

# 维生素 B<sub>2</sub> 缓释片的制备工艺研究及体外释放度考察



刘银媛<sup>1,2</sup>, 董晓芬<sup>1,2</sup>, 黄燕巧<sup>1,2</sup>, 王红霞<sup>1,2</sup>, 吴迪<sup>1,2</sup>

1. 晨光生物科技集团邯郸有限公司 (河北邯郸 056100)
2. 河北省营养健康食品技术创新中心 (河北邯郸 056100)

**【摘要】**目的 制备维生素 B<sub>2</sub> 缓释片, 并对其体外释放度进行考察。方法 采用单因素试验考察羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 规格、HPMC 用量、填充剂比例、片剂形状、片剂重量与片剂硬度对药物释放行为的影响; 在此基础上, 进一步利用正交试验对 HPMC 用量、填充剂比例及片剂硬度 3 个关键因素进行系统优化。结果 确定最优处方工艺为: 选用 HPMC K4M, 用量为 12%; 填充剂中微晶纤维素与乳糖比例为 1:1; 片剂设计为椭圆形, 片剂重量为 500 mg, 硬度控制在 190~240 N。该条件下所制维生素 B<sub>2</sub> 缓释片体外释放曲线符合缓释特征, 药物在 12 h 内平稳释放。结论 通过优化获得的维生素 B<sub>2</sub> 缓释片具有理想的体外缓释性能, 且工艺重现性好、质量稳定, 为进一步开发缓释制剂及相关新技术提供了试验依据与参考。

**【关键词】**维生素 B<sub>2</sub>; 缓释片; 羟丙基甲基纤维素; 微晶纤维素; 乳糖; 制备工艺; 体外释放度

**【中图分类号】** R943

**【文献标识码】** A

## Study on the preparation process and *in vitro* release of vitamin B<sub>2</sub> sustained-release tablets

LIU Yinyuan<sup>1,2</sup>, DONG Xiaofen<sup>1,2</sup>, HUANG Yanqiao<sup>1,2</sup>, WANG Hongxia<sup>1,2</sup>, WU Di<sup>1,2</sup>

1. Chengguang Biotechnology Group Handan Co. Ltd., Handan 056100, Hebei Province, China

2. Hebei Province Nutrition and Health Food Technology Innovation Center, Handan 056100, Hebei Province, China

Corresponding author: DONG Xiaofen, Email: dongxiaofen@ccgb.cn

**【Abstract】**Objective To prepare vitamin B<sub>2</sub> sustained-release tablets and investigate their *in vitro* release rate. Methods The single-factor experiments were conducted to investigate the effects of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) specifications, HPMC amount, filler ratio, tablet shape, tablet weight, and tablet hardness on drug release behavior. Subsequently, an orthogonal experimental design was applied to systematically optimize the three key factors: HPMC amount, filler proportion, and tablet hardness. Results The optimal prescription process was determined as follows: HPMC K4M with a content of 12% was used; the ratio of microcrystalline cellulose to lactose in the filler was 1:1; the tablet design was elliptical, with a weight of 500 mg and a hardness controlled between 190-240 N. Under these conditions, the *in vitro* release curve of vitamin B<sub>2</sub> sustained-release tablets demonstrated a sustained-release profile, and the drug was released smoothly within 12 hours. Conclusion The vitamin B<sub>2</sub> sustained-release tablets obtained through optimization have ideal *in vitro* sustained-release performance, good process reproducibility, and stable quality, providing experimental basis and

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202510066

基金项目: 河北省创新能力提升计划项目 (24462703D); 邯郸市科学技术研究与发展计划项目 (23322908155)

通信作者: 董晓芬, 硕士, 工程师, Email: dongxiaofen@ccgb.cn

reference for further development of sustained-release formulations and related new technologies.

**【Keywords】** Vitamin B<sub>2</sub>; Sustained-release tablets; Hydroxypropyl methylcellulose; Microcrystalline cellulose; Lactose; Preparation process; *In vitro* release rate

维生素 B<sub>2</sub> (vitamin B<sub>2</sub>, VB<sub>2</sub>), 又叫核黄素, 是人体不可或缺的水溶性维生素, 其在人体皮肤稳态维持及能量代谢过程中起着关键作用<sup>[1]</sup>。VB<sub>2</sub> 缺乏可引发眼部、口腔、皮肤等部位的炎症反应, 表现为结膜炎、口腔溃疡、皮炎等<sup>[2]</sup>。由于 VB<sub>2</sub> 在人体内无法储存, 因此必须每日补充, 常用方式包括膳食摄入、口服片剂和注射剂。其中, 单纯依赖食物补充需大量摄入富含 VB<sub>2</sub> 的食物, 依从性较低; 注射剂虽吸收迅速, 但频繁注射会给患者带来痛苦与不便<sup>[3]</sup>。目前市售 VB<sub>2</sub> 口服片多为速释制剂, 且 VB<sub>2</sub> 的血浆半衰期较短 (约 2 h), 为维持有效血药浓度, 患者需每日多次服药<sup>[4]</sup>。

