

## 喘平缓释片释药机制的研究

钟晓雨, 吴思平, 霍务贞, 朱盛山(广东药学院中药开发研究所, 广东 广州 510006)

**摘要:** 目的 阐明喘平缓释片的释药机制。方法 采用转篮法结合 HPLC 测定喘平缓释片的累计释放率, 用零级、一级、Higuchi 方程、Peppas 方程等释药模型对喘平缓释片的释放曲线进行拟合, 从溶出过程中各规定时间点取样测定其溶胀率、溶蚀度, 体视显微镜观察缓释片的形态变化。结果 喘平缓释片指标成分盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱在 8 h 的累计释放率均达到了 80%, 基本实现了均衡释放, 用 Peppas 方程进行拟合后的方程分别为  $\lg(Mt/M\infty)=0.5108 \lg t-0.5562$ ,  $R^2=0.9991$ ,  $n=0.5108$  和  $\lg(Mt/M\infty)=0.5150 \lg t-0.5386$ ,  $R^2=0.9989$ ,  $n=0.5150$ 。喘平缓释片的溶胀率在药物约释放 60% 时达到了最大值, 其后逐渐下降, 而溶蚀度则随着药物累计释放率的增加而增加。从体视显微镜观察到遇水膨胀后的缓释片凝胶层和浸润层在一定时间内是逐渐增厚的。结论 喘平缓释片的体外释放机制为药物扩散及骨架溶蚀两种作用。在喘平缓释片的体外溶出实验中, 有众多颗粒从片剂表面脱落, 提示喘平缓释片释药可能存在着新的释放模式—溶蚀—溶散—扩散机制。

**关键词:** 喘平缓释片; 释药模型; 累计释放率

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2014)05-0599-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.05.019

### Release Mechanism of *Chuanping* Sustained-release Tablets

ZHONG Xiaoyu, WU Siping, HUO Wuzhen, ZHU Shengshan (Research & Development Institute of Chinese Materia Medica of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To clarify the release mechanism of *Chuanping* sustained-release tablets. **Methods** Stirring basket method combined with HPLC were used to determinate the accumulated release rate of *Chuanping* sustained-release tablets. The release curves of *Chuanping* sustained-release tablets were fitted with zero order model, level model, Higuchi equation, and Peppas equation. The swelling rate and the degree of corrosion were measured for the samples obtaining at different time points in the process of dissolution, and the morphological changes of the sustained-release tablets were observed to study the release mechanism of *Chuanping* sustained-release tablets under Stereo microscope. **Results** The accumulated release rate of ephedrine and pseudoephedrine, the index components of *Chuanping* sustained-release tablets, both reached 80% within 8h, and basically achieved the balanced release. The fitting equations simulated by Peppas equation were  $\lg(Mt/M\infty)=0.5108 \lg t-0.5562$ ,  $R^2=0.9991$ ,  $n=0.5108$ , and  $\lg(Mt/M\infty)=0.5150 \lg t-0.5386$ ,  $R^2=0.9989$ ,  $n=0.5150$ . The swelling rate reached the maximum when the release of tablets was about 60%, and then gradually declined. The degree of corrosion increased with the drug accumulated release rate. Under stereo microscope, we observed that gel layer and infiltrated layer of sustained-release tablets were gradually thickening in a certain period of time. **Conclusion** The in vitro release mechanism of *Chuanping* sustained-release tablets is probably related with drug diffusion and matrix erosion. In the process of in-vitro dissolution experiment, there are amount of particles falling down from the surface of the tablets, indicating the possible new erosion-dissolving-diffusion mode for *Chuanping* sustained-release tablets.

**Keywords:** *Chuanping* sustained-release tablets; Drug release model; Accumulated release rate

收稿日期: 2014-05-13

作者简介: 钟晓雨, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药新剂型与新技术。Email: 492824719@qq.com。通讯作者: 朱盛山, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 传统中药制剂技术现代化研究。Email: zhush3@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81373981)。

喘平缓释片是由麻黄、洋金花等药材的提取物与改良辅料 1 等研制而成。方中主药麻黄含有多种有机胺类生物碱, 其中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱为主要有效成分。目前, 有研究证明了喘平缓释片基本能实现中药复方中复杂成分的均衡释放<sup>[1]</sup>, 却未阐明药物是如何释放的。而缓释制剂的释药机制是预测不同缓释剂型设计、处方工艺优化与质量控制的快速筛选与评价方法, 是攸关制剂质量与体内外相关性的重要控制手段<sup>[2-3]</sup>。本实验拟采用 HPLC 测定喘平缓释片的累积释放度, 并对喘平缓释片的释放曲线进行零级方程、一级方程、Higuchi 方程和 Peppas 方程拟合, 同时从溶出过程中各规定时间点取样对喘平缓释片的溶胀率和溶蚀度进行测定, 并结合体视显微镜法观察喘平缓释片的形态变化, 以期分析喘平缓释片的释药机制。

