

• 药剂与工艺 •

不同辅料配伍喘平方提取物缓释片的均衡释放研究

蔡延渠, 刘 静, 李苑新, 龚 琼, 田先地, 钟晓雨, 李碧云, 张学沛, 彭 亮, 朱盛山*
广东药学院中药开发研究所, 广东 广州 510006

摘要: 目的 对不同辅料配伍的喘平方提取物缓释片进行复杂成分均衡释放研究。方法 采用体外释放度实验和 HPLC 法, 以麻黄碱、伪麻黄碱、东莨菪碱为指标成分, 考察喘平方提取物缓释片 (Q1~Q9) 在不同时间点的累积释放度, 评价不同辅料配伍对喘平方提取物复杂成分体外释放行为的影响。结果 4 种单一现代辅料喘平方提取物缓释片中, Q1~Q3 的指标成分间释放度差异大, Q4 缓释效果差, 均无法实现均衡释放; 2 种单一改良传统辅料缓释片中, Q5 的指标成分间释放度差异大, Q6 基本实现均衡缓释; 3 种复合改良辅料缓释片中, Q9 释放不完全, Q8 均衡释放效果差, Q7 很好地实现了复杂成分间的均衡释放。结论 不同辅料的配伍会影响喘平方提取物缓释片的体外释放行为, 现代缓释辅料难以实现中药复方缓释制剂复杂成分间的均衡释放, 而传统缓释辅料经过改良后可实现这一要求。

关键词: 现代缓释辅料; 改良传统缓释辅料; 喘平方; 复杂成分; 均衡释放

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)06-0774-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.06.006

Study on balanced release of Chuanping extract sustained-release tablets combined with different accessories

CAI Yan-qu, LIU Jing, LI Yuan-xin, GONG Qiong, TIAN Xian-di, ZHONG Xiao-yu, LI Bi-yun,
ZHANG Xue-pei, PENG Liang, ZHU Sheng-shan

Institute of Chinese Materia Medica Development, Guangdong Pharmacological University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To study the balanced release of complex components of Chuanping extract sustained-release tablets combined with different accessories. **Methods** With methamphetamine, pseudoephedrine, and scopolamine as indexes, HPLC and the *in vitro* release test were applied to determining the accumulated release rate of the complex components in nine sustained-release Chuanping extract preparations (Q1—Q9), and to evaluating the influences of different accessories to the release behaviors of complex components *in vitro*. **Results** The differences about dissolutions of four single modern materials in Chuanping extract sustained-release tablets Q1—Q3 were significant, and Q4 released fast. All of them were not balanced release. The differences about dissolutions of single improved Chinese materia medica (CMM) sustained-release accessories made Chuanping extract sustained-release tablets Q5 were significant, and Q6 was balanced release. The difference about dissolutions of complex improved CMM sustained release excipients made Chuanping extract sustained-release tablets Q9 was incomplete, the balanced release of Q8 was not well. The balanced-release of complex components of Q7 was well. **Conclusion** Different accessories would affect the balanced release of sustained-released Chuanping extract tablet *in vitro*. The modern sustained-release accessories are hard to achieve the balanced release of complex components of CMM compound sustained-release preparations, but the improved traditional sustained-release accessories could be achieved well.

Key words: modern sustained-release accessories; improvement of traditional sustained-release accessories; Chuanping; complex components; balanced release

收稿日期: 2013-10-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973954, 81373981); 广东省中医药局项目 (20131252)

作者简介: 蔡延渠, 研究方向为中药新药研究与中药新剂型、新技术的研究。Tel: (020)39352540 E-mail: ayu19860524@163.com

