

文章编号: (2009)00-0108-07

独一味黄酮类有效部位充液胶囊的处方研究

周国勤, 王淑君, 邱宁, 杨瑞, 廖栩

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 筛选独一味黄酮类有效部位充液胶囊的最佳处方。 **方法** 通过测定相对湿度60%环境下囊壳水分平衡后内容物中含水量, 考察含水量不同的聚乙二醇400 (PEG400) 对胶囊壳脆性的影响; 考察不同稀释剂、助悬剂及其用量对制剂分散效果的影响, 确定最佳处方; 采用放置观察法考察封口乙醇的体积分数对封口效果的影响; 采用紫外分光光度法测定独一味黄酮类有效部位充液胶囊在60 min内的溶出度。 **结果** 最优处方选用含水量10%的PEG400为稀释剂; PEG400、PMC-K15M、独一味干粉膏质量比为48:2:6, 抑菌剂为质量分数0.15%的尼泊金乙酯; 选用50%的乙醇封口; 45 min内累积溶出度达到85%以上。 **结论** 该处方设计合理, 溶出度符合要求, 可用于充液胶囊的制备。

关键词: 药剂学; 充液胶囊; 紫外分光光度法; 独一味; 处方

中图分类号: R 94 **文献标志码:** A

充液胶囊是近年新出现的剂型之一, 为美国辉瑞公司胶囊部近年开发的一种新型胶囊制剂, 以全新概念的固体剂型液体释放而备受关注, 被称为液体和半固体制剂的理想容器。各种液体或半固体天然植物提取物, 均可采用该技术而获益。欧美制药和保健品企业已迅速接受, 国内已有叶黄素充液胶囊剂上市^[1], 十滴水充液胶囊剂已获得国家新药证书。

独一味 (*Lamiophlomis rotata* (Benth) kudo) 是我国藏、蒙、纳西等民族民间常用草药之一, 以根或全草入药, 具有止血、镇痛、消肿、活血化瘀、补髓、行气、续筋接骨之功效, 临床主要用于多种外科手术后的刀口疼痛、出血, 外伤骨折, 筋骨扭伤, 风湿痹痛等症。独一味中已知化学成分主要有黄酮类、环烯醚萜类、三萜皂苷类等。研究发现, 所含黄酮类成分具有显著的镇痛止血作用。本实验中作者以聚乙二醇400 (PEG400) 为稀释剂, 制备了独一味黄酮类有效部位充液胶囊, 并考察含水量不同的PEG400对胶囊壳脆性的影响, 确定了最佳处方。

1 仪器与材料

WFZ800-D₂紫外可见分光光度计 (北京第二光学仪器厂), SCQ-2201超声仪 (上海声彦超声仪器有限公司), MA200电子天平 (上海良平仪器仪表有限公司), TDL80-2B低速台式离心机 (上海安亭科学仪器厂)。

芦丁对照品 (批号 100080-200306, 中国药品生物制品检定所), 大豆油 (食用级, 浙江龙游聚兴粮油医药化工有限公司), 蜂蜡 (药用级, 浙江康恩贝股份有限公司蜂产品公司), PEG400 (天

收稿日期: 2009-01-02

作者简介: 周国勤 (1980-), 男 (汉族), 山东菏泽人, 硕士研究生, E-mail zhouguoqin140@sina.com; 王淑君 (1972-), 女 (汉族), 辽宁抚顺人, 副教授, 主要从事药物制剂和药物动力学研究, Tel. 024-81912791, E-mail xiaohu6408_cn@sina.com。

津博迪化工有限公司),羧甲基纤维素钠(CMC-Na,天津博迪化工有限公司),羟丙甲基纤维素K4M(HPMC-K4M,美国卡乐康公司),羟丙甲基纤维素K15M(HPMC-K15M,美国卡乐康公司),共聚维酮V64(PVP-VA64,德国巴斯夫公司),聚乙烯吡咯烷酮K30(PVP-K30,天津博迪化工有限公司),蒸馏水(自制),其他试剂(分析纯,市售)。