## 1 材料与方 法

**1.1 仪器及试剂** Agilent 1100 高效液相色谱仪 (G1311A 四元泵、G1313A 自动进样器、G1314A-VWD 检测器)、BP211D 电子分析天平, 德国 Sartorius 公司; ZRS-8G 智能溶出试验仪, 天津大学无线电厂; ZP17E 旋转式压片机, 上海天和制药机械有限公司; SMZ-DV320 体视显微镜, 重庆奥特光学仪器有限责任公司。

盐酸麻黄碱对照品, 中国食品药品检定研究院, 批号: 171241-201007; 盐酸伪麻黄碱对照品, 中国食品药品检定研究院, 批号: 171237-200505; 甲醇、乙腈为色谱试剂; 其余试剂均为分析纯; 水为蒸馏水; 喘平提取物、改良传统辅料 1, 自制。

### 1.2 方法

**1.2.1 释放度检测** 按照《中华人民共和国药典》(2010 年版)二部附录 XD 释放度测定第 3 法: 250 mL 蒸馏水为溶出介质, 转篮法, 37.0 °C ± 0.5 °C 条件下溶出。

**1.2.2 对照品溶液的制备** 分别取盐酸麻黄碱对照品与盐酸伪麻黄碱对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成每 1 mL 各含 0.02 mg 的溶液, 即得。

**1.2.3 供试品溶液的制备** 取喘平缓释片 10 片, 研成粉末, 取约 0.5 g, 精密称定, 置 250 mL 容量瓶内加适量蒸馏水, 超声溶解(功率 250 W, 频率 40 kHz), 冷却, 再加蒸馏水至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

**1.2.4 阴性供试品溶液的制备** 按处方工艺制备缺麻黄的空白片, 依供试品溶液制备方法制备。

## 2 结果

### 2.1 方法学考察

**2.1.1 色谱条件** 色谱柱为 Phenomenex polar-RP 80A 柱(250 × 4.6 mm, 4 μm), 流动相: 甲醇-0.092 %磷酸溶液(含 0.04 %三乙胺和 0.02 %二正丁胺)(1.5 : 98.5), 流速: 1 mL·min<sup>-1</sup>, 进样量 10 μL, 检测波长为 210 nm。

**2.1.2 精密度试验** 分别精密吸取盐酸麻黄碱与盐酸伪麻黄碱对照品溶液 10 μL, 连续进样 6 次, 通过测定其峰面积, 计算精密度, 盐酸麻黄碱 RSD 为 0.56 %, 盐酸伪麻黄碱 RSD 为 0.83 %, 均小于 3.0 %, 说明精密度良好。

**2.1.3 稳定性试验** 取上述一份供试品溶液, 分别于 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 h 进样 10 μL, 通过其峰面积, 计算盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱 RSD 分别为 0.63 %, 0.77 %, 均小于 3 %, 说明供试品溶液在 10 h 内稳定。

**2.1.4 重复性试验** 取 6 份喘平缓释片样品, 按 1.2.3 项下的制备方法处理。取 6 个供试品溶液各 10 μL 用 HPLC 测定, 并记录其峰面积, 计算盐酸麻黄碱与盐酸伪麻黄碱的含量。结果盐酸麻黄碱与盐酸伪麻黄碱的平均含量的 RSD 分别为 0.93 %、0.85 %, 均小于 3.0 %, 结果表明重复性良好。

**2.1.5 回收率试验** 精密称取同批喘平缓释片样品 6 份, 每份 1 片, 碾碎, 用蒸馏水溶解, 定容, 分别精密加入盐酸麻黄碱对照品溶液和盐酸伪麻黄碱对照品溶液适量, 混匀, 用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 进样测定, 并计算回收率, 盐酸麻黄碱的平均回收率和 RSD 分别为 98.67 %, 1.5 %, 而盐酸伪麻黄碱的平均回收率和 RSD 分别为 98.95 %, 2.0 %。

