

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

杜倩*, 印晓星, 汤道权, 王永
(徐州医学院药学院, 江苏 徐州 221004)

[摘要] 目的:制备银杏叶提取物胃漂浮滞留缓释片,考察其体外释放度。方法:以漂浮时间、起漂时间为指标,采用单因素试验考察缓释骨架材料、起漂剂、十八醇用量及 HPMC 用量;以累积释放率、起漂时间及漂浮时间的综合评分为指标,选取 HPMC K4M, PVPP, 泡腾剂、十八醇的用量为考察因素,采用正交试验优选银杏叶提取物胃漂浮滞留缓释片的处方与制备工艺,并考察其体外释药机制。结果:最佳处方为 HPMC K4M, PVPP, 银杏叶提取物、十八醇及泡腾剂的质量分数分别为 30%, 2%, 20%, 48%, 4%; MCC 为稀释剂以补足质量。银杏叶提取物胃漂浮滞留缓释片的释药动力学模型符合 Higuchi 方程。结论:制备的胃滞留漂浮片外观及可压性良好,具有良好的缓释性能,释药机制为扩散和溶蚀的双重作用。

[关键词] 银杏叶提取物; 胃漂浮片; 体外释放; 正交试验; 单因素试验

[中图分类号] RR283. 6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903 (2012) 22-0025-05

Preparation and *in vitro* Release Evaluation of *Ginkgo biloba* Extract
Stomach Floating Retention Sustained-Release Tablet

DU Qian*, YIN Xiao-xing, TANG Dao-quan, WANG Yong
(School of Pharmacy, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare *Ginkgo biloba* extract stomach floating retention sustained-release tablet, and investigate its *in vitro* release property. **Method:** With floating time and floating start time as indexes, single factor test was used to investigate sustained framework material, start floating agent, the amount of HPMC and octadecanol; With composite score of cumulative release rate, floating start time and floating time as index, the amount of HPMC K4M, PVPP, octadecanol and effervescent were selected as factors, orthogonal test was designed to optimize prescription and preparation technology, and *in vitro* release mechanism of this sustained-release tablet was investigated. **Result:** Optimum prescription: mass fraction of HPMC K4M, PVPP, *G. biloba* extract, octadecanol and effervescent were 30%, 2%, 20%, 48%, 4%, respectively; with MCC as diluent agent to fill quality. Release dynamical model of *G. biloba* extract stomach floating retention sustained-release tablet was coincident with Higuchi equation. **Conclusion:** Prepared sustained-release tablet had good appearance, compressibility and release property, release mechanism of it was dual function of diffusion and dissolution.

[Key words] *Ginkgo biloba* extract; stomach floating tablet; *in vitro* release; orthogonal test; single factor test

银杏叶提取物 (GBE) 为银杏科植物银杏

Ginkgo biloba L. 的干燥叶提取物^[1], 具有防治脑梗塞、阿尔茨海默病及糖尿病等药理作用, 疗效明确。迄今, 国内外已上市的 GBE 制剂有注射剂、分散片、胶囊等剂型^[2]。但 GBE 中活性成分黄酮类化合物不易穿透胃肠黏膜被机体吸收, 因此可通过延缓其在胃内的滞留时间, 以提高生物利用度。胃漂浮型滞留缓释片^[3-4]可延长药物在胃内的滞留时间, 同

[收稿日期] 20120917 (016)
[基金项目] 江苏省自然科学基金项目 (BK2011211); 徐州市科技计划项目 (XM09B026)
[通讯作者] * 杜倩, 硕士, 从事缓控释制剂研究, Tel: 0516-83826753, E-mail: duqian81@163.com

时不断释放药物,增加药物吸收,维持平稳的血药浓度,提高生物利用度,降低毒副作用。本试验选用亲水凝胶材料与低密度辅料将 GBE 制成胃漂浮滞留缓释片,通过单因素试验和正交试验优选其制备工艺,建立了同时测定该制剂中 4 种黄酮类成分的 HPLC,并考察其在人工胃液中的漂浮性能和体外释放效果。

1 材料

TDP 型单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司),ADFC8MC 型自动溶出取样收集系统(天津天大天发有限公司),AL104 型电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司),Shimadzu LC-20A 型高效液相仪(日本岛津,LC-20AD 型泵,SPD-M20A 型二极管阵列检测器,SIL-20A 型自动进样器,FCV-10AIVP 型四元低压梯度洗脱系统,DGU-20As 型在线脱气机,岛津 LC solution 色谱数据工作站)。

