

# 灯盏花素固体分散体缓释片的制备及其体外释药特性考察

刘柳毅\*, 黄德恩, 李庆国\*(广州中医药大学中药学院, 广州 510006)

中图分类号 R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0531-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.31

**摘要** 目的:制备灯盏花素固体分散体缓释片并考察其体外释药特性。方法:采用热熔挤出法制备固体分散体,以溶出度为指标,采用单因素试验优选载体材料和药载比;通过扫描电镜观察灯盏花素在固体分散体中的状态;以羟丙基纤维素(HPMC)K15M为骨架材料、乳糖为填充剂、硬脂酸镁为润滑剂、微粉硅胶为助流剂,全粉末压片制备灯盏花素缓释片,并与市售灯盏花素片的体外累计溶出度进行比较,并对所制缓释片体外药物释放动力学特征进行拟合。结果:最优载体为聚乙烯吡咯烷酮(PVP)VA64,最优药载比为1:5;所制固体分散体1 h时累计溶出度为99.61%,灯盏花素在固体分散体中无明显晶型存在。市售片在1 h内药物体外累计溶出度即达98%以上,而所制缓释片12 h累计溶出度为98%左右;所制缓释片的体外释药行为符合零级药物释放动力学特征。结论:成功制得具有缓释作用的灯盏花素缓释片,且工艺简单可行。

**关键词** 灯盏花素;热熔挤出技术;固体分散体;缓释片

## Study on Preparation of Breviscapine Solid Dispersion Sustained-release Tablet and Its *in vitro* Drug Release Property

LIU Liuyi, HUANG De'en, LI Qingguo (School of Chinese Meteria Medica, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Breviscapine solid dispersion sustained-release tablet and investigate its drug release property. METHODS: The solid dispersion was prepared by hot melt extrusion method. Using dissolution rate as index, single factor test was used to optimize drug-loading material and drug-loading ratio. The status of breviscapine in solid dispersion were investigated by SEM. Breviscapine sustained-release tablet was prepared by total powder tableting using HPMC K15M as framework material, lactose as filler, magnesium stearate as lubricant, gum arabic as flow aid. Drug release property *in vitro* of Breviscapine sustained-release tablet was compared with commercial Breviscapine tablet. The dynamic character of drug release process was fitted. RESULTS: The optimal carrier was PVP VA64, and optimal drug-loading ratio was 1:5; accumulative dissolution rate of prepared solid dispersion was 99.61% within 1 h; breviscapine crystal form hadn't been found in solid dispersion. Accumulative dissolution rate of commercial tablet reached 98% above within 1 h, while that of prepared tablet was about 98% within 12 h. Drug release behavior of prepared tablet fitted to zero-order drug release dynamic characters. CONCLUSIONS: Breviscapine sustained-release tablet is prepared successfully, and the preparation technology is simple and practical.

**KEYWORDS** Breviscapine; Hot melt extrusion; Solid dispersion; Sustained-release tablet

灯盏花素(Breviscapine)是从灯盏细辛[菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. Mazz. 的干燥全草]中提取精制而得的黄酮类化合物,以灯盏乙素(即野黄芩苷)为主,具有扩张血管、增加心脑血管血流量、降低血液黏度、改善微循环等作用<sup>[1]</sup>。但灯盏花素水溶性不好、口服吸收差、生物利用度低,且需大量多次给药,易造成血药浓度峰谷波动现象,疗效不稳定<sup>[2]</sup>。

热熔挤出技术(Hot-melt extrusion)在解决难溶性药物的口服吸收问题上有独特优势<sup>[3]</sup>;通过与熔点较高的辅料进行熔融共挤、低温固化,得到稳定性好的固体分散体,药物呈现非定型态或分子态。目前已有多个药物利用该技术获得上市,如美国艾尔建公司推出的 Ozurdex<sup>®</sup>, Organon 公司生产的 NuvaRing<sup>®</sup>、Implanon<sup>®</sup>, 雅培公司生产的 Norvir<sup>®</sup>、Kaletra<sup>®</sup>已成功上市<sup>[4-6]</sup>。赵优曼等<sup>[7]</sup>采用热熔挤出技术,以共聚维酮为载体制备的尼美舒利固体分散体药物在 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液中

