

基于多指标成分均衡释放喘平方缓释片的脱落颗粒研究

蔡延渠¹, 李碧云¹, 钟晓雨¹, 朱盛山¹, 蔡婷², 霍务贞¹, 李苑新¹, 吴燕红¹

1. 广东药科大学 新药研发中心, 广东 广州 510006

2. 健民药业集团股份有限公司, 湖北 武汉 430000

摘要: **目的** 研究不同缓释辅料制备的喘平方缓释片在体外溶出过程中颗粒的脱落及其载药、释放情况, 进一步阐明中药复方缓释制剂多指标成分的均衡释放机制。**方法** 选取喘平方(麻黄、洋金花等)为代表方, 分别选用改良桃胶、HPMC为缓释辅料制备喘平方缓释片, 通过体外溶出实验, 于不同时间点, 采用水下摄像法拍摄外部形态变化, 同时用激光粒度仪测定脱落颗粒的粒径大小、HPLC法测定多指标成分(麻黄碱、伪麻黄碱、东莨菪碱)的释放度, 计算累积释放曲线斜率(K 值)评价成分间的均衡释放性。**结果** 以改良桃胶和HPMC制备的喘平方缓释片与溶出介质接触后, 0.5 h开始有少量颗粒脱落, 随着时间的推移, 颗粒脱落明显。二者相比, 改良桃胶制备的喘平方缓释片均衡释放性更佳(麻黄碱 K 为12.18、伪麻黄碱 K 为12.30、东莨菪碱 K 为12.40)、颗粒脱落更快(1 h明显可见)、粒径更大(D_{50} 为53.37~70.33 μm 、 D_{90} 为100.3~196.5 μm)、脱落颗粒载药量更多(麻黄碱30.63%、伪麻黄碱32.97%、东莨菪碱31.67%)、药物释放时间更长(60~120 min)。**结论** 脱落颗粒是喘平方缓释片(改良桃胶)多指标成分均衡释放的重要组成部分, 是“溶蚀-溶散”药物释放模式的体现。**关键词:** 脱落颗粒; 均衡释放; 多指标成分; 改良桃胶; HPMC; 缓释; 体外释放度; 粒径; 激光粒度仪; 高效液相色谱
中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)04-0836-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.008

Study on shedding particles from Chuanping Sustained-release Tablets based on multi-marker components balanced release

CAI Yan-qu¹, LI Bi-yun¹, ZHONG Xiao-yu¹, ZHU Sheng-shan¹, CAI Ting², HUO Wu-zhen¹, LI Yuan-xin¹, WU Yan-hong¹

1. Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmacological University, Guangzhou 510006, China

2. Jianmin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Wuhan 430000, China

Abstract: Objective To study on the changes of shedding particles, drug loading and release of Chuanping Sustained-release Tablets (CST) which were made by the different sustained-release excipients *in vitro*, so as to elucidate the mechanism about balanced release of multi-marker components on Chinese materia medica compound sustained-release preparation. **Methods** Using Chuanping Prescription (*Ephedra Herba* and *Datura Flos*) as model drug, improved Peach Gum and HPMC was used as sustained release materials, the release test combined with underwater video observation were applied to shot external forms at different time point, and the laser particle sizer was applied to determinate particle size, and HPLC was applied to determine the accumulated release rate of the index components (ephedrine, pseudoephedrine, and scopolamine) to calculate the cumulative release curve slope K value, and to evaluate the balance release of the different components. **Results** CST which were made by the improved peach gum and HPMC sustained-release excipient, which particles were dropped at 0.5 h after contacting the dissolution medium. At the same time, the particles were obviously shedding with the passage of time. In contrast, CST that was made by the improved peach gum, its balanced release of multi-marker components was better (K of ephedrine was 12.18, K of pseudoephedrine was 12.30, and K of scopolamine was 12.40), and particles dropped faster (it was significantly at 1 h), and particle size was bigger (D_{50} was 53.37—70.33 μm and D_{90} was 100.3—196.5 μm), and drug loading was more (ephedrine 30.63%, pseudoephedrine 32.97%, and scopolamine 31.67%), and release time of drug was longer (60—120 min). **Conclusion** The shedding particles were important part of balance release of multi-marker components about CST which was made by the improved peach gum sustained-release excipient, and also was the embodiment of the drug release mode of “corrosion-dissolution”.

