

黄杨宁缓释胶囊释放度的研究

叶剑锋¹, 姚丹丹², 王如伟¹, 张小平² (1. 浙江中药与天然药物研究院, 杭州 310052; 2. 杭州爱的发-康恩贝中药研发中心有限公司, 杭州 310052)

摘要: 目的 研究自制的黄杨宁缓释胶囊的体外释放度。方法 采用酸性染料染色分光光度法测定黄杨宁缓释胶囊的释放度, 0.05 mol·L⁻¹ 的磷酸二氢钠缓冲溶液为释放介质, 转速为 100 r·min⁻¹。结果 平均回收率 98.5%, RSD=3.39%, 3 批样品在 1, 4, 8 h 的平均累计释放度分别为 23.10%, 57.39% 和 85.86%, 释放度符合要求。结论 自制黄杨宁缓释胶囊有较好的释药性能。本试验建立的释放度测定方法可以作为该制剂的质控方法。

关键词: 黄杨宁; 缓释胶囊; 释放度; 酸性染料染色分光光度法

中图分类号: R943.41

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2009)10-0835-03

Study on Release Rate of Huangyangning Sustained-Release Capsules

YE Jianfeng¹, YAO Dandan², WANG Ruwei¹, ZHANG Xiaoping² (1. Zhejiang Institute of TCM & Natural Drug, Hangzhou 310052, China; 2. Hangzhou Ethypharm-Conba Traditional Chinese Medicine R&D Center Co., Ltd, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the release rate of Huangyangning sustained-release capsules *in vitro*. **METHODS** Acidic dye spectrophotometry was used, with the release medium of 0.05 mol·L⁻¹ sodium dihydrogen phosphate buffer solutions. The rotation speed was 100 r·min⁻¹. **RESULTS** The average recovery was 98.5% (RSD=3.39%). The average cumulative releases for the three samples at 1 h, 4 h and 8 h were 23.10%, 57.39% and 85.86%, respectively. **CONCLUSION** The sustained-release capsules showed a favourable release property. The assay method of release rate in this paper could be used as quality control method.

KEY WORDS: Huangyangning; sustained-release capsules; release rate; acidic dye spectrophotometry

黄杨木在明代《本草纲目》中就有记载, 主要用于行气活血, 祛湿通络等。环维黄杨星D是从黄杨木中提取的有效单体^[1], 临床上用于治疗气滞血瘀所致的胸痹痛, 脉结代, 冠心病心律失常者, 尤其作为一种非苷类强心药普遍受到关注^[2]。对其心血管药理作用及其药效研究已很明确。目前国内尚未有黄杨宁缓释胶囊上市, 本实验自制的样品是由环维黄杨星D原料加入适当辅料开发研制的单方制剂, 以黄杨宁片的处方为依据, 改变原有剂型, 用空白微丸为丸芯, 包以缓释层, 开发研制成黄杨宁缓释胶囊。为对自制的黄杨宁缓释胶囊进行质量控制, 本研究系统地考察了黄杨宁缓释胶囊体外释放的影响因素, 以环维黄杨星D为对照品, 建立了该缓释胶囊释放度的测定方法, 该法专属性强, 精密度高。

1 仪器与试剂

ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电精密仪器厂); 日本岛津 UV-2201; 环维黄杨星 D 对照品

(中国药品生物制品检定所, 纯度: 100%, 批号: 888-200001); 黄杨宁缓释胶囊(自制, 批号: DV031201, DV031202, DV031203)。

环维黄杨星 D(东台市神天植物原料有限责任公司, 批号: 021108, 含量: 99.3%, 水分 0.2%); 空白丸芯(NP Pharm); 丙烯酸树脂 RS100(德国德固塞); 乙基纤维素水分散体(FMC Pharmaceutical Corporation); 滑石粉(上海天平制药厂); 癸二酸二丁酯(中国医药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 处方

载药微丸处方(以 1 000 粒胶囊计): 环维黄杨星 D 3 g、空白丸芯 110 g、丙烯酸树脂 1.34 g; 包衣液处方(以 1 000 粒胶囊计): 乙基纤维素水分散体 9.15 g、癸二酸二丁酯 2.20 g、95%乙醇适量。包衣过程中, 加滑石粉适量。

2.2 制备工艺

基金项目: 浙江省重大科技攻关项目(2005C13018)

作者简介: 叶剑锋, 男, 博士, 高级工程师

Tel: (0571)87774781

E-mail: yejf@conbagroup.com

2.2.1 负载主药 取空白丸芯置包衣锅, 配制一定浓度的丙烯酸树脂 RS100 和黄杨宁溶液, 将所配溶液用喷枪喷洒至空白丸芯上。过筛, 热风干燥 8 h。

2.2.2 包衣 将葵二酸二丁酯加入到乙基纤维素水分散体中, 搅拌均匀, 在搅拌状态下用喷枪喷洒至小丸上。过筛, 热风干燥 8 h。加入适量滑石粉润滑后, 按规格进行胶囊充填, 得黄杨宁缓释胶囊。