10 min 的累计溶出度达 81%, 药物溶出度得到了显著提高。在本试验中,笔者选择熔点适中的辅料,与灯盏花素熔融挤出,以期制备稳定性好、溶出度高的非定型态固体分散体;并在提高药物溶出速率的基础上,通过制备缓释骨架片,进一步控制药物的释放。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

CTE20 双螺杆挤出机(南京科倍隆科亚机械有限公司); ZRS-8G 智能溶出度试验仪(天津市盛鑫通达科技有限公司); WFZ UV-2100 紫外分光光度计(上海尤尼可仪器有限公司); ZPS8 旋转式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司); Merlin Compact 场发射扫描电镜(德国蔡司公司)。

#### 1.2 药品与试剂

灯盏花素原料药(云南玉溪万方天然药物有限公司,批号:20150208,纯度:96.25%);灯盏花素片(云南生物谷药业股份有限公司,批号:20120503、20130702、20140803,规格:每片 20 mg);野黄芩苷对照品(成都普菲德生物技术有限公司,批号:130306,纯度:≥98%);聚乙烯吡咯烷酮 VA64、聚乙烯乙内

\* 硕士研究生。研究方向:药物制剂。E-mail:916293115@qq.com

# 通信作者:副教授,博士。研究方向:药物制剂。E-mail:3518322@qq.com

酰胺-聚乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus<sup>®</sup>,德国BASF公司,批号:76809916KO、23597797V0);聚乙二醇6000(PEG6000,广州市盛强化工有限公司,批号:20130806);羟丙基甲基纤维素(HPMC)K15M(西安北方惠安精细化工有限公司,批号:20111005);硬脂酸镁(湖州展望药业有限公司,批号:20110801);以上辅料均为药用级,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 含量测定方法的建立

2.1.1 检测波长的确定 取野黄芩苷对照品适量和处方量的空白辅料,用甲醇溶解制成8.24 μg/ml的贮备液。采用紫外分光光度法,以甲醇为空白溶液,于200~400 nm波长范围内扫描。结果,野黄芩苷在335 nm波长处有最大吸收且空白辅料在此处无干扰,故选择335 nm波长作为检测波长。

2.1.2 标准曲线的制备 精密称取野黄芩苷对照品10.3 mg,置于100 ml量瓶中,加入甲醇溶解并定容至刻度,制得0.103 mg/ml的对照品贮备液。精密量取对照品贮备液1、2、3、4、5 ml,分别置于25 ml量瓶中,用甲醇稀释并定容至刻度,摇匀。以甲醇为空白溶液,在335 nm波长处测定吸光度。以吸光度(A)为纵坐标、野黄芩苷质量浓度(c, μg/ml)为横坐标进行线性回归,得标准曲线: $A=0.0686c-0.0161$ ( $r=0.9996, n=5$ )。结果表明,野黄芩苷检测质量浓度线性范围为4.12~20.60 μg/ml。

2.1.3 精密密度、方法回收率与稳定性试验 取野黄芩苷质量浓度为12.36 μg/ml的对照品溶液,同日内连续测定5次考察日内精密密度,连续测定5 d考察日间精密密度。结果,日内RSD为0.12%( $n=5$ ),日间RSD为0.60%( $n=5$ ),表明本方法精密密度较好。取已知质量浓度的样品9份,分为低、中、高质量浓度组,分别吸取对照品贮备液0.1、0.2、0.3 ml于上述3组样品中,每个质量浓度平行测定3次,计算方法回收率。结果,平均回收率为98.1%(RSD为0.7%, $n=3$ ),表明本方法准确度较好。取野黄芩苷质量浓度为12.36 μg/ml的对照品溶液,分别在避光条件下放置0、2、4、8、12 h后测定其吸光度,考察其在避光条件下的稳定性。结果,RSD为0.12%( $n=5$ ),表明对照品溶液在12 h内稳定。