银杏叶提取物(西安开来生物工程有限公司,批号 20110511),羟丙甲基纤维素(HPMC,上海卡乐康包衣技术有限公司),微晶纤维素(MCC,安徽山河药用辅料有限公司),十八醇(湖南尔康制药股份有限公司),柠檬酸(湖南华日制药有限公司),交联聚维酮(PVPP,博爱新开源制药股份有限公司),壳聚糖(浙江金壳生物化学有限公司),槲皮素、染料木素、山奈酚、异鼠李素对照品(均购自成都曼思特生物科技有限公司,纯度均≥99.8%,批号分别为 A0083,A0009,A0129,A0190)。

2 方法与结果

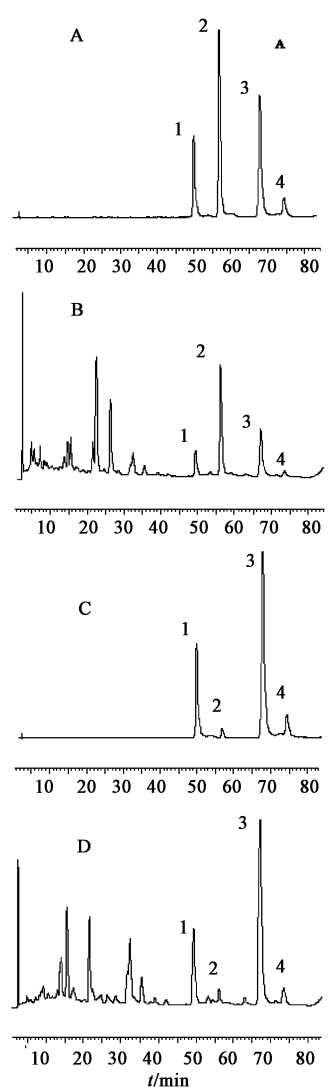
2.1 GBE 胃滞留漂浮片制备 称取处方量 GBE,采用等量递增法与适宜辅料混合均匀,用 70% 乙醇溶液制软材,过 16 目尼龙筛,酸碱分别制粒,40~60℃ 烘干,整粒,加适量硬脂酸镁压制成片,片重 0.20 g,含量 40 mg/片。

2.2 起漂时间和漂浮时间的测定 取漂浮片投入(37±0.5)℃ 的人工胃液中,测定其起漂时间和漂浮时间。

2.3 含量测定

2.3.1 色谱条件 Agilent Eclipse Plus 色谱柱(4.8 mm×250 mm,5 μm),多波长检测,流动相 0.1% 甲酸溶液(A)-甲醇(B)梯度洗脱(0~5 min,30%~35% B;5~40 min,35%~40% B;40~50 min,40%~45% B;50~85 min,45%~60% B;85~90 min,60%~30% B),流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 30℃,见图 1。

2.3.2 对照品溶液的制备 分别精密称取槲皮素、



A. 对照品;B. 供试品;C. 对照品;D. 样品;1. 槲皮素;
2. 染料木素;3. 山奈酚;4. 异鼠李素

图 1 银杏叶提取物中 4 种黄酮类成分 HPLC

染料木素、山奈酚、异鼠李素对照品 1.08,2.94,5.25,0.51 mg,置于 10 mL 量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,配制成槲皮素、染料木素、山奈酚、异鼠李素的质量浓度分别为 0.108,0.294,0.525,0.051 g·L⁻¹的混合对照品溶液,备用。

2.3.3 线性关系考察 精密量取混合对照品溶液 0.1,0.5,1,1.5,2,2.5 mL,分别置于 5 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,进样 20 μL,记录峰面积。以对照品质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $C_{\text{槲皮素}} = 2.184 \times 10^{-7} A - 0.0536 (r = 0.9999)$, $C_{\text{染料木素}} = 1.022 \times 10^{-7} A - 0.0384 (r = 0.9995)$, $C_{\text{山奈酚}} = 2.382 \times 10^{-7} A - 0.0946 (r = 0.9997)$, $C_{\text{异鼠李素}} = 2.091 \times 10^{-7} A - 0.00297 (r = 1.000)$,表明槲皮素、染料木素、山奈酚、异鼠李素分别在 0.042~1.080,

