

## 香青兰总黄酮 HPMC 骨架片释放度的影响因素考察

杨秀<sup>1</sup>, 邢建国<sup>2</sup>, 王新春<sup>1, 3\*</sup>, 薛桂蓬<sup>2</sup>, 马祖文<sup>1</sup>, 任文东<sup>1</sup>

(1. 石河子大学药学院, 新疆 石河子 832000; 2. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830004;  
3. 石河子大学医学院一附院, 新疆 石河子 832008)

[摘要] 目的: 制备香青兰总黄酮 HPMC(羟丙甲纤维素)骨架片, 考察主要活性成分田蓊苷体外释药的影响因素。方法: 以 HPMC 为缓释骨架材料, 采用湿法制粒压片法制备香青兰总黄酮骨架缓释片; 测定香青兰总黄酮 HPMC 骨架片中主成分田蓊苷在不同时间点的释放度, 通过对体外释放曲线 2, 6, 12 h 累积释放度的综合评分  $K$  值及释放曲线相似因子  $f_2$  的综合比较, 考察影响田蓊苷体外释药的因素。结果: 骨架材料 HPMC 的种类及乳糖和淀粉的比例是影响田蓊苷体外释放的主要因素。骨架材料 HPMC 的用量及粘合剂等因素对田蓊苷释放的影响不大。结论: HPMC K15M 能有效控制香青兰总黄酮缓释骨架片中主成分的释放。

[关键词] 香青兰总黄酮; 缓释片; 释放度; 羟丙甲纤维素

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)18-0006-04

## Study on Influencing Factors on Release of *Dracocephalum* Total Flavones from HPMC Matrix Tablets

YANG Xiu<sup>1</sup>, XING Jian-guo<sup>2</sup>, WANG Xin-chun<sup>1, 3\*</sup>, XUE Gui-peng<sup>2</sup>, MA Zu-wen<sup>1</sup>, REN Wen-dong<sup>1</sup>  
(1. School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832000, China; 2. Xinjiang Institute of Meteria, Urumqi 830004, China; 3. The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi 832008, China)

[Abstract] **Objective:** Total flavones sustained-release tablets of *Dracocephalum* were prepared and the influencing factors on release of the tilianin of *Dracocephalum* were studied. **Method:** The *Dracocephalum* total flavones sustained-release tablets were compressed after wet granulating the extracts of *Dracocephalum* total flavones with HPMC. Then, the influencing factors on release of tilianin were investigated by determining release-rate of tilianin at different time to draw release curve and calculate K value (a kind of index comprehended with cumulative release at 2, 6, 12 h, respectively) and  $f_2$  (similar factor of release curve). **Result:** The main influencing factors on release-rate of tilianin were the type of HPMC and the ratio of starch to lactose; the amount of HPMC and adhesive were the secondary. **Conclusion:** The release of tilianin of *Saussurea involucrate* could be controlled effectively by selecting HPMC K15M as matrices.

[Key words] *Dracocephalum* total flavones; sustained-release tablets; HPMC; *in vitro* dissolution

香青兰 *Dracocephalum moldevica* L. 为唇形科草本植物, 是维吾尔民族药之一, 具有重要的药用价

值。主要化学成分有黄酮类、挥发油、萜类、氨基酸、微量元素及多糖等<sup>[1]</sup>。其中黄酮类化合物具有降低血压、改善高血脂症状等作用<sup>[2]</sup>。田蓊苷为主要有效成分<sup>[3]</sup>。为探讨维药口服缓释制剂研究的合理性, 依据中药总黄酮研究结果<sup>[4-5]</sup>, 在前期香青兰总黄酮制备和药效学研究基础上, 作者首次采用骨架缓释技术制备香青兰总黄酮缓释片, 通过测定香青兰总黄酮 HPMC 缓释片中主成分田蓊苷在不同时间

[收稿日期] 20100731(001)

[基金项目] 国家科技重大专项课题新药创制(2009ZX09103-448)

[通讯作者] \* 王新春, Tel: 0993-2855827, E-mail: cwjwxc@163.com

点释放度,以释放曲线、释放度的综合评分  $K$  值及其释放曲线的相似因子  $f_2$  为指标,对影响田薊苷从骨架材料中释放的因素进行考察,为香青兰总黄酮缓释片处方及工艺的优化提供了依据,为香青兰总黄酮口服新制剂的研究提供了思路。