收稿日期: 2018-11-30

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81503260); 国家自然科学基金面上项目(81373981)

作者简介: 蔡延渠(1986—), 男, 助理研究员, 从事中药新药和中药新剂型与新技术的研究。Tel: (020)39352540 E-mail: yanquc@163.com

Key words: shedding particles; balance release; multi-marker components; improved peach gum; HPMC; sustained release; *in vitro* release; particle size; laser particle sizer; HPLC

中药复方中成分复杂多样,不同成分间具有一定的独立性与相关性,构成一个特殊体系,其发挥出的整体协调作用可产生综合的生物效应,即复方功效;中药复方缓释制剂需在单位时间内均衡地(药物释放速率)向胃肠道输送复方中全部成分,方可满足中医药处方配伍的理论要求,从而实现中药复方整体功效^[1]。

课题组前期以均衡释放为核心,以改良桃胶为缓释材料研制出满足多指标成分均衡释放的喘平方(麻黄、洋金花等)缓释片(Chuanping Sustained-release Tablets, CST)。在体外释放度实验中发现,CST在溶出过程中不断有颗粒从片剂表面脱落,且脱落颗粒中载有药物。这与HPMC等亲水缓释辅料所制备的缓释片表现不同,却与传统中药丸剂“溶散释药”相似,这一现象提示CST的药物释放可能存在新的释放模式溶蚀-溶散-扩散机制^[2]。

为此,本实验分别用改良桃胶、HPMC为缓释材料制备CST,通过水下摄像法观察拍摄片剂在溶出介质中的外部形态变化及颗粒脱落情况,同时应用激光粒度仪与高效液相色谱仪对不同时间点的脱落颗粒进行粒径测定以及载药、释药分析,阐明脱落颗粒与主体片剂之间的相关性,更加全面地揭示符合多指标成分均衡释放要求的中药复方缓释制剂的释药机制。

1 仪器与试药

1.1 仪器

ZP17E型压片机,上海天和制药机械有限公司;78X-2B型片剂四用测定仪,上海市黄海药检仪器有限公司;ZRS-8G智能溶出试验仪,天津大学无线电厂;BT-9300S激光粒度仪,辽宁丹东百特科技有限公司;1100高效液相色谱仪,美国Agilent公司;DHG-9203A型电热恒温鼓风干燥箱,上海一恒科技有限公司;JJ1000Y电子天平,常熟市双杰测试仪器厂;BS-124S电子分析天平,德国Sartorius公司;EPED-10TF纯水器,南京益普易达科技发展有限公司;KQ-500M超声仪,东莞市科桥超声波设备有限公司。

1.2 试药

对照品氢溴酸东莨菪碱(批号100049-200308,质量分数91.7%)、盐酸麻黄碱(批号171241-

200506,质量分数99.7%)、盐酸伪麻黄碱(批号171237-200505,质量分数99.5%),中国食品药品检定研究院;甲醇,色谱纯,美国Honeywell公司;乙腈,色谱纯,美国Fisher公司;HPMC-K15,批号PD315381,上海卡乐康包衣技术有限公司;三乙胺、二正丁胺、磷酸、磷酸钠、十二烷基硫酸钠等均为分析纯;喘平方(麻黄、洋金花等)提取物、改良桃胶辅料(自制)。

2 方法与结果

2.1 CST的制备

将改良桃胶、HPMC-K15为辅料分别与喘平方提取物^[1]、填充剂等混匀制粒,分别压制片质量为0.5 g的CST I和II。

2.2 CST指标成分含量测定^[3-4]

2.2.1 色谱条件 盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱(a): 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),检测波长210 nm,体积流量1.0 mL/min,进样量10 μL,柱温25℃,理论塔板数以各成分峰计均大于5 000。

氢溴酸东莨菪碱(b): TC-C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-0.07 mol/L磷酸钠水溶液(含17.5 mmol/L十二烷基硫酸钠,用磷酸调pH值至6.0)(45:100),检测波长216 nm,体积流量1.0 mL/min,进样量10 μL。理论塔板数以氢溴酸东莨菪碱峰计大于5 000。

2.2.2 溶液制备

(1)对照品溶液:精密称取盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、氢溴酸东莨菪碱对照品适量,分别用流动相溶液定容成含盐酸麻黄碱20.1 μg/mL、盐酸伪麻黄碱10.2 μg/mL、氢溴酸东莨菪碱21.6 μg/mL的对照品溶液。

(2)供试品溶液:取“2.1”项下制备的CST 10片,研细,取约0.5 g,精密称定,置250 mL量瓶内,加流动相溶液超声30 min后定容,0.45 μm微孔滤膜滤过,即得。

2.2.3 线性关系考察 分别精密吸取盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、氢溴酸东莨菪碱对照品溶液0.5、1、4、8、16、20 μL,按照“2.2.1”项下色谱条件测定,

以进样量为横坐标, 峰面积积分值纵坐标, 绘制标准曲线, 计算得回归方程: 盐酸麻黄碱 $Y=2\ 879.6X+1.932\ 4$, $r^2=0.999\ 4$; 盐酸伪麻黄碱 $Y=2\ 869.8X-0.987\ 2$, $r^2=0.999\ 2$; 氢溴酸东莨菪碱 $Y=748.34X+4.538\ 0$, $r^2=0.999\ 7$ 。结果表明, 盐酸麻黄碱在 $10.05\sim 402.0\ \text{ng}$ 、盐酸伪麻黄碱在 $5.1\sim 204.0\ \text{ng}$ 、氢溴酸东莨菪碱在 $10.80\sim 432.0\ \text{ng}$ 与峰面积具有良好线性关系。

2.3 CST 体外药物释放过程的动态变化

将水下摄影仪镜头安装在溶出仪内离溶出杯 $1\ \text{cm}$ 左右的位置, 现将镜头与成像设备相连。分别取同一批号的 CST I 和 II, 按照《中国药典》2015 年版第四部^[3]溶出度与释放度测定法中第三法 (小杯