缓释片是一类能在特定释放介质中以非恒速方式缓慢释放药物的片剂, 具有维持体内血药浓度稳定、优化血药浓度谷峰比、减少给药频次、提升患者用药依从性等优势<sup>[5-7]</sup>。因此, 研发 VB<sub>2</sub> 缓释剂型以延长其在体内的滞留时间、提高生物利用度并减少服药次数具有重要的实际应用价值。基于现有市场需求, 开发一种 12 h 内持续释放的 VB<sub>2</sub> 缓释片具有明确的研究和应用意义。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司); AUW200D 电子天平 (日本岛津公司); XYP-9B 旋转式压片机 (济南飞驰机械设备有限公司); FADT-800RC 自动溶出仪 (上海富科思分析仪器有限公司); YD-II 片剂硬度测定仪 (山东欧莱博仪器有限公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

VB<sub>2</sub> 对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 100369-201905, 纯度 98.2%); VB<sub>2</sub> 原料药 (河南坚久实业有限公司, 批号: 250108, 纯度 99.0%); 羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC, 规格: K4M、K10M、K100M, 批号: 250115、250122、250106)、微晶纤维素 (批号: 241125)、乳糖 (批号: 241026) 均购自安徽山河药用辅料股份有限公司; 硬脂酸镁 (河南坚久实业有限公司, 批号: 240814); 甲醇为色谱纯,

其余试剂均为分析纯, 水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 VB<sub>2</sub> 缓释片的制备

按处方量称取各原辅料, 将 HPMC、微晶纤维素、乳糖、麦芽糊精混合均匀, 以水为润湿剂制备软材, 采用 18 目筛制粒。湿颗粒于 60 °C 干燥, 过 14 目筛网整粒。将干燥颗粒与 VB<sub>2</sub> 混合均匀, 压片前加入硬脂酸镁, 混匀后压片。

### 2.2 VB<sub>2</sub> 含量检测

参考《GB 5009.85-2016 食品安全国家标准 食品中维生素 B<sub>2</sub> 的测定》第一法<sup>[8]</sup>。HPLC 色谱条件如下: 采用安捷伦 ZORBAX SB-C<sub>18</sub> 柱 (150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.05 mol/L 乙酸钠溶液-甲醇 (65:35); 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 30 °C; 检测波长: 激发波长 462 nm, 发射波长 522 nm; 进样体积: 20 μL。

### 2.3 VB<sub>2</sub> 体外累积释放度检测

按照《中国药典 (2020 年版)》二部附录 XC 第二法浆法<sup>[9]</sup>, 释放/溶出介质为 500 mL 水, 转速为 100 r/min, 温度控制在 (37 ± 0.5) °C。在规定时间内各取 2 mL 样品 (并及时补充等温等体积的释放/溶出介质), 经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液作为供试品溶液。按“2.2”项下色谱条件进行测定, 并计算累积释放度。

### 2.4 片剂处方的筛选

#### 2.4.1 缓释骨架材料的选择

通过对多种缓释骨架材料 (如 HPMC、壳聚糖、乙基纤维素等) 进行初步筛选, 并结合相关文献<sup>[10-11]</sup> 与各类材料特性分析, 最终确定采用 HPMC 作为本缓释制剂的骨架材料。HPMC 是一种常用的亲水性凝胶骨架材料, 遇水后可迅速吸水膨胀, 形成凝胶屏障。药物通过该凝胶层的扩散或随骨架缓慢溶蚀而释放<sup>[12]</sup>。不同规格的 HPMC 形成凝胶屏障的时间各异, 从而使制剂能够在特定时间内按一定比例释放有效成分, 达到缓释目的<sup>[13]</sup>。

#### 2.4.2 HPMC 不同规格对 VB<sub>2</sub> 释放的影响

本试验比较了 HPMC K4M、HPMC K10M 和 HPMC K100M 作为骨架材料对 VB<sub>2</sub> 释放行为的影响。

不同规格的 HPMC 代表不同的黏度等级。固定处方为：VB<sub>2</sub> 20 mg、骨架材料 60 mg、麦芽糊精 30 mg，填充剂微晶纤维素与乳糖按 1:1 比例混合，硬脂酸镁 5 mg，片重约 500 mg。按“2.1”项下工艺分别制备各组缓释片，每组随机取 8 片按“2.3”项下方法于 0~12 h 内取样检测体外累积释放度。图 1 结果显示，采用 HPMC K4M 时，VB<sub>2</sub> 在 12 h 内释放速率适宜，且于 11~12 h 内趋于完全释放；而使用 HPMC K10M 和 HPMC K100M 时，VB<sub>2</sub> 在 12 h 内均未能完全释放。这表明 HPMC 的黏度与 VB<sub>2</sub> 的释放速率呈负相关，即黏度越高，所形成的凝胶层越致密，对 VB<sub>2</sub> 释放的阻滞作用越显著，从而导致释放减缓<sup>[14]</sup>。故选择 HPMC K4M 作为缓释骨架材料进行后续试验。

