

• 药剂与工艺 •

改良桃胶的不同配伍对复杂成分均衡释放的影响

田先地, 朱盛山, 吴思平, 李碧云, 龚琼, 钟晓雨, 钟娜娜, 蔡延渠*

广东药学院中药开发研究所, 广东 广州 510006

摘要: 目的 阐明改良桃胶的不同配伍(用量、填充剂)对复杂成分均衡释放的影响。方法 以喘平方为模型药, 改良桃胶为缓释辅料, 采用体外释放度结合 HPLC 法, 测定喘平方缓释片的指标成分(麻黄碱、伪麻黄碱、东莨菪碱)释放度, 计算累积释放曲线斜率(K)值, 评价指标成分间是否均衡释放。结果 不同配伍考察中, 当填充剂为淀粉、淀粉/糊精、淀粉/微晶纤维素(MCC)时, 各指标成分 K 值接近, 实现了均衡释放; 而与糊精、MCC 配伍时, K 值差异较大, 无法均衡释放。随着改良桃胶辅料用量的增加, 释药时间延长, 指标成分的 K 值基本一致, 达到均衡释放。结论 不同填充剂与改良桃胶配伍, 会影响中药复方缓释制剂复杂成分的均衡释放; 不同处方用量的改良桃胶, 会影响药物的释放时间, 但不影响其均衡释放。

关键词: 改良桃胶; 填充剂; 均衡释放; 喘平方; 麻黄碱; 伪麻黄碱; 东莨菪碱

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)08-1140-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.08.008

Influence of different compatibility for Improved Peach Gum to balance release of complex components

TIAN Xian-di, ZHU Sheng-shan, WU Si-ping, LI Bi-yun, GONG Qiong, ZHONG Xiao-yu, ZHONG Na-na, CAI Yan-qu

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

Abstract: Objective To clarify the influence of the different combinations (consumption, fillers) of Improved Peach Gum to the balance release of complex components. **Methods** Use Chuanping Prescription as model drug, Improved Peach Gum as sustained release materials, the release test companied with HPLC was applied to determine the accumulated release rate of the index components (ephedrine, pseudoephedrine, scopolamine) in Chuanping Sustained-release Tablets, calculate the cumulative release curve slope K value, and to evaluate the balance release of the different components. **Results** The study on different combinations, when the filler is starch, starch/dextrin, and starch/MCC, the index component cumulative release curves were close to slope K value and can achieve the balance release; match with dextrin and MCC, the slope K values are different and can not achieve the balance release. With increasing the amount of Improved Peach Gum, release time prolonged, cumulative release slope K values of index components are basically same and can achieve balance release. **Conclusion** Different fillers match with Improved Peach Gum can affect the balance release of complex components of Chinese materia medica; Different amount of Improved Peach Gum will affect the drug release time, but not affect on balance release.

Key words: Improved Peach Gum; fillers; sustained-release; Chuanping Prescription; ephedrine; pseudoephedrine; scopolamine

中药复方复杂化学成分的整体效应表达复方功效。复杂成分均衡释放即中药缓释制剂在单位时间内均衡地向胃肠道输送复方中全部成分, 是其自身

释放应有的特征^[1]。缓释辅料是缓释制剂的重要构成, 是直接影响药物缓释效果的关键。而目前市场上能够满足中药缓释制剂均衡释放的辅料尚属空白。

收稿日期: 2014-12-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373981); 广东省中医药局(20131252); 广东省教育厅高校重点实验室滚动支持项目(2013CXZDA021)

作者简介: 田先地, 硕士在读, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: 13632244176 E-mail: 979027576@qq.com

*通信作者 蔡延渠, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (020)39352540 E-mail: yanquc@163.com

在我国古代就有用来源天然、低毒安全的糊、蜡、树胶、油脂等辅料的缓(迟、难)化性能来实现中药的缓释长效^[2],其对中药具有良好的适应性。课题组前期在继承中药传统辅料的基础上,以桃胶辅料为代表,使用现代科技对其进行改良,改良后其缓释性能显著增强,应用于研制中药缓释制剂,成功实现了中药复杂成分的均衡释放^[3-5]。