0.117 6~2.940,0.210~5.250,0.020 4~0.510 μg 呈良好线性关系。

2.4 释放度测定 按《中国药典》2010 年版二部附录 XD 释放度测定法(第二法)测定,溶出介质 0.1 mol·mL⁻¹HCl 100 mL,转速 50 r·min⁻¹,温度(37±0.5)℃,分别于 1,2,3,4,6,8,10,12 h 取样 1 mL,置于蒸发皿中水浴蒸干,用甲醇溶解,转移入 2 mL 量瓶中,定容。样品溶液经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,注入液相色谱仪,采用外标二点法计算含量。

2.5 单因素试验

2.5.1 压片工艺的选择 目前常用的压片方法有直接压片法和湿法制粒压片法。直接压片法要求

原、辅料具有较好的流动性与可压性,而 GBE 流动性较差,临界相对湿度低,且引湿性较大,不易直接压片;采用湿法制粒压片所制得片剂外表光滑,色泽均匀,成型性好,因此,本试验选择湿法制粒压片法。

2.5.2 缓释骨架材料的筛选 在预试验基础上,结合参考文献[5-6],本试验选用 HPMC K4M,HPMC K15M,HPMC K100M,壳聚糖(分子量 5 000)-EC 1:1 混合物、壳聚糖(分子量 10 000)-EC 1:1 混合物作为骨架材料,以 MCC 为稀释剂,十八醇为助漂剂,GBE 含量 20%,保持片重不变,按表 1 处方及 2.1 项下方法制备漂浮片,测定不同处方片剂的起漂时间、漂浮时间,结果见表 1。

表 1 GBE 胃滞留漂浮片的骨架材料考察

No.	壳聚糖 (5 000) + EC /g	壳聚糖 (10 000) + EC /g	HPMC K4M /g	HPMC K15M /g	HPMC K100M /g	起漂时间 /s	漂浮时间 /h
1	10	0	0	0	0	30	0.2
2	0	10	0	0	0	不起漂	0
3	0	0	10	0	0	0	11
4	0	0	0	10	0	5	12
5	0	0	0	0	10	35	9

由表 1 可知,漂浮性能 HPMC K100M>HPMC K15M>HPMC K4M>壳聚糖(5 000)+EC>壳聚糖(10 000)+EC,但 HPMC 粘度越大,凝胶层强度和膨胀体积越大,漂浮性能越好,缓释作用则越强。兼顾漂浮性和释放性,本试验选择 HPMC K4M 作为缓释骨架材料。

2.5.3 HPMC 用量考察 固定其他辅料比例不变,选取 HPMC K4M 质量分数分别为 10%,20%,30%,MCC 为稀释剂,在保持片重不变的情况下制成漂浮片,测定总黄酮成分累积释放率,见图 2。说明随 HPMC 用量的增加,其漂浮时间逐渐变长,释放逐渐变慢。

2.5.4 起漂剂的筛选 选用 PVPP(1,0,0.5 g)和泡腾剂(碳酸氢钠和柠檬酸,0,1,0.5 g)作为起漂剂,以 MCC 为稀释剂,HPMC K4M 为骨架材料,十八醇为助漂剂,保持片重不变制成漂浮片,测得不同处方片剂的起漂时间分别为 30,0,0 s;漂浮时间依次为 10,9,13 h。说明泡腾剂(碳酸氢钠和柠檬酸)由于产气作用可使片剂迅速起漂,而 PVPP 吸水膨胀后可以促进药物释放,避免由于 HPMC 形成亲水凝胶引起的药物释放过慢,因此本试验选择 PVPP

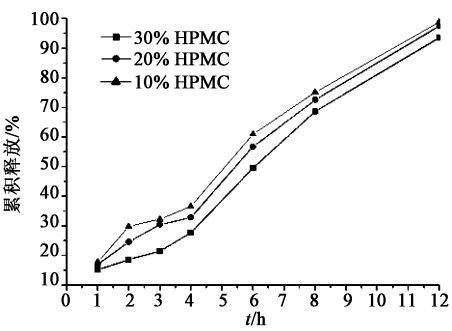


图 2 HPMC 用量对银杏叶提取物胃滞留漂浮片释放度的影响

和一元泡腾剂(碳酸氢钠和柠檬酸)共同作为起漂剂。

2.5.5 十八醇用量考察 在固定 HPMC K4M 并调节 MCC 用量以保持片重不变的情况下,研究助漂剂十八醇用量对释放度的影响,测定不同时间药物的累积释放率,结果表明十八醇质量分数在 15%~60% 时,随十八醇用量增大,释放速率增大。