### 2.4.3 HPMC 用量对 VB<sub>2</sub> 释放的影响

本试验考察 HPMC K4M 不同用量（分别占片重的 8%、12%、16%、20%、24%）对 VB<sub>2</sub> 释放行为的影响。固定处方为：VB<sub>2</sub> 20 mg、麦芽糊精 30 mg，填充剂微晶纤维素与乳糖按 1:1 比例混合，硬脂酸镁 5 mg，片重约 500 mg。按“2.1”项下工艺分别制备各组缓释片，每组随机取 8 片按“2.3”项下方法于 0~12 h 内取样检测体外累积释放度。图 2 结果显示，随着 HPMC K4M 用量的增加，VB<sub>2</sub> 的释放速率逐渐减慢。

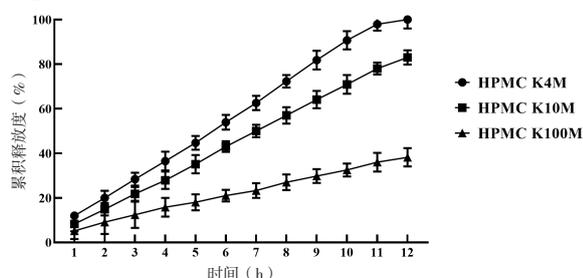


图1 不同规格HPMC对VB<sub>2</sub>缓释片累积释放度的影响 (n=8)

Figure 1. Effects of HPMC with different specifications on cumulative release of VB<sub>2</sub> sustained-release tablets (n=8)

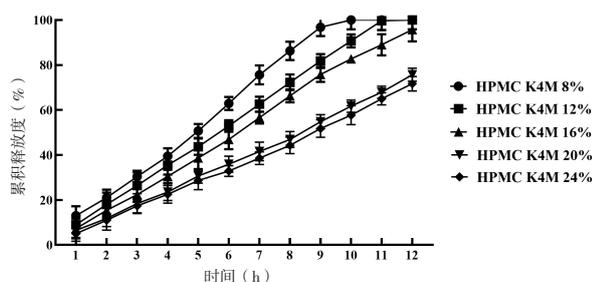


图2 HPMC不同用量对VB<sub>2</sub>缓释片累积释放度的影响 (n=8)

Figure 2. Effects of HPMC different amounts on cumulative release of VB<sub>2</sub> sustained-release tablets (n=8)

其原因可能在于：HPMC 用量增加，单位面积内的亲水性骨架材料增多，促进片剂快速水化并形成致密凝胶层，阻碍药物释放<sup>[15]</sup>；同时，凝胶层厚度增加且强度增大，减缓了 VB<sub>2</sub> 通过凝胶层的扩散及骨架溶蚀过程<sup>[16]</sup>。反之，HPMC 用量过低时，难以形成完整连续的凝胶屏障，导致药物释放过快，缓释效果不佳。综合来看，HPMC K4M 用量 VB<sub>2</sub> 缓释片的累积释放度影响较大。故选择 HPMC K4M 12% 的用量进行后续试验，并以此作为正交试验设计的中心水平。

### 2.4.4 填充剂比例对 VB<sub>2</sub> 释放的影响

微晶纤维素作为水不溶性填充剂，可通过吸水膨胀堵塞凝胶层孔隙，从而延缓药物释放；但同时也能促进片剂崩解，加速有效成分溶出<sup>[17]</sup>。乳糖为水溶性填充剂，其在水中溶解后能增大凝胶层孔隙率，减少扩散阻力，进而促进药物释放<sup>[18]</sup>。

本试验以 HPMC K4M（用量 12%）为缓释骨架，考察不同填充剂比例（微晶纤维素：乳糖分别为 3:0、2:1、1:1、1:2、0:3）对 VB<sub>2</sub> 释放的影响。处方固定为：VB<sub>2</sub> 20 mg，麦芽糊精 30 mg，硬脂酸镁 5 mg，片重约 500 mg。按“2.1”项下工艺分别制备各组缓释片，每组随机取 8 片按“2.3”项下方法于 0~12 h 内取样检测体外累积释放度。图 3 结果显示，当微晶纤维素占比高时，VB<sub>2</sub> 释放较快，7 h 内基本完全释放。

