

· 制剂与质量 ·

雷公藤胃漂浮缓释片的制备和质量评价

张 伟^{1,2}, 宋洪涛^{1*}, 林方清^{1,3}

(1. 南京军区福州总医院 药学科, 福建 福州 350025; 2. 福建中医学院 药理学系, 福建 福州 350003;

3. 厦门大学医学院 药理学系, 福建 厦门 361005)

摘要:目的 研制雷公藤胃漂浮缓释片, 考察其漂浮和释药性能。方法 采用粉末直接压片法制备雷公藤胃漂浮缓释片, 以漂浮性能、雷公藤总二萜内酯的释放度为考察指标, 进行处方筛选, 并采用正交设计实验对方剂进行优化。结果 以羟丙甲基纤维素 (HPMC_{K4M}) 为骨架材料, 十六醇为助漂剂, 碳酸氢钠为产气剂, 聚维酮为致孔剂, 制备了一天给药两次的胃内漂浮型缓释片。该制剂在人工胃液中立即起漂, 2h 释放约 30%, 6h 释放约 60%, 12h 释放 90% 以上, 满足 12h 释放要求, 体外释药规律符合 Higuchi 方程, 说明本缓释片属于药物扩散和骨架溶蚀混合控释机制。结论 研制的雷公藤胃漂浮缓释片具有良好的漂浮性能和释药特性。

关键词:雷公藤胃漂浮缓释片; 漂浮性能; 雷公藤总二萜内酯

中图分类号: R283.6; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)02-0210-05

Preparation of gastric floating sustained-release tablets of *Triperygium wilfordii* and its quality evaluation

ZHANG Wei^{1,2}, SONG Hong-tao¹, LIN Fang-qing^{1,3}

(1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China;

2. Department of Pharmacy, Fujian College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China;

3. Department of Pharmacy, Medical College, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract : Objective To prepare gastric floating sustained-release tablets of *Triperygium wilfordii* and study its behavior of floating and release characteristics. **Methods** The sustained-release tablets were prepared by direct powder compared to tablets technique. The floating and release of total diterpene-lactones were used as indicators to evaluate and optimize the formulation. Then the formulation was optimized by influential factors and orthogonal design test. **Results** The gastric floating sustained-release tablets which was taken orally twice one day, were prepared with HPMC_{K4M} as matrix, cetyl alcohol as floating assistant, sodium bicarbonate as gas-producer, PVP as poremaking. The tablets released 30% in 2h, 60% in 6h, exceeding 90% in 12h, the release behavior of the tablets was fitted to Higuchi equation, and it was properly characterized by the drug diffusion and bulk erosion mechanism. **Conclusion** Gastric floating sustained-release tablets of *T. wilfordii* prepared has good behavior of floating and release characteristics.

Key words: gastric floating sustained-release tablets of *Triperygium wilfordii*; behavior of floating; total diterpene-lactones

雷公藤 *Triperygium wilfordii* Hook. f 为卫矛科雷公藤属木质藤本植物, 又名断肠草、黄藤根等, 具有祛风解毒、除湿消肿、舒筋通络、抗炎及抑制细胞免疫和体液免疫等功效^[1]。雷公藤多苷是雷公藤去皮根部经提取、纯化后得到的有效组分。其主要活性成分总二萜内酯类化合物具有抗炎、免疫抑

制等药理作用^[2,3], 同时也是引起不良反应的主要成分。雷公藤原剂型为普通片剂, 每天需 3 次给药, 每次 2~3 片, 患者用药不便, 血药浓度起伏较大, 且临床中常出现一些不良反应, 如肾毒性和对生殖系统的影响等。为使血药浓度趋于平缓, 减少不良反应, 增加患者的顺应性, 本实验拟制备雷公藤胃漂浮

* 收稿日期: 2008-07-17

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(2006J0116)

作者简介: 张 伟(1984—), 女, 河南南阳人, 硕士, 研究方向为中药缓释控释给药系统的研究。

Tel.: (0591) 22859972 E-mail: weiweiann61845654@yahoo.com.cn

* 通讯作者 宋洪涛 Tel.: (0591) 83712298 E-mail: sohoto@vip.sohu.com

缓释片,以期延长制剂在胃内的滞留时间,减少服用次数,提高其在胃及小肠上段的吸收和生物利用度^[4],从而达到减毒增效的目的。

1 仪器与试剂

RCZ-5A 型智能药物溶出度仪(天津大学精密仪器厂);DU-650 型紫外可见分光光度计(贝克曼库尔特实验系统有限公司);YP-202 型电子天平(上海精密仪器科学有限公司);TDP-5 型单冲打片机(上海天凡制药机械厂);YPD-200C 型片剂硬度仪(上海黄浦药检仪器有限公司);标准检验筛(浙江省上虞市纱筛厂)。

