

## 解毒止泻微丸制备工艺考察

武小赞\*, 王俊涛, 孙榜娇, 梁静

(百花医药集团股份有限公司, 贵州 遵义 563000)

**[摘要]** **目的:**将解毒止泻片开发成一种剂型(微丸)、二步释放(胃与结肠)的新制剂,考察其制备工艺和体外释放情况。**方法:**采用泛制法及包衣锅包衣技术分别制备胃溶微丸和结肠定位缓释微丸,通过单因素试验优选辅料和包衣工艺。运用 HPLC 测定槲皮素含量,流动相甲醇-0.4% 磷酸溶液(53:47),检测波长 370 nm。**结果:**丸芯由药粉-羧甲基纤维素钠(8:1)和 95% 乙醇为润湿剂泛制成丸。以 3% 铁红为包衣液,包衣增重 4% 制备胃溶微丸;以 6% Eudragit L100-Eudragit S100(1:2)混合物为包衣材料,包衣增重 6% 制备结肠缓释微丸。胃溶微丸在人工胃液内 45 min 内释放完全;结肠定位微丸在人工胃液中 2 h 不释放药物,在人工肠液 3 h 释放度 < 20%,在人工结肠液 5 h 释放完全。**结论:**该制备工艺简单易行、重复性好,适用于解毒止泻微丸的工业化生产。

**[关键词]** 对坐叶; 结肠缓释微丸; 槲皮素; 解毒止泻片

**[中图分类号]** R283.6;R944.2;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)07-0017-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015070017

**Investigation of Preparation Process of Jiedu Zhixie Pellets** WU Xiao-yun\*, WANG Jun-tao, SUN Bang-jiao, LIANG Jing (Baihua Pharmaceutical Group Co. Ltd., Zunyi 563000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To develop Jiedu Zhixie tablets into a new dosage form, which was stomach-colon two step and colon-targeted sustained release pellets. To investigate its preparation process and *in vitro* release. **Method:** Stomach-released and colon-targeted pellets were produced through roiling into ball method and pan coating technology, adjuvant materials and coating process were optimized by single factor tests. HPLC was adopted to determine the content of quercetin with mobile phase of methanol-0.4% phosphoric acid (53:47) and detection wavelength at 260 nm. **Result:** Mixed power of extract powder-carboxymethylcellulose sodium (8:1) was rolled into pellets with 95% alcohol as a wetting agent. Stomach-released pellets were prepared with increasing weight about 4% and 3% red iron as coating solution. Colon-targeted sustained release pellets were prepared with increasing weight about 6% and 6% combination solution of Eudragit L100-Eudragit S100 (1:2) as coating material. Stomach-released pellets released completely in artificial gastric fluid within 45 minutes. Colon-targeted sustained release pellets weren't released in artificial gastric fluid within 2 h, less than 20% were released in artificial intestinal fluid within 3 h, but pellets were slowly released in artificial colon fluid and released completely at 5 h. **Conclusion:** This preparation process is simple, reproducible and available for industrial production of Jiedu Zhixie pellets.

**[Key words]** *Hedyotis uncinella*; colon-targeted sustained release pellets; quercetin; Jiedu Zhixie tablets

对坐叶为《贵州省中药材、民族药材质量标准》2003 年版收载品种,具有清热解毒、调中止泻的功效,临床用于治疗腹泻、腹胀、腹痛、里急后重及痢疾、急性胃肠炎<sup>[1]</sup>。目前关于其化学成分的研究甚少,尚无药理及临床的文献报道。解毒止泻片为本

公司独家品种,是对坐叶的单方制剂,原处方收载于局颁药品标准《中成药标准汇编》[地标升国标,标准编号 WS-10592(ZD-0592)-2002]。本品已上市销售多年(批准文号 Z20090326),对急性腹泻疗效好,在胃肠用药市场获得了较好的市场份额,但调研发