2.6 正交试验 在单因素试验基础上,选取 HPMC K4M,PVPP,泡腾剂、十八醇的用量为考察因素,每个因素各设 3 个水平,按 L₉(3⁴) 正交表进行试验,因素水平见表 2,分别测定制剂中各成分在 0~12 h

的释放率,以 2,4,8 h 的累积释放率和漂浮性能为指标,采用综合评分法对方剂进行评价。试验安排及结果见表 3。释放度的评价公式 $S = 2F_2 - F_1 - [(|P_2 - 30\%|) \times 1 + (|P_4 - 50\%|) \times 1 + (|P_8 - 80\%|) \times 1]$ 。式中 P_2, P_4, P_8 分别为 2,4,8 h 的各成分累积释放率; F_1 为起漂时间; F_2 为漂浮时间的得分,漂浮时间为 6~8 h 者为 6 分,8~10 h 者为 8 分,>10 h 为 10 分,漂浮时间权重为 2,起漂时间权

重为 1。

表 2 银杏叶提取物胃滞留漂浮片处方优化正交试验因素水平

水平	A	B	C	D
	HPMC K4M	PVPP	十八醇	一元泡腾剂
1	10	2	16	2
2	20	3	32	4
3	30	4	48	8

表 3 银杏叶提取物胃滞留漂浮片处方优化正交试验安排

No.	A	B	C	D	$P_2/\%$	$P_4/\%$	$P_8/\%$	F_1/min	F_2/h	S
1	1	1	1	1	22	44	53	1	0	-1.44
2	1	2	2	2	21	44	54	0	0	-0.34
3	1	3	3	3	14	33	34	0	6~8	11.20
4	2	1	2	3	20	25	29	0	8~10	15.19
5	2	2	3	1	12	19	26	0	>10	19.10
6	2	3	1	2	9	12	23	1	6~8	9.89
7	3	1	3	2	11	17	25	0	>10	18.98
8	3	2	1	1	0.10	14	20	0	6~8	11.00
9	3	3	2	3	0.11	18	26	0	>10	19.05
K_1	9.40	32.67	19.28	28.40						
K_2	43.95	29.39	33.70	28.35						
K_3	48.72	40.00	49.09	45.31						
R	13.11	3.54	9.94	5.65						

由极差分析结果可知,各因素对制备处方释放度和漂浮性的影响大小依次为 $A > C > D > B$;确定最佳处方组成为 $A_3B_1C_3D_2$,即 30% HPMC K4M,2% PVPP,48% 十八醇,4% 泡腾剂,20% GBE,MCC 为稀释剂补足质量。

2.7 验证试验 按上述最佳处方制备 3 批 GBE 胃漂浮滞留缓释片,测得其不同时间的体外漂浮时间分别为 (12 ± 0.3) , (13 ± 0.2) , (12 ± 0.5) h;起漂时间依次为 (1 ± 0.50) , (0 ± 0.50) , (1 ± 0.50) min;释药曲线见图 3。结果表明 GBE 胃漂浮滞留缓

释片批间工艺重复性良好,处方比较稳定。

2.8 释药机制考察 将 3 批样品的释放度数据分别按照零级方程、一级方程及 Higuchi 方程进行拟合,所得各成分释放度拟合结果见表 4。说明 GBE 胃滞留漂浮片释放行为更符合 Higuchi 方程,推测其释药机制为扩散和溶蚀的双重作用,具有明显的缓释特征。

表 4 银杏叶提取物胃滞留漂浮片释药机制考察

方程	r			
	槲皮素	染料木素	山奈酚	异鼠李素
Higuchi	0.997 8	0.997 4	0.996 2	0.992 8
零级	0.980 6	0.979 1	0.977 6	0.978 4
一级	0.979 2	0.994 6	0.987 2	0.988 1

3 讨论

处方中一元泡腾剂遇水会产生 CO_2 气体,且包裹在片剂表面的凝胶层中,有助于减轻制剂的密度,增加漂浮力。同时 CO_2 释放可使片剂产生大量孔道,有利于水分渗入和药物释放。但泡腾剂量太大则会因气体膨胀作用而使片剂崩解,从而导致药物