*通信作者 朱盛山, 教授, 研究方向为传统中药制剂技术现代化研究。Tel: (020)39352539 E-mail: zhush3@163.com

基于中医整体理论^[1], 中药复方多成分作用的整体性和多靶点性, 产生综合的生物效应即复方功效。因此假设: 中药复方缓释制剂复杂成分均衡释是在单位时间内均衡地(释药速率近似或一致)向胃肠道输送复方中全部成分, 是实现复方功效的必要前提^[2-3]。喘平方是治疗哮喘的有效方, 以麻黄为君药、配伍洋金花等组成, 止咳平喘效果显著, 将其制备成缓释制剂可以起到长效作用, 突显出临床应用的无比优越性。本实验以方中主成分麻黄碱、伪麻黄碱及东莨菪碱为评价指标, 系统地研究羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、改良桃胶等不同辅料配伍对喘平方提取物复杂成分体外释放行为的影响, 筛选出符合均衡释放的喘平方缓释制剂处方, 也为深化中药复方缓释制剂复杂成分均衡释放的理论提供实验依据。

1 仪器和材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); ZP17E 型旋转式压片机(上海天和制药机械有限公司); ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); BP211D 电子天平(德国 Sartorius 公司); KQ-500M 超声仪(东莞市科桥超声波设备有限公司); DHG-9203A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司)。

对照品盐酸麻黄碱(质量分数 99.9%, 批号 171241-200506)、盐酸伪麻黄碱(质量分数 99.9%, 批号 171237-200505)、氢溴酸东莨菪碱(质量分数 99.9%, 批号 100049-200308), 购于中国食品药品检定研究院; 甲醇、乙腈, 均为色谱纯; 十二烷基硫酸钠、磷酸钠, 均为分析纯; CMC-Na、HPMC K₄M、HPMC K₁₅M(上海卡乐康包衣技术有限公司), EC(安徽山河药用辅料股份有限公司), 改良桃胶 1、2, 复合改良桃胶 1(改良桃胶 2+HPMC K₁₅M)、复合改良桃胶 2(改良桃胶 2+CMC-Na)、复合改良桃胶 3(改良桃胶 2+EC), 均为自制; 喘平方浸膏(自制)。

2 方法

2.1 片剂的制备^[4-5]

按 100 个处方量计, 将 9 种不同辅料分别与喘平方提取物混匀、制粒, 压片, 制得 9 种平均片质量为 0.5 g 的喘平方缓释片。其中, 由 CMC-Na、EC、HPMC K₁₅M、HPMC K₄M、改良桃胶 1、改良桃胶 2、复合改良桃胶 1、复合改良桃胶 2、复合改良桃

胶 3 所制得的片剂分别以 Q1、Q2、Q3、Q4、Q5、Q6、Q7、Q8、Q9 表示。

2.2 溶出样品的制备

按照《中国药典》2010 年版二部附录 XD 释放度测定第三法^[6]: 250 mL 溶出介质, 转篮法, 37.0 °C 条件下溶出, 于 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 取样, 每次取样 2 mL(同时补充等温、等体积的水), 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.3 色谱条件

色谱柱为 Agilent TC-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.07 mol/L 磷酸钠溶液(含 17.5 mmol/L 十二烷基硫酸钠, 用磷酸调 pH 值至 6.0)(42:100); 柱温为 25 °C; 检测器为 DAD; 体积流量为 1.0 mL/min; 检测波长为 216 nm。

2.4 对照品溶液的制备

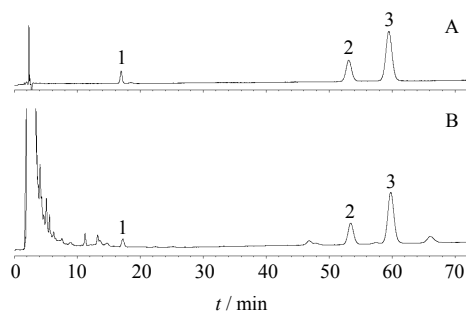
精密称取干燥至恒定质量的盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、氢溴酸东莨菪碱对照品适量, 分别用纯水溶解定容成含盐酸麻黄碱 40.14 mg/L, 盐酸伪麻黄碱 19.23 mg/L, 氢溴酸东莨菪碱 26.30 mg/L 的对照品混合溶液。

