

鱼腥草素钠缓释片的制备及体外释放特性研究

聂阳^{1,2}, 黄海潮¹, 刘燕², 甘柯林²(1.广东食品药品职业学院, 广州 510520; 2.肇庆医学高等专科学校, 广东 肇庆 526020)

摘要: 目的 制备鱼腥草素钠缓释片, 并考察其体外释放特性。方法 分别采用羟丙基甲基纤维素(HPMC)、联合应用 HPMC 与乙基纤维素(EC)作为骨架材料制备鱼腥草素钠缓释片, 以累积释放度为指标, 评价其体外释放特性。结果 HPMC 黏度及用量、EC 用量对药物的释放有较大影响, 填充剂对药物的释放几乎无影响。缓释片释药结果符合 Higuchi 方程。结论 所制备的鱼腥草素钠缓释片缓释性能良好, 其释放机制为非 Fick's 扩散。

关键词: 鱼腥草素钠; 缓释片; 释放度; 释放特性

中图分类号: R943.41; R943.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)08-0744-04

Preparation of Sodium Houttuynonate Sustained-release Tablets and Mechanism Study of Its *in Vitro* Release Profiles

NIE Yang^{1,2}, HUANG Haichao¹, LIU Yan², GAN Kelin²(1.Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou 510520, China; 2.Zhaoqing Medical College, Zhaoqing 526020, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare sodium houttuy sustained-release tables (SH-SRTs) and to investigate its *in vitro* release mechanism. **METHODS** SH-SRTs were prepared by employing HPMC, the mixture of HPMC and EC as matrix materials, and its *in vitro* release profiles were evaluated by accumulative release percentage. **RESULTS** The viscosity of HPMC, the contents of HPMC and EC influenced significantly the release of drug, but the different diluents had few effects on drug release. The release of SH-SRTs was fitted with the Higuchi equation. **CONCLUSION** SH-SRTs indicate a sustained release profiles, and the drug release pattern of the sustained tablets is non-Fick diffusion mechanism.

KEY WORDS: sodium houttuynonate; sustained-release tablets; release rate; release mechanism

鱼腥草素钠(sodium houttuynonate, SH)是中药鱼腥草药效成分鱼腥草素的亚硫酸氢钠加成物, 又称合成鱼腥草素, 为抗菌消炎药, 临床上用于呼吸道感染、慢性支气管炎、肺炎、附件炎等疾病治疗^[1-2]。市售鱼腥草素钠片给药次数多剂量大(每日3次, 每次3片), 患者易漏服, 造成血药浓度大幅度波动, 从而影响疗效。本研究以 HPMC 为亲水凝胶骨架材料, 乙基纤维素(EC)为阻滞剂,

研制释放 12 h 的鱼腥草素钠缓释片, 并考察其体外释药行为, 同时探讨处方中辅料因素对其释药行为的影响。

1 仪器与试药

TU-1800SPC 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); BP211D 电子分析天平(德国 Sartorius 公司); ZRS-智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); TDP 型单冲压片机(上海天祥制药

基金项目: 肇庆市科技创新项目(2009E281)

作者简介: 聂阳, 男, 硕士, 助教 Tel: (020)28854981

E-mail: abcsunshine365@gmail.com

机械公司)。

SH 原料(广东逸舒制药有限公司, 批号: 903011, 含量: 98.95%); 羟丙甲基纤维素(HPMC K100LV、K4M、K15M, 山东聊城阿华制药有限公司); EC(天津市科密欧试剂有限公司); 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、乳糖、淀粉、微晶纤维素均为分析纯, 均来源于天津市广成化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 SH 缓释片的制备

原辅料过 100 目筛, 称取处方量的 SH、HPMC、EC 及乳糖等, 混合均匀, 以 10% PVP 乙醇液为黏合剂制软材, 20 目筛挤压制湿颗粒, 鼓风恒温干燥箱中 50 °C 干燥 2 h, 按 1% 的量加入硬脂酸镁, 混匀后压片, 即得。