对于缓释辅料而言,自身的性质、用量、与其他辅料的配伍等可能会影响药物的释放^[6]。因此,改良桃胶辅料的的不同处方配伍(用量、填充剂等)是否影响中药缓释制剂复杂成分的均衡释放值得进一步研究。本实验以改良桃胶(主要成分为多糖)为缓释辅料,喘平方(喘平方的处方组成为麻黄、洋金花等,药效成分主要为麻黄碱、伪麻黄碱、东莨菪碱)提取物为模型药物,通过测定改良桃胶不同处方配伍喘平方缓释片的指标成分麻黄碱、伪麻黄碱、东莨菪碱的体外释放度,研究填充剂、改良桃胶的用量对复杂成分均衡释放的影响,以期为改良桃胶辅料的研发和中药缓释制剂均衡释放理论提供实验依据。

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; Brookfield Viscometer DV-II+Pro 旋转式黏度计,美国 Brookfield 公司; 72X-2B 型片剂四用测定仪,上海黄海药检仪器有限公司。

对照品盐酸麻黄碱(质量分数 99.9%,批号 171241-201007)、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 100049-201009),中国食品药品检定研究院; 甲醇为色谱纯; 磷酸、三乙胺、二正丁胺,均为分析纯; 水为超纯水; 微晶纤维素(MCC),湖州展望药业有限公司; 淀粉、糊精,沈阳市怡安药用辅料有限公司; 原桃胶,产地浙江台州; 改良桃胶(自制); 喘平方提取物(自制)。

2 方法与结果

2.1 缓释片的制备^[4]

2.1.1 不同填充剂喘平方缓释片的制备 按 50 个处方量计,将改良桃胶分别与单一填充剂 MCC、淀粉、糊精,复合填充剂淀粉/糊精、淀粉/MCC,以及喘平方提取物混匀,湿法制粒,并压制硬度为 100 N

左右,片质量为 0.5 g 的喘平方缓释片。

2.1.2 不同用量改良桃胶喘平方缓释片的制备 按 50 个处方量计,将处方量 15%、23%、31%的改良桃胶与填充剂、喘平方提取物混匀,湿法制粒,并压制硬度为 100 N 左右,片质量为 0.5 g 的喘平方缓释片。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液制备 精密称取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,分别用甲醇定容成含盐酸麻黄碱 8.0 mg/L、盐酸伪麻黄碱 5.0 mg/L、氢溴酸东莨菪碱 21.6 mg/L 的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液制备 取“2.1”项中制备的喘平方缓释片 10 片,研细,取约 0.5 g,精密称定,置 250 mL 量瓶内加适量纯水,超声(250 W, 40 kHz)处理 30 min,冷却,加流动相至刻度,摇匀,用 0.22 μm 的微孔滤膜滤过,即得。

2.2.3 阴性样品溶液制备 按处方工艺分别制备缺麻黄、缺洋金花浸膏的空白片,依供试品溶液制备方法制备阴性样品溶液。

2.3 色谱条件

2.3.1 麻黄碱、伪麻黄碱 色谱柱为 Phenomenex Synergi 4u polar-RP 80A 柱(250 mm×4.6 mm, 4 μm); 流动相为甲醇-0.092%磷酸水溶液(含 0.04% 三乙胺和 0.02%二正丁胺)(1.5:98.5); 柱温为 25 °C; 体积流量为 1.0 mL/min; 检测波长为 210 nm。

2.3.2 东莨菪碱 TC-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-70 mmol/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)(50:100); 检测波长 216 nm; 体积流量为 1.0 mL/min。

2.4 专属性试验

在“2.3.1”项色谱条件下,将麻黄碱、伪麻黄碱对照品溶液、供试品溶液及缺麻黄的阴性样品溶液分别进样测定,结果表明,各成分分离度均大于 1.5,可达到基线分离,见图 1。

在“2.3.2”项色谱条件下,将东莨菪碱对照品溶液、供试品溶液以及缺洋金花的阴性样品溶液分别进样测定,结果表明,东莨菪碱与其他色谱峰的分离度大于 1.5,可达到基线分离,见图 2。