### 1 仪器与材料

SPD-10AVP 型高效液相色谱仪(日本岛津制造所);VFP-7 旋转式变速压片机(常州市龙城晨光药化机械有限公司);JM-B2003 电子天平(余姚市纪铭称重校验设备有限公司);ZRS-8G 型智能溶出仪(天津大学无线电厂);YD-20KZ 型智能片剂硬度仪(天津市天大天发科技有限公司);FT-2000A 脆碎度检查仪(天津市天大天发科技有限公司);DHG-9023A 电热恒温鼓风干燥箱(上海申贤恒温设备厂)。

香青兰总黄酮(自制);羟丙基甲基纤维素(HPMC-K4M、K15M、K100M,上海卡乐康公司提供);聚乙烯吡咯烷酮(德国 BASF,批号 040202);田薊苷对照品(新疆维吾尔自治区药物研究所);色谱乙腈、甲醇(美国 Fisher);其他辅料均由北京凤礼精求商贸有限责任公司提供,均为药用规格,试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 缓释骨架片的制备** 将香青兰总黄酮,HPMC-K15M、乳糖、淀粉等各种辅料过 100 目筛,按处方量称取,混匀后加入润湿剂(85%乙醇溶液)适量,制软材,20 目筛网制粒,50℃干燥 0.5 h,过 20 目筛网整粒,加入润滑剂硬脂酸镁,混匀,用旋转式变速压片机压片(片重 350 mg),压力 60 N 左右。

#### 2.2 田薊苷体外分析方法的建立

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱 Shim-pack vp-ODS(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);柱温 35℃;流动相乙腈-0.5% 甲酸;流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>;进样量 10 μL;检测波长 324 nm。

**2.2.2 标准曲线的制备** 精密吸取 200.4 mg·L<sup>-1</sup> 田薊苷对照品储备液 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 mL, 分别置 5 mL 量瓶中,加入甲醇定容至刻度,摇匀,即得田薊苷系列对照品溶液。分别精密吸取上述溶液 10 μL,注入高效液相色谱仪,以对照品质量浓度( $X$ )为横坐标,峰面积( $Y$ )为纵坐标,得到田薊苷的回归方程:  $Y = 27\,772 X + 3\,263$ ,  $r = 0.999\,7$ ,田薊苷在 10.02 ~ 120.24 mg·L<sup>-1</sup> 线性关系良好。

**2.3 体外释放度测定方法** 采用溶出度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 C)第三法的装置(搅拌桨法即小杯法),释放介质为 0.8% 十二烷基硫酸钠水溶液 250 mL,温度为(37 ± 1)℃,转速为 100 r·min<sup>-1</sup>,分别于 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 3 mL(同时补充同温同体积的溶出介质),用 0.8 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液进入液相色谱仪,记录色谱图,以外标法计算田薊苷累积释放度。

**2.4 体外释放影响因素考察** 以不同时间点缓释片中田薊苷的累积释放度综合评分  $K$  值<sup>[6]</sup>及释放曲线相似因子  $f_2$ <sup>[7]</sup>为指标,共同描述缓释片的体外释放情况。计算公式为:  $K = Q_{12} - [(Q_2 - 20)^2 + (Q_6 - 50)^2]^{1/2}$ ;其中  $Q_2$ ,  $Q_6$  及  $Q_{12}$  分别为 2, 6 h 及 12 h 的累积释放度;  $f_2 = 50 \times \log_{10} \{ [1 + (1/n) \sum W_t (R_t - T_t)^2]^{-1/2} \times 100 \}$ ;其中  $R_t$  为参比样品  $t$  时的释放度,  $T_t$  为试验样品  $t$  时的释放度,  $n$  为试验点数,  $W_t$  为权重因子。当  $f_2$  值在 50 ~ 100, 可认为两制剂的释放曲线相似。 $f_2$  值越接近 100, 相似程度越大。

