

血塞通脉冲控释片的处方优化^Δ

周金彩^{1*}, 龙红萍², 杨栋梁^{1,3#}, 何蓉¹, 任娜^{1,3} (1.湖南科技职业学院, 长沙 410004; 2.中南大学药学院, 长沙 410013; 3.中南大学化学化工学院, 长沙 410083)

中图分类号 R284.2; R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)07-0611-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.07.12

摘要 目的:优化血塞通脉冲控释片的处方。方法:采用单因素试验考察片芯崩解剂种类、片芯崩解剂用量、包衣液组成和包衣增重百分率对药物累积释放率的影响;采用正交试验考察片芯崩解剂用量、包衣液组成、包衣增重百分率对释药时滞时间的影响,优化血塞通脉冲控释片的处方。结果:最佳处方为片芯崩解剂用量为15%,包衣增重百分率为9%,包衣液组成为Eudragit L100:EC=1.5:1(m/m);在该处方条件下,血塞通脉冲片的体外释药时滞为6 h左右,然后迅速脉冲式释药。结论:所选处方合理,制备的血塞通脉冲控释片能达到设计要求,体外试验可达到脉冲释药时滞效果。

关键词 血塞通;脉冲控释片;时滞;体外释药度

Optimization of the Formulation of Xuesaitong Pulsed Sustained-release Tablets

ZHOU Jin-cai¹, LONG Hong-ping², YANG Dong-liang^{1,3}, HE Rong¹, REN Na^{1,3} (1.Hunan Vocational College of Science and Technology, Changsha 410004, China; 2.School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013, China; 3.School of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of Xuesaitong pulsed sustained-release tablets. METHODS: Effects of the type and amount of tablet core disintegrating agent, the constitution and weight percentage of coating solution on drug release rate were investigated by single factor test. The formulation of Xuesaitong pulsed sustained-release tablets was optimized by orthogonal design through investigating effects of amount of tablet core disintegrating agent, the constitution and weight percentage of coating solution on drug release time-lag. RESULTS: The optimal formulation was as follows: tablet core disintegrating agent of 15%, the percentage of coating weight 9%, coating solution consisting of Eudragit L100:EC=1.5:1(m/m). Under the condition, drug release time-lag of the tablet was about 6 h in vitro, and then the tablet was released in pulsed model. CONCLUSIONS: The formulation is reasonable, and prepared Xuesaitong pulsed sustained-release tablets achieve the goal of design. Drug release of the tablet in vitro meets the demand of drug release time-lag.

KEYWORDS Xuesaitong; Pulsed drug-release tablets; Time-lag; Release rate in vitro

冠心病发病率高,危害性大,其预防和治疗多年来一直是医学界重点攻关的课题之一。血塞通片的主要成分是三七总皂苷,其可通过改善心肌局部微循环,纠正心肌缺氧,从而达到治疗心肌缺血的目的^[1-3]。目前已有的血塞通滴丸、血塞通分散片和血塞通注射剂,成功地解决了速效制剂的问题。由于冠心病是一种典型的具有昼夜节律性的疾病(即夜发性和晨发性疾病),普通制剂在服用和治疗上都存在一定的局限性^[4-5]。笔者以血塞通为模型药物,研制血塞通脉冲控释片,适于晚上临睡前服用,间隔一定的“时滞”后于次日凌晨释放药物,以期与疾病的发病规律一致。

1 材料

1.1 仪器

UVProbe-2450 紫外-可见分光光度仪(日本岛津公司); RCZ-8A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂); DP-120 单冲压片机(江苏泰兴制药机械厂); 85B 型磁力加热搅拌器(南通科学仪器厂); 包衣锅(陕西宝鸡凯诺技术开发有限公司);

S-25pH 计(上海雷磁仪器厂); 片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂); 超声波清洗器(上海超声仪器有限公司); 80-2 型离心沉淀器(上海手术器械厂); 硬度计(上海黄海药监仪器有限公司); 电热恒温水浴锅(天津市泰斯仪器有限公司); 喷枪(上海荷花喷枪厂); 涡旋混合器(上海精科实业有限公司); 1200 高效液相色谱(HPLC)仪,包括低压四元泵、自动进样器、柱温箱、DAD 检测器、ChemStations 色谱工作站(美国安捷伦科技有限公司); BP211D 电子天平(0.00001 g, 德国赛多利斯公司)。