**[收稿日期]** 20140627(007)

**[基金项目]** 贵州省中药现代化科技产业研究开发专项(S2012ZP00503644369)

**[通讯作者]** \*武小赞,硕士,工程师,从事中药化学及新剂型研究, Tel:023-88307091, E-mail:29215422@qq.com

现该制剂在慢性腹泻尤其是溃疡性结肠炎的疗效较差,可能是因为解毒止泻片胃部崩解,小肠吸收,而在结肠部位药物浓度过低,结肠靶向作用不足导致疗效不佳。本实验拟将传统片剂改制为一种剂型(微丸装入胶囊)、二步释放(胃-速释与结肠-靶向缓释)的解毒止泻新制剂,即选择一部分对坐叶制成速释微丸,要求在胃中释药,小肠吸收,针对急性胃肠炎发挥作用;另一部分对坐叶制成微丸后通过薄膜包衣,使具有综合时滞和 pH 依赖性的释药特点,在通过胃和小肠后到达结肠定位释药,以获得治疗慢性腹泻尤其是溃疡性结肠炎的作用;新剂型将增加适应症,使其不仅适用于急性胃肠炎,还可使用在急慢性及慢性胃肠炎和溃疡性结肠炎方面,为对坐叶的开发提供参考<sup>[2-6]</sup>。

### 1 材料

LC-15C 型高效液相色谱仪, AUY-220 型 1/1 万和 AB135-S 型 1/10 万电子分析天平均购自日本岛津公司; BY300A 小型包衣锅(上海黄海药检仪器厂), ZRS-8G 型智能溶出实验仪(天津市新天光分析仪器技术有限公司)。对坐叶药材购自黔东南州施秉县中药材批发市场, 经遵义医学院王森副教授鉴定为茜草科植物长节耳草 *Hedyotis uncinella* 的全草; 丙烯酸树脂 (Eudragit) S100, 柠檬酸三乙酯 (TEC) 和 Eudragit L100 均购自德国罗姆公司; 对坐叶浸膏(自制), 羧甲基淀粉钠(上海卡乐康公司), 滑石粉(北京燕京制药), 槲皮素对照品(中国食品药品检定研究院, 批号 100081-200907), 乙腈、甲醇为色谱纯, 水为重蒸馏水, 其余试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 丸芯的制备** 采用泛制法制备微丸。将 90% 处方量的对坐叶药材加水煎煮 3 次, 每次 2 h, 合并水煎液, 减压浓缩成相对密度 1.10 (80 °C) 的清膏, 加乙醇使含醇量 60%, 静置 24 h, 取醇沉液浓缩并干燥, 得干膏粉, 计算干膏收率约 11%, 即每克干膏粉相当于生药 8.8 g, 每克干膏粉中槲皮素质量约 1.2 mg。将剩余的 10% 处方量对坐叶药材打成细粉, 与干膏粉混匀, 加入 0.125 倍量羧甲基淀粉钠混合并过 100 目筛 3 次, 加 95% 乙醇泛制起膜, 筛选均匀的球型模子, 60 °C 烘干, 置包衣锅中, 加适量乙醇润湿, 加入药粉旋转约 1 min, 锅转速 85 r·min<sup>-1</sup>, 角度 45 度。使药粉均匀黏附在丸膜上, 继续加乙醇和药粉, 依次反复操作, 直至得到直径约 1 mm 的微丸, 60 °C 干燥 5 h。

**2.2 丸芯在不同介质中溶出度的检查** 采用 2010

年版《中国药典》二部附录 X C 项下规定的溶出度测定第二法评估药丸的体外释药性能。以槲皮素为指标成分, 释放介质分别为人工胃液 (pH 1.2 盐酸)、人工肠液 (pH 6.8 磷酸二氢钾溶液)、人工结肠液 (pH 7.8 磷酸二氢钾溶液), 转速 50 r·min<sup>-1</sup>, 体系温度 (37 ± 0.5) °C, 取样时间 10 min, 连续 50 min (n = 6), 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取样 20 μL, 采用 HPLC 测定, 见图 1。结果显示微丸在人工胃液内释放较快, 0.5 h 可释放完全, 而在人工肠液和人工结肠液中缓慢释放, 约需 1 h 释放完全。

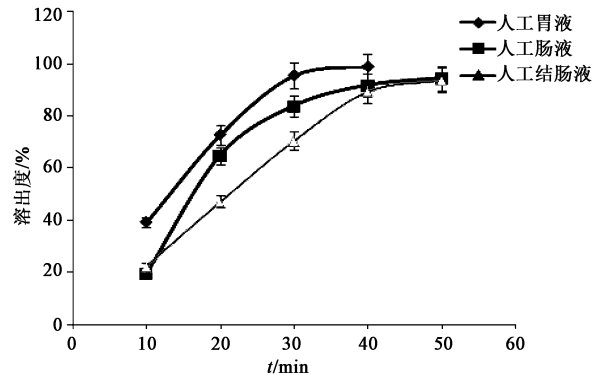


图 1 解毒止泻微丸在不同介质中的释放曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 1 Release curves of Jiedu Zhixie pellets in different media ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