2.5 供试品溶液的制备

取喘平方缓释片 20 片, 研匀, 精密称取一定量, 置 250 mL 量瓶内加适量纯水, 超声处理 30 min 后再加纯水至刻度, 取 1 mL 水液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。

2.6 专属性试验

分别取混合对照品溶液、喘平方提取物缓释片供试品溶液注入液相测定, 结果表明, 盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱和氢溴酸东莨菪碱 3 成分可达到基线分离, 分离度大于 1.5, 结果见图 1。



1-盐酸麻黄碱 2-盐酸伪麻黄碱 3-氢溴酸东莨菪碱
1-scopolamine 2-pseudoephedrine 3-methamphetamine

图1 混合对照品溶液(A)和喘平方缓释片(B) HPLC 图
Fig. 1 HPLC fingerprints of mixed reference solution (A) and Chuanping sustained-release tablets (B)

2.7 线性关系考察

精密吸取混合对照品溶液 1、4、8、12、16、20 μL ，测定其峰面积积分值。以进样量为横坐标 (X)，峰面积积分值为纵坐标 (Y)，绘制标准曲线。盐酸麻黄碱回归方程 $Y=1\,829.224\,86X+0.202\,52$ ， $r=0.999\,97$ ；盐酸伪麻黄碱回归方程 $Y=1\,948.648\,44X+0.229\,76$ ， $r=0.999\,97$ ；氢溴酸东莨菪碱回归方程 $Y=795.01X+0.386\,2$ ， $r=0.999\,96$ ；结果表明盐酸麻黄碱在 40.14~802.80 ng，盐酸伪麻黄碱在 19.23~384.60 ng，氢溴酸东莨菪碱在 26.3~526.0 ng 与峰面积呈良好的线性关系。

2.8 精密度试验

精密吸取混合对照品溶液 10 μL ，连续进样 6 次，测定其峰面积，计算精密度，得盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、氢溴酸东莨菪碱的 RSD 分别为 0.61%、0.77%、0.81%，结果表明精密度良好。

2.9 稳定性考察

精密吸取上述供试品溶液，于 0、1、2、4、6、8、10、12 h 进样，测定其峰面积，计算其 RSD 分

别为盐酸麻黄碱 0.71%，盐酸伪麻黄碱 0.57%，东莨菪碱 0.41%，结果表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.10 回收率试验

精密称取已测定的同一批样品 6 份，每份 1 片，研匀，精密称定，置 250 mL 量瓶内加适量纯水，分别精密加入盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、氢溴酸东莨菪碱对照品溶液适量，再加纯水定容，摇匀，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，取 60 μL 进样测定，结果盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、氢溴酸东莨菪碱的平均回收率分别为 99.44%、99.06%、98.44%，RSD 分别为 0.97%、1.27%、2.01%。

2.11 单一辅料制备喘平缓释片的体外释放度研究

喘平方中麻黄碱、伪麻黄碱、东莨菪碱均是水溶性成分，故选择了 4 种现代亲水辅料及 2 种改良的传统亲水辅料，即 CMC-Na、EC、HPMC K₁₅M、HPMC K₄M 以及改良桃胶 1、改良桃胶 2，分别制备成 Q1~Q6 共 6 种喘平缓释片，比较不同单一缓释辅料对多指标成分体外均衡释放的影响，结果见图 2。