### 2.2 固体分散体溶出度测定方法

参照2010年版《中国药典》(二部)附录中溶出度测定法第二法(桨法)操作<sup>[6]</sup>。溶出介质为pH 6.8磷酸盐缓冲液,转速为(100±1) r/min,介质温度为(37±0.5)℃。精密称取样品60 mg直接投入溶出杯中,样品接触介质即开始计时,分别于2、5、10、20、30、45、60 min取样10 ml,并立即补充等温等体积溶出介质。样品溶液经0.45 μm滤膜过滤后,取续滤液,于335 nm波长处测定吸光度,代入“2.1.2”项下标准曲线计算灯盏花素的含量,并计算累计溶出度。

### 2.3 灯盏花素固体分散体的制备

2.3.1 制备方法 设定熔融挤出机的各区温度,平衡30 min后,设定螺杆转速为30 r/min,将预先混合均匀的灯盏花素与载体的物理混合物投入加料斗中,待物料由机头模孔以条状挤出后,室温冷却,粉碎,过80目筛,即得。

2.3.2 不同载体的考察 分别按1:5的质量比称取灯盏花素和不同载体[PVP VA64、不同比例(10:1、10:2、10:3)PVP VA64-PEG6000、Soluplus<sup>®</sup>],制备物理混合物。按“2.3.1”项下方法制备灯盏花素固体分散体,并按“2.2”项下方法测定体外

溶出度,绘制体外溶出曲线。结果显示,PVP VA64提高灯盏花素溶出度最为明显,其1 h累计溶出度达(99.61±0.2)%。不同载体的灯盏花素固体分散体的体外溶出曲线见图1。

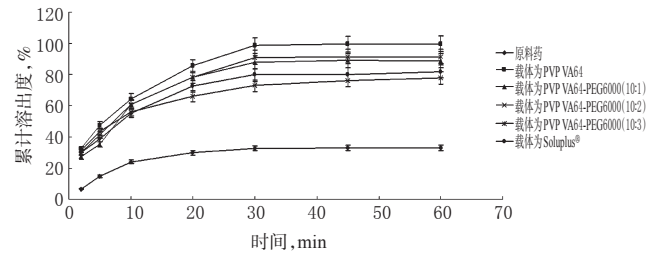


图1 不同载体的灯盏花素固体分散体的体外溶出曲线( $n=3$ )  
Fig 1 Dissolution curves *in vitro* of Breviscapine solid dispersions in different carriers( $n=3$ )

2.3.3 不同药载比的考察 分别按照灯盏花素-PVP VA64质量比为1:3、1:4、1:5、1:6制备物理混合物,按“2.3.1”项下方法制备灯盏花素固体分散体,并按“2.2”项下方法测定体外溶出度,绘制体外溶出曲线。结果显示,一定程度下,随载体用量增加灯盏花素的溶出度增加,但超过一定量时,溶出度又减少。灯盏花素-PVP VA64质量比为1:5时灯盏花素体外累计溶出度最大,质量比为1:6时累计溶出度略下降,这可能是由于药载比为1:5时灯盏花素已经完全呈分子形态或无定形态分散,载体比例再增大,反而抑制了灯盏花素的溶出速度。灯盏花素-PVP VA64不同药载比灯盏花素固体分散体的体外溶出曲线见图2。