独一味药材购自西藏,经沈阳药科大学中药学院宋少江教授鉴定为独一味(*Lamiophlomis rotata* (Benth) kudo)的干燥全草。

2 方法与结果

2.1 干粉膏的制备

取独一味药材2 kg,粉碎,加入10倍量的体积分数50%的乙醇(用pH=9的氢氧化钙溶液配制而成),浸泡24 h,提取4次,每次1 h,过滤,合并滤液。于旋转蒸发仪上减压蒸去乙醇至无醇味,用同体积石油醚萃取4次,保留水层上大孔树脂柱。大孔树脂柱用蒸馏水洗脱至无色,再用体积分数50%的乙醇洗脱,收集洗脱液,蒸干即得。

2.2 溶解性试验

称取“2.1”条独一味干粉膏2份,各1.0 g,置100 mL烧杯中,分别加入大豆油和PEG400各10 g,搅拌并观察溶解情况。实验结果表明,独一味干粉膏在两种辅料中的溶解性均较差,无法达到载药量要求,适宜做成混悬型制剂。

2.3 充液胶囊的制备

将“2.1”条独一味干粉膏、助悬剂HPMC-K15M和防腐剂尼泊金乙酯过150 μm筛,混合均匀;称取该固体混合物适量置烧杯中,加入稀释剂,磁力搅拌,分散均匀后装入胶囊,用体积分数50%的乙醇溶液封口即得。

2.4 平衡水分的测定

取充液胶囊囊壳置相对湿度60%的环境中3周,取出并精密称定每粒囊壳质量(M_1);配制含水量(X)为1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%的PEG400溶液,注入上述各囊壳中,精密称定每粒胶囊质量(M_2);置相对湿度60%的环境中3周,待水分平衡后精密称定其质量(M_3)。按式(1)计算平衡后PEG400含水量(ρ)^[2-3]。

$$\rho(\%) = \frac{(M_1 - M_2) + (M_2 - M_1) \times X}{M_3 - M_1} \times 100\% \quad (1)$$

含水量1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%的PEG400平衡后含水量分别为16.4%、16.6%、16.7%、16.5%、17.0%、17.1%、17.4%。当相对湿度为60%时,囊壳、PEG400水分平衡后PEG400的平均含水量为16.8% ($n=35$)。

2.5 PEG400含水量考察

取含水量为1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%的PEG400溶液,注入充液胶囊囊壳中,置密闭环境中,3周后取出考察其外观和脆性。结果,充液胶囊外观均无明显变化,其中PEG400

含水量为 1%、5% 的胶囊变脆，施加外力后发生碎裂现象。PEG400 含水量为 10%、15%、20%、25%、30% 的胶囊弹性较好，施加外力后无破碎现象。因此选用含水量为 10% 的 PEG400 作为稀释剂。

2.6 再分散性测定

2.6.1 方法的筛选

先采用自然沉降法测定沉降容积比。取一定体积的内容物混悬液于具刻度的试管中，静止放置，记录混悬液体积 V_0 ，于不同时间读取混悬液固体体积 V ，以 V/V_0 表示沉降容积比 (F)，绘制自然沉降曲线，见图 1。15 d 时沉降趋于平衡。

为加速沉降速度，又采用离心法测定沉降容积比。取一定体积的内容物混悬液于离心试管中，考察离心时间为 10 min，离心速度为 400、600、800、1 000、1 200、1 400、1 600 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时的沉降容积比。结果转速为 1 200 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时 F 为 0.74，接近于自然沉降 15 d 时的沉降状态^[4]。

最终选用 1 200 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min 代替自然沉降以快速达到沉降平衡。