**2.2.1 色谱条件与系统适用性试验** 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 流动相甲醇-0.4% 磷酸溶液 (53:47), 检测波长 370 nm, 柱温 30 °C, 流速 1 mL·min<sup>-1</sup>。理论塔板数以槲皮素计算不低于 4 000。

**2.2.2 对照品溶液的制备** 精密称取槲皮素对照品适量, 加溶出介质制成 5 mg·L<sup>-1</sup> 的对照品溶液。

**2.3 丸芯粉体学性质考察** 考察 3 批解毒止泻丸芯的粉体学性质, 结果平均休止角 24.5°, 平均堆密度 0.76 g·mL<sup>-1</sup>, RSD 均 < 0.01%, 说明微丸的流动性和圆整度良好。不同批次的微丸堆密度相差很小, 说明该制备工艺稳定可靠, 微丸的物性不会因批次的不同而产生过大的差异, 有利于微丸产品的定量分剂。

**2.4 胃溶微丸的包衣工艺** 取一定量 95% 乙醇置搅拌器中, 启动搅拌器, 整个液面形成漩涡后, 匀速加入一定量铁红包衣粉, 持续搅拌 45 min, 得 3% 包衣液。将丸芯置于包衣锅中, 转速 80 r·min<sup>-1</sup>, 丸芯预热至 40 ~ 45 °C, 将包衣液喷雾至转动的丸芯上, 喷速 1.5 mL·min<sup>-1</sup>, 喷枪与丸芯不能太近 (约 15 cm), 吹热风缓缓干燥, 风温控制约 50 °C, 直至将定量溶液全部喷完为止。在包衣过程中, 包衣液

应不断混匀,考察了包衣层增重 3%,4%,5%。包衣效果的评价标准包括微丸的外观色泽、崩解时限(以人工胃液为介质)、抗吸湿性(精密称取不同增重的包衣样品 1 g,置于 25 ℃,相对湿度 75% 的恒温恒湿箱内,每隔 1 d 称定 1 次,连续 10 d)。结果显示铁红包衣液成膜性好。从包衣效果看,未包衣丸芯为黑褐色,增重 3% 的丸芯呈铁红色,略显黑色底;增重 >4% 的丸芯能达到完全覆盖丸芯本身的色泽的目的,考虑增重太多会造成浪费,故选择增重 4% 为宜。包衣增重对微丸的崩解度无影响,几乎与未包衣微丸在同一时间崩解,约 25 ~ 30 min。由图 2 可知,未包衣吸湿性很强,包衣后吸收性显著降低,从节约成本的角度考虑,选择增重 4% 较为合适。

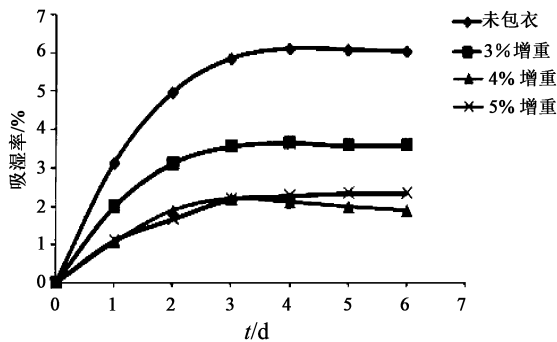


图 2 包衣增重对解毒止泻胃溶微丸吸湿率的影响  
Fig.2 Effect of coating weight on hygroscopicity of Jiedu Zhixie stomach-released pellets

**2.5 肠溶微丸的包衣工艺** 取适量 95% 乙醇,边搅拌边缓慢加入包衣粉,待完全混匀后,加入增塑剂——柠檬酸三酯和抗黏剂——滑石粉,继续搅拌,溶液过 100 目筛,得包衣液。将丸芯置于包衣锅中,转速  $40 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,倾斜角 45 度,丸芯预热至 30 ℃,将包衣液喷雾至转动的丸芯上,喷速  $1.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,喷枪与丸芯不能太近(约 15 cm),吹热风缓缓干燥,风温约 35 ℃,直至将定量溶液全部喷完为止。在包衣过程中,包衣液需不断混匀。

