

# 戊己胃漂浮片中多指标成分的体外释放及体内滞留时间考察

刘文\*, 王群, 陈中芬, 杨颂, 施晓伟  
(贵阳中医学院, 贵阳 550002)

**[摘要]** **目的:**考察戊己胃漂浮缓释片中 4 种成分的体外释放规律及其在家兔胃内的滞留时间。**方法:**采用浆法测定戊己胃漂浮缓释片的体外释放度,以含 0.8% 聚山梨酯-80 的  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{mL}^{-1}$  盐酸溶液为释放介质,运用 HPLC 测定戊己胃漂浮缓释片中盐酸小檗碱、吴茱萸碱和吴茱萸次碱、芍药苷在 12 h 内的体外累积释放率,色谱条件为 Thermo-ODS2-Hypersil 色谱柱 ( $4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$ ),流动相乙腈(A)- $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  磷酸二氢钾(B)梯度洗脱(0~20 min, 11% A; 22~44 min, 28% A; 46~70 min, 40% A),检测波长 225 nm;对数正态分布模型、威布尔分布函数和 Higuchi 方程进行溶出动力学模拟,利用  $\gamma$ -闪烁照相法考察戊己胃漂浮缓释片在家兔胃内的滞留时间。**结果:**4 种成分的体外释放均符合 Higuchi 模型,戊己胃漂浮缓释片可在家兔胃内滞留 6 h。**结论:**饱腹状态下,戊己胃漂浮缓释片在家兔胃内的滞留时间明显长于禁食状态下,提示食物可能对该制剂在胃内的滞留时间具有显著性影响。

**[关键词]** 戊己胃漂浮缓释片; 释放度; 释放机理;  $\gamma$  闪烁照相法; 体内滞留时间

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0043-04

**[doi]** 10.11653/syfj2013230043

## Investigation of *in vitro* Release Properties and *in vivo* Residence Time of Multi-Index Constituents from Wuji Gastric Floating Sustained-Release Tablets

LIU Wen\*, WANG Qun, CHEN Zhong-fen, YANG Song, SHI Xiao-wei  
(Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate *in vitro* release properties and gastric residence time in rabbits of four ingredients from Wuji gastric floating sustained-release tablets. **Method:** *In vitro* release of Wuji gastric floating sustained-release tablets was determined by slurry method, with  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{mL}^{-1}$  HCl solution containing 0.8% tween-80 as release mediator, cumulative release of paeoniflorin, berberine hydrochloride, evodiamine and rutaecarpin from Wuji gastric floating sustained-release tablets within 12 h were measured by HPLC, chromatographic conditions were as follows: Thermo-ODS2-Hypersil column ( $4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$ ), mobile phase of acetonitrile (A) -  $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  potassium dihydrogen phosphate (B) with gradient elution program of (0-20 min, 11% A; 22-44 min, 28% A; 46-70 min, 40% A), detection wavelength 225 nm; Dissolution kinetics models were simulated by lognormal distribution model, Weibull function and Higuchi equation, and  $\gamma$  scintigraphy was adopted to detect gastric residence time in rabbits of Wuji gastric floating sustained-release tablets. **Result:** Cumulative release of four ingredients all fitted Higuchi equation, gastric residence time of this preparation was 6 h in rabbits. **Conclusion:** Under satiety state, gastric residence time in rabbits of Wuji gastric floating sustained-release tablets was significantly longer than fasting state, it revealed that food may have a significant impact on gastric residence time of this tablets.