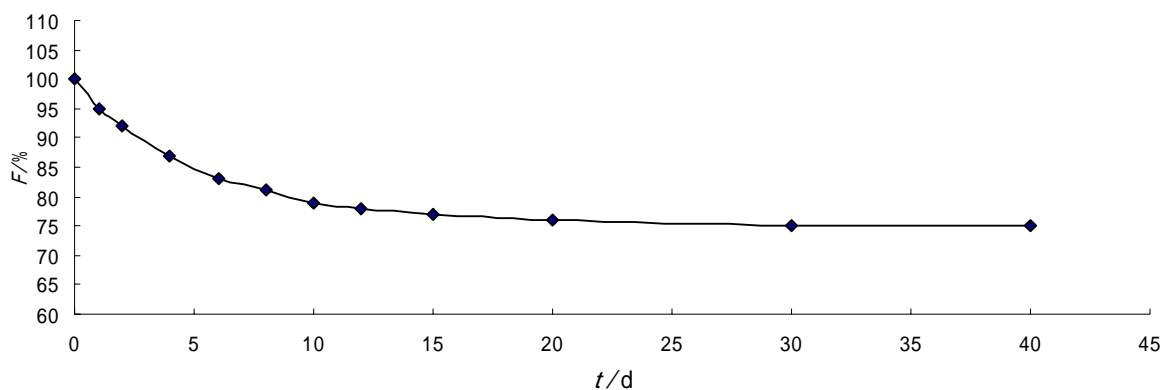


Fig. 1 Evolution of sedimentation volume ratio versus time

2.6.2 测定

将接近沉降平衡状态的混悬液旋转倒置 180° ，停留 5 s，使其再分散成均匀体系，记录倒转次数。倒转次数越少，再分散性越好。

2.7 处方及工艺优化

2.7.1 稀释剂的选择

选择大豆油和 PEG400 为稀释剂。称取一定量的助悬剂蜂蜡、HPMC-K15M 和独一味干粉膏，混合均匀，加入一定比例的大豆油和含水量为 10% 的 PEG400，搅拌均匀后静置 24 h，观察，结果见表 1。以 PEG400 为稀释剂时药物分散性较好，故选用 PEG400 为稀释剂。

Table 1 Screening test of different diluents

No.	Formulation	<i>m:m:m</i>	Appearance
1	soybean oil, beeswax, extractum	48:1:6	oil-water separated, clearly stratified
2	soybean oil, beeswax, extractum	48:2:6	more viscous, fluidness is difficult
3	soybean oil, beeswax, extractum	48:3:6	more viscous, semisolid
4	PEG400, HPMC-K15M, extractum	48:2:6	well dispersed, slight sedimentation
5	PEG400, HPMC-K15M, extractum	48:3:6	well dispersed, slight sedimentation
6	PEG400, HPMC-K15M, extractum	48:6:6	well dispersed, more viscous

2.7.2 助悬剂及用量的选择

选用 CMC-Na、HPMC-K4M、HPMC-K15M、PVP-K30、PVP-VA64 为助悬剂，以助悬剂用量，药物混悬液外观、沉降比和再分散性为指标评价其助悬效果。结果见表 2。以 HPMC-K15M、PVP-VA64 为助悬剂时，药物混悬液外观、沉降比符合要求；以 HPMC-K15M 为助悬剂时，再分散性优于 PVP-VA64，故选用 HPMC-K15M 为助悬剂。

