总藤黄酸亲水凝胶骨架片制备与体外释放度考察

侯文洁[1, 3, 4]，郭庆明[2, 3, 4]，张 晖[2, 3, 4]，萧 伟[2, 3, 4*]

1. 南京中医药大学，江苏 南京 210046
2. 江苏康缘药业股份有限公司，江苏 连云港 222001
3. 中药制药过程新技术国家重点实验室，江苏 连云港 222001
4. 江苏省企业院士工作站，江苏 连云港 222001

摘 要：目的 研究总藤黄酸亲水凝胶骨架片体外释药速率的影响因素并考察其体外释放特性。**方法** 以藤黄酸（GA）释放度为考察指标，采用单因素试验法，考察填充剂用量、黏合剂类型、制备方法、压片压力和转速对药物体外释放行为的影响，并采用正交试验设计对处方进行优选，确定最佳制备工艺条件。**结果** 以羟丙基甲基纤维素（HPMC $K_{15}M$）为骨架材料，预胶化淀粉和乳糖为填充剂，制备了 12 h 缓释片。该制剂 2 h 释放约 35%，6 h 释放约 65%，10 h 释放约 85%，12 h 释放约 95%，满足缓释片释放要求。**结论** 本方法制备的总藤黄酸缓释片外观及可压性良好，具有良好的释放性能。且工艺简单易行，生产成本低。

关键词：总藤黄酸；亲水凝胶骨架片；缓释；体外释放度；藤黄

中图分类号：R283.6；R286.02 **文献标志码：**B **文章编号：**0253 - 2670(2011)04 - 0704 - 04

Preparation of total gambogic acid hydrophilic matrix tablet and its *in vitro* release

HOU Wen-jie[1, 3, 4], GUO Qing-ming[2, 3, 4], ZHANG Hui[2, 3, 4], XIAO Wei[2, 3, 4]

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China
2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China
3. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-tech for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China
4. Enterprises Academician Workstations in Jiangsu Province, Lianyungang 222001, China

Key words: total gambogic acid; hydrophilic matrix tablet; sustained-release; *in vitro* release; *Garcinia hanbaryi* Hook. f.

总藤黄酸为藤黄科植物藤黄树 *Garcinia hanbaryi* Hook. f. 分泌的干燥树脂的有效部位，总藤黄酸主要成分为藤黄酸（GA），其对 S_{180}、肝癌、艾氏腹水癌等多种动物移植性肿瘤均有明显的抑制作用，其抗癌作用与一般的化疗抗癌药有所区别，能选择性地杀死癌细胞，而对正常的造血细胞和白细胞没有影响，毒性较低，动物耐受良好[1-4]。本实验采用羟丙基甲基纤维素（HPMC）为骨架材料，研制 12 h 给药 1 次的总藤黄酸亲水凝胶骨架片，并优化其处方，得到最佳工艺。

1 仪器与材料

THP 花篮式压片机（上海天祥·健台制药机械有限公司）；超声波清洗器（上海医诚实业有限公司）；RCZ—8M 溶出试验仪（天津大学无线电厂）；RZQ—8D 取样收集系统（天津大学无线电厂）；电热恒温鼓风式干燥箱（上海新苗医疗器械制造有限公司）；FA—1004 电子天平（上海舜宇恒平科学仪器有限公司）；智能片剂硬度仪（天津大学无线电厂）；LC2010AB 岛津液相色谱仪；岛津 SPD—20AV 紫外检测器。

总藤黄酸（GA 质量分数＞80%）、GA 对照品（质量分数＞99%）江苏康缘药业股份有限公司；羟丙基甲基纤维素（HPMC $K_{15}M$，上海 Colorcon 公司）；预胶化淀粉（山东新大精细化工有限公司）；十二烷基硫酸钠（南京化学试剂有限公司）；乳糖（郑州福润德生物工程有限公司）；硬脂酸镁（山东新大

收稿日期：2010-07-29

基金项目：国家重大新药创制项目“创新中药中试放大研究技术平台”（2009ZX09313-032）

作者简介：侯文洁（1985—）女，江苏南京人，南京中医药大学 2008 级硕士研究生，研究方向为中药制剂的研发。
Tel: 15150997850 E-mail: nickyn529@hotmail.com

