

# 乙肝清 HPMC K4M/PVP K30 骨架缓释片的研制与体外评价

王兴, 张卫国, 李晓倩, 李莹, 王萍, 雷磊(西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 610031)

**摘要:** 目的 进行乙肝清 HPMC K4M/PVP K30 骨架缓释片的研制与体外评价。方法 以中药赶黄草和贯叶连翘的提取物为原料药, 以 HPMC K4M 和 PVP K30 两种粘度不同, 水合行为差异较大的亲水高分子材料联合使用作为骨架材料, 制备缓释 12 h 的“乙肝清骨架缓释片”。以“HPMC+PVP K30”总量在处方中的百分量和 HPMC 在“HPMC+PVP K30”总量中的百分量为考察因素, 通过处方单因素考察和星点设计—效应面法进行优化, 得到最佳的制剂处方。并通过均一性实验和体外释药行为研究进行体外评价。结果 本制剂优化处方中最低 HPMC K4M 与 PVP K30 用量不得低于 20%。最佳制剂处方为骨架材料 HPMC+PVP K30 总量占片剂质量的 27.03%, HPMC 占 HPMC+PVP K30 总量的 49.04%。本处方具有良好的重现性与稳定性; 片剂药物释放符合一级释放模型。结论 制备了载药量 40% 的乙肝清提取物缓释片, 并优化得到了其最佳的制剂处方。

**关键词:** HPMC K4M/PVP K30; 缓释片; 中药提取物; 释药行为

中图分类号: R943.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2012)01-0050-06

## Preparation and *in Vitro* Dissolution Behaviors of Yiganqing-HPMC K4M/PVP K30 Matrix Tablet

WANG Xing, ZHANG Weiguo, LI Xiaoqian, LI Ying, WANG Ping, LEI Lei(School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the preparation and *In vitro* evaluation of Yiganqing-HPMC K4M/PVP K30 matrix tablet. **METHODS** Yiganqing- matrix sustained-release tablet, whose release period is 12 hours, was developed with HPMC K4M and PVP K30 as its matrix materials and two Chinese Medicine Catch Huangcao and Hypericum perforatum extract as intermediate drugs. The two matrix materials are both hydrophilic polymer and their hydration behavior are much different. Using single factor of formulation and star point design - response surface methodology to optimize the formulation, and the optimum formulation was obtained. *In vitro* evaluation was done by the verification tests and the *in vitro* dissolution data. **RESULTS** The lowest HPMC K4M and PVP K30 amount in the optimal formulation tablet was not less than 20%, and the matrix material's ratio is that HPMC + PVP K30 total amount of the tablet mass 27.03% and HPMC of HPMC + PVP K30 total amount 49.04%. This prescription had satisfied reproducibility and stability, and the drug release of this preparation meets first-order model. **CONCLUSION** The hepatitis B clear extract-release tablets with 40% drug loading are prepared, and the prescription of the best preparations has been obtained by optimization.

**KEY WORDS:** HPMC K4M/PVP K30; sustained-release tablet; Chinese medicine extract; dissolution mechanism

缓释片作为目前应用最为广泛的缓释剂型, 拥有着较高的市场占有率, 其携带和服用方便及改善服药周期的优点使其备受患者青睐<sup>[1-2]</sup>。然而, 目前大多数缓释制剂多限于西药制剂<sup>[3-4]</sup>, 而作为国内药物市场重要组成部分的中药, 其缓释剂型较少<sup>[2]</sup>。中药提取物的粘度较大, 制备缓释制剂的释药效果不好, 通常突释过大, 后期释药过慢。为解决这一问题, 本研究提出, 以粘度较高的在水合条件下能形成凝胶网络结构 HPMC 为骨架材料, 制备乙肝清缓释片。HPMC 是制备骨架缓释片的常用材料<sup>[5-7]</sup>, 与低粘度的在水合条件下不形成凝胶网络结构的 PVP 材料联合使用, 旨在解决

乙肝清处方的提取物粘度较大释放过慢的问题, 通过提高缓释片后续释放速度来得到较稳定的释药速率。

### 1 仪器与试剂

#### 1.1 仪器

ZP-19 旋转式 19 冲压片机(江苏泰州市第三制药器械厂); UV 1901 紫外分光光度计(北京普析通用仪器责任有限公司); ZRS-8G 智能溶出度试验仪(天津市富兰斯电子科贸有限公司)。