Table 2 Screening test of different suspending agents

No.	Formulation	<i>m:m:m</i>	Appearance	<i>F</i> /%	<i>t</i> _{redispersibility}
1	PEG400, CMC-Na, extractum	48:1:6	uneven	—	—
2	PEG400, CMC-Na, extractum	48:2:6	uneven	—	—
3	PEG400, CMC-Na, extractum	48:4:6	uneven	—	—
4	PEG400, HPMC-K4M, extractum	48:1:6	uniform, well dispersed	0.86	2
5	PEG400, HPMC-K4M, extractum	48:2:6	Uniform, well dispersed	0.89	3
6	PEG400, HPMC-K4M, extractum	48:4:6	uniform, well dispersed	0.95	3
7	PEG400, HPMC-K15M, extractum	48:1:6	uniform, well dispersed	0.93	3
8	PEG400, HPMC-K15M, extractum	48:2:6	uniform, well dispersed	0.97	3
9	PEG400, HPMC-K15M, extractum	48:4:6	uniform, well dispersed	0.99	4
10	PEG400, PVP K30, extractum	48:1:6	poorly dispersed	—	—
11	PEG400, PVP K30, extractum	48:2:6	poorly dispersed	—	—
12	PEG400, PVP K30, extractum	48:4:6	couldn't dispersed	—	—
13	PEG400, PVP-VA64, extractum	48:1:6	uniform, well dispersed	0.97	6
14	PEG400, PVP-VA64, extractum	48:2:6	uniform, well dispersed	0.99	6
15	PEG400, PVP-VA64, extractum	48:4:6	uniform, well dispersed	0.99	7

2.7.3 封口乙醇体积分数的选择

充液胶囊封口后内容物与外部环境隔绝，可有效防止药物外漏，因此封口效果直接影响制剂的质量。选用乙醇溶液为封口剂，考察不同体积分数的乙醇对封口效果的影响。配制体积分数 10%、

30 %、50 %、70 %、95 %的乙醇溶液，取药物混悬液注入充液胶囊囊壳中，分别用上述体积分数的乙醇封口，放置并观察。结果用体积分数为70 %、95 %的乙醇封口的10粒胶囊中各有2粒泄露；用体积分数为10 %、30 %、50 %的乙醇封口无泄露现象。由于水分对囊壳有较大的影响，故选用50 %乙醇封口。

2.8 处方确定及验证

根据上述实验结果最后确定处方为PEG400、HPMC-K15M、独一味干粉膏的质量比为48:2:6。抑菌剂为0.15 %的尼泊金乙酯。

取独一味干粉膏12 g、HPMC-K15M 4 g、尼泊金乙酯0.168 g，混合均匀后置200 mL烧杯中，加入含水10 %的PEG400 96 g，磁力搅拌1 h。注入胶囊壳中，取体积分数50 %的乙醇溶液封口，既得独一味黄酮类有效部位充液胶囊。

2.9 溶出度考察

2.9.1 测定波长的选择

精密称取充液胶囊内容物0.5 g，分别置50 mL量瓶中，加体积分数50 %的乙醇适量超声溶解，放冷至室温，用体积分数50 %的乙醇定容，得供试溶液。精密量取供试溶液1.0 mL至25 mL量瓶中，用体积分数50 %的乙醇定容，得样品1。另精密量取供试溶液1.0 mL至25 mL量瓶中，依次加入体积分数50 %的乙醇至6 mL；质量分数5 %的亚硝酸钠溶液1.0 mL，摇匀，放置6 min；质量分数10 %的硝酸铝溶液1.0 mL，摇匀，放置6 min；质量分数为4 %的氢氧化钠溶液10.0 mL，摇匀，放置15 min；体积分数50 %的乙醇至刻度，得样品2。取样品1、2于波长300~600 nm处扫描，结果见图2、3。样品1在波长500 nm处几乎没有吸收，而显色后的样品2在波长500 nm处有最大吸收，故选择测定波长为500 nm。