*通讯作者 萧 伟 E-mail: wzhzh-nj@tom.com

精细化工有限公司）；甲醇、乙腈（色谱纯，Tedia 公司）；95%乙醇（分析纯，南京化学试剂有限公司）；水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 总藤黄酸亲水凝胶骨架片的制备

将原、辅料分别过 100 目筛，以等量递增法混合后，过 80 目筛混匀 6 次，干法制粒，过 20 目筛，用 Φ10 mm 浅凹冲模压片，控制片剂硬度 60～70 N，即得。片质量为 0.35（1±0.05）g，每片中含总藤黄酸 100 mg。

2.2 体外释放度测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Eclipse XDB-C_8（150 mm×4.6 mm，5 μm），流动相为乙腈-0.1%冰醋酸（80∶20），检测波长 362 nm，柱温 25 ℃，体积流量 1.0 mL/min，进样量 10 μL。

2.2.2 线性范围的确定 精密称取 GA 对照品 10.49 mg 置 50 mL 量瓶中，加 10 mL 乙腈溶解后，用 0.05 mol/L 十二烷基硫酸钠稀释、定容至刻度，配制成 209.80 μg/mL GA 对照品溶液。按不同比例稀释配制成 209.80、104.90、62.94、41.96、20.98、12.59、8.39 μg/mL 的系列 GA 对照品溶液，各进样 10 μL，记录峰面积。以峰面积对 GA 质量浓度进行线性回归，得回归方程 Y＝15 084.917 4 X－4 062.782 1，R^2＝0.999 9，表明 GA 在 8.39～209.80 μg/mL 线性关系良好。

2.2.3 供试品溶液的制备 取总藤黄酸缓释片 10 片，研成细粉，精密称取适量（约相当于 GA 10 mg），置 100 mL 量瓶中，甲醇溶解，超声 5 min，冷却至室温，加甲醇至刻度，摇匀，0.45 μm 微孔滤膜滤过，即得。

2.2.4 精密度试验 选取高、中、低（104.90、62.94、20.98 mg/mL）3 个质量浓度的 GA 对照品溶液，分别重复进样 6 次，计算 GA 高、中、低 3 个质量浓度的峰面积的 RSD 分别为 0.21%、0.26%、0.08%。

2.2.5 稳定性试验 取同一批供试品溶液，分别于 0、1、2、4、8、12、24 h 进样测定，计算峰面积的 RSD 为 0.49%。

2.2.6 回收率试验 精密称取干燥至恒定的 GA 对照品约 3、6、10 mg 各 6 份，置 100 mL 量瓶中，按处方比例加入空白辅料，先加 0.05 mol/L 十二烷基硫酸钠适量，超声 20 min，放至室温，再加 0.05 mol/L 十二烷基硫酸钠定容至刻度，摇匀，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，作为供试品溶液，依法测定，计算 GA 的平均回收率为 100.14%，RSD 为 1.19%。

2.2.7 总藤黄酸缓释片体外释放度测定[5] 以 0.05 mol/L 十二烷基硫酸钠 100 0 mL 为溶剂，转速 100 r/min，温度（37±0.5）℃，分别于 2、6、10、12 h 取样 2 mL，样品经 0.45 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液进行 HPLC 测定。

2.3 总藤黄酸缓释片处方筛选

2.3.1 填充剂种类对药物释放的影响 分别以预胶化淀粉（10%）、微晶纤维素（10%）、空白为填充剂，乳糖调节片质量，制备缓释片，测定不同时间点缓释片的累积释放率，结果见图 1。表明选用预胶化淀粉 10%的用量，乳糖调节片质量，缓释片释放度良好。

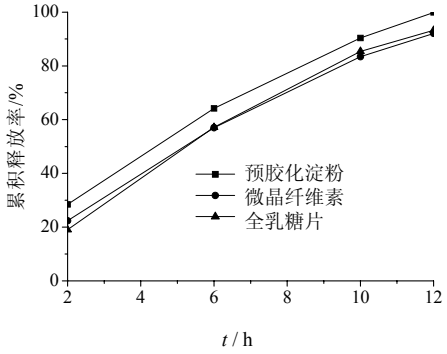

图 1 填充剂对 GA 释放度的影响

Fig. 1 Effect of additive sorts on GA release

2.3.2 黏合剂种类的考察 考察了分别以水、80%乙醇、5% PVP＋70%乙醇为黏合剂制备缓释片。发现用水制粒，颗粒太黏，不易过筛；用高浓度乙醇制粒，GA 损失较大；因此选用 5% PVP＋70%乙醇溶液制粒。

