

# 不同制备方法对水溶性药物氢化蓖麻油骨架缓释片的影响<sup>△</sup>

王秀丽\*,徐焕焕,党晓芳,马群#,陶欧(北京中医药大学中药学院,北京 100102)

中图分类号 R284.2;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)31-2905-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.31.09

**摘要** 目的:探索以氢化蓖麻油作为缓释片的骨架时,蜡质骨架片常规制备方法以外的3种不同制备方法对骨架片成型性及水溶性药物释放的影响。方法:以紫外分光光度法为检测方法,以累积释放度为检测指标,并结合流动性及可压性,考察湿法制粒压片、干法制粒压片及全粉末压片法对水溶性模型药物维拉帕米和肉苁蓉提取物的氢化蓖麻油骨架缓释片的成型性及药物释放的影响。结果:采用湿法制粒压片、干法制粒压片、全粉末压片的方法成功制得维拉帕米氢化蓖麻油骨架缓释片和肉苁蓉提取物氢化蓖麻油骨架缓释片。结论:氢化蓖麻油作为蜡质骨架,可以采用湿法制粒压片、干法制粒压片、全粉末压片的方法进行压片。该试验结果可为水溶性药物氢化蓖麻油骨架缓释片的研制提供一定的参考。

**关键词** 氢化蓖麻油;制备方法;缓释片;水溶性药物

## Effects of Different Preparation Methods of Hydrogenated Castor Oil Matrix Sustained-release Tablets for Water-soluble Drug

WANG Xiu-li, XU Huan-huan, DANG Xiao-fang, MA Qun, TAO Ou (College of TCM, Beijing University of TCM, Beijing 100102, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the effects of 3 kinds of preparation methods except wax matrix tablet routine preparation method on the moldability of matrix tablet and the release of water-soluble drugs using hydrogenated castor oil as matrix. METHODS: Using accumulative release rate as index, based on fluxility and compressibility, UV spectrophotometry was used to investigate the effects of wet granulation tableting, dry granulation tableting and power tableting methods on the moldability of Hydrogenated castor oil matrix sustained-release tablets for water-soluble model drug as verapamil and *Cistanche deserticola* extract. RESULTS: Hydrogenated castor oil matrix sustained-release tablets of verapamil and *C. deserticola* extract were prepared by using wet granulation tableting, dry granulation tableting and power tableting method in this study. CONCLUSIONS: Hydrogenated castor oil is used as wax matrix and can be compress into the tablet through wet granulation tableting, dry granulation tableting and power tableting method. The study provides reference for the research and preparation of Hydrogenated castor oil sustained-release tablets for water-soluble drug.

**KEYWORDS** Hydrogenated castor oil; Preparation method; Sustained-release tablets; Water-soluble drug

口服缓控释制剂能够减少给药次数及可能的药品不良反应,增加患者服药的依从性;而且其开发周期短、技术含量高、经济风险小、回报丰厚,为制药工业界所重视,是制剂开发中比较活跃的领域<sup>[1-2]</sup>。骨架片(Matrix tablet)是缓控释制剂的重要类型,是目前研究最多、制备工艺相对简单的品种。骨架材料有亲水凝胶骨架材料、溶蚀性骨架材料、不溶性骨架材料、混合骨架材料等,主药的释放效果在很大程度上依赖于辅料的合理选择和应用<sup>[3]</sup>。溶蚀性骨架片,以不溶于水但可蚀解的高分子材料——惰性的脂肪及蜡类基质为骨架材料,与药物混合制成。这类骨架制剂为无孔型骨架制剂,药物从骨架中的释放是由于借助这些材料的逐渐溶蚀,应用其外表面上的磨蚀-分散-溶出过程实现的。

溶蚀性(蜡质)骨架片制备技术有溶剂蒸发法、熔融法、高温制粒法3种<sup>[4]</sup>,均需加热,给工业制备增添了麻烦,也不适合

于对热敏感的药物。进一步开发出更为适合工业生产以及适于更多种类药物的蜡质骨架片制备方法,有助于蜡质骨架片的开发利用。本试验以较为常用的蜡质骨架氢化蓖麻油为代表,以维拉帕米和肉苁蓉提取物为模型药物,研究湿法制粒压片、干法制粒压片、全粉末压片工艺对氢化蓖麻油缓释骨架片中水溶性药物累积释放度的影响,不仅为水溶性药物溶蚀性骨架片的研制提供参考,也为蜡质骨架片的工业生产探索更为简便、有效、可控、可重复的制备方法。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