1.2 药品与试剂

血塞通脉冲控释片(湖南科技职业学院药物制剂实验室自制,批号:20120301、20120302、20120303,规格:50 mg/片); 血塞通普通片(湖南湘某公司,批号:11004102); 血塞通空白对照片(湖南科技职业学院药物制剂实验室自制,批号:20120301、20120302、20120303); 人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁、三七皂苷 R, 对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110703-201027、110704-201122、110745-200617,均供含量测定用); 三七总皂苷(云南云科药业有限公司,批号:111104); 乙基纤维素(EC,汕头市新宁化工厂); 聚丙烯酸树脂 L100(Eudragit L100,德国罗母公司); 乳糖(上海化学试剂二厂); 羧甲基淀粉钠(CMS-Na,湖州食品化工联合公司); 乙腈为色谱纯,水为纯净水并经 0.45 μm 水系滤膜滤过,其余试剂均为分

Δ 基金项目:湖南省科学技术厅科技计划一般项目(No.2011FJ6007)

* 教授,主任药师。研究方向:天然药物活性成分及其制剂。电话:0731-82861022。E-mail:zhoujc0320@163.com

通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:天然药物活性成分及其制剂。电话:0731-82861898。E-mail:Wlhc5888@sina.com

析纯。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

2.1.1 片芯制备 取三七总皂苷50.0 g,将CMS-Na等辅料分别过100目筛3次,按处方量称取各种辅料,混合均匀,加适量黏合剂制成软材,过24目筛,制粒,于50~60℃干燥,过24目筛,整粒,加入润滑剂,混匀,调节厚度及压力,直接压片,制成1000片,片质量为0.2 g,每片含50 mg三七总皂苷。制备的片芯按2010年版《中国药典》(二部)项下方法进行含量均匀度、脆碎度、片芯崩解时限检查,均符合规定^[6]。

2.1.2 包衣脉冲控释片的制备 将Eudragit L100边搅拌边加入到一定体积的无水乙醇中,待溶解后,加入一定量的乙基纤维素和增塑剂,继续搅拌,得包衣液,片芯预热,以滚转法包衣,包衣完成后,固化。

2.2 释放度的测定

2.2.1 色谱条件与系统适应性试验^[7] 色谱柱:Agilent C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:水-乙腈(梯度洗脱:0~25 min, 18%~38%乙腈、25~30 min, 38%乙腈);柱温:25℃;检测波长:203 nm;流速:1.0 ml/min;进样量:20 μl。理论板数按人参皂苷Rb₁色谱峰算应不低于20000。

2.2.2 线性关系考察 精密吸取人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rg₁、三七皂苷R₁质量浓度分别为1.5、1.5、0.4 mg/ml的对照品溶液2.0、5.0、8.0、10.0、20.0、30.0、40.0 μl,注入液相色谱仪,记录色谱图,以峰面积积分值(y)对各成分进样量(x, μg)进行线性回归,得人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rg₁、三七皂苷R₁的回归方程分别为 $y=325.4x-22.33$ ($r=0.9999, n=7$)、 $y=589.9x+19.65$ ($r=0.9999, n=7$)和 $y=197.6x+31.28$ ($r=0.9999, n=7$)。结果表明,人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rg₁的进样量均在3.0~60 μg,三七皂苷R₁的进样量在0.8~16 μg范围内与各自峰面积积分值呈良好线性关系。

2.2.3 测定方法 参照2010年版《中国药典》(二部)项下方法^[6]进行试验。取血塞通脉冲控释片适量,设定转速为100 r/min,温度为(37±0.5)℃,先以盐酸(9→1000)为释放介质,置于250 ml介质中,运转2 h后,以磷酸盐缓冲液(pH 6.8)为释放介质。分别在2、4、6、10、14 h取样5 ml,滤过,并及时补充同等体积的相应介质。按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,按公式 $Q=CVD/(WF1000) \times 100\%$ (式中, Q为累积释放率, C为释放液中指标成分的质量浓度, V为释放介质的体积, D为稀释倍数, W为片剂质量, F为指标成分在制剂中的质量分数)分别计算人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rg₁、三七皂苷R₁和三七总皂苷(包括人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rg₁和三七皂苷R₁)的Q。

2.3 单因素试验考察血塞通脉冲控释片处方的影响因素^[7-9]

为了进一步研究血塞通脉冲控释片的释药时滞,需要通过测定体外释放度的方法对制剂进行处方的筛选和优化,以Q_{三七总皂苷}为评价指标,对片芯的崩解剂种类、包衣液的组成及包衣增重百分率等几个主要因素进行研究,为后续正交试验的因素水平选择提供参考。

2.3.1 片芯崩解剂种类的影响 分别以低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、CMS-Na、交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)为崩解剂,用量为片芯质量的12%,片芯其他组分及包衣液组成不变,按“2.1”项下方法制备片芯,并包衣,考察不同种类的崩解剂对Q_{三七总皂苷}和释药时滞的影响。结果,以PVPP为崩解剂的血塞通脉冲控释片释药时间过短,4

h内基本释药完全,而其他3种崩解剂制备的制剂基本达到设计要求,时滞时间达到6 h左右。由于以CMS-Na为崩解剂的Q_{三七总皂苷}稍高,故选其为崩解剂。不同片芯崩解剂对Q_{三七总皂苷}的影响见图1。