#### 1.2 试剂

HPMC K4M(上海卡乐康包衣技术有限公司, 批号: SI26012N31); 聚维酮 PVP K30(湖州展望药

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金(SWJTU09ZT29); 中央高校基本科研业务费专项资金(SWJTU11ZT26)

作者简介: 王兴, 男, 博士, 副教授, 硕士 Tel: (028)87601838

E-mail: wshing@263.net

业有限公司,批号:20060901);贯叶连翘提取物(西安小草植物科技有限公司,批号:20070805);赶黄草提取物(成都代克医药生物科技有限公司,批号:20070811);分析纯十二烷基硫酸钠 SDS(成都市科龙化工试剂厂,批号:20070415);糊精、淀粉、可溶性淀粉、乳糖、硬脂酸镁均为药用规格。

## 2 方法与结果

### 2.1 骨架片的制备

采用湿法制粒法,先将过 80 目筛的 HPMC K4M、PVP K30、赶黄草和贯叶连翘提取物粉末、乳糖(填充剂)按处方比例在高速搅拌下充分混合,喷入 3% PVP K30 无水乙醇溶液作为粘合剂搅拌制粒,过 30 目筛,在 60 °C 烘干 2 h,过 30 目筛整粒,加入 0.5%硬脂酸镁,混匀后压片,压片机冲模直径 8 mm,调节压片机的参数设置使得本品的装样量为 0.32 g±5%,并调节压片机的压片压力,使片剂的机械硬度保持在 3~5 kgf 左右。制得片剂每片含提取物原料药 40%含量(128 mg)。

### 2.2 体外释放度测定方法

本研究采用自身对照法来计算不同时间点的释放百分率,以单位质量的原料药完全溶解于介质中所产生的吸光度为 100%,不同时间点的吸光度值与 100%释放时产生的吸光度值之比作为该时间点的释放百分率。因此只需要绘制出原料药-吸光度的直线回归方程,就可以计算出在线性范围内任何质量的原料药 100%释放所对应的吸光度值。

精密称取本品原料药粉末(贯叶连翘和赶黄草提取物按处方的均匀混合物)约 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5 g, 分别精密加入 0.5% SDS 溶液 1 000 mL, 在 37 °C 超声提取 1 h 作为工作溶液;按缓释片处方中的辅料配比称取相应量空白辅料,用 1 000 mL 0.5%SDS 水溶液搅拌均匀,超声溶解,得到空白辅料溶液。在 220~600 nm 范围进行波长曲线扫描,结果在 270 nm 处有最大吸收,而空白辅料在此范围没有干扰,因此选择 270 nm 作为检测波长。以原料药质量为自变量  $X$ , 以 270 nm 处吸光度为因变量  $Y$  按最小二乘法计算回归方程为  $Y=5.6846X+0.0141$  ( $r=0.9997$ ,  $X$  为释放到 1 000 mL 介质中的原料药的质量,  $Y$  为释放液的吸光度,  $X$  的线性范围为 0.05~0.5 g)。当进行释放度测定的时候,只需要根据每片本品中的原料药的质量和测得某个时间点的吸光度和本标准曲线即可计算出待测时

间点的释放百分度。释放度测定方法采用中国药典 2010 年版(二部)附录的转篮法,释放介质为 0.5% SDS 溶液 1 000 mL,温度 37±1 °C,转速 100 r·min<sup>-1</sup>,在 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 时间点取样,过 0.8 μm 孔径滤膜,测定其吸收度。

### 2.3 处方优化方法

本研究采用星点设计-效应面法优化本制剂的最佳处方<sup>[8-9]</sup>,以“HPMC+PVP K30”总量在处方中的百分量和 HPMC 在“HPMC+PVP K30 总量”中的百分量这二个百分量为考察因素,以缓释片在系列时间点的累积释放度与参照曲线的相似因子值作为效应变量,进行自变量对效应量的二项式方程拟合。根据所建立的数学模型,求出给定因素范围内的极值,并通过绘制两个因素-效应量的三维效应面来描绘两因素与效应变量的关系。