法): 以 $250\ \text{mL}$ 水为溶出介质, 密封溶出杯, 转速 $100\ \text{r/min}$, 温度 $(37.0\pm 0.5)\ ^\circ\text{C}$, 将 CST 放入释放池时开始计时, 同时开启水下摄影仪进行摄像记录, 在溶出时间为 0.05 、 0.5 、 1 、 2 、 4 、 6 、 8 、 10 、 $12\ \text{h}$ 停机 $1\ \text{min}$ 后进行拍照。片剂变化情况见图 1、2。通过摄像图片可清楚看到片剂在溶出过程中各个时间点的形态变化。① 径向、轴向变化: 在 $0\sim 6\ \text{h}$ 内, CST I 逐渐膨胀变大, 径向和轴向均有溶胀, $6\ \text{h}$ 后逐渐变小; 而 CST II 在 $0\sim 12\ \text{h}$ 内遇水后慢慢膨胀, 骨架片径向、轴向直径逐渐增加, 但片剂在 $6\sim 8\ \text{h}$ 时, 其溶胀程度变化不大, 溶胀逐渐趋于平衡, $10\ \text{h}$ 后径向直径逐渐下降。二者均表现出优良的溶胀性能。② 在 $0.5\ \text{h}$, CST I 已出现少量颗粒发