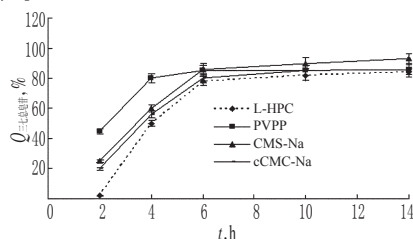


图1 不同片芯崩解剂对Q_{三七总皂苷}的影响

Fig 1 Influence of different tablet core disintegrating agent on accumulative drug release rate of total notoginsenoside

2.3.2 片芯崩解剂用量的影响 在片芯其他组分及包衣液组成不变的情况下,分别于片芯中加入5%、10%、15%、20%的CMS-Na,按“2.1”项下方法制备片芯,并包衣,考察不同用量的CMS-Na对Q_{三七总皂苷}和释药时滞的影响。结果,随着CMS-Na用量的增加,药物释放时滞减少,释药速度增加。CMS-Na的用量对Q_{三七总皂苷}的影响见图2。

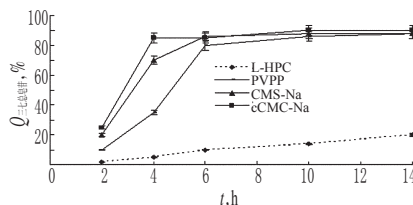


图2 CMS-Na的用量对Q_{三七总皂苷}的影响

Fig 2 Influence of the amount of CMS-Na on accumulative drug release rate of total notoginsenoside

2.3.3 包衣液组成的影响 在片芯其他组分及包衣液质量不变的情况下,调节包衣液Eudragit L100与EC的不同配比,考察包衣液组成对Q_{三七总皂苷}和释药时滞的影响。结果,随着Eudragit L100与EC的比例增大,药物释放时滞减少, Eudragit L100与EC有一定的释药时滞效果,在Eudragit L100与EC比例为2:1(m/m)时,4 h内Q_{三七总皂苷}达70%以上。包衣液组成对Q_{三七总皂苷}的影响见图3。

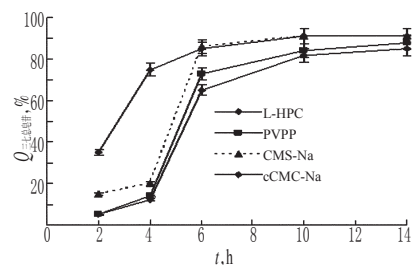


图3 包衣液组成对Q_{三七总皂苷}的影响

Fig 3 Influence of the composition of the coating solution on accumulative drug release rate of total notoginsenoside

2.3.4 包衣液增重百分率的影响 在片芯其他组分及包衣液组成不变的情况下,通过改变包衣液的用量来调节脉冲控释片的控制包衣厚度,设定包衣增重百分率分别为6%、9%、12%和15%,考察包衣液增重百分率对Q_{三七总皂苷}和释药时滞的影响。结果,随着包衣液增重百分率的增加,释放时滞也明显延长。包衣液增重百分率对Q_{三七总皂苷}的影响见图4。

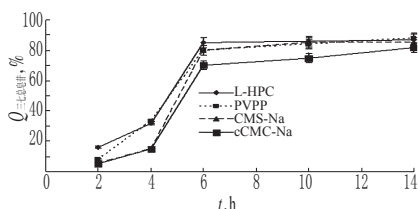


图4 包衣增重百分率对 $Q_{三七总皂苷}$ 的影响

Fig 4 Influence of the percentage of coating weight on accumulative drug release rate of total notoginsenoside

2.4 正交试验优选处方

根据单因素试验结果,以片芯的崩解剂用量(A)、包衣增重百分率(B)及包衣液组成(Eudragit L100:EC,C)为考察因素,每个因素设3个水平;设定血塞通脉冲控释片的释药时滞为6 h,以 $V=1/|x-6|$ (x 为各处方释药时滞)为评价指标,按 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验。因素与水平见表1;正交试验结果见表2;方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A, %	B, %	C, m/m
1	10	6	0.5:1
2	15	9	1:1
3	20	12	1.5:1