雷公藤甲素对照品(中国药品生物制品检定所,批号 111567-200502);雷公藤提取物(雷公藤多苷,无锡开立达实业有限公司,批号 070203);雷公藤多苷片(规格 10 mg/片,江苏美通制药有限公司,批号 080613);羟丙基甲基纤维素(HPMC_{K4M}, HPM-C_{K15M}, HPM-C_{K100M},上海卡乐康包衣有限公司);十六醇(广东汕头市西陇化工厂);十八醇(广东汕头市西陇化工厂);硬脂酸(国药集团化学试剂有限公司);微晶纤维素(MCC,江苏常熟药用辅料厂);聚维酮(PVPK₃₀,国药集团化学试剂有限公司);乳糖(国药集团化学试剂有限公司);聚乙二醇 6000(PEG6000,上海合成洗涤剂二厂);硬脂酸镁(上海实验试剂有限公司);蒸馏水(自制)。

2 方法与结果

2.1 胃漂浮缓释片的制备工艺:分别按处方量称取原料药、辅料,过 80 目筛混合,加入适量硬脂酸镁混合均匀,用直径 9 mm 的冲头,采用粉末直接压片法压制成平弧片,片重为 200 mg,含药物的量为 40 mg/片。

2.2 体外释放度的测定方法

2.2.1 测定波长的选择:精密称取雷公藤甲素对照品适量,置 25 mL 量瓶中,95%乙醇溶解,定容,冰箱 4℃ 贮存,作为贮备液。吸取上述贮备液适量,以 95%乙醇稀释 10 倍,取 3 mL,置具塞试管中,加入显色剂(Kedde 试剂:称取 3,5-二硝基苯甲酸和氢氧化钾,分别加入 95%乙醇溶解,配制成 0.02g/mL 溶液,临用前按体积比 1:1 混匀即可)0.5 mL,摇匀,可见试液呈紫红色;取乙醇同法操作为空白,按紫外分光光度法(《中国药典》2005 年版一部附录 IVA)在 400~700 nm 波长进行扫描,结果在 546 nm 处呈特征吸收峰,另取稀释后的溶液 3 mL,不加

显色剂作为阴性对照品,在 546 nm 处无吸收。

精密称取雷公藤提取物适量,按处方比例加入辅料,用 0.1 mol/L 盐酸制成适宜的质量浓度,经 0.8 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液 3 mL,加入显色剂 0.5 mL,在 400~700 nm 波长进行扫描,结果制剂溶液扫描曲线在总二萜内酯特征吸收波长 546 nm 处呈一平坦吸收峰。另取空白辅料同法操作,在对应波长处基本无吸收。故选择 546 nm 波长处作为测定波长^[5]。

2.2.2 线性范围的确定:分别精密吸取 412 μg/mL 雷公藤甲素对照品贮备液 0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、2.0、2.4 mL 置 25 mL 量瓶中,加 95%乙醇至刻度,摇匀,得不同质量浓度对照品溶液。精密吸取各溶液 3 mL 置试管中,分别精密加入显色剂 0.5 mL,摇匀,以 95%乙醇同法操作为空白,于 546 nm 波长处测定吸光度 A 值,绘制标准曲线,以质量浓度(C)对吸光度(A)进行线性回归,得标准曲线方程 $A = 0.0188C + 0.0123$, $r = 0.9995$,可知雷公藤甲素在 1.648~39.552 μg/mL 线性关系良好。

2.2.3 测定:取缓释片 10 片,研碎,精密称取适量,置 10 mL 量瓶中,以乙醇溶解并定容至刻度。精密吸取 1 mL 置 25 mL 量瓶中,用乙醇稀释至刻度,混匀,得供试品溶液,经 0.8 μm 微孔滤膜滤过,精密吸取续滤液 3 mL,按 2.2.2 项下方法显色,测定,并代入标准曲线方程计算总二萜内酯。

