

# 黄连素口腔速溶膜剂的探究

王兰霞 韦文栳

甘肃医学院 甘肃平凉 744000

**摘要:**目的: 采用溶剂浸提法提取黄连素, 系统研究口腔速溶膜剂的处方设计及最佳制备工艺, 对所优化的膜剂质量进行全面评价, 以确保其性能符合临床应用要求。方法: 采用溶剂浇铸法 (solvent casting method) 制备口腔速溶膜剂, 并通过单因素考察法 (single-factor investigation method) 对成膜材料、崩解剂和增塑剂进行筛选。以膜剂的外观、崩解时间以及机械性能为指标, 对优化后的处方进行初步质量评价。结果: 优化后的膜剂处方质量组成如下: 主药黄连素 (berberine) 含量为 1.63%, 成膜材料 PVA: CMC-Na=2: 1 为 49%, 增塑剂丙三醇 27.2%, 崩解剂羧甲基淀粉钠 21.7% 以及糖精钠 0.5%; 自制膜剂厚度约为 0.19mm, 能在 60s 内崩解, 可达到速释效果; 成膜性较好, 断裂伸长为 45%, 有良好的韧性和柔软度。结论: 制备的黄连素口腔速溶膜剂制法简便, 外观平整光滑崩解迅速, 值得进一步研究。

**关键词:** 黄连素; 提取工艺; 口腔膜剂; 溶剂浇铸法

## 引言

黄连素, 亦称小檗碱, 是一种从毛茛科植物黄连及其他多种药用植物中提取的活性生物碱, 其在抗炎、抗菌以及抗氧化等方面具有显著的药理活性, 且药源广泛, 价廉易得、毒副作用小、因其安全性高、使用便捷等优势, 黄连素已成为当前临床治疗细菌性痢疾和肠胃炎的常用药物。近年来, 我国心脑血管疾病的发病率、死亡率以及相关危险因素呈现显著上升趋势, 对国民健康构成了重大威胁, 并带来了严重的经济负担。因此, 国内外学者针对黄连素的药理作用开展了广泛研究, 揭示其对心血管系统、神经系统以及内分泌系统均具有显著的药理学效应, 有利于预防和降低血脂, 保护心血管、通过影响大脑内神经递质起到抗焦虑的作用、调节蛋白激酶保护心肌、抗血小板保护血管、调控一氧化氮和一氧化氮合酶改善血压、调节钙离子保护心肌等。研究表明, 该药物在心脑血管疾病、糖尿病等重大疾病的预防与治疗方面具有显著的应用潜力<sup>[1, 2]</sup>。

口腔速溶膜剂是一种新型固体制剂, 其具有快速释药、给药便捷、患者依从性高、生物利用度优良以及用药安全性强等显著优势<sup>[3]</sup>, 使得药物发挥最佳的治疗效果。将黄连素制备成口腔速溶膜剂后, 体积小, 释药迅速, 且可通过特定给药途径进一步提升患者的依从性, 同时提高生物利用度, 因此本论文对黄连素应用心血管疾病治疗展开系列研究<sup>[4]</sup>。

## 一、试验材料

### (一) 仪器

恒温水浴锅 (DF-101S, 巩义市予华仪器有限责任公司)、电子天平 (FA2004B, 上海越平科学仪器有限公司)、循环水式多用真空泵 (SHB-III A, 陕西太康生物有限科技公司)、鼓风干燥箱 (DHG-9140A, 山东博科科学仪器有限公司)、粉碎机 (浙江省瑞安市飞达药材器械厂)、恒温水浴锅 (DF-101S, 巩义市予华仪器有限责任公司)、电子天平 (FA2004B, 上海越平科学仪器有限公司)、超声仪 (SY-500 上海宁商超声仪器有限公司)、紫外可见分光光度计 (UV-5100 上海元析仪器有限公司)、标准检验筛 (绍兴市上虞张兴纱筛厂)、游标卡尺。

### (二) 试剂

黄连饮片 (安徽省金芙蓉中药饮片有限公司)、无水乙醇 (天津市登丰化学试剂厂)、醋酸、浓盐酸、丙酮 (洛阳昊华化学试剂有限公司)、黄连素 (黄连饮片提取物)、聚乙烯醇 (PVA, 天津市东丽区天大化学试剂厂)、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na, 成都市科龙化工试剂厂)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC, 天津市大茂化学试剂厂)、微晶纤维素 (MCC, 成都市科龙化工试剂厂)、可溶性淀粉 (天津市盛奥化学试剂有限公司)、丙三醇 (天津市百世化工有限公司)、山梨醇 (天津市福晨化学试剂厂)、聚乙二醇 400 (PEG400 天津市天力化学试剂有限公司)、糖精钠 (天津市大茂化学试剂厂)、氢氧化钠 (天津市百世化工有限公司)、磷酸二