**2.4.1 HPMC 黏度对药物释放的影响** 选用 3 种不同黏度的 HPMC(K4M, K15M, K100M) 作为缓释骨架材料,用量及其他辅料相同,按香青兰总黄酮缓释片制备工艺压片,测定累积释放度,具体结果见表 1,图 1。

表 1 含不同黏度 HPMC 对缓释片中田薊苷释放度的影响

处方	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	$K$
HPMC-K4M	26.68	45.82	62.36	70.77	81.45	91.58	77.53
HPMC-K15M	17.70	36.29	48.64	65.79	78.31	88.63	85.96
HPMC-K100M	15.78	32.83	48.28	63.79	77.37	88.20	83.64

结果表明,田薊苷在以 HPMC K100M 及 HPMC K15M 为骨架材料的缓释片中,两者释放曲线具有较高的相似度,  $f_2$  为 83.73;田薊苷  $K$  值在以 HPMC K15M 为骨架材料制备骨架片,具有最大值。故选

择 HPMC K15M 骨架材料制备香青兰总黄酮骨架片。

**2.4.2 HPMC 用量对药物释放度的影响** 选取同一黏度的 HPMC-K15M 作为骨架材料,用量分别为

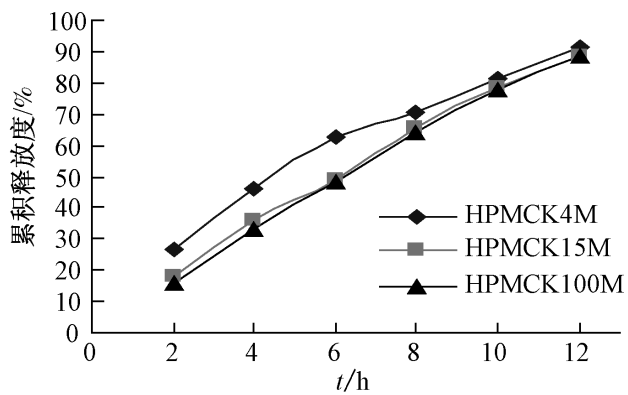


图 1 不同黏度 HPMC 对田薊苷累积释放度曲线的影响

表 2 不同用量 HPMC-K15M 对田薊苷累积释放度的影响

处方	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	K
14% K15M	22.65	40.35	54.05	70.68	83.77	87.56	82.73
15% K15M	21.15	40.54	56.74	65.68	79.25	88.38	81.74
16% K15M	19.91	39.76	56.15	64.26	76.72	88.23	82.26
17% K15M	19.71	37.10	54.06	65.86	76.37	89.50	85.53
18% K15M	19.76	36.89	53.58	64.30	76.64	88.85	85.46

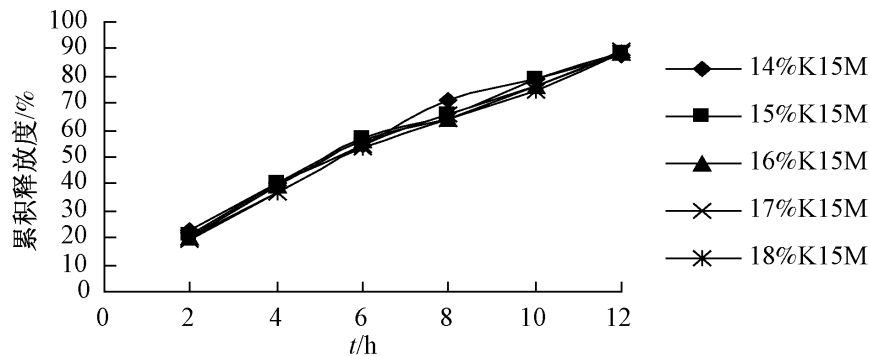


图 2 不同用量 HPMC-K15M 对田薊苷累积释放度曲线的影响

表 3 不同填充剂对田薊苷累积释放度的影响

处方	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	K
乳糖	19.80	38.07	54.62	66.35	77.99	89.61	90.15
淀粉	20.48	41.73	60.90	73.55	86.85	96.09	84.99
可压性淀粉	20.80	36.36	56.44	68.44	78.87	87.33	80.84
糊精	19.39	36.63	53.31	68.93	79.46	93.52	85.09
乳糖 淀粉 1 1	19.80	37.95	54.55	69.73	85.92	101.89	97.33
乳糖 淀粉 1 2	24.96	46.56	64.04	74.17	84.76	93.99	79.10
乳糖 淀粉 2 1	17.68	36.08	51.02	63.04	76.27	89.26	86.73