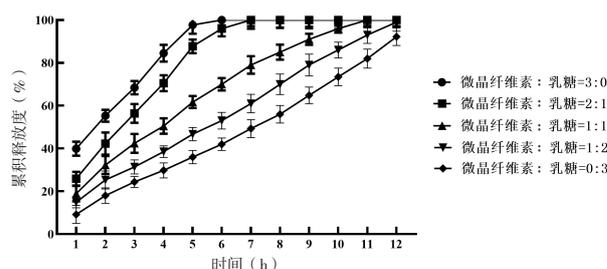


图3 填充剂不同比例对VB<sub>2</sub>缓释片累积释放度的影响 (n=8)

Figure 3. Effect of different proportions of fillers on cumulative release of VB<sub>2</sub> sustained-release tablets (n=8)

其原因可能在于：在该比例范围内，微晶纤维素促进崩解的作用占主导，从而加速药物释放。当乳糖占比较高时，VB<sub>2</sub> 释放较慢，12 h 内未能完全释放，这可能由于片剂表面 HPMC K4M 形成的凝胶层较为致密，阻碍了乳糖与水的接触，减缓了药物释放。填充剂比例对 VB<sub>2</sub> 释放行为影响显著，故选择微晶纤维素与乳糖比例为 1:1 进行后续试验，并以此作为正交试验设计的中心水平。

## 2.5 片剂工艺的筛选

### 2.5.1 压片工艺的选择

VB<sub>2</sub>粉末流动性及可压性较差,若直接采用干法压片易出现片重差异大、裂片、松片等问题,难以保证制剂质量的均一性。湿法压片工艺可显著改善物料的流动性与可压性,从而确保压片过程中片重稳定、硬度一致,为缓释效果的重现性提供保障。

从缓释剂型的特性需求考虑,湿法压片制备的颗粒结构致密且易于控制,可通过调节黏合剂用量、制粒压力等参数精确调控片剂内部结构。该结构有助于延缓VB<sub>2</sub>在溶出介质中的扩散速率,实现平稳、持久的体外药物释放。同时,湿法压片工艺成熟、设备普及度高,操作可控性强,适合工业化批量生产,具备良好的工艺放大前景。

### 2.5.2 片剂形状对VB<sub>2</sub>释放的影响

对于水溶性药物而言,片剂的表面积是影响释放速率的关键因素之一,通常表面积越大,释药速度越快<sup>[19]</sup>。本试验选取圆形(直径12 mm)、椭圆形(13.5 mm×7 mm)和键形(12.6 mm×9.4 mm)3种常见片剂形状进行考察,以HPMC K4M为骨架材料(用量12%),固定处方为:VB<sub>2</sub> 20 mg、麦芽糊精30 mg、微晶纤维素与乳糖(1:1)作为填充剂、硬脂酸镁5 mg,总片重约500 mg。按“2.1”项下工艺分别制备各组缓释片,每组随机取8片按“2.3”项下方法于0~12 h内取样检测体外累积释放度。图4结果显示,3种片剂形状对VB<sub>2</sub>的体外释放曲线影响不显著,均表现出较为理想的缓释效果。

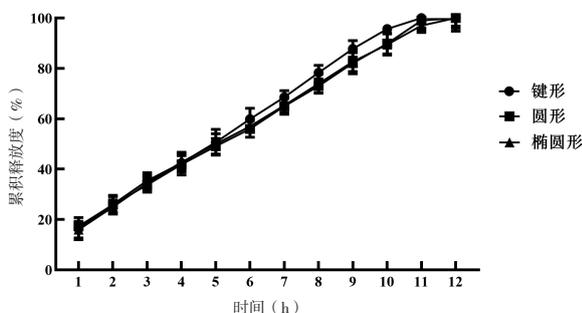


图4 不同片剂形状对VB<sub>2</sub>缓释片累积释放度的影响 (n=8)

Figure 4. Effect of different table shapes on cumulative release of VB<sub>2</sub> sustained-release tablets (n=8)

### 2.5.3 片剂重量对VB<sub>2</sub>释放的影响

片重是影响药物释放行为的潜在因素之一。本试验选取400、500、600 mg 3种片重进行考察,固定处方为:HPMC K4M(12%)为缓释骨架材料,VB<sub>2</sub> 20 mg,麦芽糊精30 mg,微晶纤维素与乳糖(1:1)作为填充剂,硬脂酸镁5 mg。按“2.1”项下工艺分别制备各组缓释片,每组随机取8片按“2.3”项下方法于0~12 h内取样检测体外累积释放度。图5结果显示,片重为400 mg时VB<sub>2</sub>释放过快,7 h内已完全释放;而片重为500 mg与600 mg时,VB<sub>2</sub>均在10~11 h内达到完全释放。考虑到制剂工艺的可行性及经济性,后续研究选择500 mg作为片剂重量。