2.5 线性关系考察

精密吸取 2、4、6、8、10 μL 对照品溶液,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

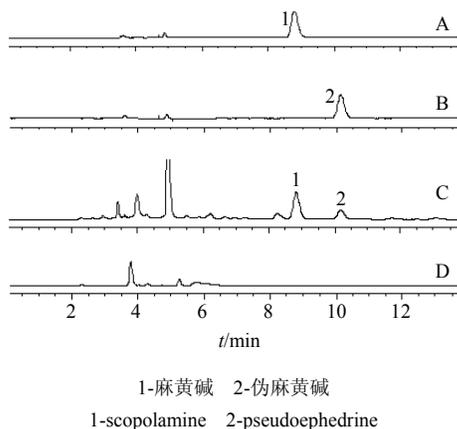


图 1 麻黄碱 (A)、伪麻黄碱 (B) 对照品, 喘平缓释片 (C), 阴性样品 (D) 的 HPLC 图
 Fig. 1 HPLC of scopolamine (A), pseudoephedrine (B) reference substance, Chuanping Sustained-release Tablet (C), and negative sample (D)

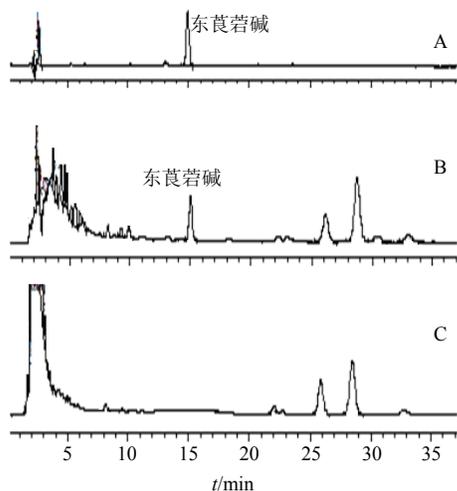


图 2 东莨菪碱对照品 (A)、喘平缓释片 (B) 和阴性样品 (C) 的 HPLC 图
 Fig. 2 HPLC of scopolamine reference substance (A), Chuanping Sustained-release Tablet (B), and negative sample (C)

碱的回归方程为 $Y=2\ 886.8 X+2.433\ 1$, $r=0.999\ 2$; 盐酸伪麻黄碱回归方程为 $Y=2\ 905.8 X+0.067\ 1$, $r=0.999\ 7$; 氢溴酸东莨菪碱回归方程为 $Y=82.378 X-1.549\ 2$, $r=0.999\ 6$; 结果表明盐酸麻黄碱在 16~80 ng, 盐酸伪麻黄碱在 10~50 ng, 氢溴酸东莨菪碱在 43.2~216.0 ng 呈良好的线性关系。

2.6 释放度的测定

取上述每个处方的喘平缓释片 6 片, 按照《中国药典》2010 年版二部附录 XD 释放度测定第 3 法 (转篮法) [7]: 以 250 mL 水溶出介质, 转速为 100

r/min, 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 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 并采用 HPLC 测定麻黄碱、伪麻黄碱、东莨菪碱的量, 计算释放度, 并描绘释放度-时间的体外释放曲线。

2.7 释药曲线斜率的计算

在前期的研究中发现, 由改良桃胶为辅料制备的缓释片指标成分的释放符合 Ritger-Peppas 模型, 且相关系数 (R^2) 接近 1, 拟合的效果良好 [5]。故采用 Ritger-Peppas 模型 ($M_t/M_\infty=Kt^n$) 求算释药曲线斜率 (K)。

上述公式经变换得 $\ln(M_t/M_\infty)=\ln K+n\ln t$, 使其为 $\ln(M_t/M_\infty)-\ln t$ 的关系, 以此得到 $\ln K$ 值, 并求指数得斜率 K 值 (其中 t 为时间, M_t 为 t 时刻的药物释放量, M_∞ 为载药量, K 即药物释放速率常数)。