1 1 时, K 值最大, 且硬度较理想。因此, 结合考虑, 确定填充剂淀粉与乳糖的比例为 1 1。

**2.4.4 润湿剂/黏合剂对药物释放度的影响** 分别选取 80%, 85%, 90% 乙醇溶液和 2% PVP 95% 乙醇溶液为润湿剂/黏合剂, 压片, 测定累积释放度, 结果见表 4, 图 4。

表 4 不同润湿剂/黏合剂对田薊苷累积释放度的影响

润湿剂/黏合剂	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	K
80% 乙醇	20.25	37.69	57.05	68.34	79.27	89.67	82.62
85% 乙醇	18.18	37.39	55.10	68.28	77.59	86.50	81.02
90% 乙醇	16.80	32.23	49.90	60.26	74.63	84.93	81.73
2% PVP 95% 乙醇	19.35	36.25	53.94	64.34	76.33	81.51	77.52

14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 其他辅料用量相同, 按香青兰黄酮缓释片制备工艺压片, 测定累积释放度, 结果见表 2, 图 2。

结果表明, 以相似因子  $f_2$  为指标可以看出, 田薊苷在 HPMC K15M 用量为 17% 及 18% 时, 两者释放曲线具有较高的相似度,  $f_2$  为 92.37; 以 K 值为指标, HPMC K15M 用量为 17% 时, K 值最大。因此, 结合生产成本, 综合考虑, 确定 HPMC K15M 骨架材料的用量为 17%。

**2.4.3 填充剂对药物释放度的影响** 填充剂的溶解性能对药物的释放特性起着很大的作用, 依据预试验结果, 分别以淀粉、乳糖、磷酸氢钙、可压性淀粉、糊精为填充剂, 压片, 结果, 通过片子外观, 磷酸氢钙有白点, 排除磷酸氢钙处方, 测定其余处方药物的累积释放度, 计算 K 值及  $f_2$ , 结果见表 3, 图 3。

结果表明, 指标田薊苷在淀粉与乳糖的比例为 2 1 和 1 1 时, 释放曲线相似度最大; 在淀粉 乳糖为

结果表明, 指标田薊苷在以 80% 乙醇和 85% 乙醇为润湿剂时, K 值为 80% 乙醇最大, 但 80% 乙醇的处方制粒黏性大, 而 80% 乙醇的释放曲线与 85% 乙醇的释放曲线相似度  $f_2$  最大, 为 73.09。因此, 综合考虑释放度、K 值及生产成本, 最终选择 85% 乙醇为黏合剂。

