorin, laetrile, and paeonol.

Key words: Guizhi Fuling double layers sustained-release tablet; simultaneous releasing; formula optimization

桂枝茯苓方来源于东汉张仲景的《金匱要略》,由桂枝、白芍、茯苓、牡丹皮、桃仁组成,具有活血化

瘀、缓消癥块之功,现代临床用于卵巢囊肿、子宫肌瘤、子宫内膜异位症等慢性疾病的治疗。传统中医

* 收稿日期:2008-07-14

作者简介:廖正根(1967—),男,博士、副教授,研究方向:药物新剂型与新技术。Tel:(0791)7119011 E-mail:lyzlyg@163.com

基于其临床用药的需要,采用蜂蜜泛丸,制成具有缓释作用的丸剂用药。为继承中医缓释用药思想,克服传统丸剂药材打粉入药易受微生物污染等缺陷,本实验在获得其有效组分的基础上,运用现代制剂技术将其研制成释放 12 h 的缓释制剂。以往的研究表明桂枝茯苓胶囊的有效成分为芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚具有体外同步释放的特点^[1],3 种成分的吸收虽然有显著性差别,但因各活性成分均无特殊吸收窗^[2],因此,本实验将桂枝茯苓方设计成同步释放的缓释制剂,可以保证其释放和吸收特点与常规制剂一致。

1 材料与仪器

苦杏仁苷、芍药苷、丹皮酚对照品购于中国药品生物制品检定所;茯苓醇提取物、茯苓水提取物、丹皮酚环糊精包合物、桂枝挥发油环糊精包合物、芍药提取物、苦杏仁提取物均为自制。羟丙甲基纤维素(HPMCK4M)、乙基纤维素(EC10、EC20、EC45cp)为英国卡乐康辅料公司上海公司惠赠;甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

HP—4 兰花式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司);TC3K 电子天平(常熟市双杰测试仪器厂);D—800LS 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂制造);Agilent1100 系列高效液相色谱仪(MWD 检测器)。

2 方法与结果

2.1 缓释片剂量的确定:桂枝茯苓胶囊中 5 味药材的日服剂量相等,均为 $240 \times 9/1\,000 = 2.16\text{ g}$ (桂枝茯苓胶囊处方组成为每味药 240 g,共计 1 200 g,制成 1 000 粒,人日服 9 粒),拟制成日服 2 次的缓释片。再根据各提取物的得率,确定苦杏仁提取物(浸膏得率 5%)、芍药提取物(浸膏得率 3.5%)、茯苓提取物(浸膏得率 2.3%)、丹皮酚环糊精包合物(浸膏得率 1.16%,丹皮酚环糊精比为 1:10,包合物收率约为 80%)、桂枝挥发油环糊精包合物(浸膏得率 0.33%,挥发油环糊精比为 1:10,包合物收率约为 90%)一次服用剂量分别为 108、75.6、24.8、110、35.2 mg。

2.2 表观溶解度的测定:将过量的各提取物置具塞小瓶中,加水 10 mL,置空气浴振荡器上振荡 96 h,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,频率为 120 次/min。分别于不同时间取上清液 3 mL,用 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,精密量取续滤液 1 mL,样品置恒重坩埚内,干燥

至恒重后,精密称定质量,计算固体溶解的量,即为药物表观溶解度,结果见表 1。按照《中国药典》2005 年版关于溶解度名词术语的定义,白芍、牡丹皮、芍药总苷提取物和桂枝桃仁提取物属于“溶解”,茯苓醇提取物和茯苓水提醇沉物属于“略溶”,丹皮酚 β -环糊精包合物和桂枝挥发油 β -环糊精包合物中药物成分的溶解度也不大,因此将 6 种提取物分成两组,即将白芍牡丹皮芍药总苷提取物和桂枝桃仁提取物分为一组,茯苓醇提取物、茯苓水提醇沉物、丹皮酚 β -环糊精包合物和桂枝挥发油 β -环糊精包合物分为一组,而将缓释片设计为双层,分别命名为水溶性成分层(S 层),难溶性成分层(D 层)。根据 2.1 项结果可知,两层药物一次服用剂量分别为 183.6、170 mg。