2.8 改良桃胶与不同填充剂的配伍研究

2.8.1 改良桃胶与单一填充剂配伍 取按“2.1.1”项方法制备的改良桃胶与填充剂糊精、淀粉、MCC 配伍喘平缓释片, 每个处方 6 片, 按“2.6”项下方法测定缓释片指标成分的释放度, 绘制累积释放曲线, 结果见图 3。可知填充剂为糊精时, 麻黄碱、伪麻黄碱 6 h 释放 83% 左右, 东莨菪碱在 6 h 释放 90%; 为淀粉时, 3 种指标成分在 12 h 均释放 95% 以上; 与 MCC 配伍, 3 种指标成分在 6 h 都已释放 97% 以上。结果显示, 改良桃胶与 MCC 配伍后药物释放的速度最快, 糊精次之, 淀粉最慢。

按上述“2.7”项下的计算方法, 分别计算上述

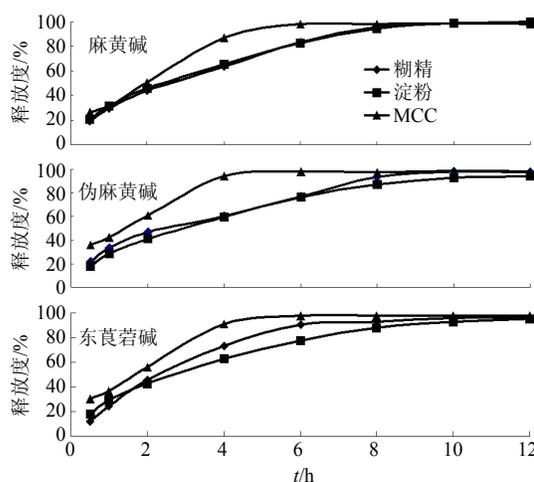


图 3 改良桃胶与单一填充剂配伍时各成分的体外释放度曲线 ($n=6$)
 Fig. 3 Components release curves *in vitro* of improved peached gum with single filler ($n=6$)

释药曲线的斜率 K 值, 结果见表 1。可知改良桃胶与淀粉配伍, 指标成分累积释放曲线斜率 K 分别为 0.309 4、0.273 7、0.286 9, 基本一致; 与糊精、MCC 配伍, 各指标成分的累积释放曲线的斜率差别较大。结果显示, 改良桃胶与淀粉配伍后喘平缓释片可实现多成分均衡释放; 填充剂为糊精、MCC 时, 喘平缓释片无法均衡释放。

表 1 改良桃胶与单一填充剂配伍后指标成分累积释放曲线的斜率 K 值

Table 1 Cumulative release curve slope K values of index components on Improved Peach Gum with single filler

填充剂	K 值		
	麻黄碱	伪麻黄碱	东莨菪碱
糊精	0.294 5	0.321 1	0.237 1
淀粉	0.309 4	0.273 7	0.286 9
MCC	0.364 4	0.468 4	0.413 7

综上所述可知, 以淀粉为单一填充剂时, 释药速度率较理想, 同时能够实现复杂成分均衡释放。

2.8.2 改良桃胶与复合填充剂配伍 将淀粉分别与糊精、MCC 进行配伍, 制得淀粉/MCC、淀粉/糊精复合填充剂。按“2.1.1”法制备的改良桃胶与填充剂配伍的喘平缓释片, 每个处方 6 片, 按“2.6”项下方法测定缓释片指标成分的释放度, 绘制累积释放度曲线, 结果见图 4。可知改良桃胶与淀粉/MCC 配伍时, 麻黄碱、伪麻黄碱、东莨菪碱在 6 h 均释放 83%, 8 h 释放 98% 以上; 与淀粉/糊精配伍时, 上述 3 种指标成分在 8 h 释放 85%, 12 h 释放 95% 以上。结果显示, 填充剂为淀粉/MCC 时, 释药速度较淀粉/糊精快。

按上述“2.7”项下的计算方法, 分别计算上述释药曲线的斜率 K 值, 见表 2。可知改良桃胶与复合填充剂淀粉/MCC、淀粉/糊精配伍后, 累积释放曲线斜率 K 值接近。结果显示, 改良桃胶与上述 2 种复合填充剂配伍, 均可达到均衡释放。