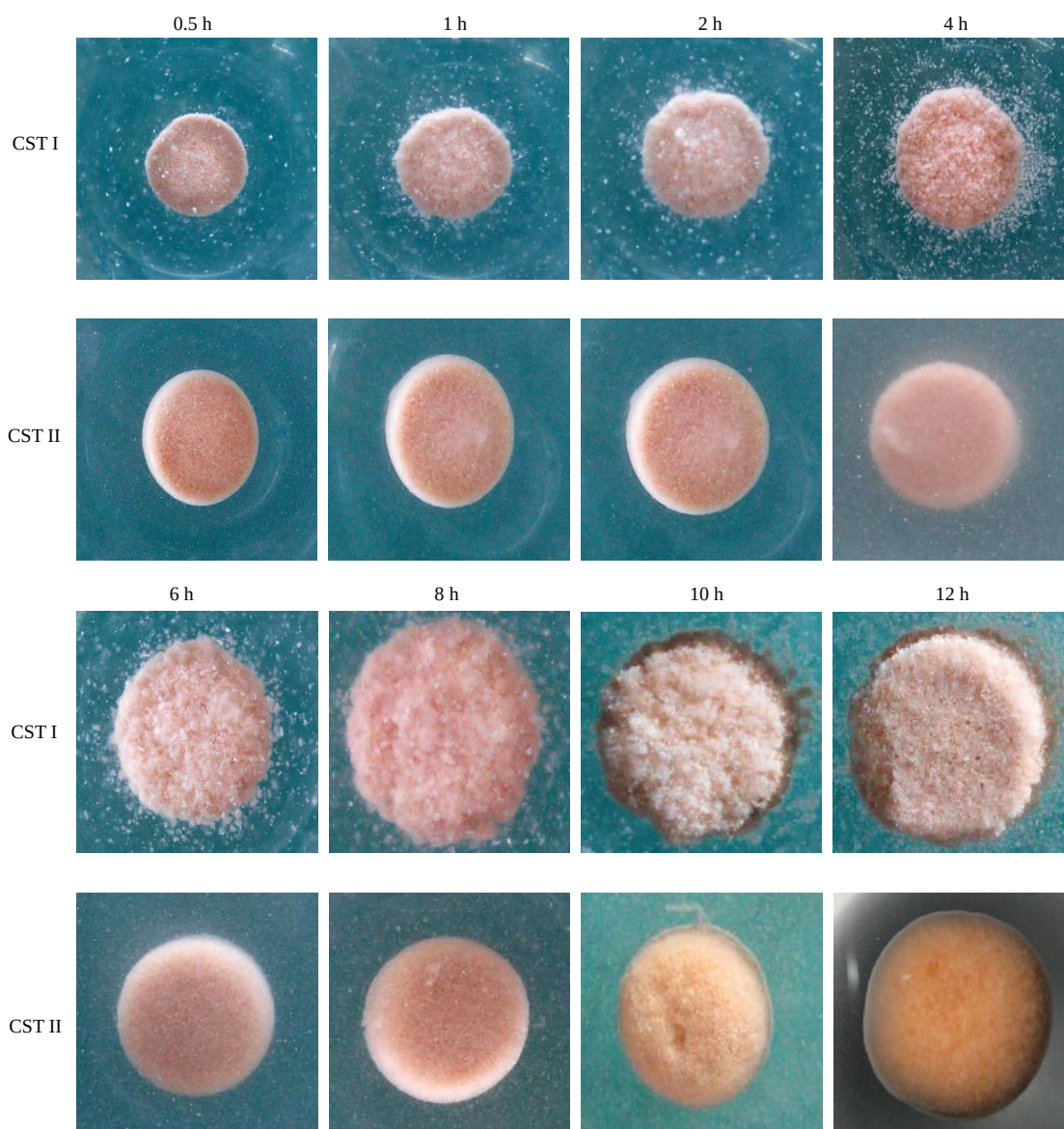


图 1 CST 体外药物释放过程的变化

Fig. 1 Changes of drug release process of CST *in vitro*

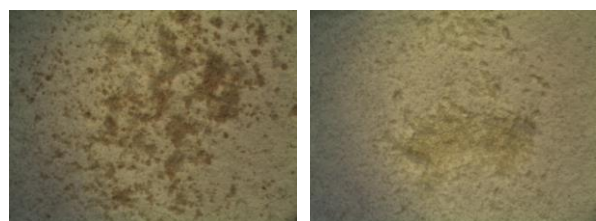


图 2 CST 体外药物释放过程中颗粒脱落情况

Fig. 2 Particles shedding during drug release of CST *in vitro*

生溶蚀脱落, 1 h 后脱落颗粒数量明显增多, 颗粒颜色较深, 片剂表面较为粗糙; 但 CST II 在 0.5~2 h 内则较少见颗粒脱落, 在 4 h 后才开始逐渐增多, 颗粒颜色较浅, 片剂表面较为光滑。

2.4 CST 体外释放度测定^[4]

取同一批号的 CST I、II, 精密称定片质量。参照上述方法, 在制定的时间内取样 2 mL (同时补充等温等体积的水), 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 按“2.1”项下 HPLC 法测定麻黄碱、伪麻黄碱与东莨菪碱含量, 计算指标成分在不同时间点的累积释放率, 同时绘出累积释放曲线, 结果见图 3 和表 1。CST I 中麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱 3 种指标成分累积释放曲线的斜率 K 值分别为 12.18、12.30、12.40, 表明在不同时间各成分间基本同步释放, 即实现了均衡释放。CST II 中麻黄碱、伪麻黄碱和东莨菪碱 3 种指标成分累积释放曲线的斜率 K 值分别为 6.382、6.456、6.559, 表明各指标成分也能均衡

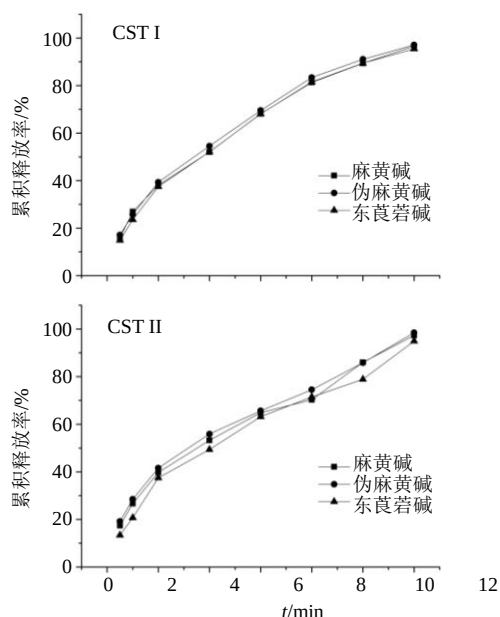


图 3 CST I、II 在不同时间点的体外累积释放曲线

Fig. 3 Release curves *in vitro* components of CST I and II at different time points

表 1 CST 中指标成分累积释放曲线趋势线及斜率 K 值

Table 1 Cumulative release curve and its slope K values of index components of three kinds of CST

样品	指标成分	趋势线	K 值
CST I	麻黄碱	$Y=12.18 X+3.731$	12.18
	伪麻黄碱	$Y=12.30 X+4.640$	12.30
	东莨菪碱	$Y=12.40 X+2.004$	12.40
CST II	麻黄碱	$Y=6.382 X+23.99$	6.382
	伪麻黄碱	$Y=6.456 X+21.83$	6.456
	东莨菪碱	$Y=6.559 X+17.99$	6.559

释放。但是从累积释放曲线可看出, CST II 中东莨菪碱在 4、10 h 的释放度与麻黄碱、伪麻黄碱相差较大 (未有显著差异); 而 CST I 在各个时间点的释放度均基本一致。二者相比, CST I 的均衡释放性更优。

2.5 脱落颗粒的研究

2.5.1 脱落颗粒粒径分布测定^[5-6] 将激光粒度仪与电脑连接后, 开启电源, 打开工作软件, 设置仪器测试参数, 进行背景测量。按“2.3”项下方法进行释放度实验, 于 0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0 h 时取出样品溶液, 立刻倒入激光粒度仪的样品循环池内, 按下循环按钮, 利用激光粒度仪测定系统软件对脱落颗粒进行粒径测定并统计其分布情况。结果见图 4 和表 2。在整个药物体外释放过程中, CST I 和 II 在与溶出介质接触后, 均会在外表面先形成凝胶层, 同时伴有少量脱落颗粒的出现, 随着时间的增加, 越来越多的颗粒出现脱落。