表 1 各组分在水中的表观溶解度

Table 1 Equilibrium solubility of components in water

t/h	桂枝桃仁提取物 (mg·mL ⁻¹)	白芍牡丹皮芍药总苷 提取物/(mg·mL ⁻¹)	茯苓水提醇沉 物/(mg·mL ⁻¹)	茯苓醇提取物 (mg·mL ⁻¹)
24	56.6	60.9	18.2	26.9
48	61.5	84.6	23.1	27.7
96	61.4	85.9	22.8	27.8

2.3 释放度的测定:按《中国药典》2005 年版附录 C 法,溶出介质为水,转速为 75 r/min,恒温 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,分别在投药后的设定时间点取样 2 mL,同时补加同温等量蒸馏水。样品经微孔滤膜滤过,弃去初滤液,取续滤液,进行测定^[1~4],计算各成分的累积释放度。

2.4 释放曲线相似性的比较:采用相似因子(f_2)进行释放曲线相似性比较^[5~7]。如果计算结果大于释放度平均差异为 10%时的 f_2 临界值 50,则认为两条释放曲线相似。

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\bar{R}_{ti} - \bar{R}_{ri})^2 \right]^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$\bar{R}_{ti}$ 和 $\bar{R}_{ri}$ 分别代表受试和参比制剂第 i 点的平均累积释放度, n 为测试点数

2.5 处方因素对 S 层缓释层药物释放的影响

2.5.1 EC 黏度对药物释放的影响:分别称取占缓释层质量 49% 的 EC10、EC20、EC45 与 S 层混匀、压片,测定片剂中苦杏仁苷、芍药苷 12 h 累积释放度,结果见图 1。表明以 EC10、EC20、EC45 为骨架材料的 3 个处方中苦杏仁苷和芍药苷两条释放曲线的相似因子分别为 60、56、55,表明 3 个处方均可使苦杏仁苷和芍药苷的释放曲线基本一致;图中可见,

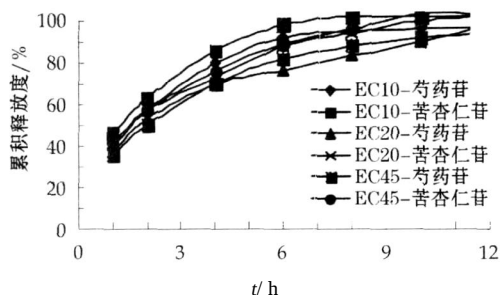


图 1 EC 黏度对片剂中药物释放的影响 (n = 3)

Fig. 1 Effect of EC viscosity grade of EC on release of drug from the tablets (n = 3)

仅用 EC 作为骨架材料,即使 EC 占到总处方量 49%,药物释放仍过快,达不到缓释的目的,需用其他阻滞剂进行调节。

2.5.2 缓释辅料种类对药物释放度的影响:选择并分别称取占缓释层质量 49% 的 EC20、HPMCK4M 及两种辅料各占 24.5% 的 3 个处方,分别与 S 层药物混匀、压片,测定片剂中苦杏仁苷、芍药苷 12 h 累积释放度,结果见图 2。表明分别以 EC20、HPMCK4M、EC20-HPMCK4M 为骨架材料的 3 个处方中苦杏仁苷和芍药苷两条释放曲线的相似因子分别为 55、52、59,3 个处方均可使苦杏仁苷和芍药苷的释放曲线基本一致;从图中可看出,仅用 HPMCK4M 做骨架材料,当 HPMC 占总处方量 49%,药物释放过慢;以 EC 处方中的苦杏仁苷和芍药苷为参比制剂,HPMCK4M、EC-HPMC 处方中相应成分的 f_2 值分别为 28、26、32、34,表明运用 2 种骨架材料,能调节药物的释放速度。

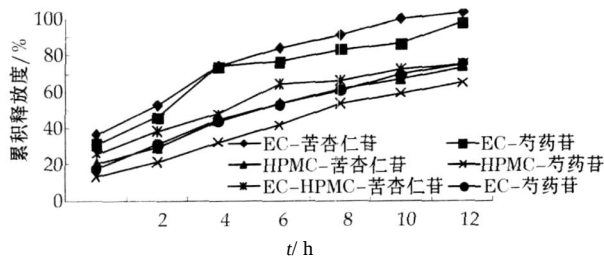


图 2 缓释辅料种类对片剂中药物释放度的影响 (n = 3)