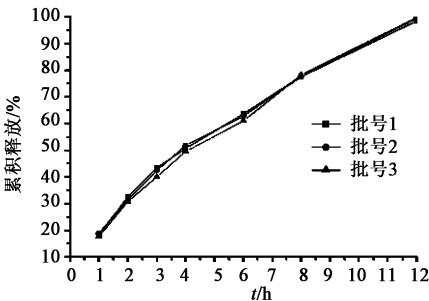


图 3 银杏叶提取物胃滞留漂浮片 3 批样品释药曲线

白芥平喘凝胶膏剂基质配比考察

李明艳^{1*}, 胡丽芳²

(1. 广西医科大学第四附属医院, 广西 柳州 545005; 2. 桂林医学院, 广西 桂林 541001)

[摘要] 目的:优选白芥平喘凝胶膏剂的基质配方比例。方法:以外观和赋形型、黏着力、膜残留量、皮肤追随性和剥离强度为指标,采用均匀设计法优选白芥平喘凝胶膏剂的基质组成及配比。结果:最佳基质配比为甘油-聚丙烯酸钠-卡波姆-柠檬酸-氯化铝-高岭土 4:4.5:0.2:0.4:0.2:2.5。结论:优选的基质黏着力适中,无膜残留,均匀性、涂展性、皮肤追随性均较好。

[关键词] 白芥平喘凝胶膏剂; 均匀设计; 基质配方

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)22-0029-03

Investigation of Matrix Prescription of Baijie Pingchuan Gel Ointment

LI Ming-yan^{1*}, HU Li-fang²

(1. Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, China;
2. Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

[Abstract] **Objective:** To optimaize matrix formulation of Baijie Pingchuan gel ointment. **Method:** With appearance and shaped type, adhesion, membrane residue, skin to follow and peeling strength as indexes, matrix prescription and composition of Baijie Pingchuan gel ointment were optimized by uniform design method. **Result:** Optimal ratio of matrix was glycerol-sodium polyacrylate-carbomer-citric acid-aluminum chloride-kaolin pigment 4:4.5:0.2:0.4:0.2:2.5. **Conclusion:** This optimized matrix had moderate adhesion, no film residue, and with better uniformity, spread property and skin to follow.

[Key words] Baijie Pingchuan gel ointment; uniform design; matrix prescription

[收稿日期] 20120628(009)
[基金项目] 广西卫生厅科研课题(Z2010440);广西中医药管理局科研课题(gzzc1066)
[通讯作者] *李明艳,学士,副主任药师,从事医院药学工作,Tel:13627822825,E-mail:limingyan200312@163.com

释放过快,难以达到缓释目的,因此泡腾剂用量不宜过大,可与 PVPP 合用,调节药物释放速率。

试验结合《中国药典》和文献[7],对含量测定方法略作改进,将溶出液酸水解后,在多波长条件下同时测定 4 种黄酮醇苷类成分,能更为真实地评价药物体外释放效果。制得的 GBE 胃漂浮滞留缓释片,可在人工胃液中漂浮 > 10 h,在 1 ~ 12 h 内释药曲线符合 Higuchi 模型,能满足口服缓释制剂的设计要求,且制备工艺简单,辅料来源广泛,可推广于工业化大生产应用。

[参考文献]

[1] 中国药典.一部[S].2010:296,392.

[2] 赵英超,李娟.银杏叶提取物新型制剂研究进展[J].中国野生植物资源,2008,27(3):3.

[3] Singh B N, Kim K H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention [J]. Controlled Release, 2000, 63(3):235.

[4] 曲莉,王智民,全燕.胃滞留漂浮型缓控释制剂的研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(7):66.

[5] 晋苗苗,郭庆明,蒋鸣,等.银杏内酯缓释片的制备工艺筛选及体外释放度评价[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):12.

[6] 刘丽平,孙淑英,唐星,等.桂利嗪胃内滞留漂浮型缓释片的制备[J].中国新药杂志,2010,19(7):632.

[7] 田振坤,顾媛媛,宋成贵,等.HPLC 测定凤仙透骨草中的芦丁、槲皮素和山奈酚的含量[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(18):106.

[责任编辑 全燕]