本研究采用相似因子法来进行释放度相似性的评价。相似因子法  $f_2$ (similarity factor),被 FDA 药物评价研究中心和欧洲人类医疗产品评价中心(EMA)共同采用, $f_2$  值在 50~100 之间可灵敏地反映出两种制剂释放度的差异。 $f_2$  越大,表明两种制剂的体外释放度越接近;当  $f_2$  值为 100 时,两种制剂具有完全相同的释放度;而  $f_2$  值趋近于 0 时,则释放度差异很大<sup>[10]</sup>。该法优点在于直观、准确、可定量地体现制剂的释放度差异,可直接对每一组释药数据进行统计分析。 $f_2$  计算方法见公式(1)。

$$OD = f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n W_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (1)$$

式中:  $f_2$ : 相似因子;  $R_t$ :  $t$  时间对照制剂的累积释药百分率(%);  $T_t$ :  $t$  时间试验制剂的累积释药百分率(%);  $n$ : 释放度试验取样点;  $W_t$ : 权重因子(注:本论文中的各个时间点的权重因子均设为 1)。

### 2.4 HPMC K4M 与 PVP K30 比例筛选

为了使 HPMC K4M 骨架体系的水化速度加快以更快地形成凝胶层,避免突释并增大后续释放速率,笔者引入 PVP K30 与 HPMC K4M 联合使用以改善其缓释效果。通过表 1 中不同比例的 PVP K30 与 HPMC K4M 用量制备片剂,并测定释放度。通过调节 PVP K30 与 HPMC K4M 的比例可以获得较宽的释放曲线变化区间,是很好的联用组合,结果见图 1。

表 1 不同 PVP K30 与 HPMC K4M 比例处方

Tab 1 The tablet formulations with different ratio of PVP K30 and HPMC K4M

处方号	原料药/%	PVP K30/%	HPMC K4M/%	乳糖/%
1	40	40	0	20
2	40	30	10	20
3	40	20	20	20
4	40	10	30	20
5	40	0	40	20

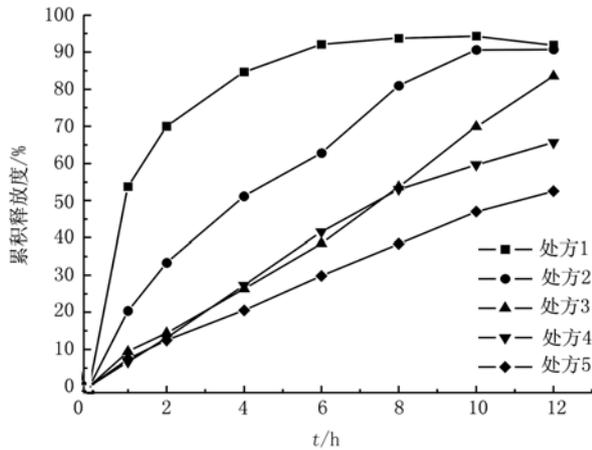


图 1 不同 PVP K30 与 HPMC K4M 比例处方的释药曲线  
Fig 1 The drug release curve of matrix tablets with different PVP K30 and HPMC K4M ratio

### 2.5 最低骨架材料用量(HPMC+PVP 总量)测定

根据释药曲线的结果,笔者选出处方 1~5 中释放性能最佳的处方 3 进行最低骨架材料用量的筛选。保持处方 3 中 PVP K30 与 HPMC K4M 的比例不变,改变总量,制备 6 份不同“PVP K30 与 HPMC K4M 总量”的片剂,进行释放度试验,结果见图 2。由结果可知,各处方在 2 h 处累积释放度在 20%处发生突跃,这表明当骨架材料的总用量在 20%以上才能形成完整的凝胶层并有效阻滞药物释放,过少用量则释放很快,由此确定 PVP K30 与 HPMC K4M 的总最低用量为 20%。