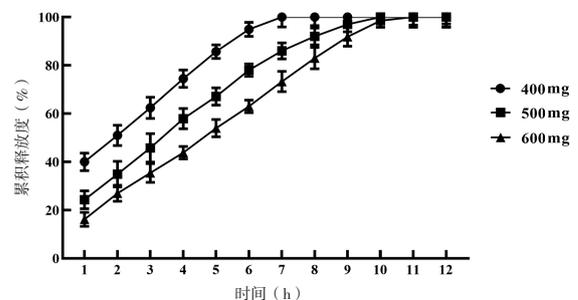


图5 不同片剂重量对VB<sub>2</sub>缓释片累积释放度的影响 (n=8)

Figure 5. Effect of different table weights on cumulative release of VB<sub>2</sub> sustained-release tablets (n=8)

### 2.5.4 片剂硬度对VB<sub>2</sub>释放的影响

通常情况下,片剂硬度越低,崩解时间越短,VB<sub>2</sub>溶出速度越快;相反,硬度较高则崩解延缓,VB<sub>2</sub>溶出时间延长<sup>[20]</sup>。但硬度过高不仅对释放的调控作用趋于平缓,还可能引起裂片等问题。因此,本研究选取140~190、190~240、240~290 N 3个硬度区间,系统考察硬度对VB<sub>2</sub>释放行为的影响。

固定处方为:HPMC K4M(12%)为骨架材料,VB<sub>2</sub> 20 mg,麦芽糊精30 mg,微晶纤维素与乳糖(1:1)作为填充剂,硬脂酸镁5 mg。按“2.1”项下工艺分别制备各组缓释片,每组随机取8片按“2.3”项下方法于0~12 h内取样检测体外累积释放度。图6结果显示,低硬度(140~190 N)片剂崩解较快,VB<sub>2</sub>在8 h内已完全释放;而在硬度190~240 N与240~290 N范围内,VB<sub>2</sub>在12 h内亦均可达到完全释放。由于硬度对药物释放具有显著影响,故选择片剂硬度190~240 N进行后续试验,并以此作为正交试验设计的中心水平。

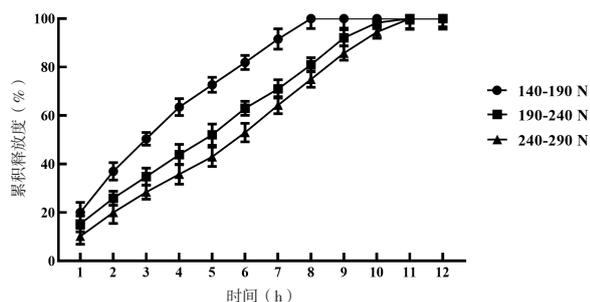


图6 不同片剂硬度对VB<sub>2</sub>缓释片累积释放度的影响 (n=8)

Figure 6. Effect of different table hardness on cumulative release of VB<sub>2</sub> sustained-release tablets (n=8)

## 2.6 正交试验设计

基于上述单因素试验结果，确定对 VB<sub>2</sub> 释放行为影响较为显著的 3 个因素——HPMC 用量 (A)、填充剂比例 (B) 和片剂硬度 (C) 进行

正交试验优化。因素与水平设置见表 1。选择 4 h 累积释放度 (Q<sub>4</sub>)、8 h 累积释放度 (Q<sub>8</sub>) 及 12 h 累积释放度 (Q<sub>12</sub>) 作为评价指标，并采用综合评分 K 值进行整体评估，其计算公式为：

$$K=Q_{12}-[(Q_4-40\%)^2+(Q_8-75\%)^2]^{1/2}$$

基于 L<sub>9</sub> (3<sup>4</sup>) 正交表安排试验，按相应配方制备 VB<sub>2</sub> 缓释片，分别测定各批次片剂在不同时间点的累积释放度。正交试验结果见表 2，方差分析结果见表 3。

表1 正交试验因素水平表

Table 1. Orthogonal factor level table

水平	因素		
	A: HPMC 用量 (%)	B: 填充剂 比例	C: 片剂硬度 (N)
1	8	2:1	140~190
2	12	1:1	190~240
3	16	1:2	240~290

表2 正交试验结果

Table 2. Orthogonal test result

实验号	A (%)	B	C (N)	Q <sub>4</sub> (%)	Q <sub>8</sub> (%)	Q <sub>12</sub> (%)	K (%)
1	8	2:1	140~190	50.0	85.1	90.2	75.86
2	8	1:1	190~240	45.1	75.9	93.1	88.00
3	8	1:2	240~290	35.2	67.1	83.8	74.57
4	12	2:1	190~240	40.1	75.2	95.0	95.00
5	12	1:1	240~290	38.2	72.1	90.2	86.39
6	12	1:2	140~190	45.1	84.2	93.0	82.70
7	16	2:1	240~290	35.0	67.4	84.0	74.57
8	16	1:1	140~190	41.8	77.0	82.7	80.17
9	16	1:2	190~240	36.0	73.4	87.1	82.53
K1	79.477	81.810	79.577				
K2	88.030	84.853	88.510				
K3	79.090	79.933	78.510				
R	8.940	4.920	10.000				