BS124S型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);DHG-9070A型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);ZP10型压片机(上海信源制药设备公司);HC-97型片剂硬度检测仪(德国Kraemer-Elektronik公司);ZRS-8G型智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司);WFZ UV-280H型紫外-可见分光光度计[尤尼柯(上海)仪器有限公司];TU-1810 PC型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)。

#### 1.2 药品与试剂

维拉帕米(北京世纪博康医药科技有限公司,批号:

△ 基金项目:第四批北京市级老中医药专家学术经验传承项目;北京中医药大学复方中药制药研究创新团队项目(No.2011-CXTD-13)

\* 副研究员,博士研究生。研究方向:中药复方新型给药系统及新型辅料。电话:010-84738657。E-mail:lnwangxiuli@163.com

# 通信作者:研究员,博士。研究方向:药物制剂与分析。电话:010-84738658。E-mail:maqun99@163.com

11100203);肉苁蓉提取物由笔者自行提取,原药材购自北京同仁堂药店,经北京中医药大学中药学院王晶娟副教授鉴定为真品;氢化蓖麻油[巴斯夫(中国)有限公司];微晶纤维素101、硬脂酸镁、微粉硅胶(上海昌为医药辅料技术有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 释放度测定

2.1.1 紫外分光光度法标准曲线的制备 (1)测定波长的选择<sup>[6-6]</sup>:称取肉苁蓉提取物1.5 mg和维拉帕米1 mg,分别置50 ml量瓶中,以甲醇定容,摇匀,在波长200~400 nm范围内进行紫外扫描。以甲醇为空白对照,肉苁蓉提取物在波长333 nm处有最大吸收,维拉帕米在波长229 nm处有最大吸收。(2)标准曲线的制备:分别精密称取干燥至恒质量的维拉帕米和肉苁蓉提取物适量,置100 ml量瓶中,加去离子水定容,制得贮备液,稀释、定容后分别在波长229 nm和333 nm处测定吸光度(A)。以A与对应的样品含量(c)进行线性回归,分别得维拉帕米标准曲线方程: $c=33.3A$ ( $r=0.9984$ );肉苁蓉提取物标准曲线方程: $c=37.60A-0.041$ ( $r=0.9941$ )。

2.1.2 释放度的测定 (1)维拉帕米:取缓释片,按2010年版《中国药典》释放度测定法(附录XD第一法),采用溶出度测定法(附录VC第二法)的装置测定。释放介质(蒸馏水)900 ml,温度( $37.0\pm 0.5$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,转速50 r/min,在2、6、12 h分别取释放液5 ml(同时补加等量介质),精密量取释放液1 ml至10 ml量瓶中,加去离子水定容,经0.8  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液约3 ml于比色皿中,在波长229 nm处测定A,根据标准曲线计算缓释片的累积释放度。(2)肉苁蓉提取物:取缓释片,按2010年版《中国药典》释放度测定法(附录XD第一法),采用溶出度测定法(附录VC第二法)的装置测定。释放介质(蒸馏水)900 ml,温度( $37.0\pm 0.5$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,转速50 r/min,在2、6、12 h分别取释放液5 ml(同时补加等量介质),释放液经0.8  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液约3 ml于比色皿中,在波长333 nm处测定A,根据标准曲线计算缓释片的累积释放度。

### 2.2 处方组成

2.2.1 维拉帕米缓释片 维拉帕米37.5 g,氢化蓖麻油37.5 g,微晶纤维素10 120 g,微粉硅胶2 g,硬脂酸镁3 g。

2.2.2 肉苁蓉缓释片 肉苁蓉提取物50 g,氢化蓖麻油28 g,微晶纤维素10 121 g,微粉硅胶0.5 g,硬脂酸镁0.5 g。

### 2.3 不同制备方法

2.3.1 湿法制粒、压片<sup>[7]</sup> 分别按照处方用量精密称取主药与各种辅料,通过等量递增法在研钵中混合均匀。加入95%乙醇制备软材,20目筛制粒,颗粒于烘箱(60  $^{\circ}\text{C}$ )烘干,18目筛整粒。整粒后加入助流剂微粉硅胶和润滑剂硬脂酸镁,混合均匀,压片,硬度50~80 N。

2.3.2 干法制粒、压片 分别按照处方用量精密称取主药与各种辅料,通过等量递增法在研钵中混合均匀。辊压、粉碎,18目筛整粒。整粒后加入助流剂微粉硅胶和润滑剂硬脂酸镁,混合均匀,压片,硬度50~80 N。