2.2.4 精密度试验:取 26.368 μg/mL 雷公藤甲素对照品溶液,按 2.2.2 项下方法显色,测定,同法操作 5 次,其吸光度 RSD 为 0.87%。

2.2.5 回收率试验:取样品溶液 9 份,精密加入雷公藤甲素对照品溶液 0.8、1.0、1.2 mL 各 3 份,混匀,然后按 2.2.3 项下“经 0.8 μm 微孔滤膜过滤”起操作,测定各样品吸光度值,计算加样回收率,结果平均回收率为 99.03%,RSD 为 1.06%。

2.2.6 缓释片体外释放度测定方法:按《中国药典》2005 年版二部溶出度测定第三法。量取 0.1 mol/L 盐酸 250 mL,转速(100 ± 1) r/min,温度(37 ± 0.5)

。在每个溶出杯中投入已精密称重的雷公藤胃漂浮缓释片 1 片,立即计时,分别在 1、2、4、6、8、10、12 h 取样,每次 10 mL,置 25 mL 具塞试管内,加醋酸乙酯 10 mL,振摇。待静置分层,吸取上层溶液 9 mL,水浴加热蒸干,用 95%乙醇 3 mL 将残留物溶解作为供试品溶液。分别加入 2%氢氧化钾和 3,5

二硝基苯甲酸溶液各 0.5 mL,显色,于 546 nm 测定吸光度。

另取雷公藤甲素对照品约 5 mg,精密称定,置 10 mL 量瓶中,加 95%乙醇溶解,定容。取 0.5 mL 于 25 mL 量瓶中,加 95%乙醇稀释至刻度,作为对照品溶液,取 3 mL 同法显色,测定吸光度。以雷公藤总二萜内酯的量计算不同时间的累积释放率。

2.3 漂浮性能评价方法:取缓释片 6 片,将其投入装有 250 mL 人工胃液的溶出杯中,温度设为(37 ± 0.5),转速为 100 r/min。观察其漂浮情况,并记录其从投入溶出杯中至上浮到液面上所需的时间(起漂时间)和片剂从起漂到下沉的时间(持漂时间)^[6]。

2.4 胃漂浮缓释片的处方筛选

2.4.1 产气剂的种类对漂浮性能的影响:分别选用 NaHCO₃、CaCO₃、MgCO₃ 作为产气剂,用量均为处方量的 15%,加入处方量 20%的提取物,30%的 HPMC_{K4M},10%的十八醇,25%的 MCC,过 80 目筛混合,加入适量硬脂酸镁混合均匀,粉末直接压片。结果见表 1。NaHCO₃ 和 MgCO₃ 均能符合要求,但考虑到 MgCO₃ 可能引起腹泻,采用 NaHCO₃ 较好。

表 1 产气剂的种类对漂浮性能的影响 (n = 6)

Table 1 Effect of gas producer species on buoyancy (n = 6)

产气剂种类	起漂时间/s	持漂时间/h
NaHCO ₃	10	> 12
CaCO ₃	89	9
MgCO ₃	26	> 12

2.4.2 产气剂的用量对漂浮性能的影响:分别选用占处方量 10%、15%、20%的 NaHCO₃,其他原辅料及实验方法同 2.4.1 项下,结果见表 2。产气剂用量增加能显著改善缓释片的漂浮性能,但用量过大易导致片体崩塌,不能够满足胃漂浮缓释片 12 h 漂浮的要求^[7]。

表 2 产气剂的用量对漂浮性能的影响 (n = 6)

Table 2 Effect of gas producer amount on buoyancy (n = 6)

NaHCO ₃ /%	起漂时间/s	持漂时间/h
10	96	11
15	11	> 12
20	立即	7

2.4.3 HPMC 用量对漂浮性能的影响:分别选用占处方量 20%、30%、40%的 HPMC_{K4M},其他原辅料及实验方法同 2.4.1 项下,结果见表 3。HPM-

表 3 HPMC 用量对漂浮性能的影响 (n = 6)

Table 3 Effect of HPMC amount on buoyancy (n = 6)