2.3.3 压片方式的选择 分别考察湿法制粒压片、全粉末压片和干法制粒压片的效果。发现湿法制粒压片时，颗粒中 GA 的量降低，且结果不稳定，不易重复；全粉末直接压片时，2 h 内释放较快，但 12 h 释放不完全，且物料流动性差；采用干法制粒压片时，可避免上述不足，且溶出较好，因此选用干法制粒压片法制备缓释片。

2.3.4 正交试验优选处方 采用正交试验设计法，选择对试验影响较大的几个因素：压片压力（A）、HPMC $K_{15}M$ 用量（B）、预胶化淀粉用量（C）为优选对象。本试验拟制备 12 h 缓释片，各因素分别设立 3 个水平，按正交表 L_9（3^4）进行正交试验，优选缓释片的制剂工艺。因素水平见表 1。

表 1 因素水平

Table 1 Levels and factors

水 平	因 素		
	A/(kg·cm^{-2})	B/%	C/%
1	2.0	20	5
2	5.0	25	10
3	7.0	30	15

缓释制剂的释放度评价方法有多种，本实验采用综合评分法[6]。根据剂型的作用特点和药物疗效的要求，采用 2、6、10、12 h 的累积释放率作为评价指标，先对不同处方 2、6、10、12 h 的释放率进行评分，再将评分结果进行加权相加后得出总分，最后采用直观分析的方法，对结果进行分析。确定释放标准分别为：2 h 的累积释放率以 35%为标准；6 h 的累积释放率以 65%为标准；10 h 的累积释放率以 85%为标准；12 h 的累积释放率以 95%为标准；将各时间点的权重均定为 1，则总分的计算公式为：

$$Y_i=|P_2-35\%|+|P_6-65\%|+|P_{10}-85\%|+|P_{12}-95\%|$$

评分值最低者为最优，表明释放率与所定标准最接近。正交试验设计及结果见表 2。方差分析见表 3。

表 2 正交试验设计与结果

Table 2 Results of orthogonal test

试验号	因 素				GA 累积释放率/%				Y_i 值
	A	B	C	D	2 h	6 h	10 h	12 h	
1	1	1	1	1	36.97	82.88	100.35	103.35	0.435 5
2	1	2	2	2	26.53	70.66	97.75	103.18	0.350 6
3	1	3	3	3	18.97	50.19	78.54	90.13	0.421 7
4	2	1	2	3	47.35	76.42	93.04	95.13	0.319 4
5	2	2	3	1	36.47	62.55	85.24	93.28	0.058 8
6	2	3	1	2	76.22	90.58	95.23	98.26	0.802 9
7	3	1	3	2	25.58	59.29	85.15	93.62	0.166 6
8	3	2	1	3	19.91	48.69	74.99	87.30	0.491 1
9	3	3	2	1	13.23	43.43	67.11	76.82	0.794 1
K_1	1.207 8	0.921 5	1.729 5	1.288 4					
K_2	1.181 1	0.900 5	1.464 1	1.320 1					
K_3	1.451 8	2.018 7	0.647 1	1.232 2					
R	0.090 2	0.372 7	0.360 8	0.029 3					

表 3 方差分析

Table 3 Variance analysis

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	0.014 8	2	0.007 4	11.230 5	
B	0.272 7	2	0.136 4	206.452	＜0.01
C	0.212 1	2	0.106 1	160.602	＜0.01
误差	0.001 3	2	0.000 7		

由直观分析和方差分析可知，各因素对指标影响的大小次序为：B＞C＞A，各因素的最佳组合为 $A_2B_2C_3$，即选用 HPMC $K_{15}M$，用量为片质量的 25%，预胶化淀粉用量为 15%，压片压力为 5.0 kg/cm^2。