**[Key words]** Wuji gastric floating sustained-release tablets; release; release mechanism;  $\gamma$  scintigraphy; *in vivo* residence time

**[收稿日期]** 20130515(022)

**[基金项目]** 贵州省中药现代化科技产业研究开发专项(黔科合中药[2010]5016号)

**[通讯作者]** \* 刘文, 硕士, 教授, 从事中药新制剂及新技术研究, Tel: 13984416258, E-mail: liuwen16258@sina.com

戊己丸由黄连、吴茱萸、白芍 3 味药材细粉(6:1:6)以水泛丸制成,现收载于 2010 年版《中国药典》一部,为疏肝理脾、清热和胃的有效名方<sup>[1]</sup>。《中国药典》从 1977 年至 2010 年版均收载了戊己丸,剂型均为丸剂。现代戊己丸亦可用水煎服作汤剂,方中主要有效成分包括芍药苷、盐酸小檗碱、吴茱萸碱和吴茱萸次碱<sup>[2]</sup>。为实现胃部靶向释药,提高药物生物利用度,本实验以羧丙基甲基纤维素为骨架缓释材料,将戊己丸改制成戊己胃漂浮缓释片,并对其体外释药规律进行拟合,运用  $\gamma$  闪烁照相法考察制剂在家兔胃内滞留时间,为制定该制剂的质量控制方法及体内外相关性研究提供依据。

## 1 材料

LC-20A 型高效液相色谱仪( SPD-20A 型紫外-可见检测器, HT-20 型柱温箱)、Auy220 型电子分析天平(日本岛津), ZRS-8 型智能溶出度测定仪(天津大学无线电厂), TDP-5 型单冲压片机(长沙市岳麓区中南制药机械厂), BHP6602 型小型  $\gamma$  相机(北京滨松光子技术股份有限公司)。

黄连、吴茱萸、白芍均购于贵阳市同仁堂药店,由贵阳中医学院生药教研室周汉华教授鉴定,分别为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎,芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 的干燥近成熟果实,毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根。羟丙基甲基纤维素(HPMC K100M, 天津爱勒易医药材料有限公司),聚乙二醇 6000(PEG6000, 天津市致远化学试剂有限公司),  $\text{NaHCO}_3$  (广东汕头市西陇化工厂),十六醇(上海三浦化工仪器有限公司),微晶纤维素(MCC, 国药集团化学试剂有限公司),高锝 [<sup>99m</sup>Tc]酸钠注射液(北京森科医药有限公司),聚山梨酯-80(吐温-80, 天津市凯通化学试剂有限公司)放射性元素的标记片(自制),盐酸小檗碱、芍药苷、吴茱萸碱、吴茱萸次碱对照品(均购自中国食品药品检定研究院,批号分别为 110623-200909, 110736-20093, 110802-200606, 11081-201006),乙腈、甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

家兔,体重(1±0.5) kg,雌雄各半,由贵阳医学院动物房提供,动物许可证号 SCXK(黔)2012-0001。

## 2 方法与结果

**2.1 色谱条件** Thermo-ODS2-Hypersil 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ),流动相乙腈(A)-0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钾(B)梯度洗脱(0~20 min,

11% A; 22~44 min, 28% A; 46~70 min, 40% A),检测波长 225 nm,柱温 25  $^{\circ}\text{C}$ ,进样量 10  $\mu\text{L}$ 。

**2.2 对照品溶液的制备** 精密称取吴茱萸碱、茱萸次碱对照品 0.67, 0.85 mg, 分别置于 50 mL 棕色量瓶中,加甲醇至刻度,备用。精密称取芍药苷、盐酸小檗碱对照品 9.86, 32.6 mg, 置于同一 50 mL 棕色量瓶中,加入上述 2 种对照品溶液各 10 mL,加甲醇至刻度,得混合对照品溶液。

**2.3 供试品溶液的制备** 取本品 10 片,研细,精密称取 0.4 g,置 100 mL 量瓶中,加含 0.8% 吐温-80 的人工胃液适量,超声波振荡 10 min,定容,摇匀<sup>[3]</sup>,置 37  $^{\circ}\text{C}$  恒温振荡器中震荡 24 h,冷却至室温,摇匀,经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,即得。