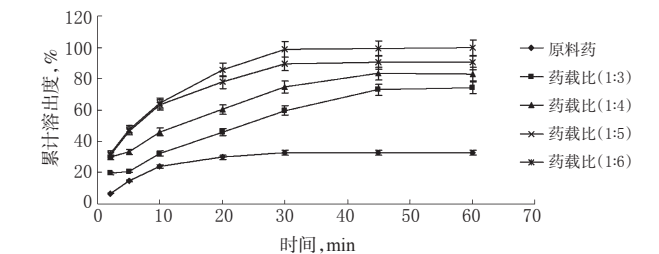
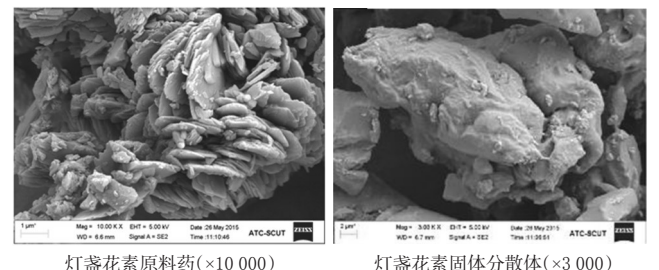


图2 灯盏花素-PVP VA64不同药载比灯盏花素固体分散体的体外溶出曲线( $n=3$ )

Fig 2 Dissolution curves of Breviscapine solid dispersions with different ratio of breviscapine-PVP VA64( $n=3$ )

### 2.4 固体分散体的体外表征——扫描电镜分析

将样品预先进行真空喷金处理,用扫描电镜观察灯盏花素原料药及灯盏花素-PVP VA64(1:5)固体分散体的表面和晶体结构。结果,灯盏花素原料药以片状晶型存在;固体分散体中灯盏花素的片状晶型消失,为不规则粒子,无明显晶型存在。这表明灯盏花素以非定形态高度分散于PVP VA64载体中。扫描电镜图见图3。



灯盏花素原料药( $\times 10\ 000$ ) 灯盏花素固体分散体( $\times 3\ 000$ )

图3 扫描电镜图

Fig 3 Scanning electron micrographs

## 2.5 灯盏花素缓释片的制备及其体外释药特性考察

2.5.1 灯盏花素缓释片的制备 称取灯盏花素固体分散体(灯盏花素-PVP VA64药载比为1:5)36 g、骨架材料HPMC(K15M)21 g、填充剂乳糖1.8 g、润滑剂硬脂酸镁0.6 g、助流剂微粉硅胶0.6 g置于适当容器中,混合均匀,过80目筛,直接粉末压片,制得100片。

2.5.2 片剂的体外释放度测定 按2010年版《中国药典》(二部)附录中规定的浆法<sup>[8]</sup>测定。转速为(75±1) r/min,温度为(37±0.5)℃,溶出介质为pH 6.8的磷酸盐缓冲液。分别取灯盏花素缓释片6片,分别置于溶出杯中,样品接触介质即开始计时,分别于2、4、6、8、10、12 h取样10 ml,并立即补充等温等体积溶出介质。样品溶液经0.8 μm滤膜过滤后,取续滤液,稀释,于335 nm波长处测定吸光度,代入“2.1.2”项标准曲线方程,计算累计释放度。同法测定灯盏花素物理混合片(60 mg灯盏花素原料药和300 mg PVP VA64物理混合,其他辅料同“2.5.1”项下)、市售片(20 mg/片)的体外释放度。结果显示,灯盏花素缓释片与物理混合片具有相似的释放过程,但是运用热熔挤出技术制备的缓释片,其12 h时体外累计释放度高达(98.0±0.8)%,而物理混合片仅仅只有(60.8±0.9)%;市售片1 h时体外累计释放度即可达到98%以上,而自制缓释片可维持12 h缓慢释放。3种灯盏花素片的体外释药曲线见图4。

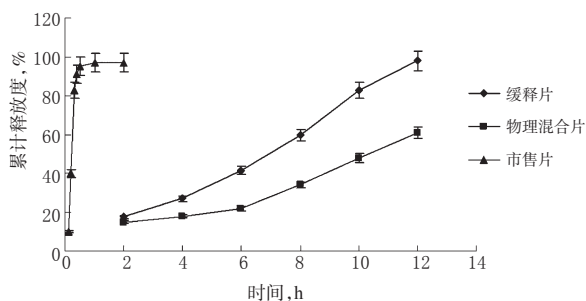


图4 3种灯盏花素片的体外释药曲线(n=3)