Fig. 2 Effect of auxiliary materials on releasing degree of Guizhi Fuling double layer sustained-release tablet (n = 3)

2.6 不同处方量的 HPMCK4M 对 D 层缓释层药物释放的影响:缓释层质量保持不变,分别称取缓释层质量 30%、15%、10% 的 HPMCK4M 与 D 层药物混匀,压片,测定丹皮酚 12 h 累积释放度,见图 3。以 10% HPMCK4M 的处方为参比制剂,15%、30% HPMCK4M 处方的 f_2 值分别为 57、31,表明

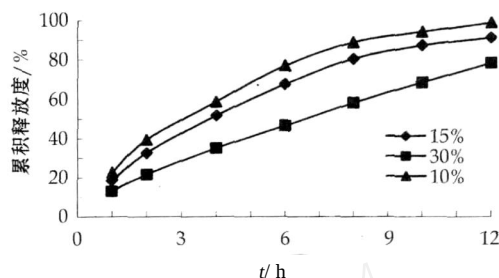


图 3 不同处方量的 HPMCK4M 对 D 层缓释层药物释放的影响 (n = 3)

Fig. 3 Effect of loading HPMCK4M on release of drug from tablets D layer (n = 3)

HPMCK4M 的用量可以调节丹皮酚的释药速率。

2.7 双层缓释片的处方优化

2.7.1 处方设定:根据单因素对各单层片影响的研究结果,设定调整 HPMCK4M 和 EC20 的比例,调节 S 层药物的释放,调整 HPMC 的用量,调节 D 层药物的释放,共设定 9 个处方,各处方组成见表 2。

表 2 桂枝茯苓缓释双层片处方

Table 2 Formula of Guizhi Fuling double layer sustained-release tablets

处 方	片 质 量/g	D 层处方		S 层处方		
		D 药物	HPMC4M	S 药物	EC20	HPMC4M
		/mg	/mg	/mg	/mg	/mg
1	0.56	170	30	183.6	88.2	88.2
2	0.56	170	30	183.6	79.2	97.2
3	0.56	170	30	183.6	97.2	79.2
4	0.55	170	20	183.6	88.2	88.2
5	0.55	170	20	183.6	79.2	97.2
6	0.55	170	20	183.6	97.2	79.2
7	0.57	170	40	183.6	88.2	88.2
8	0.57	170	40	183.6	79.2	97.2
9	0.57	170	40	183.6	97.2	79.2

2.7.2 双层缓释片的制备:按设计处方分别称取水溶性药物、难溶性药物和辅料,各层分别混匀。先加入难溶性药物层物料预压,再加入水溶性药物层物料,压片。

2.7.3 处方的优选:设定 2、4、10 h 的释放度范围分别为 $20\% < F_{2h} < 40\%$ 、 $40\% < F_{4h} < 60\%$ 、 $75\% < F_{10h} < 95\%$,采用综合评分法为评价指标。每个成分每个时间点的释放度超过该范围的分值规定为 0 分,在释放度范围内的分值由表 3 权重转换方程评分表^[8]计算。高于、等于和低于理想值的各指标分别进行评分,每个成分 3 个时间点的得分值之和 ($Y_i = F_{2h} + F_{4h} + F_{10h}$) 为该成分的得分,每个处方在

一定的制备工艺条件下 3 个成分的得分值之和(Y) 按照释放度的测定方法,每个处方分别取 3 片
为该处方在该制备工艺条件下的得分值,最后比较 片剂投入溶出杯中,测定各处方在 2、4、10 h 的累积
总分大小。总分最接近 300 的处方,越接近理想处方。 释放度,结果见表 4。

表 3 权重转换方程

Table 3 Equations for calculating transformation

时间	范围	理想值	X(释放度值)	Y(分值)	低于理想值评分	高于理想值评分
F ₂ h	20 ~ 40	30	20	0		
			30	33.33	$Y = 3.333 X - 66.66$	$Y = - 3.333 X + 133.32$
			40	0		
F ₆ h	40 ~ 60	50	40	0		
			50	33.33	$Y = 3.333 X - 133.32$	$Y = - 3.333 X + 199.98$
			60	0		
F ₁₀ h	75 ~ 95	85	75	0		
			85	33.33	$Y = 3.333 X - 249.98$	$Y = - 3.333 X + 316.64$
			95	0		