2.2 释放度的测定

按中国药典 2010 版附录释放度测定法第一法有关规定, 转速为 100 r·min⁻¹, 温度为(37±0.5)°C, 释放介质为新鲜蒸馏水 900 mL。随机取试验样品 6 片分别置于溶出杯中, 立即计时, 于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取溶液 5 mL, 同时补充 5 mL 同温度的释放介质, 取续滤液加 0.01 mol·L⁻¹ NaOH 溶液稀释, 在 283 nm 处测定吸收度(A), 计算 SH 的累积释放度。累积释放度计算公式:

$$Q(\%) = (V_0 \times C_t + V \times \sum_{n=1}^{t-1} C_n) \times 100\% / m, \text{ 式中 } C_t \text{ 为各}$$

时间点测得释放介质中 SH 的浓度(μg·mL⁻¹), m 为缓释片中 SH 的含量(mg), V_0 为释放介质的总体积, V 为每次取样的体积。

2.3 不同因素对释药速率的影响

2.3.1 不同型号的 HPMC 对药物释放的影响 固定主药的量和 25% 的乳糖为填充剂, 以 K100LV、K4M、K15M 3 种型号的 HPMC 占片重 30% 分别压片, 按“2.2”项下方法测定释放度, 按公式计算, 结果见表 1。由表 1 可见, 从 K100LV 到 K15M 黏度的增大, 缓释片的释放速率降低。K100LV HPMC 片在 2 h 的累积释药量超过 40%, 突释明显, 在 6 h 时超过 80%, 释放过快; K4M HPMC 片在 2 h 的释药量为 32.6%, 6 h 时为 71.7%, 释放速度稍快; K15M HPMC 片在 2 h 的释药量为 23.7%, 6 h 时为 56.2%, 前 6 h 区间的释药速率偏慢。综合考虑, 选择 HPMC K4M 为宜。

表 1 HPMC 黏度对药物释放的影响

Tab 1 Effect of the viscosity of HPMC on drug release

HPMC 型号	累积释放度/%						
	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
K100LV	26.3	45.3	66.5	85.4	96.8	97.1	96.4
K4M	20.9	32.6	55.8	71.7	85.3	93.7	95.2
K15M	15.2	23.7	43.2	56.2	71.5	82.3	89.3

2.3.2 HPMC 用量对药物释放的影响 固定主药的量和 25% 的乳糖为填充剂, 以 HPMC K4M 占片重的 20%, 30%, 40%, 50% 分别压片, 按“2.2”项下方法测定释放度, 按公式计算, 结果见表 2。由表 2 可见, 随着 HPMC K4M 用量的增加, 药物的释放速率下降。这是由于用量增加, 凝胶层随之增厚, 阻碍了药物的扩散, 以致于降低了药物的释放速率。当 HPMC K4M 用量 20% 时, 2 h 的释药量为 41.8%, 6 h 时为 83.2%, 凝胶层厚度不够, 药物溶出过快, 达不到缓释效果; 而 HPMC K4M 用量 50% 时, 2 h 的释药量为 22.1%, 6 h 时为 53.3%, 凝胶层太厚, 阻碍了药物的溶出。故 HPMC K4M 用量以 30% 时为宜。

表 2 HPMC 用量对药物释放的影响

Tab 2 Effect of the content of HPMC on the drug release

HPMC 用量/%	累积释放度/%						
	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
20	26.3	41.8	63.5	83.2	90.8	96.1	96.4
30	22.9	37.3	55.8	74.5	85.3	93.7	95.2
40	18.4	28.5	47.2	61.1	79.5	82.3	90.3
50	13.2	22.1	42.4	53.3	72.9	81.5	86.6

2.3.3 EC 用量对药物释放的影响 固定主药的量、30% 的 HPMC K4M 和 25% 的乳糖为填充剂, 以 EC 占片重的 0%, 2%, 5%, 10% 分别压片, 按“2.2”项下方法测定释放度, 按公式计算, 结果见表 3。由表 3 可见, 随着片剂中 EC 用量的增加, 片剂的释药速率减缓。EC 用量为 0% 时, 2 h 释药量为 37.3%, 有突释现象, 在 8~12 h 不能维持足够的药物释放量; 当 EC 用量为 10% 时, 2, 6, 12 h 释药缓慢, 均低于设计要求; EC 用量 2%~5% 时, 缓释片有较好的释药速率。