2.3.5 验证试验 按优化处方制备 3 批缓释片，测定其不同时间的累积释放率，结果见图 2。表明以优化处方制备的总藤黄酸缓释片批间重现性良好，质量稳定。

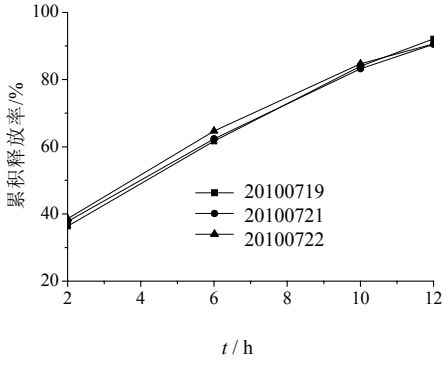

图 2 3 批总藤黄酸缓释片累积释放率

Fig. 2 Percentage cumulative release for three batches of GA sustained-release tablets

3 讨论

3.1 溶出测定装置的选择

分别考察了桨法和转篮法，发现在桨法试验中，缓释片易悬浮在溶出杯中被桨打散，从而使溶出变快，考虑到释放的均一性，因此选用转篮法。

3.2 溶出介质的考察

一般情况下，对于口服缓释制剂，应首选水、0.1 mol/L HCl 溶液或不同 pH 值的缓冲盐等水性介质为溶出介质，若以上介质均无法满足要求，则可以考虑采用某些非挥发性有机溶剂的水溶液。实验表明，总藤黄酸在水、0.1 mol/L HCl 溶液、pH 6.8 及 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液中均不能满足漏槽条件，而在 0.05 mol/L 十二烷基硫酸钠中可以满足漏槽条件，因此选用 0.05 mol/L 十二烷基硫酸钠作为溶出介质。

3.3 骨架材料的选择

实验制得的缓释片释药速率随 HPMC 黏度的增加而降低，因为黏度小的 HPMC 容易形成水凝胶，从而阻碍药物释放，而黏度大的 HPMC 不容易形成水凝胶。根据实验结果，最终选用黏度适宜的 $K_{15}M$，此外，药物的释放还受 HPMC 用量的影响，其用量越多，生成的凝胶骨架越厚，溶蚀越慢，释药速率越慢，通过正交试验结果，将 $K_{15}M$ 用量控制在 25%左右。

参考文献

[1] 叶定红, 吴 皓, 胡 永, 等. 藤黄及其炮制品中藤黄酸的含量比较 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(10): 601.
[2] 侯文洁, 萧 伟. 藤黄酸的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 617-620.
[3] 雷秋模, 刘金妹. 藤黄（总体）抗癌实验与临床研究报告 [J]. 江西医药, 1982, 15(3): 1-5.
[4] 黄恺飞. 藤黄酸诱导胃癌细胞凋亡及抗肿瘤转移的实验研究 [J]. 中草药, 2010, 41(11): 1823-1828.
[5] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
[6] 中国药典 [S]. 二部. 2010.

第十届全国药用植物及植物药学术研讨会

第十届全国药用植物及植物药学术研讨会定于 2011 年 8 月 10 日至 12 日在素有“春城”美誉的云南省昆明市举行。本次会议由中国植物学会药用植物及植物药专业委员会、中国科学院昆明植物研究所联合主办，由中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室承办。会议主题是“多学科交叉，产学研联合，实现西部药用植物资源的可持续利用”，涉及药用植物资源现状与展望、药用植物与植物药资源调查及品质鉴定、药用植物与植物药生物活性物质及其作用机制、药用植物资源保护与可持续利用、药用植物资源与新药研发、中药材 GAP 种植问题与对策、民族民间药研发及产业化、西部药用植物资源实地考察等方面内容。

会议将邀请国内外相关领域院士和知名专家学者就国内外药用植物、植物药、中药、民族药和民间药等方面研究的最新进展、发展趋势及热点等作大会报告，并设分组报告，出版论文摘要集，遴选优秀论文在《植物分类与资源学报》（原《云南植物研究》）发表，提供墙报展览、专家名录等交流平台，是药用植物及植物药学界同仁相聚一堂、共筑未来的盛会。热诚欢迎大家踊跃参加本次学术盛会。

会议组织委员会主席：谭宁华，刘吉开，李德铢

联系人：李丽玲 **单 位**：中国科学院昆明植物研究所 **地 址**：云南省昆明市蓝黑路 132 号（650204）

电子邮件：nhtan2011@mail.kib.ac.cn **办公电话（兼传真）**：0871-5223262 **会议网址**：http://medplant2011.kib.ac.cn