**2.1.6 专属性试验** 分别取盐酸麻黄碱对照品溶液、盐酸伪麻黄碱对照品溶液、缺麻黄阴性供试品溶液、喘平缓释片供试品溶液进行测定, 比较不同成分的分 离情况和专属性。结果表明, 盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱可达到基线分离, 见图 1。

**2.1.7 线性关系考察** 分别精密吸取盐酸麻黄碱对照品溶液与盐酸伪麻黄碱对照品溶液各 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15 μL, 测定其峰面积积分值, 以进样量(μg)为横坐标, 峰面积积分值为纵坐标, 绘制标准曲线, 盐酸麻黄碱回归方程:  $Y=2317.0X+2.6131$ ,  $r=0.99995$ ; 盐酸伪麻黄碱回归方程:  $Y=873.76X+3.4539$ ,  $r=0.99995$ 。结果表明, 盐酸麻黄碱在 0.019967 ~ 0.299505 μg, 盐酸伪麻黄碱在 0.0198 ~ 0.297 μg 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

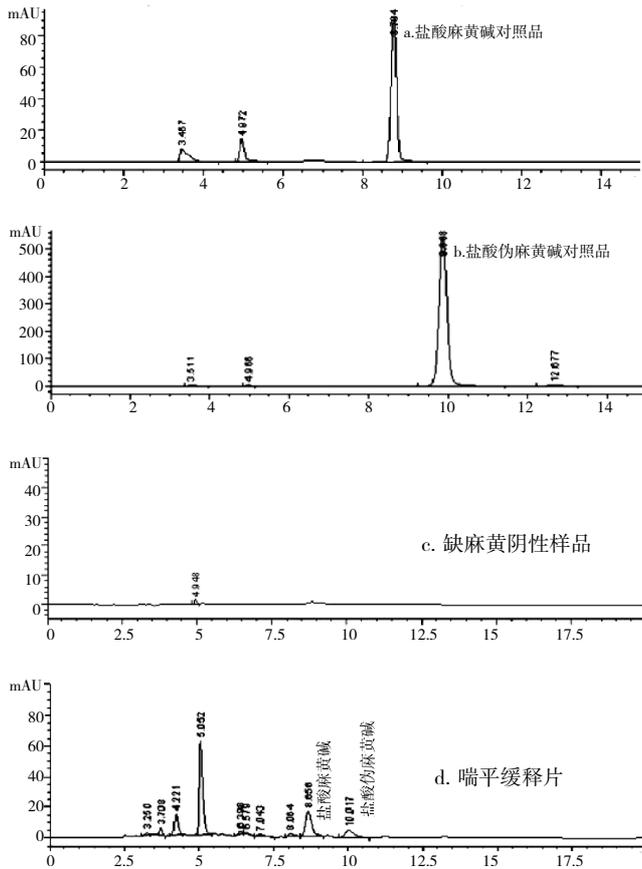


图 1 喘平缓释片 HPLC 色谱  
Figure 1 HPLC chromatograms of *Chuanping* sustained-release tablets

**2.1.8 溶出度测定** 取喘平缓释片 6 片，精密称定片质量。按 1.2.1 项下方法操作，于 1, 2, 4, 6, 8, 10 h 取样，每次取样 2 mL(同时补充等温等体积的水)，过滤，采用 HPLC 测定盐酸麻黄碱与盐酸伪麻黄碱含量。计算盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱在不同释放时间的累积释放度，绘出累积释放曲线。

**2.1.9 溶胀率测定** 取喘平缓释片 5 片，按 1.2.1 项下方法操作，在 1, 2, 4, 6, 8 h 时取出缓释片，测量缓释片的径向直径，以溶胀后缓释片的平均直径 (Dt) 与原始缓释片的平均直径 (Do) 之比衡量喘平缓释片的溶胀率<sup>[4]</sup>。溶胀率 (%) = [(Dt - Do) / Do] × 100 %

**2.1.10 溶蚀度测定** 实验之前，先称定每片缓释片的片质量 (Wi)，以 1.2.1 项下方法操作，在 1, 2, 4, 6, 8 h 时取出缓释片，在规定的各时间点将缓释片取出，将其置于 60 °C 恒温干燥箱中干燥至恒质量，记录缓释片干燥后的片质量 (Wd)。溶蚀度可表示为<sup>[5]</sup>：溶蚀百分数 (%) = (Wi - Wd) / Wi × 100 %。