氢钾(天津市盛奥化学试剂有限公司); 微晶纤维素为化学纯, 其他试剂均为分析纯。

## 二、试验方法

### (一) 黄连素的提取

#### 1. 提取方法

采用溶剂浸提法提取黄连饮片中的黄连素。依据相似相溶原理, 以极性较大的水或乙醇进行热提取。随后, 向提取液中加入1%的醋酸溶液并加热, 使其充分溶解。经抽滤去除不溶性杂质后, 将滤液冷却并加入浓盐酸, 此时黄连素结晶逐渐析出。

#### 2. 提取步骤

将黄连饮片粉碎后称取10g置于250ml圆底烧瓶中, 加入100ml无水乙醇, 放入磁石后于70℃水浴加热回流2h; 随后, 向反应体系中加入1%的醋酸溶液30 mL, 加热至完全溶解后, 趁热进行抽滤以去除固体杂质。向所得滤液中逐滴加入适量浓盐酸, 冷却至黄色针状结晶析出, 继续抽滤, 收集结晶, 并用丙酮进行洗涤, 得到黄色针状结晶, 烘干, 称量<sup>[5, 6]</sup>。

### (二) 黄连素的理化鉴定

#### 1. 丙酮加成反应

取适量2.1.2所制备的样品, 加入5ml蒸馏水, 缓慢加热至完全溶解, 向溶液中加入5滴氢氧化钠试液, 冷却后过滤, 在滤液中加入数滴丙酮, 观察溶液的颜色变化。

#### 2. 浓硝酸试验

向2.1.2得到的样品的水溶液中滴加浓硝酸数滴, 观察溶液的颜色变化。

### (三) 黄连素口腔速溶膜剂的制备

#### 1. 制备工艺

本研究采用溶剂浇铸法(solvent casting method)制备黄连素口腔速溶膜剂。精确称量成膜材料CMC-Na加入蒸馏水充分溶胀, 备用。称取成膜材料PVA于烧杯中, 加入蒸馏水, 80℃下水浴加热溶解, 充分溶胀, 与上述胶浆混合均匀, 过40目筛, 制得无色透明的胶液, 备用。按照处方量准确称取增塑剂(山梨醇、甘油和PEG-400)、崩解剂(CMS-Na、MCC和可溶性淀粉), 矫味剂糖精钠, 黄连素混合均匀, 超声去除气泡, 均匀涂抹于洁净的玻璃板上, 置于实验台自然晾干, 完全干燥后揭膜, 切割为2cm×1cm的膜片<sup>[7, 8]</sup>。

#### 2. 膜剂组分的筛选与优化

##### (1) 单一膜材的筛选

常用的成膜材料可分为天然高分子材料与合成高分子材料两大类。天然高分子材料包括明胶、淀粉、糊精

等, 此类材料大多具有可降解性或可溶解性, 但其成膜性能相对较弱, 通常需与其他成膜材料联合使用以改善性能。合成高分子材料如聚乙烯醇(PVA), 在成膜性能、柔韧性和水溶性等方面均最好。本试验选用了单一膜材PVA、HPMC、CMC-Na进行成膜性、光滑性、柔韧性、均匀性评价, 以综合性评分高者为最优膜材<sup>[9]</sup>。

##### (2) 复合膜材的筛选

对单一膜材中的PVA、HPMC、CMC-Na进行综合外观评价, 分析其优缺点进行最优筛选, 得到性能最优单一膜材并使其组合成为复合膜材, 将其进行质量比的筛选, 在胶浆中浓度的筛选, 选出最优膜材。

##### (3) 增塑剂的筛选

口腔速溶膜剂中, 适宜的增塑剂可提高膜的韧性, 优化高分子聚合物的成膜特性, 并增强膜剂的抗折性能。本试验选用三种增塑剂, 即甘油、山梨醇和PEG-400, 并进行评分筛选出最优的增塑剂。

##### (4) 崩解剂种类和用量的筛选

为达到迅速释药的剂型要求, 需加入一定量的崩解剂, 本试验分别精密称取(CMS-Na、MCC、可溶性淀粉)1.5g, 2g, 2.5g加至80ml膜浆中, 以优选处方制备膜剂, 通过比较膜的崩解时间、机械性能、厚度、外观进行筛选<sup>[10]</sup>。