综上所述可知, 复合填充剂为淀粉/MCC、淀粉/糊精时, 均可使复杂成分实现均衡释放, 但淀粉/糊精复合填充剂的释药速度比淀粉/MCC 稍慢。

2.9 改良桃胶不同处方用量研究

取按“2.1.2”项方法制备的不同用量的改良桃胶喘平缓释片, 每个处方 6 片, 按“2.6”项下方法测定缓释片指标成分的释放度, 考察改良桃胶用量对药物释放的影响, 结果见图 5。可知当用量为 15%

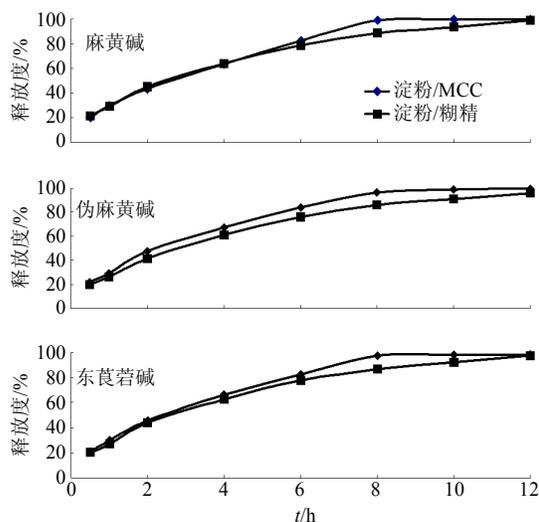


图 4 改良桃胶与复方填充剂配伍时各成分的体外释放度曲线 ($n=6$)

Fig. 4 Components release curves *in vitro* of Improved Peached Gum with composite filler ($n=6$)

表 2 改良桃胶与复合填充剂配伍后指标成分累积释放曲线的斜率 K 值

Table 2 Cumulative release curve slope K values of index components on Improved Peach Gum with composite filler

填充剂	K 值		
	麻黄碱	伪麻黄碱	东莨菪碱
淀粉/MCC	0.299 8	0.311 9	0.311 3
淀粉/糊精	0.305 0	0.280 2	0.292 9

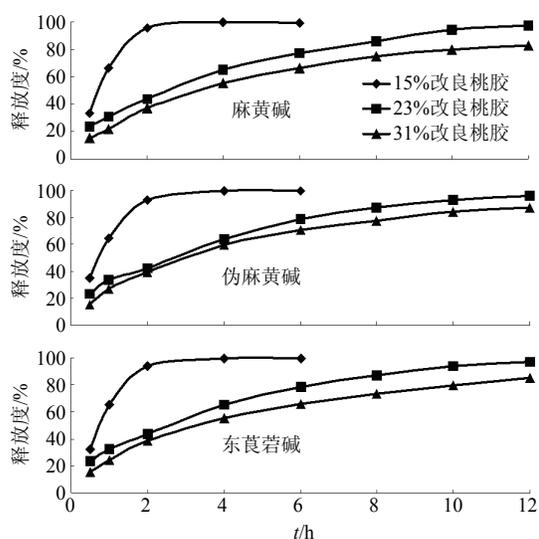


图 5 改良桃胶 3 种处方用量下各指标成分的体外释放度曲线 ($n=6$)

Fig. 5 Components release curves *in vitro* of different consumptions of Improved Peached Gum with single filler ($n=6$)

时,麻黄碱、伪麻黄碱、东莨菪碱在 4 h 已释放 99% 左右;用量为 23% 时,各指标成分在 12 h 均释放 95% 以上,达到预期缓释效果;而用量为 31% 时,指标成分在 12 h 才释放 87% 左右。结果表明,随着改良桃胶用量增加,缓释作用增强,药物释放时间延长。

按“2.7”项下的计算方法,分别计算上述释药曲线的斜率 K 值,见表 3。可知改良桃胶的不同处方用量下,各指标成分的累积释放曲线斜率 K 值均接近,均能均衡释放。结果表明,改良桃胶的用量不影响药物的均衡释放。