### 2.6 星点设计-效应面法优化处方

**2.6.1 实验设计** 为了进一步考察 HPMC K4M 与 PVP K30 在处方中的总用量,及 HPMC K4M 与 PVP K30 在总量中的比例。本试验以 HPMC K4M 与 PVP K30 在处方中的总用量和 HPMC K4M 与 PVP K30 在总量中的比例为考察因素,设计了星点设计实验表。根据“2.5”项下结果:最低 HPMC K4M 与 PVP K30 用量不得低于 20%;另外骨架材料实际可行比例不高于 60%(因为原料药占 40%)。本试验设定因素“(HPMC+PVP K30)在总片重中的

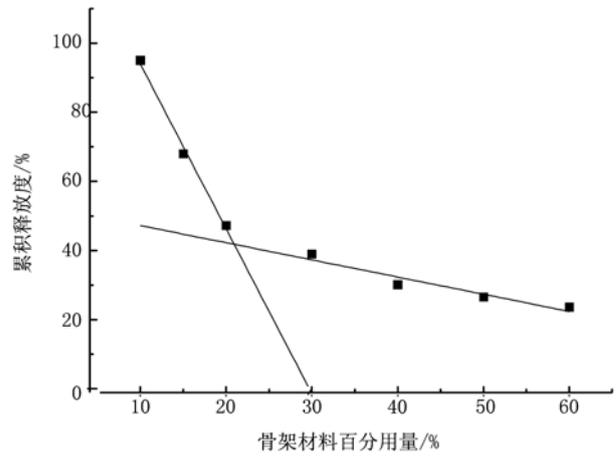


图 2 不同骨架材料用量的处方在 2 小时时间点的释放度  
Fig 2 The accumulative release of tablets with different dosage of matrix materials at 2 h

比例”的范围为:20%~60%;另根据释药曲线的结果,选出处方 1~5 中释放性能最佳的处方 2~5,设定“HPMC 在(HPMC+PVP K30)中的比例”范围为:30%~70%。实验因素的范围水平见表 2。

表 2 实验因素的范围水平(%)

Tab 2 The range level of experimental factors(%)

因素	因素水平值				
	-1.414 (- $\alpha$ )	-1	0	1	1.414 (+ $\alpha$ )
$X_1^1$	20	25.86	40	54.14	60
$X_2^2$	30	35.86	50	64.14	70

注: <sup>1</sup>PVP K30+HPMCK4M 两种骨架材料质量之和占片剂质量的百分量; <sup>2</sup> HPMC 在“PVP K30+HPMCK4M 骨架材料总量”中所占百分量

Note: <sup>1</sup> PVP K30+HPMCK4M/tablet weight; <sup>2</sup> HPMC/PVP K30+ HPMCK4M

**2.6.2 数据分析** 本试验设定参照释放曲线为:在时间点 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 处的累积释放率为 0.00, 8.33, 16.58, 33.08, 49.42, 65.59, 81.60, 97.45 %。各处方的释放曲线见图 3。将星点设计的 11 个处方的释放数据按“2.3”项下的相似因子计算方法计算出它们与参照曲线的相似因子值  $f_2$ , 结果见表 3 的 Y 列。并将效应变量值 Y(相似因子值  $f_2$ )和各因素变量数据按式(2)进行二项式拟合,拟合结果:  $r=0.976 2$ , 拟合系数表明实验数据与 Y 的拟合度良好。按式(2)的模型建立 Y 的二项式回归方程[式(3)],并进行方差分析和绘制效应面,分别见表 4 和图 4。

$$Y=b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_1^2+b_4X_2^2+b_5X_1X_2 \quad (2)$$

$$Y=-51.2635+1.2710X_1+3.7452X_2-0.0181X_1^2-0.0365X_2^2-0.0060X_1X_2 \quad (3)$$