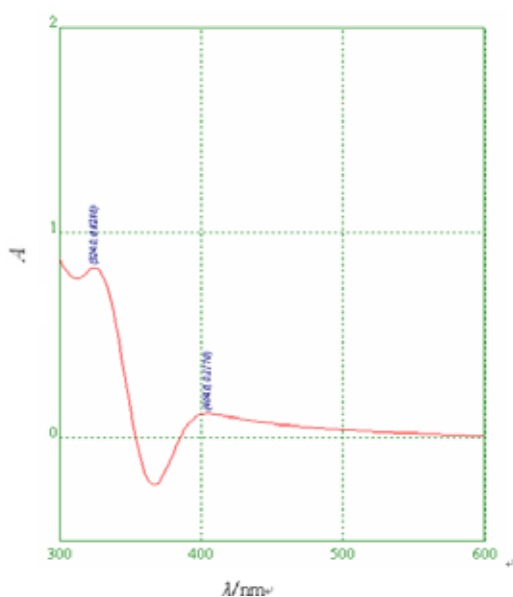


Fig.2 UV spectrum of sample 1

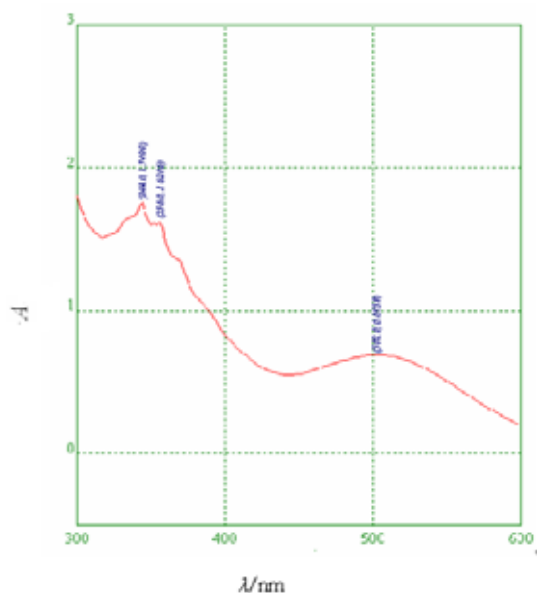


Fig.3 UV spectrum of sample 2

2.9.2 线性关系考察

精密称定芦丁对照品适量，配制约 $0.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照储备液。精密量取对照储备液0、1.0、2.0、

3.0、4.0、5.0 mL分别置25 mL量瓶中，分别加体积分数50%的乙醇至6 mL；质量分数5%的亚硝酸钠溶液1.0 mL，摇匀，放置6 min；质量分数10%的硝酸铝溶液1.0 mL，摇匀，放置6 min；质量分数4%的氢氧化钠溶液10.0 mL，摇匀，放置15 min；体积分数50%的乙醇至刻度。以第1份溶液为空白采用紫外分光光度法在波长500 nm处测定吸光度(A)。以质量浓度(ρ)为横坐标，以吸光度为纵坐标进行回归计算，标准曲线方程为 $A=12.625\rho-7.3\times 10^3$ ($r=0.9999$)。结果表明，芦丁质量浓度在 $16\sim 80\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 内与吸光度呈良好的线性关系。

2.9.3 回收率试验

精密称取9份充液胶囊内容物，各0.5 g，分别置50 mL量瓶中，加体积分数50%的乙醇适量，超声溶解，放冷至室温，用体积分数50%的乙醇定容。精密量取该溶液0.5 mL至25 mL量瓶中，并分别精密量取“2.9.2”条对照储备液1.0、1.5、2.0 mL各3份至上述量瓶中，测定，计算回收率。平均回收率为98.9%，RSD=1.3% ($n=9$)，表明回收率良好。

2.9.4 体外溶出度测定

按《中华人民共和国药典》溶出度测定法，以水900 mL为溶出介质，转速 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，温度 (37 ± 0.5) ，于10、20、30、45、60 min取样5 mL，同时补加等温度的空白溶出介质5 mL，经 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过，取续滤液，直接或用溶出介质适量稀释后在波长500 nm处测定吸光度，将吸光度值代入标准曲线方程求出溶液中总黄酮的质量浓度，计算溶出百分率。结果见图4。45 min内累积溶出度达到85%以上。