## 三、结果与分析

### (一) 试验结果

#### 1. 黄连素的鉴别现象

##### (1) 丙酮加成反应

上述2.2.1中样品溶液溶解后, 加入5滴氢氧化钠试液, 溶液先呈现橙色; 随后加入数滴丙酮, 溶液转变为黄色浑浊液或产生黄色沉淀, 由此鉴别为黄连素。

##### (2) 浓硝酸试验

上述2.2.2中样品溶液中加入浓硝酸后产生黄绿色的浑浊液或沉淀, 由此鉴别为黄连素。

#### 2. 膜剂组分的筛选结果

##### (1) 单一膜材的筛选

表1 单一膜材的筛选

成膜材料	成膜性	光滑性	柔韧性	均匀性	综合评分
PVA	3.9	4.5	4.6	4.5	17.5
HPMC	3.5	2.6	2	3.5	11.6
CMC-Na	4.0	2.9	3	3	12.9

说明: 每个评价标准均为满分5分, 分为5档, 每档1分, 性能越好分数越高

结果: 综合评分PVA>CMC-Na>HPMC

(2) 复合膜材的筛选

单一膜材中PVA溶液澄清透明，水溶液的粘度大，制成的膜均匀，美观，综合评分最高，但是难以揭到一张完整的膜；HPMC成膜塑性较差，不耐折，与其他二者比较，初步将其淘汰；CMC-Na成膜易出现不溶性团状颗粒和气泡，膜剂的厚度难以控制，且尚不美观。为筛选出性能优良的成膜材料，故将单一膜材PVA，CMC-Na组合成复合膜材，并将其进行质量比的筛选，在胶浆中浓度的筛选，选出最优的成膜材料。

(3) 增塑剂的筛选

表2 增塑剂的筛选

增塑剂	成膜性	光滑性	柔韧性	均匀性	综合评分
甘油	4.5	4.5	4.5	4	17.5
山梨醇	4.3	4	4.3	4	16.6
PEG-400	4.1	4.1	4.3	4	16.5

说明：每个评价标准均为满分5分，分为5档，每档1分，性能越好分数越高

结果：选用甘油为增塑剂。

(4) 正交试验

在进行单一膜材和复合膜材的筛选后，初步确定为PVA，CMC-Na为复合膜材，经过预试验和查阅文献可知，影响膜剂的3个主要因素有：PVA：CMC-Na的质量比（因素A），PVA：CMC-Na在胶浆中的浓度（因素B），甘油在胶浆中的浓度（因素C），见表3。为进一步筛选口腔膜剂的最优处方，进行L<sub>9</sub>(3)<sup>3</sup>正交试验设计表，结果见表4<sup>[11]</sup>。

表3 试验因素与水平

水平	A	B (%)	C (%)
1	1: 1	4.5	2.5
2	1: 2	5	3
3	2: 1	5.5	4

表4 正交试验

处方	处方组成	成膜性	光滑性	柔韧性	均匀性	综合评分
1	A <sub>1</sub> B <sub>1</sub> C <sub>1</sub>	3.5	3.3	3.2	3	13
2	A <sub>1</sub> B <sub>2</sub> C <sub>2</sub>	3.5	3.4	3.4	3.2	13.5
3	A <sub>1</sub> B <sub>3</sub> C <sub>3</sub>	3.3	3.5	3	3.4	13.2
4	A <sub>2</sub> B <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	2.9	3.2	3.4	3	12.5
5	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C <sub>3</sub>	2.8	3.4	3	3.4	12.6
6	A <sub>2</sub> B <sub>3</sub> C <sub>1</sub>	2.9	3.5	3.2	3.3	12.9
7	A <sub>3</sub> B <sub>1</sub> C <sub>3</sub>	3.8	3.1	3	3	12.9
8	A <sub>3</sub> B <sub>2</sub> C <sub>1</sub>	3.9	3.7	3.5	3.2	14.3
9	A <sub>3</sub> B <sub>3</sub> C <sub>2</sub>	4	4	3.9	3, 8	15.8