表 3 改良桃胶 3 种处方用量下的指标成分累积释放曲线的斜率 K 值

Table 3 Cumulative release curve slope K values of index components on three kinds of Improved Peach Gum prescriptions

用量/%	K 值		
	麻黄碱	伪麻黄碱	东莨菪碱
15	0.564 5	0.563 5	0.548 3
23	0.323 6	0.325 7	0.325 7
31	0.232 5	0.253 7	0.242 7

综上结果可知,改良桃胶的用量不影响对复杂成分的均衡释放,所以具体的用量可根据要求的缓释时间来选择。

3 讨论

3.1 改良桃胶与其他缓释辅料比较

前期对改良桃胶与其他现代缓释辅料能否实现中药复杂成分均衡释放进行研究,改良桃胶及其与 HPMC 组合研制的喘平缓释片可实现复杂成分均衡释放,而 HPMC 等其他单一及复合缓释辅料则难以实现均衡释放^[5]。表明改良桃胶可用于现代中药缓释制剂,有较其他缓释辅料表现出对中药更佳的适应性。基于此,课题组进一步系统研究改良桃胶的不同配伍对复杂成分均衡释放的影响,为新辅料的应用提供参考。

3.2 改良桃胶与不同填充剂配伍

与 MCC、淀粉/MCC 配伍,药物的释放速度加快。可能是由于 MCC 可以促进缓释片吸收水分,增加胶层的游离水量,有利于药物在凝胶层中的溶解扩散,提高释放度^[8];且 MCC 为水不溶性稀释剂,可作为崩解剂,当 MCC 吸水膨胀后具有崩解作用,加快了药物的释放。填充剂为淀粉、淀粉/

糊精时,药物缓释时间较理想。可能是淀粉具有一定的黏附性和较低膨胀性能^[9],在溶出过程中淀粉对缓释片凝胶层的影响小,所以使得药物释放过程较平缓。

3.3 改良桃胶的不同处方用量

当改良桃胶辅料的用量增加时,药物释放速度减慢,可能是因为改良桃胶的用量增加,单位表面积改良桃胶含量也随之增大,水化速度加快,可迅速膨胀形成凝胶层,阻滞药物释放,使药物释放速率减慢。另外,改良桃胶辅料用量增加,使凝胶层厚度增厚,凝胶强度变大,药物透过凝胶层扩散的速度减慢,这些是用量增加缓释时间延长原因。由于改良桃胶的性能比较稳定,能够对喘平方药物各指标成分起到相近的阻滞作用,所以用量的增加并不影响指标成分的均衡释放。

本研究结果显示,改良桃胶与不同填充剂配伍会影响复杂成分的均衡释放,而用量对复杂成分的均衡释放则无明显影响,表明改良桃胶辅料能够满足中药缓释制剂复杂成分均衡释放的需求。

参考文献

- [1] 蔡延渠,陈健,谢吉福,等.基于指纹图谱喘平方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.
- [2] 刘静,蔡延渠,彭庆庭,等.《本草纲目特殊制药施药技术》传统中药缓释制剂技术概述[J].中成药,2013,35(8):1808-1811.
- [3] 朱盛山,袁旭江,李苑新.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.
- [4] 李晓燕,冯中,霍务贞,等.止咳平喘缓释片体外释放度的研究[J].中国中药杂志,2009,34(10):1216-1219.
- [5] 蔡延渠,刘静,李苑新,等.不同辅料配伍喘平方提取物缓释片的均衡释放研究[J].中草药,2014,45(6):774-777.
- [6] 许东航,范辉,叶婷,等.稀释剂对 HPMC 骨架片释药的影响[J].中国现代应用药学杂志,2003,20(1):30-32.
- [7] 中国药典[S].二部.2010.
- [8] 梁劲松.格列齐特缓释片处方筛选及质量研究[D].天津:天津大学,2005.
- [9] 岳晓霞,毛迪锐,赵全,等.玉米淀粉与玉米变性淀粉的性质比较研究[J].食品科学,2005,26(5):116-118.