表 4 各处方中各成分释放度和评分结果(n = 3)

Table 4 Release and score of active components in formula (n = 3)

处方	片质量/ g	成分	累积释放度			成分 得分	处方 得分	级别
			F ₂ h	F ₄ h	F ₁₀ h			
1	0.56	苦杏仁苷	31.3	47.0	77.5	60.7	159.3	4
		芍药苷	25.0	40.1	75.4	18.0		
		丹皮酚	29.9	48.1	81.2	80.7		
2	0.56	苦杏仁苷	33.8	48.8	81.1	70.3	160.3	3
		芍药苷	26.2	40.2	76.8	27.3		
		丹皮酚	31.2	53.0	92.0	62.7		
3	0.56	苦杏仁苷	31.3	48.0	81.1	76.0	182.6	1
		芍药苷	25.5	42.3	78.5	40.0		
		丹皮酚	33.9	51.2	89.8	67.0		
4	0.55	苦杏仁苷	32.4	48.8	82.6	80.0	122.0	8
		芍药苷	25.8	42.7	78.1	38.7		
		丹皮酚	39.2	59.8	95.9	3.3		
5	0.55	苦杏仁苷	30.5	46.0	76.5	56.7	131.6	7
		芍药苷	24.5	39.6	71.9	15.0		
		丹皮酚	33.5	52.1	78.6	60.0		
6	0.55	苦杏仁苷	31.7	62.1	81.8	75.3	151.3	6
		芍药苷	26.7	56.7	78.5	44.0		
		丹皮酚	35.7	71.7	90.0	32		
7	0.57	苦杏仁苷	33.6	49.5	82.2	77.0	170.6	2
		芍药苷	23.4	38.6	72.3	11.3		
		丹皮酚	28.8	47.1	63.9	82.3		
8	0.57	苦杏仁苷	31.5	47.4	79.4	67.7	107.3	9
		芍药苷	24.0	38.4	73.5	13.3		
		丹皮酚	22.7	36.9	80.2	26.3		
9	0.57	苦杏仁苷	30.9	48.0	80.0	73.7	152.3	5
		芍药苷	23.9	39.4	75.1	13.3		
		丹皮酚	27.0	44.2	83.4	65.3		

结果可知,处方 3 的综合评分值最高,表示该处方获得的释药曲线与理想最接近,故确定该处方组成为桂枝茯苓双层缓释片的处方,即 D 层中 HPMCK4M 占 D 层质量的 15%,S 层中 EC20 和 HPMCK4M 分别占 S 层质量的 27%、22%。

2.8 桂枝茯苓缓释片中 3 种活性成分释放曲线的比较:按确定的处方工艺制备样品,测定各成分的体外释放度,释放曲线见图 4。苦杏仁苷、芍药苷和丹皮酚在 2、4、10、12 h 的累积释放度分别为 32%、49%、85%、91%、29%、44%、84%、90%、34%、47%、77%、82%,3 个成分 3 个时间点的释放度均在设定 2、4、10 h 的理想释放度范围内,以丹皮酚的释放曲线为参比,苦杏仁苷和芍药苷释放曲线的相似因子分别为 68、64,表明 3 个成分的释放具有同步性;3 种成分在 12 h 的累积释放度,除丹皮酚未达到 90%外,苦杏仁苷和芍药苷均达到 90%,符合设计要求。

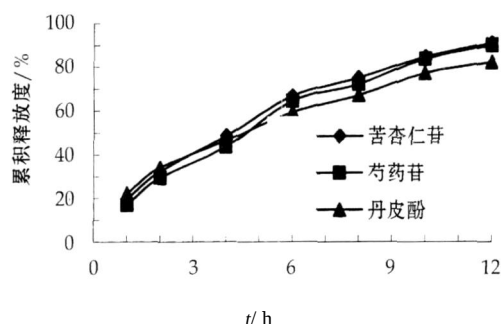


图 4 桂枝茯苓缓释双层片在水中的释放曲线

Fig. 4 Release curves of Guizhi Fuling double layers sustained-release tablets in water