**2.1.11 体视显微镜测定** 取喘平缓释片 4 片，以

1.2.1 项下方法操作，分别于 1, 2, 4, 6 h 时取出缓释片，放置冰箱速冻层迅速冷冻至固状，用刀片沿其纵向切开，将片剂纵切面置于体视显微镜相同倍数下进行形态观察，并拍摄图片。

**2.2 喘平缓释片溶出度结果** 见图 2。对高效液相色谱法所测定得到的数据进行统计分析，结果表明，高效液相色谱图中所有峰分离度良好，稳定性高，响应灵敏。由于 10 h 后溶出基本完成，因此对其 6 个取样点进行计算、分析，描绘出累积释放百分率 - 时间的体外释放曲线。

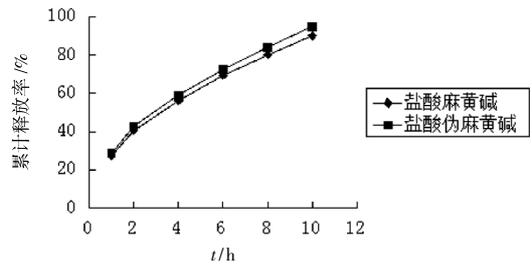


图 2 喘平缓释片累积释放率  
Figure 2 The accumulated release rate of *Chuanping* sustained-release tablets

由图 2 释放曲线可看出，喘平缓释片中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱释放曲线基本呈现一致的释放速率，具有一致的均衡释放行为。且药物在 8 h 时释放率达到 80 %，表明喘平缓释片具有良好的缓释行为。对喘平缓释片的释放曲线进行零级方程、一级方程、Higuchi 方程和 Peppas 方程等释药模型的拟合，以主要成分盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱为例，可见喘平缓释片指标成分的体外释放行为以 Higuchi 方程和 peppas 方程较为接近，见表 1。

**2.3 溶胀率与溶蚀度结果** 见图 3- 图 4。通过对其 5 个时间点进行计算、分析，描绘出累积释放百分率 - 溶胀率的关系曲线图及喘平缓释片指标成分的累积释放率与溶蚀度的关系图。由结果可知，喘平缓释片的溶蚀度随着药物累积释放度呈正相关，而溶胀率则在一定的时间内逐渐增大，在药物释放 60 % 时达到最大值，其后则逐渐下降。

**2.4 体视显微镜观察结果** 将片剂纵切面置于体视显微镜下进行形态观察，当遇大膨胀后的缓释片凝胶层和浸润层在一定时间内是逐渐增厚的，见图 5。

### 3 讨论

亲水凝胶骨架片体外释药行为与其骨架的相转变过程、凝胶层厚度与性质、结构区域及其前沿移动有

表 1 盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱释药模型的拟合结果

Table 1 The fitting results of ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride drug release model

拟合方式	盐酸麻黄碱	盐酸伪麻黄碱
零级方程	$Mt/M\infty=0.0678t+0.2558$ $R^2=0.9796$	$Mt/M\infty=0.0716t+0.2656$ $R^2=0.9802$
一级方程	$\ln(1-Mt/M\infty)=-0.2100t-0.0432$ $R^2=0.9774$	$\ln(1-Mt/M\infty)=-0.2707t+0.0859$ $R^2=0.9390$
Higuchi 方程	$Mt/M\infty=0.2870t^{1/2}-0.0089$ $R^2=0.9996$	$Mt/M\infty=0.3030t^{1/2}-0.0137$ $R^2=0.9994$
Peppas 方程	$\lg(Mt/M\infty)=0.5108\lg t-0.5562$ $R^2=0.9991 \quad n=0.5108$	$\lg(Mt/M\infty)=0.5150\lg t-0.5386$ $R^2=0.9989 \quad n=0.5150$

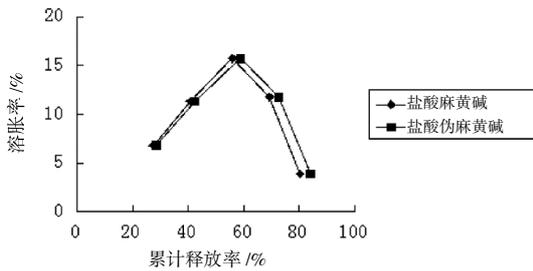


图 3 喘平缓释片累计释放率-溶胀率关系图

Figure 3 Pictures of the relationship between the accumulated release rate and the swelling rate of *Chuanping* sustained-release tablets