表3 方差分析结果

Tab.3 Analysis of variance result

因素	偏差平方和	自由度	F	P
A	153.233	2	230.770	<0.05
B	36.990	2	7.428	
C	180.942	2	36.334	<0.05
误差	4.980	2		

注: F<sub>0.05</sub>(2,2)=19.00。

根据上述试验结果，3 个因素对累积释放度的影响大小依次为：片剂硬度 (C) > HPMC 用量 (A) > 填充剂比例 (B)。其中，片剂硬度与 HPMC 用量对累积释放度具有显著影响，而填充剂比例的影响不显著。各因素的最优组合为 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>。结合试验数据及实际生产可行性，最终确定 12 h VB<sub>2</sub> 缓释片的最优处方工艺为：HPMC 用量 12%，填充剂微晶纤维素与乳糖比例为 1:1，

片剂硬度控制在 190~240 N 范围内。

## 2.7 验证试验

依据正交试验优化得到的最优处方工艺，平行制备 3 批样品，分别对处方工艺和累积释放度进行验证。图 7 结果表明，该处方合理，工艺重现性良好，所制缓释片的体外释放行为符合预期要求。并根据体外释放度考察结果进行释放曲线拟合，结果见表 4。

从 R<sup>2</sup> 值可见，零级模型拟合度最高 (R<sup>2</sup>=0.985)，说明 VB<sub>2</sub> 缓释片的释放更接近“速率恒定”的零级动力学特征，这与湿法压片形成的致密骨架缓慢溶蚀、持续释药的机制相匹配。一级模型和 Higuchi 模型也具有较高拟合度，佐证了“溶蚀 + 扩散”的协同释药机制，进一步支持了制剂的缓释设计合理性。

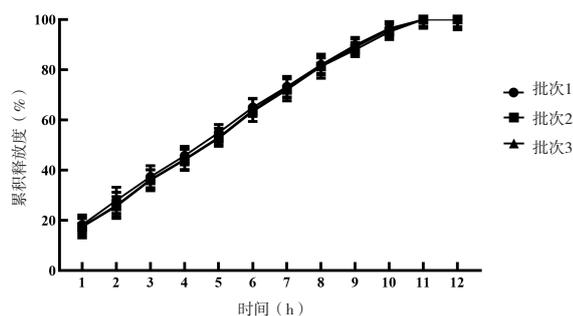


图7 3批VB<sub>2</sub>缓释样品累积释放度曲线 (n=8)

Figure 7. Cumulative release curve of 3 batches of VB<sub>2</sub> sustained-release samples (n=8)

## 2.8 加速稳定性试验

以最优处方工艺制备的 VB<sub>2</sub> 缓释片为样品，

表5 VB<sub>2</sub>缓释片稳定性测试

Table 5. Stability testing of VB<sub>2</sub> sustained-release tablets

项目	维生素B <sub>2</sub> (mg/片)	水分 (%)	菌落总数 (CFU/g)	大肠菌群 (CFU/g)
标准要求	0.16~0.24	<5.0	n=5, c=2, m=10 <sup>4</sup> , M=10 <sup>5</sup>	n=5, c=2, m=10, M=100
0个月	0.205	2.7	≤10	≤10
1个月	0.195	2.6	≤10	≤10
2个月	0.207	2.8	≤10	≤10
3个月	0.199	2.7	≤10	≤10

## 3 讨论

VB<sub>2</sub> 作为黄素酶辅基的关键成分，在糖、蛋白质及脂肪的代谢过程中具有重要生理作用，不仅是防治口角炎、舌炎等缺乏症的基础药物<sup>[2]</sup>，还在调节氧化应激、改善线粒体功能等方面展现出潜在价值<sup>[24]</sup>。然而，普通 VB<sub>2</sub> 片剂半衰期仅为约 2 h，需每日多次服用，患者依从性差。因此，开发 VB<sub>2</sub> 缓释制剂具有明确的临床意义。

结合临床每日 2 次给药的习惯，本研究的重点是开发 12 h 缓释制剂。理想的 12 h 缓释片应实现平稳、完全的释药，一方面避免因释药不完全导致生物利用度下降，另一方面减少突释造成的血药浓度过高以及后期释放过慢带来的浓度不足，从而达到“长效平稳”的治疗目标。

骨架材料的选择及用量是缓释片制备的关键<sup>[25]</sup>。本研究选用 HPMC 作为亲水凝胶骨架，其释放机制基于“吸水膨胀-凝胶形成-药物扩散/骨架溶蚀”的动态过程<sup>[26]</sup>。试验结果表明，随 HPMC K4M 用量的增加，凝胶层增厚、强度提高，药物释放逐渐减慢；但用量过高会导致凝胶层过于致密，药物扩散阻力增大，12 h 内释放不完全。最终确定 HPMC K4M 用量为 12%，该条件下凝胶层既能有效