说明：每个评价标准均为满分5分，分为5档，每档

1分，性能越好分数越

结果：确定最优处方为PVA与CMC-Na的质量比为2: 1，甘油在膜浆中的浓度为3%，复合成膜材料在膜浆中的浓度为5.5%。

(5) 崩解剂的筛选

在加入崩解剂后，膜剂崩解时间均缩短，但达到一定用量后崩解时间开始上升。与MCC、可溶性淀粉相比，CMS-Na的崩解效率更优，当CMS-Na用量为2.5%时崩解效果最好，膜剂可在(59 ± 1) s全部崩解，最终确定使用2.5% CMS-Na为最优崩解剂。

3. 质量评价

(1) 外观性状评价

所得成品膜剂表面光滑，色泽均一，无明显气泡，触之柔软，厚度一致，易脱模，易切割。

(2) 崩解时间的测定

所得2.0cm × 1.0cm大小的黄连素口腔速溶膜剂放入PH为6.8，温度为37摄氏度的100ml恒温磷酸盐缓冲溶液中，放于磁力搅拌器上保持70r/min的转速，记录膜剂完全崩解所需的时间，重复实验3次，并计算其平均值。所得崩解时间为(59 ± 1) s (n=10)，该膜剂在一分钟内崩解，较为迅速。

(3) 片重差异

精确称量所得膜剂20片（尺寸为2.0 cm × 1.0 cm），其总重量为0.7462 g，计算得到平均重量为0.0373 g。随后分别精确称量每片膜剂的重量，并与平均重量进行比较。根据规定，每片膜剂的重量差异不得超过平均重量的 ± 10%。经检测，本品符合《中国药典》（2020年版）中膜剂项下关于重量差异检查的相关要求<sup>[12]</sup>。

表5 片重差异

编号	重量 (g)	重量差异度 (%)	编号	重量 (g)	重量差异度 (%)
1	0.0404	7.4	11	0.0368	-1.3
2	0.0371	-0.5	12	0.0403	8.0
3	0.0382	2.4	13	0.0365	-2.1
4	0.0355	-4.8	14	0.0400	7.2
5	0.0359	-3.8	15	0.0380	1.9
6	0.0371	-0.5	16	0.0400	7.2
7	0.0370	-0.8	17	0.0372	-0.3
8	0.0369	-1.1	18	0.0381	2.1
9	0.0366	-1.9	19	0.0359	-3.8
10	0.0375	-0.5	20	0.0365	-2.1

(4) 厚度测定

所得2.0cm × 1.0cm膜剂，在两边和中心用游标卡尺

分别测其厚度，并计算平均值。结果表明膜的平均厚度为(0.190±0.002)mm，膜厚度的均匀性比较好。

表6 厚度测定

组别	每片厚度 (mm)			平均厚度 (mm)
1	0.20	0.20	0.18	0.193
2	0.18	0.19	0.20	0.190
3	0.19	0.19	0.20	0.193
4	0.18	0.20	0.19	0.190
5	0.19	0.19	0.19	0.190

(5) 机械能测定

所得2 cm×1 cm大小的成品膜剂，使用夹具将膜剂两端夹住，匀速拉伸直至膜剂断裂，测量膜剂断裂时膜片的长度，计算膜剂的断裂伸长率。经计算膜剂的平均断裂伸长率为45% (n=5)，提示机械性能良好。

表7 机械能测定

组别	每片断裂伸长率 (%)	平均断裂伸长率 (%)
1	40	45
2	50	
3	35	
4	45	
5	55	

(6) 含量测定

所得2 cm×1 cm大小的成品膜剂，共5片，分别精密称定重量，置100 ml量瓶中用纯水超声溶解并定容，取1ml于10ml的量瓶中，以纯化水为空白对照，在263nm处通过紫外法测定吸光度，计算含量。结果表明，每片2 cm×1 cm的成品膜剂含黄连素平均含量为75.65mg/g (n=5)，RSD为6.4% (n=5)，表明含量均匀度良好<sup>[13]</sup>。

表8 含量测定

组别	重量 (g)	吸光度A	含量 (mg/g)	平均含量 (mg/g)	RSD (%)
1	0.0408	0.361	82.92	75.65	6.4
2	0.0375	0.329	75.22		
3	0.0399	0.344	77.30		
4	0.0352	0.313	72.15		
5	0.0347	0.308	70.65		

(二) 试验分析

通过外观评价指标筛选出单一膜材，进而组合成为优选复合膜材，影响膜剂外观的主要因素是PVA与CMC-Na的质量比(因素A)，当PVA与CMC-Na的质量比为2:1时，膜剂综合评价最高。甘油在膜浆中的浓