**2.4 线性关系考察** 分别精密吸取上述混合对照品溶液 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 mL 于 10 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,按 2.1 项下色谱条件分析,以峰面积分值为纵坐标,质量浓度为横坐标,得盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱、芍药苷回归方程分别为  $Y = 3.0 \times 10^7 X - 17\ 865$  ( $r = 0.999\ 6$ ),  $Y = 129\ 198 X - 7\ 267$  ( $r = 0.999\ 6$ ),  $Y = 76\ 771 X - 10\ 242$  ( $r = 0.999\ 2$ ),  $Y = 1.0 \times 10^7 X - 20\ 467$  ( $r = 0.999\ 2$ ), 线性范围依次为 0.032 6~0.652 g·L<sup>-1</sup>, 0.134~2.68 mg·L<sup>-1</sup>, 0.17~3.4 mg·L<sup>-1</sup>, 0.009 85~0.197 g·L<sup>-1</sup>。

**2.5 戊己胃漂浮缓释片的制备** 按处方比例分别称取黄连、吴茱萸、白芍干浸膏,研磨,混合均匀,按主药-HPMC-PEG6000- $\text{NaHCO}_3$ -十六醇-MCC(25%:35%:5%:10%:15%:10%)比例称取各辅料,加入 1% 硬脂酸镁,过 100 目筛,混合均匀,全粉末直接压片(0.25 g/片),即得。

**2.6 戊己胃漂浮缓释片的标记** 将混合均匀的含药辅料粉末倒入压片机冲模中,用小勺在中心扒一凹坑,用微量注射器加入 [<sup>99m</sup>Tc] 标记物 10  $\mu\text{L}$ ,立即加入剩余含药辅料粉末,压片,放入 50  $^{\circ}\text{C}$  烘箱干燥 30 min,置于铅罐中备用,试验前放射剂量约 0.4 uci/片(片剂硬度控制在 2.5~3 kg)。

**2.7 体外释放度考察** 依据 2010 年版《中国药典》二部释放度测定法第一法,分别取不同处方的漂浮片,采用浆法测定片剂的体外释放度,释放介质为含 0.8% 吐温-80 的 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液,转速 100 r·min<sup>-1</sup>,温度控制在 (37±1)  $^{\circ}\text{C}$ ,每次取样 2 mL,并及时补充等量新鲜介质,测定 3 批戊己胃漂浮缓释片中盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱和芍药苷在 0.5~12 h 各时间点的累积释放度,见表 1。以 3 批样品中盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次

碱和芍药苷在各时间点的累计释放度的平均值  $[F_{(t)}]$  和时间分别按对数正态分布模型、威布尔分布函数和 Higuchi 方程进行拟合<sup>[4]</sup>, 求出释放方程,

见表 2。结果表明戊己胃漂浮缓释片中 4 种成分的释放行为均以 Higuchi 方程为最佳拟合模型, 提示戊己胃漂浮缓释片体外释放具有良好的缓释特性。

表 1 3 批戊己胃漂浮缓释片中各成分的累积释放率

成分	批号	取样时间/h							
		0.5	1	2	4	6	8	10	12
盐酸小檗碱	20120706	17.79	22.25	34.28	46.61	58.44	62.83	72.07	91.70
	20120712	17.03	22.83	34.40	46.17	57.93	62.49	72.79	91.96
	20120720	17.28	23.71	34.61	46.84	58.98	62.87	72.98	90.93
吴茱萸碱	20120706	11.65	15.50	25.87	44.38	56.59	65.74	79.20	90.20
	20120712	11.87	15.32	25.63	44.53	55.91	65.16	79.69	89.80
	20120720	10.54	15.11	25.30	44.29	56.71	65.21	79.50	90.18
吴茱萸次碱	20120706	10.03	13.34	26.68	42.71	52.40	60.84	78.58	90.31
	20120712	10.26	13.70	26.29	42.54	52.92	60.15	78.06	90.60
	20120720	10.43	13.00	25.90	42.17	52.99	60.86	78.01	90.10
芍药苷	20120706	20.22	28.32	40.46	56.52	71.39	83.26	93.03	99.72
	20120712	20.99	28.43	40.59	57.52	71.69	83.43	93.98	99.12
	20120720	19.49	28.08	41.18	56.68	71.33	83.66	94.12	99.49