3 讨论

桂枝茯苓方为中药复方,其发挥疗效的物质基础是多成分对多系统、多靶点的协同效应。本方普通胶囊制剂中,3 种活性成分在水、0.1 mol/L HCl 和 pH 6.8 磷酸缓冲液 3 种介质中的释放具有同步性^[1],且无特殊的吸收窗^[2]。为了保证原方疗效,使其各种有效成分在缓释制剂中的释放同步可能是一种较好的方法。

桂枝茯苓方的有效成分复杂,其溶解度相差迥异:丹皮酚和桂枝挥发油的包合物难溶于水,芍药苷提取物、苦杏仁苷提取物溶于水,茯苓醇提取物、茯苓水提醇沉物略溶于水,各提取物均匀分散在同一片剂中则难以保持各种有效成分的同步释放和同步吸收。因此根据多层片缓释系统技术的特点和桂枝茯苓方各提取物表观溶解度的实际情况,将芍药苷

提取物、苦杏仁苷提取物作为一层,茯苓醇提取物、茯苓水提取醇沉物、丹皮酚包合物和桂枝挥发油包合物作为一层,采用不同性质和用量的辅料作为阻滞剂将该品研制成双层缓释制剂更有利于确保 3 种活性成分的同步释放,易化缓释制剂的制备。

在常规缓控释制剂综合评分法中,通常都认为各考察指标对实验结果的贡献程度一样,因此许多文献都认为各指标的权重相同,其评分法采用 $Y_i = |F_{2h} - 30\%| x_1 + |F_{6h} - 50\%| x_1 + |F_{10h} - 85\%| x_1$ 计算。实际上,只有当每个指标皆为理想值时,它们的权重才可以认为相等;而当指标高于或低于其理想值时,它们对实验结果的相对贡献则会降低,而相应的权重系数也应该降低,因此用上式计算总分值存在一定的不合理性。本实验中引入权重转换方程,对高于和低于理想值的各指标分别进行评分,最后以各指标的总分为评分标准,优选出的处方为 S 层药物、HPMCK4M 和 EC 分别为处方量的 51%、22%和 27%,D 层中药物和 HPMCK4M 分别为处方量的 85%和 15%,结果表明:以该处方压制成的双层片,3 种成分在 2、4、10h 的释放度均在理想范围内,且 3 种成分的释放具有同步性,3 种成分在 12 h 的累积释放度,除丹皮酚未达到 90%外,苦杏仁苷和芍药苷均达到 90%,符合设计要求。

参考文献:

- [1] 廖正根,蒋且英,梁新丽,等. 桂枝茯苓胶囊 3 种活性成分体外溶出度的比较研究[J]. 中成药,2008,17(9):6-8.
- [2] 廖正根,平其能,肖伟,等. 桂枝茯苓活性成分的在体肠吸收研究[J]. 中国天然药物,2005,3(5):303-307.
- [3] 廖正根,平其能,梁新丽,等. 丹皮酚 β -环糊精包合物的研究[J]. 中国新药杂志,2005,14(10):1173-1176.
- [4] 廖正根,凌娅,仲艳,等. HPLC 同时测定精制桂枝茯苓胶囊中 3 种活性成分[J]. 中国中药杂志,2005,30(16):1252-1254.
- [5] Yuksel N, Kanik A E, Baykara T. Comparison of *in vitro* dissolution profiles by ANOVA-based model-dependent and -independent methods [J]. *Int J Pharm*, 2000, 209:57-67.
- [6] Gohel M C, Panchal M K. Novel use of similarity factors f_2 and sd for the development of diltiazem HCl modified-release tablets using a 32 factorial design [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28(1):77-80.
- [7] Shah V P, Tsong Y, Sathe P, et al. *In vitro* dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factors f_2 . [J]. *Pharm Res*, 1998, 15(6):889-894.
- [8] Gohel M C, Patel M M, Amin A F. Development of modified release diltiazem HCl tablets using composite index to identify optimal formulation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, 29(5):565-574.