2.3 释放度测定法^[3-6]

2.3.1 对照品溶液的制备 精密称取经 105 °C 干燥至恒重的环维黄杨星 D 对照品 25 mg, 置 250 mL 量瓶中, 加甲醇 70 mL 使溶解, 用 0.05 mol·L⁻¹ 的磷酸二氢钠缓冲溶液稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用 0.05 mol·L⁻¹ 的磷酸二氢钠缓冲溶液稀释至刻度, 摇匀, 即得(每 1 mL 含环维黄杨星 D 6 µg)。

2.3.2 供试品溶液的制备 另取本品, 照释放度测定法(附录 X D 第一法), 采用溶出度测定法第二法装置, 以 0.05 mol·L⁻¹ 的磷酸二氢钠缓冲溶液 500 mL 为溶剂, 转速为 100 r·min⁻¹, 依法操作, 经 1 h、4 h 与 8 h 时, 各取溶液 10 mL, 并同时补充相同温度、相同体积的 0.05 mol·L⁻¹ 的磷酸二氢钠缓冲溶液, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

2.3.3 测定方法 精密量取对照品溶液与供试品溶液各 5 mL, 分别置分液漏斗中, 各精密加入溴麝香草酚蓝溶液 5 mL, 摇匀, 立即精密加入氯仿 10 mL, 振摇 2 min, 静置 1.5 h, 分取氯仿层, 置含 0.5 g 无水硫酸钠的具塞试管中, 振摇, 静置, 取上清液, 照分光光度法(附录 IV A), 在 410 nm 的波长处分别测定吸收度(测定波长的选择: 对释放度测试溶液进行紫外扫描, 其在 410 nm 有最大吸收波长)。分别计算出每粒在不同时间的释放量。

2.4 释放度测定方法验证

2.4.1 专属性 分别取空白溶液、等比例的相关辅料和空白丸芯配制的溶液、对照品溶液及样品溶液, 分别进行紫外扫描。其紫外扫描图谱显示辅料对释放度测定基本无干扰。

2.4.2 胶囊壳对释放度测定的影响 取空白胶囊壳, 照上述释放度测定法, 依法操作。在 8 h 时取溶液 10 mL, 精密量取 5 mL, 置分液漏斗中, 精密加入溴麝香草酚蓝溶液 5 mL, 摇匀, 立即精密加入氯仿 10 mL, 振摇 2 min, 静置 1.5 h, 分取氯仿层, 置含 0.5 g 无水硫酸钠的具塞试管中, 振摇, 静置, 取上清液, 照分光光度法(附录 V A)测定, 其在

410 nm 处的吸收度为 0.001 8。即胶囊壳对释放度的测定基本无干扰。

2.4.3 线性关系 精密称取经 105 °C 干燥至恒重的环维黄杨星 D 对照品约 25 mg, 置 250 mL 量瓶中, 加甲醇 70 mL 使溶解, 用 0.05 mol·L⁻¹ 的磷酸二氢钠缓冲溶液稀释至刻度, 摇匀, 稀释制成系列浓度的溶液, 依次测定吸光度, 其回归方程为 $A=0.0907C+0.1267$, $r=0.9958$, 在 1.5~15 µg·mL⁻¹ 内有良好的线性关系。

2.4.4 回收率 取黄杨宁缓释胶囊(批号: DV031201)内容物适量, 依法测定其含量。分别取此样品适量(约相当于释放度测定时在 1, 4, 8 h 的测定量), 并分别加入约等量的环维黄杨星 D 对照品适量, 制成系列浓度的溶液, 依法测定吸光度, 计算的样品的平均回收率为 98.50%, RSD 为 3.39%。结果见表 1。

表 1 回收率试验测定结果(n=9)

Tab 1 Results of the recovery test(n=9)					
已知量 /mg	加入量 /mg	测得总量 /mg	回收率 /%	平均回收率/%	RSD /%
1.41	1.5	2.79	92.52	98.50	3.39
1.41	1.5	2.82	94.66		
1.41	1.5	2.86	97.09		
2.81	2.99	5.88	102.51		
2.81	2.99	5.8	99.93		
2.81	2.99	5.72	97.35		
4.5	4.78	9.28	99.99		
4.5	4.78	9.36	101.72		
4.5	4.78	9.31	100.68		