表 2 戊己胃漂浮缓释片中 4 种成分的体外释放模型拟合

成分	拟合方式	方程	$R^2$
盐酸小檗碱	正态分布模型	$F_{(t)} = 0.2108 \ln t + 0.2439$	0.9141
	威布尔分布函数	$\ln \{ \ln [1/(1 - F_{(t)})] \} = 0.7159 \ln t - 1.3119$	0.9428
	Higuchi 方程	$F_{(t)} = 0.2561 t^{1/2} - 0.022$	0.9905
吴茱萸碱	正态分布模型	$F_{(t)} = 0.2457 \ln t + 0.1764$	0.9253
	威布尔分布函数	$\ln \{ \ln [1/(1 - F_{(t)})] \} = 0.9105 \ln t - 1.7050$	0.9750
	Higuchi 方程	$F_{(t)} = 0.2894 t^{1/2} - 0.0009$	0.9931
吴茱萸次碱	正态分布模型	$F_{(t)} = 0.2427 \ln t + 0.1632$	0.9102
	威布尔分布函数	$\ln \{ \ln [1/(1 - F_{(t)})] \} = 0.9309 \ln t - 1.7984$	0.9684
	Higuchi 方程	$F_{(t)} = 0.2561 t^{1/2} - 0.022$	0.9896
芍药苷	正态分布模型	$F_{(t)} = 0.2554 \ln t + 0.2972$	0.9582
	威布尔分布函数	$\ln \{ \ln [1/(1 - F_{(t)})] \} = 0.8961 \ln t - 1.1165$	0.9299
	Higuchi 方程	$F_{(t)} = 0.2894 t^{1/2} - 0.0009$	0.9974

**2.8 家兔胃内滞留时间考察** 取家兔 2 只, 试验前禁食 24 h, 分别空腹、喂食饲料后立即灌胃服用<sup>99m</sup>Tc 标记的戊己胃漂浮缓释片 1 片, 并直接灌胃使家兔服下低强度的<sup>99m</sup>Tc 温水溶液 20 mL, 于 5, 30 min 时将兔子仰卧置于  $\gamma$  相机探头下监测<sup>[5]</sup>, 之后每隔 1 h 监测 1 次, 观察禁食和饱餐情况下试验片剂在家兔胃内滞留情况, 由于标记物处于片芯内, 其在扫描照片中为近似圆点图像, 见图 1, 2。