HPMC/ %	起漂时间/s	持漂时间/h
20	96	7
30	11	> 12
40	5	> 12

C_{K4M}用量为处方量的 30%、40%时,起漂时间均小于 3 min,持漂时间均大于 12 h。

2.4.4 HPMC 规格对漂浮和释放性能的影响:选用 3 种不同规格的 HPMC,即 HPMC_{K4M}、HPM-C_{K15M}和 HPMC_{K100M},用量均为片重的 30%,其他原辅料及实验方法同 2.4.1 项下,HPMC 规格对漂浮性能的影响结果见表 4。采用 HPMC_{K4M} 漂浮性能最好,能达到胃漂浮缓释片的要求。其体外释药曲线见图 1,采用 HPMC_{K15M}和 HPMC_{K100M}时药物释放速度太快,采用 HPMC_{K4M}时药物释放速度比较稳定,但释药速度较缓慢,考虑加入致孔剂以改善其释药速度。

表 4 HPMC 规格对漂浮性能的影响 (n = 6)

Table 4 Effect of HPMC species on buoyancy (n = 6)

HPMC 规格	起漂时间/s	持漂时间/h
K4M	10	> 12
K15M	197	2
K100M	2	5

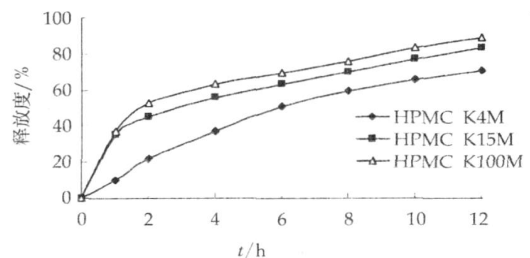


图 1 HPMC 规格对药物释放的影响

Fig.1 Effect of HPMC species on drug release

2.4.5 致孔剂加入与否对药物释放的影响:分别压制两批片,其中一批加入处方量 15%的 PVP,另外一批不加入致孔剂 PVP,用 MCC 代替 PVP,其他原辅料及实验方法同 2.4.1 项下。对这两批片进行释放度实验,考察致孔剂对药物释放度的影响,结果见图 2。不加 PVP 时,药物释放速度偏慢,加入致孔剂 PVP 以后,可明显改善药物的释放速度。

2.4.6 致孔剂种类对药物释放的影响:分别采用 PVP、乳糖、PEG 6000 作为致孔剂,用量均为处方量的 15%,其他原辅料及实验方法同 2.4.1 项下,

考察致孔剂种类对释放度的影响,结果见图 3。结果显示,PVP 对于加快药物的释放速度效果比其他两种致孔剂好。

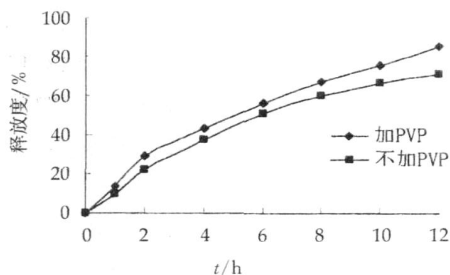


图 2 致孔剂加入与否对药物释放的影响
Fig. 2 Effect with and without poremaking agent on drug release

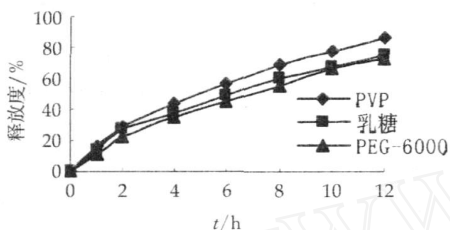


图 3 致孔剂的种类对药物释放的影响
Fig. 3 Effect of different kinds of poremaking agent on drug release

2.4.7 助漂剂种类对漂浮和释放性能的影响:分别选用十六醇、十八醇和硬脂酸为助漂剂,用量均为处方量的 10%,PVP 为致孔剂,其他原辅料及实验方法同 2.4.1 项下,结果见表 5。结果显示,十六醇和十八醇起漂时间均小于 3 min,持漂时间均大于 12 h,能够达到漂浮性能的要求。其体外释药曲线见图 4,采用硬脂酸为助漂剂释药速度过慢,采用十八醇为助漂剂释药速度不稳定,而采用十六醇时,药物的释放情况良好^[8]。

表 5 助漂剂种类对药物漂浮性能的影响(n=6)

Table 5 Effect of floating assistant species on buoyancy (n=6)