表 3 EC 用量对药物释放的影响

Tab 3 Effect of the content of EC on the drug release

EC 用量/%	累积释放度/%						
	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
0	22.9	37.3	55.8	74.3	85.3	93.7	95.2
2	19.7	33.6	50.7	65.4	72.6	88.3	91.5
5	16.2	25.4	46.2	58.8	66.5	79.8	87.3
10	9.8	17.1	25.4	31.3	43.3	50.5	62.6

2.3.4 填充剂对药物释放的影响 固定主药、30%的 HPMC K4M 和 5%的 EC, 以乳糖、淀粉、微晶纤维素为填充剂占片重的 25%分别压片, 按“2.2”项下方法测定释放度, 按公式计算, 结果见表 4。由表 4 可见, 填充剂种类对缓释片的释放影响不明显。可能原因是 3 种填充剂在凝胶层中致孔作用相差不大, 缓释片内层药物通过填充剂形成孔道速度相近, 因而药物溶出速率没有显著差别。

表 4 填充剂对药物释放的影响

Tab 4 Effect of the bulking agent on the drug release

填充剂	累积释放度/%						
	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
乳糖	19.3	31.6	46.5	62.3	75.8	86.1	94.3
微晶纤维素	15.9	26.7	44.8	65.3	78.3	88.7	96.2
淀粉	21.2	33.6	49.2	57.3	69.5	83.3	92.3

2.4 体外释药性的初步考察

2.4.1 SH 缓释片释放度的测定 以 HPMC K4M 用量 30%, EC 用量 5%, 乳糖为填充剂, 按“2.1”项下方法制备缓释片。取自制 SH 缓释片按“2.2”项下方法测定释放度, 分别取市售 SH 片和等剂量原料做对照同法操作, 绘制累积释放度曲线见图 1。由图 1 可见, 原料药在 0.3 h 溶出完全, 普通片在 0.3 h 释药量为 51%, 0.6 h 时药物完全溶出; 而缓释片在 2, 6, 10, 12 h 的释药量分别为 32%, 63%, 86%, 92%, 药物达到完全溶出, 缓释效果明显。

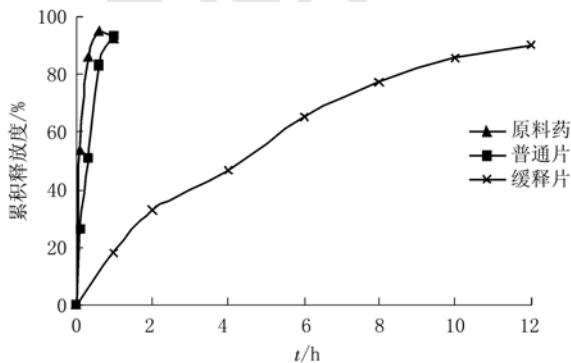


图 1 缓释片、普通片和原料药累积释放曲线

Fig 1 Cumulative release results of sustained release tablet, ordinary tablet and crude drug

2.4.2 体外释药性的解析 将自制缓释片累积释放度在 85%以下的的数据点, 按零级释放模型、一级释放模型、Higuchi 释放模型和 Ritger-Peppas 方程进行拟合^[3], 结果见表 5。从 3 个释放拟合模型的 r 值, 可知 SH 缓释片的释放结果更符合 Higuchi

模型。按 Ritger-Peppas 的理论^[3-4], 依据拟合方程: $\ln M_t = n \ln t + k$, 当 $n < 0.45$ 时, 药物的释放机制为 Fick's 扩散; 当 $n > 0.89$ 时, 为骨架溶蚀机制; 当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 为非 Fick's 扩散(即药物扩散和骨架溶蚀协同作用)。本实验结果 n 值为 0.6968, 因此, SH 缓释片的释药机制为非 Fick's 扩散。