2.4.5 溶液的稳定性 分别取 1, 4, 8 h 时释放度的测试样品(批号: DV031201), 在 0, 1, 2, 14, 16 h 测定其吸收度。1, 4, 8 h 时吸收度 RSD 分别为 1.26%, 1.28%, 1.45%, 结果表明样品在 16 h 内稳定性良好。

2.5 释放度的均一性

取样品(批号: DV031201), 照“2.3.3”项下方法操作, 分别于 1, 2, 4, 6, 8 h 时取样 10 mL, 补液 10 mL。计算其释放度及累积释放度。1, 2, 4, 6, 8 h 平均释放度分别为(23.56±2.01)%, (36.13±1.49)%, (57.20±1.73)%, (78.95±1.46)%, (87.70±3.10)%, 结果表明在 8 h 内均一性良好。

2.6 释放度的重复性

取样品(批号: DV031201, DV031202, DV031203), 照“2.3.3”项下方法, 分别于 1, 2, 4, 6, 8 h 时取样 10 mL, 计算其释放度及累积释放度。3 批样品的释放度重复性见图 1。自制的黄杨

宁缓释胶囊重复性良好, 释放度符合要求。

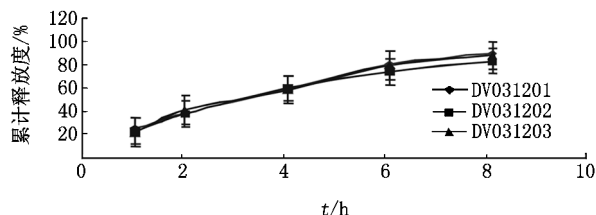


图1 累积释放度的重复性($n=3$)

Fig 1 Reproducibility for the accumulative release rate($n=3$)

3 讨论

3.1 溶出介质的选择

本品有效成分为环维黄杨星 D, 属生物碱类药物, 水中微溶。根据释放度溶出介质的选择原则, 应首选水、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液、 $0.05 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的磷酸二氢钠缓冲溶液为介质。但黄杨宁在 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液中与溴麝香草酚蓝溶液不能完成显色反应, 无法进行有效测定, 故不使用 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液作为释放介质。黄杨宁含有两个碱性基团, 与溴麝香草酚蓝形成离子对需较酸性条件, 为得到较高的灵敏度, 释放介质选用 $0.05 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠缓冲溶液(pH 值为 4.5)而不选用水^[7]。

本品规格为 3 mg , 量微, 且为缓释制剂, 释放初期浓度更低。故选用较小体积 500 mL , 此时完全释放其理论浓度为 $6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

3.2 转篮法与浆板法的选择

本品属难溶性生物碱类药物, 浆法和转篮法在相同转速的情况下, 前者释放较快, 故选择浆板法。

3.3 取样点和限度的确定

根据缓释、控释制剂指导原则(中国药典 2005

年版二部附录 XIX D)的要求, 并结合本品的具体实测累积释放度曲线, 取样点定为: 1, 4, 8 h, 限度分别相应为标示量的 $<40\%$ 、 $35\%\sim 75\%$ 、 70% 以上。作为缓释制剂, 这样的动态有效成份释放度测定, 可有效地保障制剂质量的稳定性和可靠性。

3.4 转速的选择

本品(批号: DV031201)在 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 及 $150 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, 测定其 1, 4, 8 h 的释放度。在 $150 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 转速下, 4 h 其释放较快, $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的条件下, 得到较理想的具有缓释特征的实验结果, 故选用 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

REFERENCES

- [1] LIANG T, FANG T H, YAO X J, et al. A review of pharmacology of cyclovirobuxine D [J]. Pharm J Chin PLA (解放军药学报), 2001, 17(1): 35-37.
- [2] WU J, MAO Y, ZONG S, et al. The cardiovascular actions of Huangyangning [J] Chin Heart J(心脏杂志), 2003, 15(2): 169-171.
- [3] Ch.P(2005)Vol I (中国药典 2005 年版.一部)[S]. 2005: 591.
- [4] FENG F, MA Y J, ZHANG Z X, et al. Acidic dye colorimetry used in quality control of Huangyangning and its troche [J]. J Chin Pharm Univ(中国药科大学学报), 1999, 30(2): 112-114.
- [5] HU R F, MA Y F, ZHANG H, et al. The preparation and drug release test of Huangyangning osmotic pump controlled release table [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2007, 13(12): 18-21.
- [6] MA F Y, HU R F, MEI K K, et al. Preparation and evaluation of Huangyangning release tablets [J]. Chin J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2008, 33(8): 955-957.
- [7] FENG F, MA Y J, ZHANG Z X, et al. Improvement on the quality standard of cyclovirobuxine D [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2001, 36(5): 341-342.