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal design

试验号	A	B	C	\bar{x}, h	V
1	10	6	0.5:1	4.23±0.33	0.56
2	10	9	1:1	5.21±0.24	1.26
3	10	12	1.5:1	6.55±0.18	2.22
4	15	6	1:1	4.98±0.21	0.98
5	15	9	1.5:1	6.28±0.12	3.57
6	15	12	0.5:1	7.12±0.22	0.89
7	20	6	1.5:1	5.42±0.14	1.61
8	20	9	0.5:1	6.33±0.25	1.72
9	12	12	1:1	6.88±0.24	1.13
K_1	1.34	1.05	1.05		
K_2	1.81	2.18	1.12		
K_3	1.48	1.41	2.47		
R	0.47	1.13	1.43		

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

因素	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	0.035	2	0.017 5	7	
B	0.105	2	0.052 5	21	<0.05
C	0.120	2	0.060 0	24	<0.05
误差	0.010	2	0.005 0		

注: $F_{0.05}(2, 2)=19.00$

note: $F_{0.05}(2, 2)=19.00$

由表2、表3可知,各因素对释药时滞的影响大小顺序为 $C>B>A$,其中包衣液组成和包衣增重百分率对释药时滞的影响有统计学意义($P<0.05$)。最佳工艺为 $A_2B_3C_3$,即片芯崩解剂的用量为15%,包衣增重百分率为9%,包衣液组成为Eudragit L100:EC=1.5:1(m/m)。

2.5 血塞通普通片与血塞通脉冲控释片的体外释药比较

按上述优选处方制备3批血塞通脉冲控释片。取制备的

血塞通脉冲控释片和血塞通普通片各适量,测定2种制剂的 $Q_{三七总皂苷}$ 。结果,血塞通脉冲控释片的时滞时间达6 h,释放最长时间为9 h左右,而血塞通普通片在胃液中迅速膨胀,3 h内药物基本释放完全。血塞通脉冲控释片与血塞通普通片的 $Q_{三七总皂苷}$ 比较见图5。

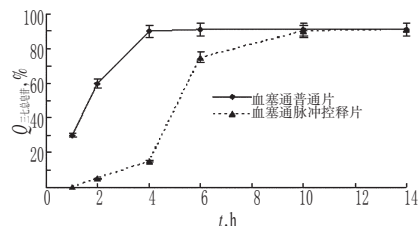


图5 血塞通脉冲控释片与血塞通普通片的 $Q_{三七总皂苷}$ 比较

Fig 5 Comparison of accumulative drug release rate on total notoginsenoside between pulsed tablet and common tablet

3 讨论

脉冲控释片是根据时间药理学及时辰药理学原理,定时释放有效剂量的新剂型,其具有根据某些疾病的生物节律性特点,定时定量释药,可提高病人对治疗的顺应性的特点。在其制备工艺上,采用粉末直接压片法制得血塞通脉冲控释片的片芯,除了可以避免加热和水分的影响,有效地保护主药的稳定性外,更有效地增加了药物的崩解性和溶出度,提高片芯在释药阶段的释药速率,符合该脉冲控释剂剂突释药物的研究目的。

本试验通过单因素考察后,采用正交试验优化其最佳处方,以 $Q_{三七总皂苷}$ 为评价指标,建立了以人参皂苷 Rb_1 、人参皂苷 Rg_1 、三七皂苷 R_1 为指标成分的血塞通脉冲控释片体外释放度的测定方法。体外释放度研究表明,血塞通脉冲控释片的时滞时间为6 h左右,与血塞通普通片比较,两者在释药时滞上有明显的差别,但释药速率基本一致,均可以达到有效地治疗冠心病的目的。

参考文献

- [1] 黄青萍,盘红梅,蔡乐.血塞通临床应用概况[J].时珍国医国药,2000,11(12):1 143.
- [2] 兰海东.血塞通治疗不稳定心绞痛疗效观察[J].广西医学,2004,26(4):514.
- [3] 卞海林,王育林,彭伟,等.血塞通治疗慢性房颤的临床研究[J].药学与临床研究,2009,17(4):331.
- [4] 李学林,刘瑞新.中药剂型改革应加强中药等效性研究[J].中国中药杂志,2008,12(33):79.
- [5] 魏群利,吴云明.时辰药理学和时辰治疗学[M].北京:人民军医出版社,2011:213-218.
- [6] 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:附录85.
- [7] 宋学立,孙旭刚,张曰礼.血塞通固体分散体的制备及体外溶出度研究[J].实用医药杂志,2010,27(4):33.
- [8] 洪燕龙,冯怡,徐德生.关于缓释制剂的处方优化指标[J].中国中药杂志,2006,31(1):15.
- [9] 黄晓英,黄义洪.硫酸阿托品缓释片制备工艺优选[J].中国药房,2007,18(19):1 482.

(收稿日期:2013-04-26 修回日期:2013-06-14)