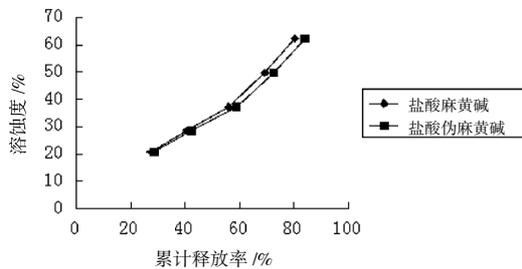


图 4 喘平缓释片累计释放率-溶蚀度关系图

Figure 4 Pictures of the relationship between the accumulated release rate and the degree of corrosion of *Chuanping* sustained-release tablets

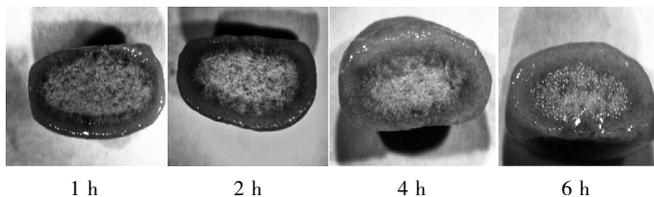


图 5 喘平缓释片各个时间点纵切面图

Figure 5 Pictures of *Chuanping* sustained-release tablets each time point in longitudinal section

着密切的关系。其遇水膨胀后的结构主要由 3 个区域组成：凝胶层、浸润层、干燥的玻璃核心，由图 5 可看出，在 0~4 h 内，凝胶层和浸润层的厚度是逐渐

增加的，而玻璃核心则随着时间的增长而减少，到第 6 小时，玻璃核心已几乎看不到了。药物在骨架片中的释放，其过程可以概括为以下 3 个阶段。第一阶段：缓释片表面的药物接触溶出介质后，首先溶解释放，缓释片表面的骨架材料水化溶胀形成凝胶层，凝胶层是一个亲水性屏障，限制水分向内渗入及药物向外扩散，随着骨架片不断水化，凝胶层厚度逐渐增加，此时，药物的释放主要由凝胶层内的药物扩散来支配；第二阶段：溶出介质从颗粒空隙中渗透到缓释片内部，使缓释片内部的骨架材料仍然不断水化，凝胶层不断溶胀增厚，但由于骨架片最外层又发生着松散，故凝胶层同时又在溶蚀，总的动态结果处于一种稳定状态中，此时，药物的释放由扩散溶解与骨架溶蚀后的溶出释放共同支配；第三阶段：缓释片完全水化，溶胀结束，只剩下凝胶层在不断地松散溶蚀，凝胶层厚度不断减少，此时，药物释放则由骨架溶蚀后伴随的药物溶出过程主导<sup>[6]</sup>。随着药物的释放、水分的渗入，凝胶层结构、厚度不断变化，而凝胶层厚度的变化是阐明溶胀型骨架片释药机制的关键<sup>[7]</sup>。

药物从亲水性凝胶骨架中的释放一般通过两种机制，即药物扩散和凝胶骨架的溶蚀<sup>[8]</sup>。由表 1 可知，喘平缓释片的 *n* 值均在 0.45~0.89 的范围，根据 Peppas 的理论判断，喘平缓释片的体外释放机制为药物扩散和骨架溶蚀的两种作用。本研究表明，喘平缓释片约在第 4 小时达到最大溶胀，随后逐渐下降，这是溶蚀和聚合物溶解的结果，亦验证了缓释片的溶蚀是随着时间而增加的。

因此，通过对喘平缓释片溶胀率、溶蚀度的测定和体视显微镜观察缓释片的形态变化，喘平缓释片中指标成分盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的的体外释药机制可能为药物扩散和骨架溶蚀的两种作用。当缓释片表面的骨架材料遇水后，迅速水化溶胀形成凝胶层，限制水分向内渗入及药物向外扩散，随着凝胶层不断水化，当其中蓄积足够的水分，骨架材料的分子链便开始解聚、溶解，随着药物的释放、水分的渗入，凝胶层结构、厚度不断变化，从而达到缓慢释药的目的。

另外，在喘平缓释片的体外溶出实验中，观察到有众多颗粒从片剂表面脱落下来，这一现象与传统的中药丸剂溶散释药相似，提示喘平缓释片释药可能存在着新的释放模式：溶蚀-溶散-扩散，其机制仍有待进一步研究。

参考文献：

[1] 蔡延渠, 陈健, 谢吉福, 等. 基于指纹图谱喘平缓释片复杂成分均衡释放的评价[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1360-1365.