(1) CST I: 在 0.5~12 h 的体外释放过程中脱落 10% 的颗粒的粒径最大值 (D_{10}) 分布于 14.74~

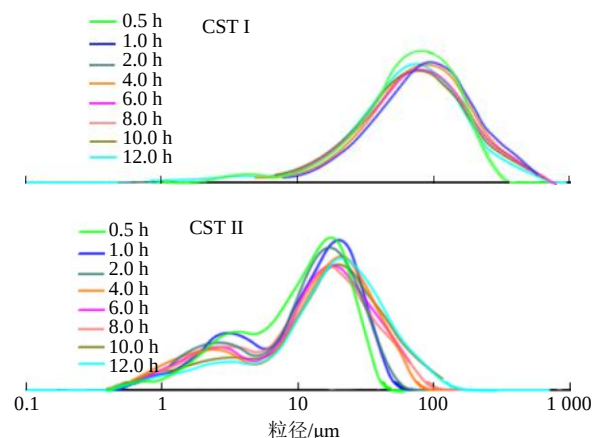


图 4 不同时间点 CST I、II 脱落颗粒的粒径分布曲线

Fig. 4 Particle size distribution curve of shedding particles of CST I and II at different time points

表 2 不同时间点的 CST I、II 脱落颗粒粒径分布

Table 2 Particle size distribution of shedding particles of CST I and II at different time points

t/h	CST I				CST II			
	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	$D_{100}/\mu\text{m}$	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	$D_{100}/\mu\text{m}$
0.5	15.68	53.37	100.35	158.53	2.12	9.95	22.35	42.14
1.0	19.03	69.68	194.62	529.85	2.28	11.79	26.18	56.96
2.0	19.36	70.33	196.55	593.31	1.92	11.62	27.99	61.64
4.0	17.62	66.20	186.20	591.18	1.75	13.71	36.13	81.89
6.0	15.27	60.32	176.91	589.09	1.93	13.53	40.25	105.22
8.0	15.32	60.43	173.02	535.87	1.97	13.49	46.88	105.16
10.0	14.74	57.83	175.66	591.42	2.34	15.46	48.47	148.80
12.0	15.25	56.38	168.75	589.68	2.76	17.43	50.53	148.93

19.36 μm , 脱落 50% 的颗粒的粒径最大值 (D_{50}) 分布于 53.37~70.33 μm , 脱落 90% 的颗粒的粒径最大值 (D_{90}) 分布于 100.3~196.5 μm , 脱落 100% 的颗粒的粒径最大值 (D_{100}) 分布于 158.5~593.3 μm ; 除 0.5 h 外, 其他不同时间点的脱落颗粒粒径分布曲线趋势基本一致。在整个释放过程中, CST I 2.0 h 的 10%、50%、90%、100% 脱落颗粒的粒径最大, 分别为 19.36、70.33、196.5、593.3 μm 。

(2) CST II: 在 0.5~12 h 的体外释放过程中, D_{10} 分布于 1.75~2.76 μm , D_{50} 分布于 9.95~17.43 μm , D_{90} 分布于 22.35~50.53 μm , D_{100} 分布于 42.14~148.9 μm 。脱落颗粒粒径分布曲线重合度高的时间点可分类为① 0.5、1、2 h; ② 4、6、8 h;

③ 10、12 h。

2.5.2 脱落颗粒体外释放度测定 按“2.3”项下方法进行释放度实验, 于 1、2、4、6、8、10 h 取出介质, 快速抽滤, 烘干, 取脱落颗粒按照《中国药典》2015 年版第四部溶出度与释放度测定法中第三法 (小杯法), 于 15、30、45、60、75、90、120 min 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, 采用 HPLC 法测定麻黄碱、伪麻黄碱与东莨菪碱含量, 计算脱落颗粒的含药量及不同时间点的累积释放率, 绘出累积释放曲线, 结果见图 5、6 和表 3、4。