2.3.3 全粉末压片 分别按照处方用量精密称取主药与各种辅料,通过等量递增法在研钵中混合均匀,压片,硬度50~80 N。

### 2.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件,分别对不同制备方法所得的氢化蓖麻油骨架缓释片的维拉帕米和肉苁蓉释放水平进行方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2.5 结果

无论是维拉帕米还是肉苁蓉,不同制备方法所得氢化蓖麻油骨架缓释片的维拉帕米和肉苁蓉释放曲线之间差别均不大(图1);统计学分析结果亦表明,不同制备方法所得氢化蓖麻油骨架缓释片的维拉帕米和肉苁蓉释放水平差异无统计学意义( $F$ 分别为0.839和0.893, $P<0.05$ )。

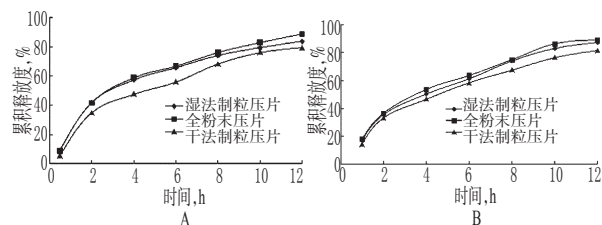


图1 不同制备方法所得氢化蓖麻油骨架缓释片的维拉帕米和肉苁蓉释放曲线

A. 维拉帕米; B. 肉苁蓉

Fig 1 Drug release curves of verapamil and *Cistanche deserticola* of Hydrogenated castor oil sustained-release tablets prepared by different preparation methods

A. verapamil; B. *C. deserticola*

## 3 讨论

在湿法制粒过程中发现,以乙醇为润湿剂时,氢化蓖麻油有较好的成粒性。因干燥过程不适合较高温度,以防氢化蓖麻油融化变形,可以选择高浓度乙醇作为润湿剂。与全粉末压片相比,湿法制粒压片不仅可以提高流动性(主药与氢化蓖麻油1:1时,休止角 $\leq 40^{\circ}$ ),还可以提高可压性。因为颗粒的松密度越小,总孔隙率越大,压片时有更多、更大的空间进行重排,即有更多的变形空间,颗粒之间有更多的接触点,可以压出更强的片剂。由此可见,以高浓度乙醇作为润湿剂,通过湿法制粒制备氢化蓖麻油骨架缓释片是可行的。

对于全粉末压片,因为氢化蓖麻油自身的可压性和流动性不好,主药及辅料的流动性和可压性对片剂的制备影响比较明显。肉苁蓉提取物因自身可压性优于维拉帕米,其氢化蓖麻油骨架片硬度(150 N)远高于维拉帕米骨架片(70 N)。而通过选择流动性好的PC-10微晶纤维素等致孔剂,以及添加助流剂,在一定条件下也可以实现全粉末休止角 $\leq 40^{\circ}$ 。

可见,如果选择合适的主药、助流剂和致孔剂,满足了流动性、均一性以及可压性的要求,并在规定的范围内进行释放、储存,则湿法制粒压片、干法制粒压片和全粉末压片,均可适用于氢化蓖麻油骨架缓释片的制备,摆脱了溶剂蒸发法、熔融法、高温制粒法等常规蜡质骨架片制备方法的限制,有助于拓展蜡质骨架片的应用。

## 参考文献

- [1] 李腊蕊,朱家璧.口服固体缓控释制剂研究进展[J].中国药科大学学报,2006,37(1):14.
- [2] 李芳,张海燕,王欣,等.梔子抗血栓缓释片的研制[J].中国新药杂志,2013,22(20):2369.
- [3] 管清香,张恒弼,林天慕.口服缓控释制剂的研究进展[J].药学实践杂志,2002,20(3):159.
- [4] 方平飞,赵绪元,李焕德,等.时间因素对蜡质骨架型缓释片释放度影响研究[J].中南药学,2004,2(1):23.
- [5] 唐霖.管花肉苁蓉作为药用植物的评价及有效组分的制备工艺初步研究[D].杭州,浙江大学,2008.