表4 释放曲线拟合结果

Table 4. Release curve fitting results

释药模型	释药曲线	R <sup>2</sup>
零级方程	Q=7.52t+9.85	0.985
一级方程	Ln(100-Q)=-0.30t	0.978
Higuchi方程	Q=25.68t <sup>1/2</sup>	0.972

在温度 (37 ± 2) °C、相对湿度 (75 ± 5) % 条件下避光贮存 3 个月。分别于放置 0、1、2、3 个月取样，考察 VB<sub>2</sub> 含量、水分、菌落总数及大肠菌群等指标变化<sup>[21-23]</sup>，结果见表 5。结果表明，经过 3 个月的加速稳定性试验，VB<sub>2</sub> 缓释片中 VB<sub>2</sub> 含量保持稳定，水分、菌落总数及大肠菌群等指标均符合相关标准要求。说明该处方工艺所制备的 VB<sub>2</sub> 缓释片质量稳定性良好，工艺具有较好的可行性。

延缓释放，又能通过适度溶蚀保证 12 h 内药物基本释放完全，实现了缓释效果与释放完整性的平衡。

填充剂的类型与比例同样影响释放行为。本研究中，比较了微晶纤维素与乳糖不同比例组合的作用。微晶纤维素作为水不溶性填充剂，可形成内部孔隙，但过量使用会因其吸水膨胀而堵塞凝胶孔隙，反而加速释放<sup>[17]</sup>；乳糖为水溶性填充剂，溶解后可增大凝胶孔隙率、促进药物扩散<sup>[18]</sup>，但比例过高可能弱化凝胶骨架的稳定性。最终确定两者比例为 1 : 1，通过“孔隙调节”与“骨架稳定”的协同作用，使药物在 12 h 内平稳且完全释放。

基于原料性质及制剂要求，本研究选用湿法制粒压片工艺。同时，片剂硬度显著影响释放性能：硬度过低时，片剂孔隙率高，水分快速渗入导致药物突释；硬度过高则孔隙率低，水分渗透与药物扩散受阻，释放减缓<sup>[20]</sup>。确定硬度范围为 190~240 N，在此条件下，片剂孔隙结构与 HPMC 水化速率相匹配，保障了药物的平稳释放。

本研究确定的最佳处方工艺为：HPMC K4M 用量 12%、微晶纤维素与乳糖比例 1 : 1、片剂硬度 190~240 N。结果表明，采用该工艺制备的 VB<sub>2</sub> 缓释片体外释放行为符合缓释制剂要求，且