由表 3 结果可知, 不同时间点脱落的颗粒, 其药物含量不同。CST I 在 1~10 h 脱落颗粒的总载药

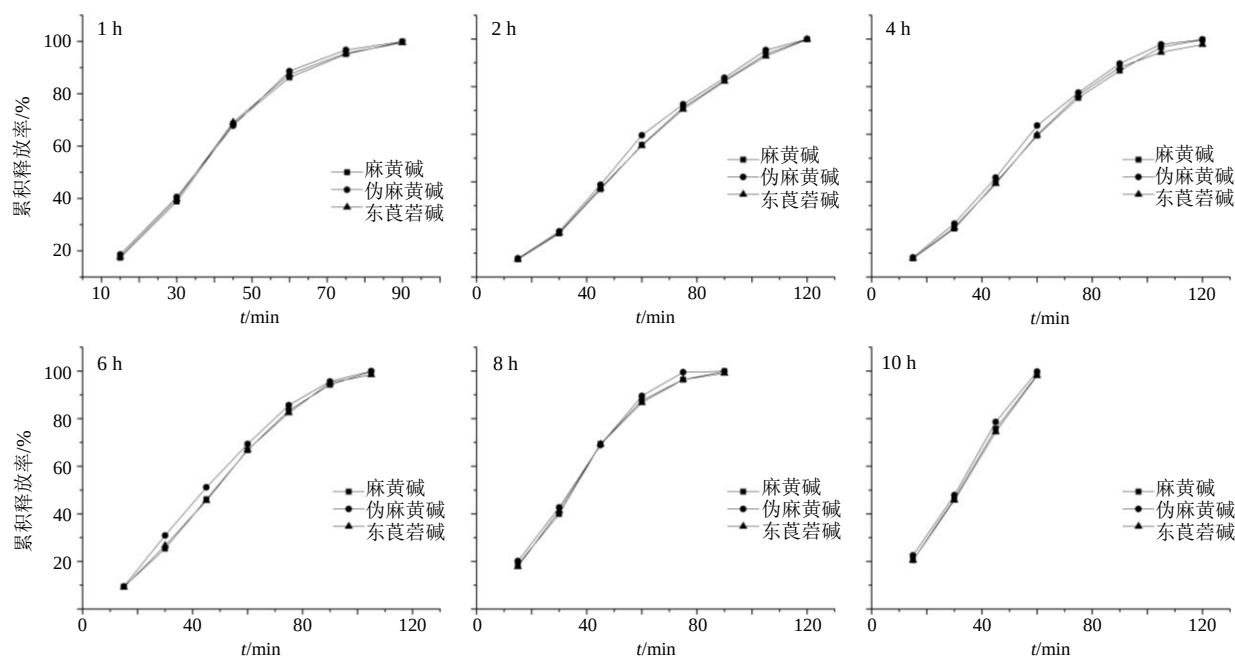


图 5 不同时间点 CST I 脱落颗粒的体外累积释放曲线

Fig. 5 Cumulative release curves *in vitro* of shedding particles of CST I at different time points

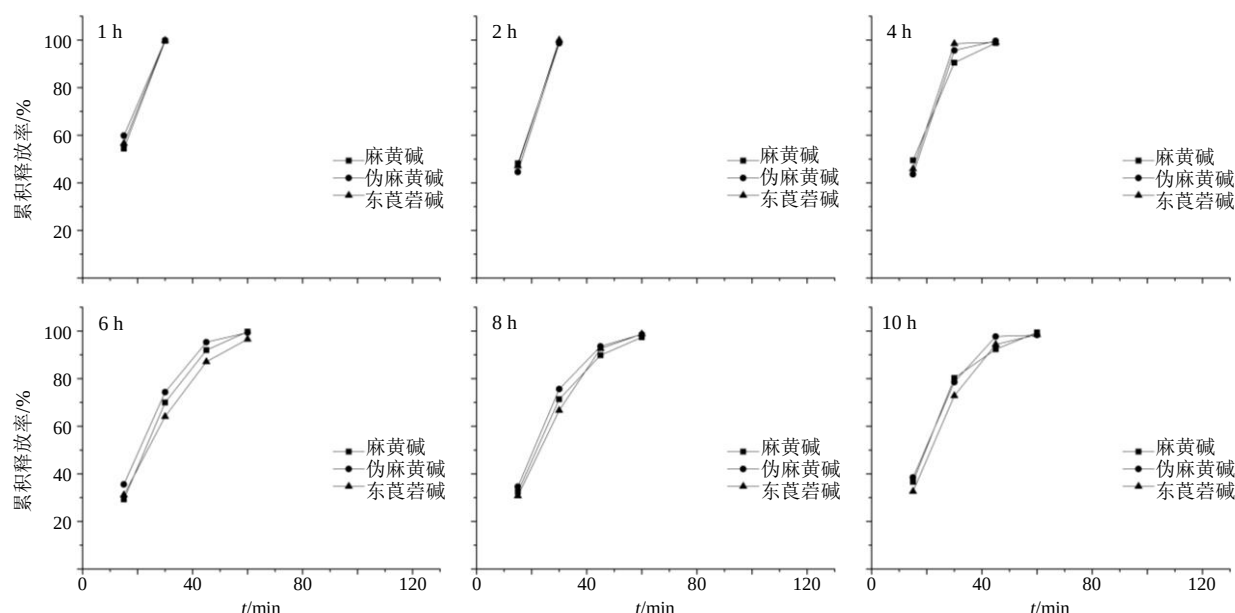


图 6 不同时间点 CST II 脱落颗粒的体外累积释放曲线

Fig. 6 Cumulative release curves *in vitro* of shedding particles of CST II at different time points

表 3 CST 不同时间点脱落颗粒中 3 种成分释放量及占比

Table 3 Content and proportion of three components in shedding particles of CST at different time points