助漂剂种类	起漂时间/s	持漂时间/h
十六醇	7	>12
十八醇	10	>12
硬脂酸	>180	8

2.4.8 正交试验:通过单因素考察,初步确定了进行正交试验设计的因素及水平范围。将 HPMC_{K4M} (A)、十六醇(B)、PVP (C) 分别按各自在处方中的用量分为 3 个水平,见表 6,以体外释放度(2、6、10 h)为评价指标,根据 L₉ (3⁴) 正交表安排优化试验,确定最佳处方组合。缓释片处方优化过程中通常选

择 3 个时间点的药物释放度作为指标,重点考察 2、6、10 h 的累积释放量。采用综合评分法: $P = |P_{2h} - 30\%| + |P_{6h} - 50\%| + |P_{10h} - 80\%|$, P 值越小,释药效果越好,与标准规定越接近。对实验结果进行分析,结果见表 7。

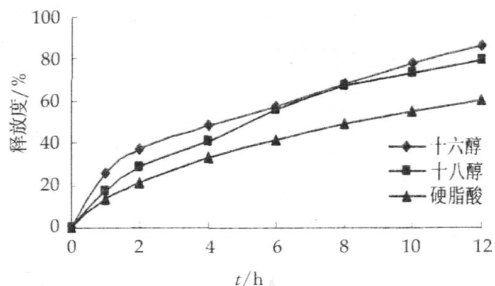


图 4 助漂剂种类对药物释放的影响

Fig. 4 Effect of floating assistant species on drug release

表 6 因素与水平

Table 6 Factors and levels

水平	因素		
	A/ %	B/ %	C/ %
1	25	5	15
2	30	10	20
3	35	15	25

表 7 正交试验数据处理与结果分析

Table 7 Design and results of orthogonal test

试验号	A/ %	B/ %	C/ %	释放度/ %			P
				2 h	6 h	10 h	
1	25	5	15	25.6	56.0	76.4	14.0
2	25	10	20	25.4	59.7	82.6	16.9
3	25	15	25	28.1	58.9	83.4	14.2
4	30	5	20	25.2	57.3	82.4	16.9
5	30	10	25	25.4	61.5	80.6	16.7
6	30	15	15	24.3	58.3	79.0	15.0
7	35	5	25	32.6	61.3	80.1	15.8
8	35	10	15	26.1	59.2	82.7	14.8
9	35	15	20	26.0	58.8	81.6	16.4
K ₁	15.0	15.6	14.9				
K ₂	16.2	16.5	16.7				
K ₃	16.0	15.2	15.6				
R	1.17	1.27	1.80				

极差 R 值的大小反映了考察的 3 个因素对所测定指标的影响程度,由直观分析的结果可以看出,在其他条件固定不变的情况下,3 个因素对缓释片性质影响程度为 C>B>A。正交分析结果显示,最优制备处方为 A₁B₃C₁,即 HPMC_{K4M}、十六醇和 PVP 的用量分别为 25%、15%和 15%。

2.5 雷公藤胃漂浮缓释片的质量评价

2.5.1 体外漂浮性能测定:3 批雷公藤胃漂浮缓释片均立即起漂,持续漂浮时间都大于 12 h,显示出良好的漂浮性。

2.5.2 释放度测定结果:雷公藤胃漂浮缓释片释放度测定方法照 2.4 项下进行,并与市售雷公藤多苷普通片比较,结果见图 5。

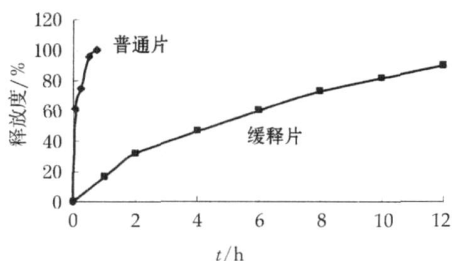


图 5 释放曲线

Fig. 5 Drug release curves

2.6 雷公藤胃漂浮骨架缓释片释药机制的初步探讨:将雷公藤胃漂浮缓释片的释药曲线进行零级动力学方程、一级动力学方程、Higuchi 方程和 Riger-Peppas 方程拟合,考察其释放特性,以 t 为时间, M_t 为时间药物释放量, M 为药物最大释放量, M_t/M 为 t 时间药物释放分数,结果见表 8。