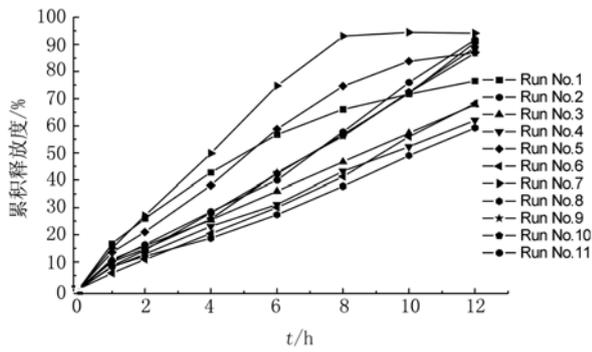


图3 星点设计实验各处方的释放曲线

Fig 3 Release profiles of formulations in star points design experiments

表3 实验安排及结果表

Tab 3 Experimental design and results

序号	代码值		实际取值/%		综合评分(OD)
	$X_1$	$X_2$	$X_1^{1)}$	$X_2^{2)}$	
1	-1	-1	25.86	35.86	49.825 57
2	-1	+1	25.86	64.14	51.675 9
3	+1	-1	54.14	35.86	39.639 17
4	+1	+1	54.14	64.14	36.728 05
5	-1.414	0	20	50	56.672 38
6	+1.414	0	60	50	36.410 57
7	0	-1.414	40	30	44.688 39
8	0	+1.414	40	70	33.646 46
9	0	0	40	50	55.775 45
10	0	0	40	50	53.960 5
11	0	0	40	50	54.032 4

注: <sup>1)</sup> HPMC 与 PVP K30 在处方中的总用量; <sup>2)</sup> HPMC 在总量中所占的比例; <sup>3)</sup> 相似因子  $f_2$  值

Note: <sup>1)</sup> The percentage of HPMC and PVP K30 in formulations; <sup>2)</sup> HPMC dosage of total; <sup>3)</sup> Value of similarity factor  $f_2$

表4 方差分析

Tab 4 Analysis of variance

项目	方差和	自由度	均差	F-value	p-value
$X_1$	361.657 6	1	361.657 6	51.205 51	0.000 828
$X_1^2$	74.062 7	1	74.062 7	10.486 21	0.022 994
$X_2$	34.767 5	1	34.767 5	4.922 58	0.077 255
$X_2^2$	301.605 4	1	301.605 4	42.702 98	0.001 256
$X_1 X_2$	5.667 9	1	5.667 9	0.802 49	0.411 400
Error	35.314 3	5	7.062 9		
Total SS	752.391 0	10			

**2.6.3 效应面分析** 为了更为直观地展示  $X_1$  和  $X_2$  两个因素与效应值  $Y$  之间的变化关系, 绘制了二次方程函数  $Y$  在自变量  $X_1$  和  $X_2$  取值范围内的三维效应图, 见图 4, 并以此预测出最大效应值及其对应参数  $X_1$  和  $X_2$  值, 即得最佳“HPMC K4M+PVP K30 总量”在处方中的百分量和 HPMC 在骨架材料总量中的百分量。由三维效应面图可知  $X_1$  在由小变大的过程中,  $Y$  值是先增大后减小,  $X_2$  在由小变大的过程中,  $Y$  值也是先增大后减小, 整个效应面呈圆顶状, 可以直观地找出  $Y$  值最大点。

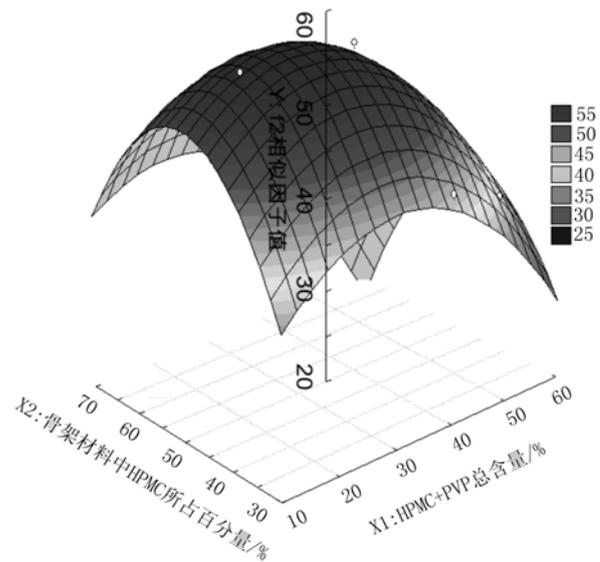


图4 三维效应面图

Fig 4 Three-dimensional response surface diagram

**2.6.4 结果优化** 对以上拟合函数[式(3)]按式(4)和式(5)进行数学微分, 计算出拟合函数  $Y$  在  $X_1$  和  $X_2$  的取值范围内的最大值为: 57.75, 该值比前文所有的实验值都要大, 因此可靠, 该点对应  $X_1$  和  $X_2$  值分别为: 27.03 和 49.04, 拟定本片剂优化处方中骨架材料比例如下: HPMC+PVP K30 总量占片剂质量的 27.03%, HPMC 占 HPMC+PVP 总量的 49.04%。