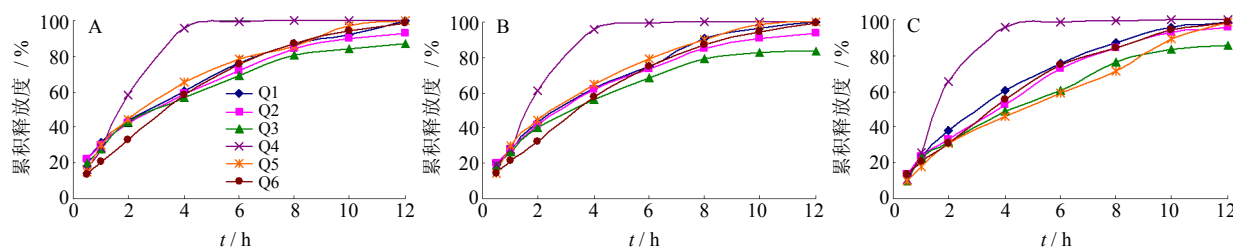


图2 单一辅料制备的喘平缓释片中麻黄碱 (A)、伪麻黄碱 (B) 和东莨菪碱 (C) 体外释放度曲线 ($n=6$)

Fig. 2 Release curves of scopolamine (A), pseudoephedrine (B), and methamphetamine (C) in vitro in Chuanping extract sustained-release tablets combined with single accessory ($n=6$)

由体外释放度结果可知，6 种由单一缓释辅料所制备的喘平缓释片中，Q1~Q3、Q5 在 2 h 内 3 种指标成分间的累积释放度相差较大，Q4 在 4 h 内累积释放度已达 95% 以上，缓释效果差，均未能达到中药复方缓释制剂复杂成分均衡释放的要求；Q6 在体外释放过程中，3 种指标成分在各个时间点的累积释放速率接近，实现了均衡释放，且缓释效果较为理想。

2.12 复合辅料制备喘平缓释片的体外释放度研究

前期实验发现，单一缓释辅料较难实现中药复方缓释制剂复杂成分的均衡释放，故通过将 2 种或 2 种以上的缓释辅料按一定比例混合制成复合辅料，即改良桃胶 2+HPMC K₁₅M、改良桃胶 2+CMC-Na、改良桃胶 2+EC 组成复合改良桃胶 1~3，

分别制备成 Q7、Q8、Q9 喘平缓释片，比较改良桃胶 2 与不同现代缓释辅料配伍对多指标成分均衡释放的影响，结果见图 3。

由体外释放度结果可知，Q9 在体外溶出 12 h 后累积释放度只有 82% 左右，释放不完全；Q8 在各个时间点的体外累积释放度不一致，未能均衡释放；而 Q7 缓释效果佳，3 种指标成分释药方程速率基本一致，很好地实现了喘平方复杂成分均衡释放的要求。

2.13 释药模型考察

通过体外释放度评价，从不同辅料制备的 9 种喘平缓释片中筛选出均衡释放效果最佳者 Q6、Q7，对其 3 种指标成分的体外释放度用 Ritger-Peppas 模型进行拟合，其相关系数 R^2 越接近 1，表明拟合效

果越好。结果见表 1。由拟合结果可知, Q6、Q7 喘平缓释片中 3 种指标成分的 R^2 均接近于 1, 说明模型拟合较理想; 同时拟合方程中 $0.45 < n < 0.89$

($n=0.5$ 和 $n=1$ 分别对应于 Fick 扩散和 Case II 转运), 说明二者的体外释药机制为非 Fick 扩散, 即药物扩散和骨架溶蚀协同作用。

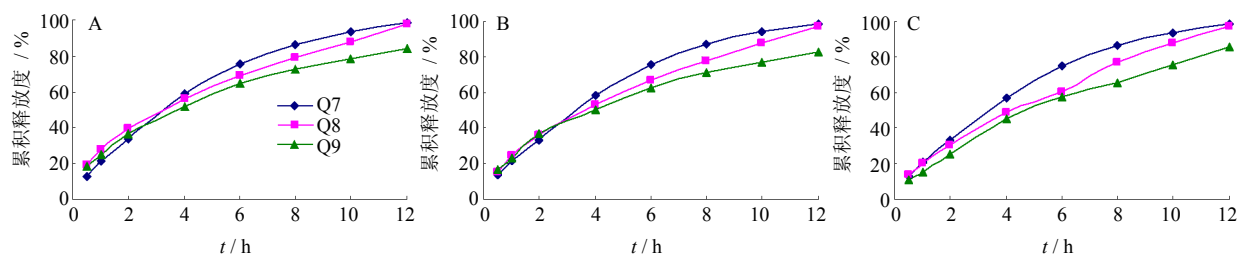


图 3 复合辅料制备的喘平缓释片中麻黄碱 (A)、伪麻黄碱 (B) 和东莨菪碱 (C) 体外释放度曲线 ($n=6$)