工艺重现性良好。该制剂有望减少服药频次，具有较好的临床应用前景。

## 参考文献

- 1 Lee MC, Hsu YJ, Shen SY, et al. A functional evaluation of anti-fatigue and exercise performance improvement following vitamin B complex supplementation in healthy humans, a randomized double-blind trial[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(10): 1272–1281. DOI: 10.7150/ijms.86738.
- 2 McNulty H, Pentieva K, Ward M. Causes and clinical sequelae of riboflavin deficiency[J]. *Annu Rev Nutr*, 2023, 43: 101–122. DOI: 10.1146/annurev-nutr-061121-084407.
- 3 杨乐, 夏东胜, 王涛. 维生素 B<sub>2</sub> 注射剂安全性风险分析[J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(11): 1256–1258, 1263. [Yang L, Xia DS, Wang T. Risks to safety of vitamin B<sub>2</sub> injection[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2023, 20(11): 1256–1258, 1263.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.20230269.
- 4 Walton KM, Herrmann ES. Medication adherence in tobacco cessation clinical trials[J]. *Addict Neurosci*, 2023, 6: 100069. DOI: 10.1016/j.addicn.2023.100069.
- 5 刘剑桥, 孟莹, 朱艳华. 水飞蓟素缓释制剂的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(28): 4011–4014. [Liu JQ, Meng Y, Zhu YH. Research progress on sustained-release formulations of silymarin[J]. *China Pharmacy*, 2017, 28(28): 4011–4014.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.33.
- 6 张雪琪. 解酒胃漂浮缓释片制备工艺的研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2023. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-1023099114.htm>.
- 7 葛苗苗, 卫乐乐, 方凯, 等. 烟酸缓释片在健康人体的生物等效性[J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(2): 118–120. [Ge MM, Wei LL, Fang K, et al. Bioequivalence of niacin extended release tablets in healthy individuals[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2011, 27(2): 118–120.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2011.02.021.
- 8 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理总局. 食品安全国家标准. GB 5009.85-2016[S]. 2016.
- 9 中国药典 2020 年版. 二部[S]. 2020: 1378.
- 10 栾芙蓉, 蒋琳兰. 缓控释技术及其口服制剂开发应用进展[J]. *医药导报*, 2008, 27(5): 562–564. [Luan FR, Jiang LL. Progress in controlled and sustained release technology and its application in oral formulations[J]. *Herald of Medicine*, 2008, 27(5): 562–564.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2008.05.032.
- 11 赵晓群, 顾林金, 陆伟根, 等. 半固体骨架制剂技术在缓控释制剂中的应用[J]. *药学进展*, 2005, 29(3): 116–121. [Zhao XQ, Gu LJ, Lu WG, et al. Application of SSM technology in sustained drug-release systems[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2005, 29(3): 116–121.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-5094.2005.03.005.
- 12 Mašková E, Kubová K, Raimi-Abraham BT, et al. Hypromellose—a traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery[J]. *J Control Release*, 2020, 324: 695–727. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.05.045.
- 13 Ellakwa TE, Abu-Khadra AS, Ellakwa DE. Influence of physico-chemical properties of hydroxypropyl methylcellulose on quetiapine fumarate release from sustained release matrix tablets[J]. *BMC Chem*, 2024, 18(1): 219. DOI: 10.1186/s13065-024-01311-2.
- 14 张中玉, 韩冰, 孙春彦, 等. 药用辅料 HPMC 的应用研究现状[J]. *德州学院学报*, 2019, 35(6): 37–39. [Zhang ZY, Han B, Sun CY, et al. Current status of application research on medicinal excipients HPMC[J]. *Journal of Dezhou University*, 2019, 35(6): 37–39.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-9444.2019.06.010.
- 15 殷莉莉. 盐酸二甲双胍缓释片的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006. <https://cdmd.cnki.com.cn/article/cdmd-10163-2006178208.htm>.
- 16 黄桂华, 王荣梅, 王德凤, 等. 琥珀酸美托洛尔 HPMC 骨架片释放影响因素研究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2006, 23(3): 587–591. [Huang GH, Wang RM, Wang DF, et al. Study on the factors affecting the release of metoprolol succinate HPMC skeleton tablets[J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2006, 23(3): 587–591.] DOI: 10.3321/j.issn:1001-5515.2006.03.028.
- 17 杨亚鹏. 辅料对水易溶性药物缓释剂体外释放影响的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2012. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10459-1012354056.htm>.
- 18 Huang Y, Shaw MA, Mullins ES, et al. Synthesis and anticoagulant activity of polyureas containing sulfated carbohydrates[J]. *Biomacromolecules*, 2014, 15(12): 4455–4466. DOI: 10.1021/bm501245v.
- 19 Kim JY, Chun MH, Choi DH. Control strategy for process development of high-shear wet granulation and roller compaction to prepare a combination drug using integrated quality by design[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(1): 80. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010080.
- 20 蒋翔宇, 陈晨. 压片过程参数对片剂质量影响的研究[J]. *机电信息*, 2022, (18): 81–84. [Jiang XY, Chen C. Study on the influence of tablet compression process parameters on tablet quality[J]. *Mechanical and Electrical Information*, 2022, (18): 81–84.] DOI: 10.19514/j.cnki.cn32-1628/tm.2022.18.021.
- 21 刘俊科, 于娜林. 有机食品原料水分检测技术研究进展[J]. *中国标准化*, 2025, (18): 183–187. [Liu JK, Yu NL. Research progress of moisture detection technology for raw materials of organic food[J]. *China Standardization*, 2025, (18): 183–187.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-5944.2025.18.028.
- 22 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准. GB 4789.2-2022[S]. 2022.
- 23 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准. GB 4789.3-2016[S]. 2016.
- 24 Ashoori M, Saedisomoeia A. Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>) and oxidative stress: a review[J]. *Br J Nutr*, 2014, 111(11): 1985–1991. DOI: 10.1017/s0007114514000178.
- 25 王亚龙, 王东凯, 曹珺, 等. 枸橼酸钾缓释片处方工艺研究和临床评价[J]. *中国药剂学杂志*, 2025, 23(4): 178–186. [Wang YL, Wang DK, Cao J, et al. Research on the prescription process and clinical evaluation of potassium citrate sustained-release tablets[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutics*, 2025, 23(4): 178–186.] DOI: 10.14146/j.cnki.cjp.2025.04.002.
- 26 熊俊婷, 冯龙斐, 刘宝林, 等. 甲基纤维素基温敏水凝胶在生物医学领域的研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2024, 41(1): 199–204. [Xiong JT, Feng LF, Liu BL, et al. Research progress of methylcellulose-based thermosensitive hydrogels applied in biomedical field[J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2024, 41(1): 199–204.] DOI: 10.7507/1001-5515.202303022.

收稿日期: 2025 年 10 月 25 日 修回日期: 2025 年 11 月 12 日  
本文编辑: 钟巧妮 李 阳