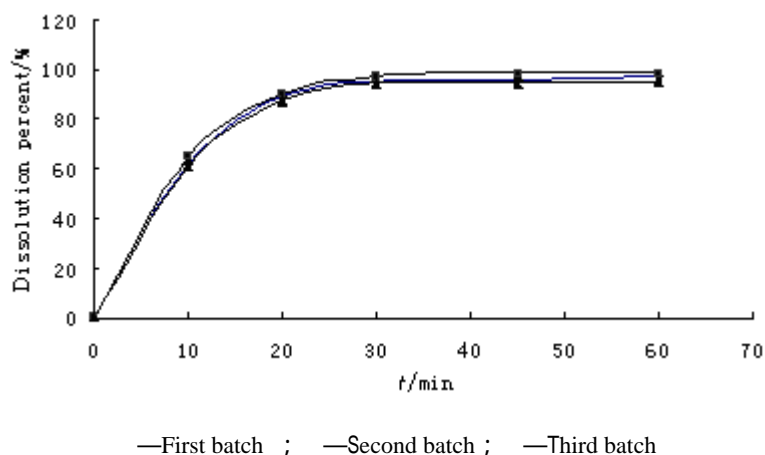


Fig. 4 *In vitro* dissolution curves of three batches of sample

3 讨论

a. 由于PEG的亲水性，当PEG作为稀释剂配制药液填充于胶囊壳内时，会吸收胶壳中的水分，使胶囊中的内容物质量增加，并可能出现囊壳变硬及药物成分迁移等问题。若PEG中含有适量水分，则可改善上述问题。作者考察了在相对湿度60%环境下囊壳水分平衡时，PEG400的含水量对囊壳外观及脆性的影响。结果表明，当PEG400含水10%时，对囊壳的外观和脆性无明显影响。

b. 独一味黄酮类有效部位为止血镇痛药物, 需要快速起效以减轻患者的痛苦。PEG400 为水溶性稀释剂, 充液胶囊内容物中药物呈高度分散状态, 有助于药物快速溶出。在溶出实验中, 前 20 min 溶出量达到 80 % 以上, 为药物的迅速起效提供了必要的保障。

4 结论

选用含水量 10 % 的 PEG400 为稀释剂, 最优处方为稀释剂、HPMC-K15M、独一味干粉膏的质量比为 48:2:6, 抑菌剂为质量分数为 0.15 % 的尼泊金乙酯。该处方设计合理, 溶出度符合要求, 可用于独一味充液胶囊的制备。

参考文献:

- [1] 马家骅, 杨明, 曾敏, 等. 充液胶囊的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(5): 602-605.
- [2] 冯光明, 许谦, 徐均焕. 生物学实验中的湿度控制: 改良的装置及工作原理[J]. 应用生态学报, 1999, 10(3): 357-361.
- [3] 宋扬, 常笛, 王东凯, 等. 黄豆苷元液体硬胶囊的处方筛选及体外溶出度考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(2): 96-100.
- [4] 邵凤, 李桂龙, 王春龙, 等. 正交设计优选银杏叶液体硬胶囊处方[J]. 中草药, 2007, 38(3): 383-385.

Formulation optimization of liquid hard capsules containing active fraction of flavonoids in herba lamiophlomis

ZHOU Guo-qin, WANG Shu-jun, QIU Ning, YANG Rui, LIAO Xu

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016 China)

Abstract: Objective To optimize the formulation of liquid hard capsules containing the active fraction of flavonoids in herba lamiophlomis. **Methods** A series of experiments were carried out for the choice of diluents, suspending agents. The dissolution rate of the active from the capsules was determined by ultraviolet spectrophotometry. **Results** The optimized formulation used PEG400 (containing 10 % water) as the solvent, and the herba lamiophlomis loaded liquid hard capsules were prepared with the weight ratio of PEG400, HPMC-K15M and drug 48:2:6. More than 85 % of the drug can be released from the capsule in 45 min. **Conclusion** The herba lamiophlomis liquid hard capsules fit the requirement of the Chinese pharmacopoeia.

Key words :pharmaceutics; liquid hard capsules; ultraviolet spectrophotometry; herba lamiophlomis; formulation

(责任编辑 高明)