$$\left[ \frac{\partial Y}{\partial X_1} \right]_{X_2} = 0 \quad (4)$$

$$\left[ \frac{\partial Y}{\partial X_2} \right]_{X_1} = 0 \quad (5)$$

按以上优化后的处方平行三批进行释放度测定, 绘制释放曲线并计算其释放曲线与参照曲线的相似因子  $f_2$ , 结果见表 5, 验证实验的结果表明以上所建立的二次多项式模型具有良好的预测性。

表5 验证实验结果(n=3)

Tab 5 Verification results (n=3)

序号	实测值	预测值	偏差 <sup>1)</sup> /%
1	59.62	57.75	3.24
2	66.04	57.75	2.52
3	65.75	57.75	1.96

注: <sup>1)</sup> 偏差=(实测值-预测值)/实测值

Note: <sup>1)</sup> Bias = (measured value-predicted value) / measured value

## 2.7 均一性考察

按“2.6.4”项下优化结果乙肝清缓释片 6 片, 测定释放度, 绘制释药曲线, 见图 5。结果表明本制备工艺制得的片剂的均一性良好。

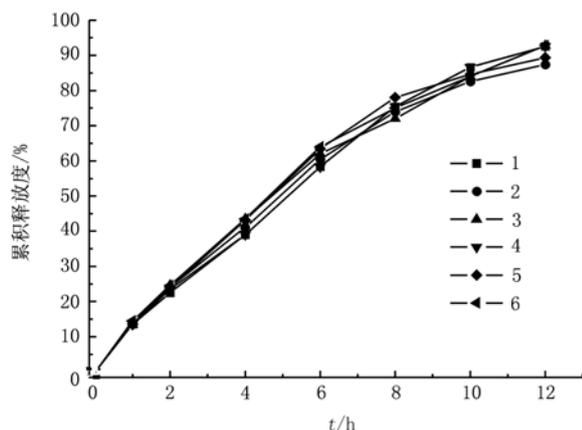


图5 乙肝清缓释片批内产品释药曲线  
Fig 5 The release curve of Yiganqing sustained-release tablet with one batch

### 2.8 批间工艺重现性考察

考察 3 批本品的体外药物释放度的重现性, 测定释放度, 绘制释药曲线, 见图 6。结果表明本制备工艺的批间重现性良好。

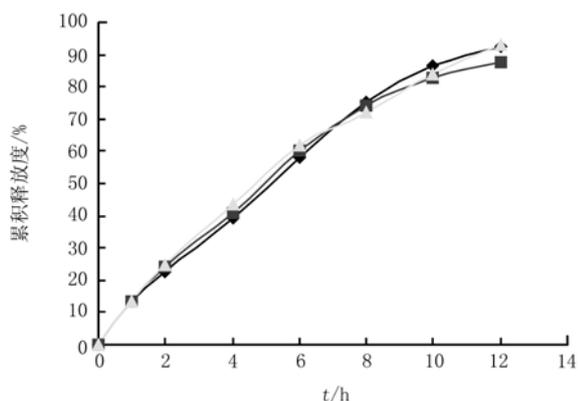


图6 乙肝清缓释片批间产品释药曲线  
Fig 6 The release curve of Yiganqing sustained-release tablet with three batches

### 2.9 释药机制

本研究采用 StatSoft 公司的 Statistica 7.0 统计软件的 Nonlinear Estimation 模块来进行释药数据的模型拟合, 常用的释放模型见表 6。以时间(h)为自变量  $x$ , 释放率( $M_t/M_\infty$ ,  $M_t$  为  $t$  时刻药物累积释放总量,  $M_\infty$  为时间无穷大时药物累积释放总量)为因变量  $y$ , 用各种数学模型对释药数据进行拟合, 以相关系数( $r$ )最大而均方误差最小为最佳拟合结果。由结果可知本制剂的释药行为最符合一级模型。