样品	t/h	麻黄碱/%			伪麻黄碱/%			东莨菪碱/%		
		脱落颗粒	片剂*	占比	脱落颗粒	片剂*	占比	脱落颗粒	片剂*	占比
CST I	1	5.59	11.12	50	5.92	13.56	44	5.68	13.93	41
	2	8.42	14.06	60	8.84	15.24	60	8.45	14.65	58
	4	8.05	16.08	50	8.53	14.96	54	8.23	15.94	52
	6	7.12	13.21	54	7.56	13.87	56	7.41	13.47	55
	8	4.46	8.03	56	5.05	7.69	64	4.77	7.90	60
	10	2.58	7.22	36	2.99	6.05	50	2.81	6.01	47
CST II	1	1.26	13.08	10	1.49	13.09	11	1.35	7.31	18
	2	1.45	13.59	11	1.62	14.36	11	1.34	11.96	11
	4	1.78	11.53	15	2.08	9.71	21	1.63	13.78	12
	6	2.92	5.46	53	3.25	8.89	37	2.71	8.25	33
	8	2.85	15.75	18	3.29	11.30	29	2.93	7.49	39
	10	2.24	11.32	20	2.47	12.67	19	2.16	16.04	13

*相应时间段内的总释放量

*total release over corresponding time period

量为麻黄碱 36.22%、伪麻黄碱 38.89%、东莨菪碱 37.35%，在 2 h 的颗粒含药量最高（麻黄碱 8.42%、伪麻黄碱 8.84%、东莨菪碱 8.45%），随着时间的推迟，其含药量逐渐降低；相对于片剂，不同时间点脱落颗粒的含药量比值为麻黄碱 0.36~0.60、伪麻黄碱 0.44~0.64、东莨菪碱 0.41~0.60。

CST II 在 1~10 h 脱落颗粒总载药量为麻黄碱 12.50%、伪麻黄碱 14.20%、东莨菪碱 12.12%，在 6

h（麻黄碱 2.92%、伪麻黄碱 3.25%、东莨菪碱 2.71%）与 8 h（麻黄碱 2.85%、伪麻黄碱 3.29%、东莨菪碱 2.93%）含药量最高，在 2~6 h 内含药量逐渐增加，8~10 h 则呈现下降趋势；相对于片剂，不同时间点脱落颗粒的含药量比值为麻黄碱 0.10~0.53、伪麻黄碱 0.11~0.37、东莨菪碱 0.11~0.39。

综合比较，CST I、II 在不同时间点的脱落颗粒的含药量越低，药物释放时间越短，多指标成分间

表 4 CST I 和 CST II 多指标成分的药物释放模型拟合

Table 4 Fitting of drug release model for multiple index components of CST I and CST II

指标成分	释放模型	CST I			CST II		
		拟合方程	r^2	n	拟合方程	r^2	n
盐酸麻黄碱	零级	$M_t/M_\infty=6.875 t+21.15$	0.967		$M_t/M_\infty=6.456 t+21.83$	0.972	
	一级	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.251 t+4.705$	0.947		$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.243 t+4.727$	0.847	
	Higuchi	$M_t/M_\infty=29.38 t^{1/2}-3.997$	0.997		$M_t/M_\infty=27.41 t^{1/2}-1.394$	0.998	
	Ritger-Peppas	$\ln(M_t/M_\infty)=0.554 \ln t+3.220$	0.998	0.554	$\ln(M_t/M_\infty)=0.516 \ln t+3.257$	0.994	0.516
盐酸伪麻黄碱	零级	$M_t/M_\infty=6.940 t+21.99$	0.961		$M_t/M_\infty=6.382 t+23.99$	0.971	
	一级	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.268 t+4.721$	0.953		$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.271 t+4.771$	0.806	
	Higuchi	$M_t/M_\infty=29.76 t^{1/2}-3.602$	0.997		$M_t/M_\infty=27.16 t^{1/2}+0.891$	0.996	
	Ritger-Peppas	$\ln(M_t/M_\infty)=0.550 \ln t+3.247$	0.998	0.550	$\ln(M_t/M_\infty)=0.492 \ln t+3.331$	0.996	0.492
氢溴酸东莨菪碱	零级	$M_t/M_\infty=6.992 t+19.78$	0.960		$M_t/M_\infty=6.559 t+17.99$	0.964	
	一级	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.239 t+4.682$	0.972		$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.203 t+4.669$	0.883	
	Higuchi	$M_t/M_\infty=29.97 t^{1/2}-5.992$	0.997		$M_t/M_\infty=27.99 t^{1/2}-5.908$	0.995	
	Ritger-Peppas	$\ln(M_t/M_\infty)=0.587 \ln t+3.151$	0.997	0.587	$\ln(M_t/M_\infty)=0.595 \ln t+3.062$	0.990	0.595

也基本实现了均衡释放。二者相比, CST I 的药物释放更符合 Ritger-Peppas 模型, 而 CST II 则更符合 Higuchi 模型; 同时 CST I 的载药占比更高、释放速率更慢, 所表现出的均衡释放性更佳。

3 讨论

溶胀是亲水凝胶骨架片的显著特性, 可以控制药物通过扩散机制从基质中释放, 且溶出介质渗透进入骨架内部的速率起到决定性的作用^[7]。改良桃胶是利用现代技术对原桃胶进行改良(制备工艺已获专利^[8]: 201510773522.X)所得到的新缓释辅料, 具有良好的溶胀性能, 应用于制备中药复方缓释制剂, 可实现多指标成分的均衡释放^[9]。但在体外释放度试验过程中发现, 片剂表面有颗粒溶蚀脱落且载药释放, 有别于 HPMC 等亲水缓释辅料, 与中药传统丸剂的溶散释药现象相似, 提示可能是中药复方缓释制剂实现多指标成分均衡释放的关键。