- [2] 薛立安, 李元波, 郭丹丹, 等. 复方丹参泡腾性渗透泵片的制备及释药机制研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(7): 848-851.
- [3] 张彦青, 解军波, 陈大为. 灯盏花素骨架缓释微丸释药机制的研究[J]. 中草药, 2004, 35(5): 517-519.
- [4] Sankalia JM, Sankalia MG, Mashru RC. Drug release and swelling kinetics of directly compressed glipizide sustained-release matrices: Establishment of level A IVIVC[J]. J Controlled Release, 2008, 129(1): 49-58.
- [5] 朱广强, 武亚玲, 张瑜. 氨茶碱魔芋胶骨架片的释药机制研究[J]. 中南药学, 2007, 5(4): 299-302.
- [6] 汤贯光, 李小芳, 李珂. HPMC 骨架片中中药有效部位释放影响因素的研究[J]. 成都中医药大学学报, 2007, 30(4): 41-42.
- [7] 秦婷婷, 姚静, 周建平. 溶胀型骨架片释药机制及其模型研究综述[J]. 药学进展, 2007, 31(4): 159-165.
- [8] 董志超, 蒋雪涛. 羟丙基甲基纤维素在凝胶骨架片的应用[J]. 国外医药, 1993, 14(1): 41-44.

(编辑: 邓响潮)

## RP-HPLC 法测定不同产地地榆中没食子酸的含量

黄文平<sup>1</sup>, 宋永贵<sup>1,2</sup>, 刘 晓<sup>2</sup>, 秦嫚嫚<sup>2</sup>, 冯育林<sup>1,2</sup>, 金浩鑫<sup>1</sup>, 杨世林<sup>1,2</sup>, 李志峰<sup>1,2</sup>(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006; 2. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004)

**摘要:** 目的 建立地榆药材中没食子酸的 RP-HPLC 测定方法。方法 采用高效液相色谱法, 色谱柱: Cosmosil C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相为甲醇 -0.5% 磷酸溶液; 检测波长为 274 nm; 流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 柱温为 25 °C。结果 没食子酸在 0.234 ~ 1.794 μg 内线性关系良好 (r=0.9999), 平均回收率为 99.33%, RSD=1.19%。结论 该方法准确、简便、重现性好, 适用于没食子酸的含量测定, 有助于完善地榆药材的质量控制方法。

**关键词:** 没食子酸; 含量测定; 高效液相色谱法

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2014)05-0603-03

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.05.020

### Determination of Gallic Acid of *Melastoma dodecandrum* Lour. from Different Producing Places by RP-HPLC

HUANG Wenping<sup>1</sup>, SONG Yonggui<sup>1,2</sup>, LIU Xiao<sup>2</sup>, QIN Manman<sup>2</sup>, FENG Yulin<sup>1,2</sup>, JIN Haoxin<sup>1</sup>, YANG Shilin<sup>1,2</sup>, LI Zhifeng<sup>1,2</sup> (1. National Engineering Center of Solid Preparation of Traditional Chinese Medicine Manufacturing Technology, Nanchang 330006 Jiangxi, China; 2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China)

**Abstract: Objective** To establish a method for the determination of gallic acid in *Melastoma dodecandrum* Lour. from different sources by RP-HPLC. **Methods** HPLC method was validated on Cosmosil C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) with a mobile phase of methanol -0.5% phosphoric acid at a flow rate of 1 mL/min and a column temperature of 25 °C. The detection wavelength was set at 274 nm. **Results** Gallic acid in the range of 0.234~1.794 μg (r=0.9999) had a good linear relationship, the average recovery was 99.33%, and RSD=1.19%. **Conclusion** The established method is simple, feasible and reproducible, and it can be used for the quality control of *Melastoma dodecandrum* Lour.

**Keywords:** Gallic acid; Content determination; RP-HPLC

地榆(*Melastoma dodecandrum* Lour.)为野牡丹科植物地榆的全草, 又名山地榆、地葡萄、地石榴等<sup>[1]</sup>,

分布于广西、湖南、贵州等地, 其味甘、涩, 性凉, 具有活血止血、消肿祛瘀、清热解毒之功效<sup>[2]</sup>, 临床

收稿日期: 2014-04-17

作者简介: 黄文平, 男, 实习研究员, 研究方向: 天然药物分离及其质量控制。Email: 510340840@qq.com。通讯作者: 李志峰, 副教授, 研究方向: 天然药物分离。Email: 549266363@qq.com。

基金项目: 《中华人民共和国药典》2015 版一部标准研究项目。