### 3 讨论

本文成功使用 HPMC K4M 和 PVP K30 材料作为骨架材料, 制备了载药量 40% 的乙肝清提取物

表 6 一级和零级方程拟合结果

Tab 6 Fitting results calculated by first and zero-order equations

模型	拟合方程, $M_t/M_\infty=$	R	K
零级模型	$kt$	0.983 652 26	0.086 124 9
一级模型	$1-e^{-kt}$	0.987 457 84	0.160 006
Higuchi 模型	$kt^{0.5}$	0.967 934 79	0.249 706

缓释片, 并优化得到了其最佳的制剂处方。本研究曾单纯采用 HPMC K4M 作为骨架材料、以 HPMC K4M+HPMC E50 联用作为骨架材料, 均未得到良好的释放曲线。而进一步研究表明将低粘度的在水合条件下不会溶胀并不会形成凝胶网络结构的 PVP K30 材料与粘度较高的在水合条件下能形成凝胶网络结构 HPMC K4M 材料联合使用, 很好地改善了单纯使用 HPMC K4M 作为骨架材料制备的缓释片的释药速率较慢的现象, 并改善了普通 HPMC 骨架片前期释药快, 后期释药慢的缺陷。HPMC-PVP 联用骨架系统作用机制为: 释药初期为了使 HPMC K4M 骨架体系的水化速度加快以更快地形成凝胶层, 提高其释药速度, 加入 PVP K30 这种低粘度的高分子材料与 HPMC K4M 混合使用以改善其缓释效果, 这种骨架材料能迅速水合, 促使整个片剂的骨架迅速形成凝胶屏障并阻滞药物释放; 在释药后期由于高粘度凝胶网状结构的逐渐瓦解, 低粘度材料起主要作用, 因此阻滞作用较弱而释药较快。同时, 本研究发现通过调节 HPMC 和 PVP 的比例和在片剂中的用量可以较大范围地调节药物的释放行为, 从而进一步优化处方以达到我们想要的目标释放曲线。因此, 对于粘度较大的提取物和水溶性比较差的药物, 制备缓释片时可以考虑使用这两种类型材料联用的方法来调节释药速率。采用本法制备的模型药物的缓释片剂的均一性良好, 12 h 内释放速率较稳定。此外, 本缓释片中药物的释药机制符合一级方程模型, 本骨架体系的释药速率与释放时间相关。

### REFERENCES

- [1] WANG L. Sustained-release, controlled release formulations and drug efficacy [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 1999, 3(2): 12-13.
- [2] YAO L P, MEI X G, HE Y Z, et al. Research of oral controlled release formulations of traditional Chinese medicine [J]. Clin Med J(临床药物治疗杂志), 2008, 6(2): 56-59.
- [3] ZHOU G R, LI Y L, LIU F L, et al. Preparation of tramadol hydrochloride coated sustained-release tablets and *in vitro*

- release behavior [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2008, 25(5): 352-355.
- [4] ZHOU Z Q, WANG K, FAN J Y, et al. Preparation of sustained-release tablets of metronidazole and drug release [J]. Chem Eng(化学工程), 2006, 34(10): 75-78.
- [5] HU G Y, PENG J Q, YU H. Study on formulation and process of fexofenadine hcl and pseudoephedrine hcl extended-release tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(9): 846-849.
- [6] XU B H, GUO L H, XU H L. Influencing factors of release mechanism of hydrochlorothiazide HPMC matrix tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(6): 527-531.
- [7] NIE Y, HUANG H C, LIU Y, et al. Preparation of sodium houltuyfonate sustained-release tablets and mechanism study of its *in vitro* release profiles [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(8): 744-747.
- [8] ZHANG J X, HE W, FENG B L, et al. Study on the formulation optimization of a premixed film coating powders by the response surface methodology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(10): 921-925.
- [9] WU X T, LIU L, HUO L R, et al. Optimized preparation of butoconazole nitrate sustained-release cream by central composite design and response surface method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(S1): 1337-1340.
- [10] COSTA P, SOUSA LOBO J M. Modeling and comparison of dissolution profiles [J]. Eur J Pharm Sci, 2001, 13(2): 123-133.

收稿日期: 2011-04-06