通过饱餐后兔子和禁食兔子的内脏造影图, 从外观形态上可确定上 1/3, 即 U 型位置为家兔胃部

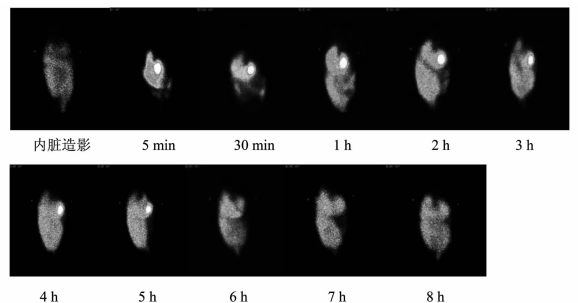


图 1 戊己胃漂浮缓释片在饱餐后兔子胃内滞留情况

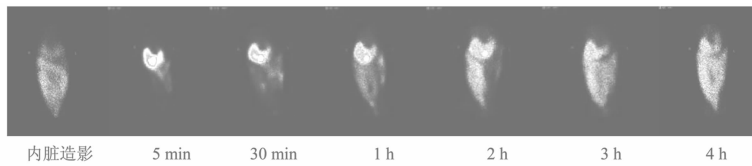


图 2 戊己胃漂浮缓释片在禁食兔子胃内滞留情况

所在部位。在饱腹状态时,片剂在前 6 h 的形态及位置无显著变化,在第 6 h 时形态及位置开始发生改变,片剂位置逐渐向肠道方向移动,且形状逐渐变为长条形,说明第 6 h 时片剂开始向肠道移动,即在饱腹状态下,戊己胃漂浮缓释片至少可在家兔胃内滞留 6 h;在禁食状态时,片剂在第 3 h 时形态及位置已开始发生改变,4 h 时已经被胃排空。表明在饱腹状态和禁食状态下,戊己胃漂浮缓释片在家兔胃内的滞留时间存在较大差异,且前者明显长于后者,提示食物对制剂在胃内的滞留时间具有显著性影响,胃排空速率是影响胃漂浮缓释片在胃内滞留时间的关键因素之一。

### 3 讨论

戊己胃漂浮缓释片是在经方戊己丸基础上进行剂型改进而成,主要由黄连、吴茱萸和白芍有效部位提取物组成。由于中药复方成分复杂,制备成胃漂浮缓释制剂后,有效成分体外释放受缓释辅料种类、体外释放介质、药效成分性质等诸多因素影响,溶出过程考察是中药胃漂浮缓释制剂质量评价的关键,本实验运用对数正态分布模型、威布尔分布函数和 Higuich 方程对戊己胃漂浮缓释片中多个有效组分——盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱及芍药苷的体外释放曲线进行拟合,明确同一缓释骨架制剂中性质不同的组分体外释放规律,为制定能全面科学评价中药缓释制剂体外释放的质量标准提供参考。

胃漂浮制剂在体内动态转运示踪研究是药物体内质量考察和生物药剂学研究的有效手段,现已有多种技术用于研究胃漂浮制剂体内运行的动态过程<sup>[6]</sup>。本实验采用同位素跟踪技术,将放射性元素<sup>99m</sup>Tc 对片剂进行标记,观察戊己胃漂浮缓释片在家兔体内滞留情况。在给兔子灌药后,立刻灌下低放射性强度的温水 20 mL,使兔子胃部和药片同时

显影,可更加客观地描述片剂在兔子体内的滞留部位。压片时将同位素标记物压制于片芯中,<sup>99m</sup>Tc 可随着药物缓慢向胃部游离,正好间接反映药物的动态释放过程。游离的<sup>99m</sup>Tc 被胃肠道吸收后,能更加清楚的显示胃肠道的轮廓,准确描述胃漂浮片在胃中的变化。结果表明食物能明显延展戊己胃漂浮缓释片在胃内的滞留时间,但对于中药胃漂浮缓释制剂,影响其在胃内滞留时间的因素还有很多。为了延长漂浮制剂在胃内的滞留时间,在剂型设计上,可将其他类型制剂的制备工艺引入到漂浮滞留制剂的制备中,如兼具黏附性与胃内漂浮滞留性能的制剂,依靠漂浮和黏附的双重作用来延长制剂的胃内滞留时间,以防止胃排空过快<sup>[7]</sup>。

### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:化学工业出版社,2005:118.
- [2] 谭生建,赵炳成,王海涛,等. 高效液相色谱法测定戊己丸中吴茱萸碱和吴茱萸次碱含量[J]. 解放军药理学学报,2002,18(4):202.
- [3] 周毅生,宋华,贾永艳,等. 左金漂浮型缓释片的研制[J]. 中成药,2005,27(12):1397.
- [4] 杜倩,印晓星,汤道权,等. 银杏叶提取物胃漂浮滞留缓释片的制备及其体外释放度评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(22):25.
- [5] 李青坡. 葛根芩连结肠定位释药柱塞胶囊的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2004.
- [6] 伍振峰,魏韶锋,郑琴,等. 中药胃滞留给药系统体内内外评价方法创新研究[J]. 中草药,2011,42(6):1041.
- [7] 魏振平. 胃漂浮缓释制剂的漂浮机理及西沙必利胃漂浮滞留缓释片的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2001.

[责任编辑 仝燕]