表 5 鱼腥草素钠缓释片释放拟合结果

Tab 5 Release model of sodium houttuy sustained-release table

拟合模型	拟合方程	r
零级模型	$M_t = 0.0772t + 0.1337$	0.9680
一级模型	$\ln(100 - M_t) = -0.1956t + 0.0745$	0.9808
Higuchi 模型	$M_t = 0.3258t^{1/2} - 0.1652$	0.9949
Ritger-Pappas	$\ln M_t = 0.6968 \ln t - 1.7268$	0.9861

3 讨论

通过影响因素的实验考察, 结果显示, 处方中辅料 HPMC 的规格、HPMC 和 EC 的用量对片剂的释药行为有较大影响。不同黏度的 HPMC 能影响药物的释放, 随着 HPMC 黏度的增加, 药物释放速率减慢; 处方中 HPMC、EC 用量的增加能减缓释药速率, 且 EC 的加入对片剂的释药速率影响明显。实验还发现, 分别以乳糖、淀粉、微晶纤维素为填充剂, 对缓释片释药影响较小。

实验过程观察到, 以 HPMC 和 EC 为联合缓释材料制备的缓释片, 接触释放介质后, HPMC 润湿并在缓释片表面形成凝胶层; 凝胶层继续水化, 骨架溶胀, 药物不断透过凝胶层溶出; 随着释放时间的延长, HPMC 被溶蚀并脱离片剂, 水不溶性的 EC 因不被溶解而保持了片剂的骨架和外形, 这一过程与实验分析得到的非 Fick's 扩散释药机制一致。有研究发现^[5-6], HPMC 与水不溶性辅料 EC、丙烯酸树脂 III 号组成的混合型缓释骨架系统, 较单纯的 HPMC 亲水凝胶骨架系统更具优点。以 HPMC 为骨架材料的缓释制剂, 加入能调节水化速度的辅料, 有时能获得更好的缓释效果。

本实验设计的 SH 缓释片要求: 2 h 释药量约 30%, 6 h 释药量约 60%, 12 h 释药量 > 85%。制备的 SH 缓释片, 体外释放度结果, 在 2, 6, 12 h 的释药量达到设计要求, 体外释放数据拟合为 Higuchi 模型, 符合缓释制剂的释药特征。普通 SH 片每日 3 次, 每次 90 mg。本实验制备的 SH 缓释片每日 2 次, 每次 135 mg, 缓释制剂能减少给药次数和血药浓度起伏过大的现象, 从而提高患者

用药的顺应性和疗效。SH 具有抗菌、消炎、免疫调节三大功效^[7]，是一种广谱抗菌消炎药，笔者将继续对 SH 缓释片进行体内外研究，为 SH 缓释片的开发提供依据。

REFERENCES

- [1] Drug Specification Promulgated by Themistry of Public Health, China. Part 2, Vol 7(卫生部药品标准二部第七册) [S]. 1996: 39-40.
- [2] ZHANG M Y, LI L D. Advance in the houttuyniae and its preparations [J]. Pharmacol Chin Mater Med(中药药理与临床), 2010, 26(2): 79-85.
- [3] LI H, QIAN Y X, XU S Z, et al. Preparation and release

characteristics of the sustained-release tablets of tiopronin [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2008, 25(11): 850-855.

- [4] JIN Z H, JIANG X H, XU W J, et al. *In vitro* the release characteristics of sustained-release palmitine tablet [J]. West Chin J Pharm(华西药学杂志), 2005, 20(2): 113-115.
- [5] LONG M L, HE L P, ZENG J G. Preparation and release of compound alendronate sodium sustained-release tablet *in vitro* [J]. J China Pharm(中国药房), 2008, 19(34): 2690-2692.
- [6] XIE Y, NIE Z Y. Preparation and quality control of tramadol hydrochloride sustained release table [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2006, 23(8): 781-782.
- [7] HU L X, XIAO B M, TAN Z J, et al. Chemical constituents and pharmacological effects of houttuynia cordata [J]. China Pharm(中国药业), 2008, 17(8): 23-24.

收稿日期: 2010-12-14