# 硝硼散的粉体学研究

刘效栓\*,李喜香,肖正国,包强,姜玲艳(甘肃省中医院药学部,兰州 730050)

中图分类号 R284;R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)31-2907-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.31.10

**摘要** 目的:考察硝硼散的粉体学性质。方法:测定12个批次硝硼散粉体的粒度分布、松密度、休止角、卡氏指数、吸湿性等参数,采用多元方差分析对不同季节样品粉体学性质进行综合评价及统计描述。结果:硝硼散粒度频数主要分布在80~120目;松密度为 $(0.7129 \pm 0.0725)$  g/cm $(n=12)$ ,卡氏指数为 $(17.86 \pm 5.953)$  % $(n=12)$ ,休止角为 $(31.2731 \pm 2.6182)^\circ$  $(n=12)$ ,平衡吸湿量为14.75%,48 h吸湿率最大。温度对硝硼散粉体学性质的影响较小,松密度、休止角、卡氏指数的偏相关系数分别为0.011、0.173、0.061( $P=0.21$ )。相对湿度对其影响较为明显,偏相关系数分别为-0.352、-0.123、0.311,具统计学意义( $P<0.05$ )。结论:硝硼散粉体学参数批次间差异具有统计学意义,相对湿度为其主要影响因素,现行的《药品生产质量管理规范》关于生产车间温度与相对湿度的规定不适用于硝硼散的生产过程,该制剂的生产工艺需要进一步验证。

**关键词** 硝硼散;粉体学;多元方差分析

## Study on Micromeritics of Xiaopeng Powder

LIU Xiao-shuan, LI Xi-xiang, XIAO Zheng-guo, BAO Qiang, JIANG Ling-yan (Dept. of Pharmacy, Gansu Province Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the micromeritics characters of Xiaopeng powder. METHODS: The micromeritic properties of 12 batches of powder were measured in respects of particle size distribution, bulk density, angle of repose, carr's index and hygroscopicity. The samples manufactured at different seasons were evaluated comprehensively and analyzed statistically by using multivariate analysis of variance. RESULTS: Particle size distribution arranged from 80-120 mesh; bulk density was  $(0.7129 \pm 0.0725)$  g/cm $(n=12)$ ; carr's index was  $(17.86 \pm 5.953)$  % $(n=12)$ ; angle of repose was  $(31.2731 \pm 2.6182)^\circ$  $(n=12)$ ; equilibrium moisture content was 14.75% and reached the maximum at 48 h. The indoor temperature had little influence on micromeritic properties, and partial correlation coefficients of bulk density, angle of repose, carr's index were 0.011, 0.173 and 0.061, respectively ( $P=0.21$ ). The relative humidity (RH) had significant effect on properties, and their partial correlation coefficients were -0.352, -0.123 and 0.311, respectively ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: There is statistical significance in micromeritic properties among various batches of powder, and main influential factor is relative humidity. The indoor temperature and RH stipulated by GMP are not suitable for production of Xiaopeng powder and its production conditions must be verified by specific experimental results.

**KEYWORDS** Xiaopeng powder; Micromeritics; Multivariate analysis of variance

硝硼散为我院院内制剂(批准文号:甘药制字Z0400836),该方为已故金品三先生运用二仙散化裁而来<sup>[1]</sup>,由元明粉、月石等多味药材组成,具有清热解毒、燥湿止痒、消肿止痛之功效,对痔疮、脱肛、子宫脱坠以及阴道滴虫、肛门瘙痒等疾患疗效确切<sup>[2-4]</sup>。硝硼散为中药传统散剂,系将药材粉碎、混合而成。散剂较为完整地保留了原中药方剂的方旨,具有较高的使用推广价值。但是,由于散剂粒径较小,粒子表面积大,特别是处方中含有结晶水的矿物类药材,在生产过程中受到环境温度、湿度的影响,易产生吸潮、固结及液化等现象,从而影响制剂的生产工艺和产品的质量。

多元方差分析又称多变量方差分析(Multivariate analysis

of variance, MANOVA),主要用于多组均向量的比较。医药学研究中,每个观察对象记录的观察指标往往不止一个,有些研究对象的观察指标可多达十几个,这些指标数据是对同一对象的不同属性进行测量的,往往作为一个整体来描述观察对象<sup>[5]</sup>。本研究考察了硝硼散粉体学参数,采用多元方差分析对其做了统计描述及推断,为其生产工艺的改进和质量控制提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

FW-177型高速粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司);标准分析筛(浙江上虞市水八仙筛厂);FA400型电子分析天平

[6] 张微. 盐酸维拉帕米缓释微球的制备及其药动学研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2013.

\*主任药师, 硕士研究生导师, 硕士。研究方向: 医院药学及新型制剂。E-mail: Liuxiaoshuan1964@163.com

[7] 林巧平, 桂彬, 谈颖, 等. 盐酸二甲双胍1 000 mg缓释片的制备及其体外释药机制考察[J]. 中国药房, 2013, 24(13): 1 191.

(收稿日期: 2013-09-29 修回日期: 2013-12-20)