本实验以改良桃胶、HPMC 为缓释材料制备 CST, 比较 2 种片剂在体外释放度实验过程中外部形态、脱落颗粒的变化如下。

(1) 脱落颗粒的形成与变化^[10]: CST I 和 II 与水介质接触后, 水分子慢慢渗入高分子链之间的氢键中, 使得高分子链之间的相互作用力逐渐减弱, 因此具备一定的旋转自由度以伸展占据更多的空间而引发溶胀, 从而在片剂表面形成凝胶层, 由两种缓释片在 0.5 h 时的溶出形态可看出。随着水分子的不增加, 片剂表面高分子链从缠绕状态开始解聚,

溶蚀作用逐渐增强, 故颗粒脱落开始增多。其中:

① CSTI 在 0.5 h 已有小颗粒开始脱落(D_{100} 为 160.0 μm)、1 h 的颗粒明显增大(D_{100} 为 529.1 μm)且明显可见、2 h 的颗粒粒径已达最大值(D_{100} 为 593.3 μm), 随着时间的推移, 颗粒的脱落趋势及粒径分布基本保持一致, 表现出溶胀-溶蚀过程同时进行释药。② CSTII 在 0.5 h 的颗粒小(D_{100} 为 42.14 μm)、2~8 h 逐渐增大(D_{100} 为 56.96~105.1 μm)且 4 h 开始较为明显、10~12 h 到达最大值(D_{100} 为 148.8~148.9 μm), 表现出以溶胀为主导、伴随溶蚀进行释药。

(2) 脱落颗粒的药物释放: 在药物体外释放过程中, 改良桃胶、HPMC 制备的 CST 所产生的脱落颗粒的粒径大小和数量存在着一定差异, 脱落颗粒载药量与粒径大小、数量呈正比关系, 药物亦随时间的延长不断释放, 对整体片剂的药物释放起到补充作用, 从而影响缓释片的体外释药行为。其中:

① CST I 在 1~10 h 内, 以溶蚀-扩散为主进行药物释放。其中, 2 h 的脱落颗粒粒径最大、载药量最多(麻黄碱 8.42%、伪麻黄碱 8.84%、东莨菪碱 8.45%)、释放时间最长(120 min), 随着溶出时间的延长(4~10 h), 脱落颗粒的粒径基本一致而含药量却逐渐降低, 释放时间缩短(60~105 min)。② CST II 在 1~10 h 内, 基本以溶胀-扩散为主进行药物释放。其中, 在 6、8 h 的脱落颗粒粒径最大、载药量最多(麻黄碱 2.92%和 2.85%、伪麻黄碱 3.25%和 3.29%、东莨

砒碱 2.71%和 2.93%)、释放时间最长 (60 min); 在 2~6 h 内随着脱落颗粒粒径的增大, 载药量逐渐增加, 释放时间逐渐延长; 在 8~10 h 内则是脱落颗粒粒径增大, 而载药量减少, 释放时间缩短。

因此, 以改良桃胶制备的符合多指标成分均衡释放的中药复方缓释制剂 CST, 脱落颗粒是其重要特征, 溶胀扩散、骨架溶蚀的协同释放在体外药物释放过程中起着关键作用; 课题组采用全粉末法对中药 XJ 复方 (由制草乌、当归、地龙、乳香、没药等组成) 直接压片, 亦表现出溶蚀-溶散现象^[11]; 均为新释药模式“溶蚀-溶散-扩散”提供实验依据。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 钟晓雨, 吴思平, 霍务贞, 等. 喘平缓释片释药机制的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(5): 599-603.
- [3] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [4] 田先地, 朱盛山, 吴思平, 等. 改良桃胶的不同配伍对复杂成分均衡释放的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1140-1144.
- [5] 孙 双, 徐艳敏, 刘殿丽, 等. 激光粒度仪测定碳酸钙粉体粒度的研究 [J]. 聚酯工业, 2017, 30(6): 30-32.
- [6] 潘林超, 葛宝臻, 张福根. 基于环形样品池的激光粒度测量方法 [J]. 光学学报, 2017, 37(10): 311-319.
- [7] Naqarwal R C, Ridhurkar D N, Pandit J K. *In vitro* release kinetics and bioavailability of gastroretentive cinnarizine hydrochloride tablet [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11(1): 294-303.
- [8] 蔡延渠, 朱盛山. 一种改良桃胶缓释材料的制备方法及其应用: 中国, 10773522.X [P]. 2018-05-01.
- [9] 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.
- [10] 蔡延渠, 董碧莲, 朱志东, 等. 桃胶改良前后的多糖含量、功能性质以及体外释放度变化研究 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4808-4815.
- [11] 蔡 婷, 蔡延渠, 许佳楠, 等. 中药 XJ 复方全粉末缓释片体外释放度的研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(1): 101-107.