Fig. 3 Release curves of scopolamine (A), pseudoephedrine (B), and methamphetamine (C) *in vitro* in Chuanping extract sustained-release tablets combined with compound accessory ($n=6$)

表 1 均衡释放效果最佳的喘平缓释片指标成分的 Ritger-Peppas 模型拟合方程

Table 1 Ritger-Peppas equation's fitting of index components about best balanced release of Chuanping sustained-release tablet

缓释片	指标成分	拟合方程	R^2	n
Q6	麻黄碱	$\lg(M_t/M_\infty)=0.656\ 6\ \lg t-0.670\ 9$	0.992\ 5	0.659\ 6
	伪麻黄碱	$\lg(M_t/M_\infty)=0.676\ 8\ \lg t-0.692\ 4$	0.991\ 0	0.676\ 8
	东莨菪碱	$\lg(M_t/M_\infty)=0.636\ 3\ \lg t-0.658\ 6$	0.993\ 2	0.656\ 3
Q7	麻黄碱	$\lg(M_t/M_\infty)=0.685\ 7\ \lg t-0.785\ 2$	0.998\ 7	0.695\ 7
	伪麻黄碱	$\lg(M_t/M_\infty)=0.705\ 6\ \lg t-0.812\ 8$	0.998\ 6	0.705\ 6
	东莨菪碱	$\lg(M_t/M_\infty)=0.651\ 9\ \lg t-0.754\ 1$	0.997\ 7	0.691\ 9

3 讨论

通过对不同辅料配伍制备的 9 种喘平缓释片进行体外释放度评价, 由单一改良传统缓释辅料 (改良桃胶 2) 及其与现代缓释辅料组成的复合辅料 (改良桃胶 2+HPMC K₁₅M) 所研制缓释片 Q6、Q7 的多指标成分释放方程速率近似或基本一致, 具有均衡一致性; 同时释药模型拟合结果显示, 其指标成分均符合 Ritger-Peppas 模型, 方程中各系数近似, 亦说明不同成分都能同步释放, 实现了均衡释放。喘平方中多指标成分间表现出整体释放行为, 相辅相成、相互协调, 产生综合的生物效应即复方功效, 符合中医整体论的要求^[5]。

实验研究表明, 不同缓释辅料的配伍会影响喘平方提取物多指标成分的均衡释放, 套用化学药缓释制剂辅料如 CMC-Na、EC、HPMC K₁₅M、HPMC K₄M 等研制中药缓释制剂, 均难以使复杂成分均衡释放, 可能是与喘平方成分间发生反应; 同时不同

工艺改良桃胶及其与不同缓释辅料配伍, 也可能引起黏度变化, 从而影响复杂成分的均衡释放; 均亟待进一步研究。

参考文献

- [1] 王万春. 简述中医学整体观念的源流及意义 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(16): 189-190.
- [2] 朱盛山, 袁旭江, 李苑新, 等. 复方丹参缓释片中水溶性成分体外释放度研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(1): 37-40.
- [3] 朱盛山, 谢 凯, 赵磊磊, 等. 复方丹参缓释片脂溶性成分体外释放度 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(23): 2557-2560.
- [4] 王宝华, 倪 健, 陈 阳, 等. 不同辅料配伍苦参总碱骨架型缓释片的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(8): 547-549.
- [5] 蔡延渠, 陈 健, 谢吉福, 等. 基于指纹图谱喘平缓释片复杂成分均衡释放的评价 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1360-1365.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2010.