Fig 4 The release curves of 3 kinds of Breviscapine tables (n=3)

2.5.3 灯盏花素缓释片体外释药行为考察 将灯盏花素的体外释放百分率(y)和时间(x)分别按Higuchi、零级、一级、Riger-Peppas模型进行拟合,求出释药方程。根据灯盏花素缓释片体外释药曲线和4种释放模型方程的拟合情况可知,灯盏花素缓释片在pH 6.8磷酸盐缓冲液中释放机制较为接近零级释药( $r=0.9926$ ),结果详见表1。

表1 灯盏花素缓释片释药模型拟合方程

Tab 1 Fitting equations of drug release model of Breviscapine sustained-release tablets

释药模型	拟合方程	r
零级模型	$y=8.3770x-4.1747$	0.9926
一级模型	$y=-0.3336x+5.6674$	0.8807
Higuchi模型	$y=40.347x-48.545$	0.9714
Riger-Peppas模型	$y=0.9837x+2.0713$	0.9867

## 3 讨论

热熔挤出的特点是选择玻璃化转变温度( $T_g$ )合适的辅料

在玻璃态下与物料进行混合挤出。挤出温度一般要高于常温50℃才有利于固体分散体的稳定。挤出温度不要高于150℃,否则药物存在氧化变色的风险。在熔融状态下,载体与药物经过多次捏合,药物被分散为非定型态或分子态,出口处急剧降温导致药物迅速固化,得到稳定固体分散体,形态类似于玻璃状的透明固体。基于此,本试验优选玻璃转化温度在100℃左右的PVP VA64和Soluplus<sup>®</sup>为辅料,并以PEG6000降低PVP VA64的玻璃转化温度,进行处方优化。结果显示,几种固体分散体与原料药相比溶出度均显著提高。优化后,灯盏花素-PVP VA64质量比为1:5时灯盏花素体外累计溶出度最高。

灯盏花素与PVP VA64制备的固体分散体,通过扫描电镜进行表征,结果显示,灯盏花素在PVP VA64中高度分散,以非定型状态存在于固体分散体中。此外,红外光谱分析显示灯盏花素的羟基可能与PVP VA64的羰基以分子间氢键相互作用,笔者利用分子对接技术,形象地模拟灯盏花素与PVP VA64的空间结合状态。结果显示,灯盏花素的羟基与PVP VA64吡咯烷酮上羰基形成了空间氢键结合,药物以非定型态高度分散于固化的PVP VA64大分子链中,形成了稳定的固体分散体。

得到了溶出度高的固体分散体后,为了保证持续扩张血管、增加心脑血管血流量,笔者尝试将其制成缓释片。结果显示,灯盏花素缓释片释药过程符合零级释药特征,已达到控释效果。该缓释片具备释药平稳可控的特点,达到了设计要求。

## 参考文献

- [1] 杨丽梅,顾军,林明建,等.灯盏花素的研究进展[J].天津药学,2010,22(1):56.
- [2] 潘文,潘金火.灯盏花素双层缓释片的制备及其体外释药行为研究[J].现代中药研究与实践,2008,22(6):62.
- [3] 陈周全,张宁.固体分散体技术在中药制剂中的应用概况[J].中国药房,2012,23(15):1427.
- [4] Yongcheng L, Huishi P, Zhefei G, et al. Interactions between drugs and polymers influencing hot melt extrusion [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 66(2): 148.
- [5] Lang B, McGinity JW, Williams RO 3rd. Hot-melt extrusion: basic principles and pharmaceutical applications[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(9): 1133.
- [6] Crowley MM, Zhang F, Repka MA, et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part 1[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(9): 909.
- [7] 赵优曼,赵会英,马驰.热熔挤出法制备尼美舒利固体分散体[J].中国药学杂志,2013,48(3):185.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:86.

(收稿日期:2015-06-16 修回日期:2015-08-24)

(编辑:林静)