度(因素C)对膜剂的外观影响最小，仅对膜剂的柔软性影响较大，最优浓度为3%甘油。此外，复合成膜材料在膜浆中的浓度(因素B)影响膜剂的成膜性和均匀性，随着甘油浓度的增加，膜浆的黏度相应增大，导致铺展后的膜剂难以干燥，且干燥后易出现气泡，膜剂的光滑性亦随之降低；反之，甘油浓度过低时，膜浆中水分含量相对增加，干燥时间延长，且膜剂的机械性能可能受到影响。因此适宜的浓度使成膜性、光滑性、均匀性达到最优，所以经外观评价后复合成膜材料在膜浆中的最优浓度为5.5%。

结论

口腔速溶膜剂的处方组成主要包括药物、成膜材料、增塑剂、崩解剂、缓冲剂以及矫味剂等成分。由于口腔速溶膜载药量有限，所以膜材的选择及其浓度非常重要。所以本试验首先采用单因素试验，对单一膜材PVA、CMC-Na、HPMC进行筛选，正交试验对浓度，质量比进行筛选，最后确定选用49%PVA、CMC-Na为复合成膜材料，其他组分增塑剂丙三醇27.2%，崩解剂CMS-Na21.7%以及矫味剂糖精钠0.5%，通过溶剂浇铸法筛选了最优处方工艺制备，对成品膜剂进行了外观、含量均匀度、机械性能、崩解时间等相关质量评价。所得黄连素口腔速溶膜剂是依从性好，制备工艺简便的速释剂型，能在60s内迅速溶化在口腔中，它的优点是起效快、服用方便，适用于口服用药困难和吞咽困难的患者，特别是儿童和老年患者。本次探究为相关产品的研发打下了良好的基础，有待进一步对上述速溶膜开展药动学和药效学的进一步探究。

参考文献

- [1]胡诚毅, 莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, (20): 213-219.
- [2]陈惠卿. 黄连素的心血管作用药理及其临床应用[J]. 佛山科学技术学院学报(自然科学版), 2008, (02): 75-77.
- [3]江卓芬, 江昌照, 叶金翠, 杨根生. 口腔膜剂的研究进展及市售药物概述[J]. 中国新药杂志, 2020, (06): 634-641.
- [4]任连杰, 刘涓, 马骏威, 闫佳辰, 尹莉芳. 国内外口腔膜剂申报上市进展及其药学评价探讨[J]. 药品评价, 2017, (18): 23-27.
- [5]卢俊. 基于溶剂浸提法的黄连素提取效果分析[J].

鄂州大学学报, 2020, 27 (06): 110-112.

[6] 赵洋, 姜健, 郭楚微, 周迎春. 溶剂浸提法从黄连中提取黄连素 [J]. 江西化工, 2019, (03): 68-69.

[7] 王镜, 王宇, 朱君君, 刘肖, 袁海龙. 盐酸纳洛酮口腔速溶膜的制备及其体外释放研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20 (07): 808-811.

[8] 沈淑媛, 吴赞, 王成港, 王杏林. 口腔速溶膜剂的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, (03): 287-291.

[9] 刘宪勇, 刘世军, 孙克明, 张敏, 毕文超, 王岩. 口腔膜剂的研究与应用进展 [J]. 中国药房, 2015, 26 (10): 1420-1423.

[10] 尚悦, 赵炯, 李昊天, 周建平, 丁杨. 甲氧氯普胺口腔速溶膜剂的制备与体外评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, (11): 1296-1303.

[11] 彭振颖, 卢欢倩, 洪辅安, 黄丽乔, 李剑冰, 宋丽军. 三七白芨口腔膜剂的制备与质量控制 [J]. 中南药学, 2019, 17 (04): 546-551.

[12] 赵祥, 李虹霖, 楼一层, 苏峰平, 李森, 吴帆. 香菇多糖口腔膜剂的制备工艺 [J]. 中成药, 2010, (10): 1806-1808.

[13] 杜卓, 刘芳, 谭淑仪, 邝婉容, 李钟, 朱春霞, 韩彬, 文凤妮. 紫外分光光度法测定丁香油膜剂丁香酚含量的方法学研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28 (02): 315-316.

[14] 何智斌. 口腔速溶膜剂的研究进展 [J]. 中国民康医学, 2018, (17): 86-87

[15] 杨慧, 何东升, 李亚楠, 涂家生. 口腔膜剂制备工艺的研究进展 [J]. 药学研究, 2018, (07): 413-415.