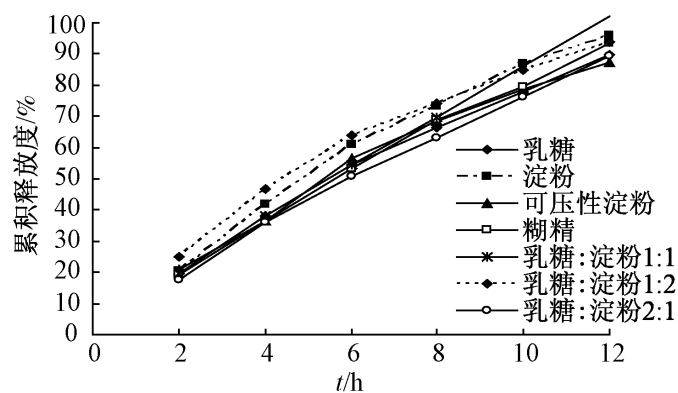


图 3 不同填充剂对田薊苷累积释放度曲线的影响

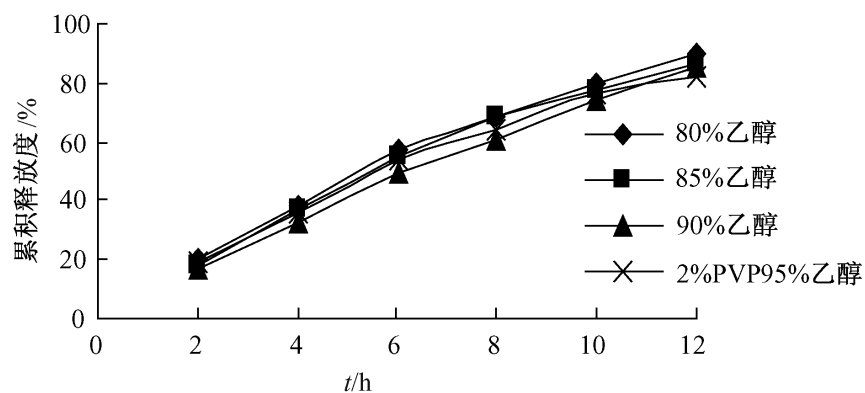


图 4 不同润湿剂 /黏合剂对田薊苷累积释放曲线的影响

**2.4.5 压片压力的筛选** 根据以上实验结果,按香青兰黄酮缓释片制备工艺制得压力分别为 30 ~

40 N, 50 ~60 N, 70 ~80 N 的 3 种香青兰黄酮缓释片,测定累积释放度,见表 5。

表 5 不同压力所制得的缓释片中田薊苷的累积释放度

压力 /N	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	K
30 ~40	22.23	41.00	54.68	68.34	80.03	91.6	86.47
50 ~60	19.52	38.82	51.28	69.52	80.84	92.92	91.55
70 ~80	18.84	36.33	51.53	67.38	77.81	89.18	87.26

试验结果:对于指标田薊苷,  $f_2$  (处方 21, 处方 22) = 81.40;  $f_2$  (处方 21, 处方 23) = 74.79;  $f_2$  (处方 22, 处方 23) = 74.29。K 为 50 ~60 N 最大。

根据释放曲线,结合相似因子  $f_2$ , 压力对药物释放度的影响可认为相似。综合考虑释放度、K 值及压片难易程度,本试验压力最终选择 50 ~60 N。

### 3 讨论

为探讨维药香青兰新制剂的研究,本试验依据骨架缓释片的优势,首次以 HPMC 作为骨架材料进行了香青兰总黄酮缓释片的研究,其制备工艺简单,重现性良好。香青兰总黄酮中田薊苷是含量较高的主要成分,故作为指标性测定成分。笔者通过以田薊苷在不同时间点的累计释放度的测定结果为依据,通过对释放曲线、释放曲线相似因子及累计释放度的综合评分 K 值进行综合比较,明确香青兰总黄酮 HPMC 缓释片药物释放的影响因素,为制备工艺和处方优化的进一步研究奠定了基础。

缓释制剂释放度试验方法可选用溶出度测定有关装置,主要有转篮法、浆法和小杯法,一般胶囊剂选择用转篮法,片剂选择用浆法,难溶性或低剂量规格固体制剂选用小杯法<sup>[8]</sup>。因此,本试验选择小杯法能够满足实验方法需求。

要能使药物溶出并保持较好的漏槽状态,一般要求释放介质的用量应是形成药物饱和溶液所需量的 3 倍。香青兰总黄酮为难溶性药物,在释放介质中加入低浓度的表面活性剂如十二烷基硫酸钠,可增加难溶性药物的溶解度,从而更好的模拟药物在

体内的真实情况<sup>[9]</sup>。本试验选择 0.8% 十二烷基硫酸钠 250 mL 为释放介质可以满足漏槽条件。

### [参考文献]

- [1] 药典委员会. 中华人民共和国卫生部药典-维吾尔药分册[S]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1999: 73.
- [2] 姜红祥, 任冬梅, 王亚俊. 一种香青兰总黄酮提取物及其制备方法与应用[P]. CN101537039.
- [3] Ki-Hoan Nam, Jae-Hoon Choi, et al. Inhibitory effects of tilianin on the expression of inducible nitric oxide synthase in low density lipoprotein receptor deficiency mice [J]. Experimental and Molecular Medicine, 2006, 38 (4): 445.
- [4] 许爱英. 山楂叶总黄酮的肠吸收机理与药理学及其缓释微丸的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2007.
- [5] 崔启华, 朱云峰, 崔京浩. 银杏提取物缓释片的制备及其体外释放度的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (15): 1910.
- [6] 陆兵, 徐国杰, 张汝华. 偏离度-缓控释制剂处方优化的指标[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(8): 348.
- [7] Costa P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing [J]. Int J Pharm, 2001, 220(1/2): 77.
- [8] 唐星. 口服缓控释制剂[M]. 第 1 册. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 427.
- [9] 张继稳, 顾景凯. 缓控释制剂药物动力学[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 53.

[责任编辑 全燕]