表 8 释药方程

Table 8 Release equations

模型	方程	r
Zero-order equation	$M_t/M = 0.0723t + 0.1138$	0.9779
First-order equation	$\ln(1 - M_t/M) = -0.1861t + 0.0608$	0.9908
Higuchi equation	$M_t/M = 0.2731t^{1/2} - 0.0545$	0.9949
Riger-Peppas equation	$\lg(M_t/M) = 0.6686\lg t - 0.7442$	0.9946

可知,除零级释药方程拟合的相关系数外,其余 r 值均在 0.990 0 以上,故本缓释片接近一级释放,且体外释药规律符合 Higuchi 方程。此外,也通过 Riger-Peppas 方程来描述药物从骨架片中的释放机制。公式中释放指数 n 是表征释放机制的特征参数,对于片剂而言,当 $n < 0.45$ 时,为 Fick 扩散;当 $0.45 < n < 0.89$ 时,药物释放机制为非 Fick 扩散,即为水凝胶溶蚀与药物扩散的共同控制的释药机制;当 $n > 0.89$ 时,为骨架溶蚀机制。其实,亲水骨架材料水化、凝胶层形成是一个时间过程,因而亲水凝胶骨架片在不同的时间段很可能具有不同的药物释放机制。从对 Riger-Peppas 方程拟合结果分析, $n = 0.6686$,故本缓释片属于药物扩散和骨架溶蚀

综合效应的混合控释机制。

3 讨论

3.1 实验中发现,采用湿法制粒时,无论黏合剂是用纯水、75%乙醇还是 95%乙醇溶液,制得的软材结成硬块,且不易捻碎分散,而用空白辅料同法操作则无此情况,可能是由于雷公藤提取物的黏性太大所致。因此不适合湿法制粒,采用粉末直接压片。

3.2 压片时的压力对片剂的漂浮、释放均有影响,压力大于 50 N 时,片剂起漂耗时较长且释放缓慢,小于 30 N 时,漂浮需时短,但片剂硬度不够,很容易被胃的蠕动所碾碎,因此以 30~50 N 压力较好(压片压力用片剂硬度表示)。

3.3 初始处方设计中加入 HPMCK4M 为骨架材料,疏水性蜡质材料作为助漂剂,以求获得较短的起漂时间和较长的持漂时间,但实验证明起漂时间较长,且药物释放缓慢。可能是十六醇对药物释放有阻滞作用,考虑减少十六醇用量,加入产气剂碳酸氢钠以改善其漂浮和释药性能。碳酸氢钠遇到胃液能产生气体 CO_2 ,使片子密度进一步减小,从而改善其漂浮性能,但过多的气体会使片剂崩塌,同时在胃中产生过多的气体可能会引起腹胀等不良反应,因此应控制其用量。释放度实验表明,碳酸氢钠加入对释放情况影响不大,因此加入致孔剂 PVP 以进一步优化其释药性能,从而制备了一日给药两次的胃内漂浮型缓释片。该制剂起漂时间短,在人工胃液中 2 h 约释放 30%,6 h 释放约 60%,12 h 释放 90%以上,满足 12 h 释放要求,体外释药规律符合 Higuchi 方程,说明本缓释片属于药物扩散和骨架溶蚀混合控释机制。

参考文献:

- [1] 马伟光,张滔,张超,等.有毒药物雷公藤的研究及展望[J].中华中医药杂志,2006,21(2):117-120.
- [2] 刘方.雷公藤多苷的药理研究及临床应用[J].中成药,2002,24(5):385-387.
- [3] 杨琴,杨桂枝,王蕾,等.雷公藤多甙对佐剂性关节炎模型大鼠的作用[J].四川解剖学杂志,2006,14(1):11-12.
- [4] 曲莉,王智民,全燕.胃滞留漂浮型缓释制剂的研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(7):66-70.
- [5] 吕昭云.雷公藤提取物口服定时释药凝胶微丸的研制[D].沈阳:沈阳药科大学,2004.
- [6] 邓家欣,胡晋红,李凤前.阿魏酸钠胃漂浮缓释片的制备及体外释放[J].药学服务与研究,2007,7(5):339-342.
- [7] 尹莉芳,张陆勇,贺敦伟,等.氧化苦参碱胃内滞留缓释片的研制[J].中国天然药物,2005,3(6):367-369.
- [8] 朴洪泽,林文辉,李翠芳,等.辅料因素对胃漂浮片的制备及漂浮性能的影响[J].沈阳药科大学学报,2008,25(2):89-95.