**2.5.1 包衣料比例考察** 将 Eudragit L100 和 Eudragit S100 按不同比例混合,测定包衣材料溶解的 pH 和溶解速度,结果发现肠溶衣包衣材料为 Eudragit L100-Eudragit S100 (1:2) 的混合物在 pH 6.5 左右溶解。

**2.5.2 包衣液浓度考察** 取 Eudragit L100-Eudragit S100(1:2) 混合物适量,加 95% 乙醇配成质量分数依次为 8%,6%,4% 的包衣液,以性状、黏结性、包衣损失情况、包衣效率为评价指标,结果表明采用

8% 包衣液时微丸易黏结,包衣料损失严重,当降至 4% 时,包衣料损失加大,故包衣液质量分数以 6% 为佳。

**2.5.3 增塑剂用量考察** 向包衣液中分别加入 10%,15% 的柠檬酸三酯作为增塑剂,以包衣质量和包衣效率为指标,结果包衣质量均不错,但质量分数为 10% 时,包衣效率较高,达 78.25%,故选择 10% 柠檬酸三酯。

**2.5.4 抗黏剂用量考察** 在包衣过程中,喷洒在片剂表面的包衣液随溶剂蒸发而变黏,包衣液中加入适量的抗黏剂可减少黏性,避免丸剂间的相互黏连,参考文献[3]选用滑石粉为抗粘剂,以微丸的黏结程度及包衣过程中均匀翻滚情况为考察指标,结果当抗黏剂用量为 Eudragit L100-Eudragit S100 (1:2) 混合物用量的 50% 时,无黏结现象,微丸能均匀翻滚,取得了较好的抗黏效果。

**2.5.5 包衣增重对微丸释放度的影响** 取 95% 乙醇适量,边搅拌边缓慢加入 6% 的 Eudragit L100-Eudragit S100 (1:2) 包衣粉,待完全混匀后,加入 10% 柠檬酸三酯和 50% 滑石粉,继续搅拌,溶液过 100 目筛,备用。以制备好的包衣液包衣,使微丸增重分别为 4%,6%,14%,以槲皮素含量为指标,参照《中国药典》2010 年版二部附录 X D 项下规定的释放度测定第二法评估药丸的体外释药性能。释放介质为人工胃液(pH 1.2 盐酸)、人工肠液(pH 6.8 磷酸二氢钾溶液)、人工结肠液(pH 7.8 磷酸二氢钾溶液),转速  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,温度  $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ ,置于人工胃液中释放 2 h,继续置于人工肠液中释放 3 h,最后置于人工结肠液中释放 5 h。每隔 1 h 采样 1 次,更换介质于 5 min 内完成,每次采样后补充同温度同体积的新鲜介质( $n = 6$ ),见图 3。结果标明包衣增重为 6% 时最合适,增重 4% 的微丸释放略快,增

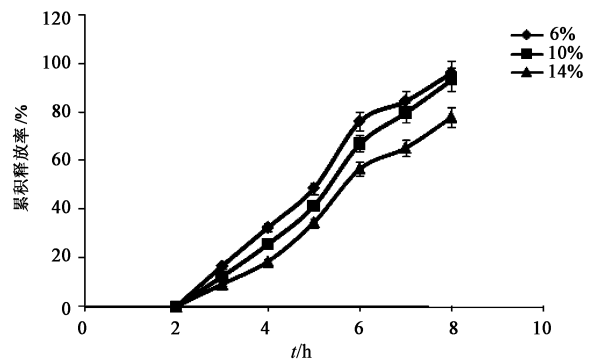


图 3 包衣增重对解毒止泻肠溶微丸释放率的影响( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )  
Fig.3 Effect of coating weight on release of Jiedu Zhixie colon-targeted sustained release pellets ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

重 14% 的微丸 8 h 内仅约释放 78%。

**2.6 验证试验** 以拟定的包衣处方和包衣工艺条件制备 3 批 pH 依赖-时滞性口服结肠定位微丸,以鞣皮素为指标成分,测定各批包衣微丸的累计释放度,见图 4。结果表明 3 批产品的释放性能均能达到结肠定位释放的要求,且释放性能较稳定。说明拟定的包衣工艺稳定可行,达到了结肠释药的目的。

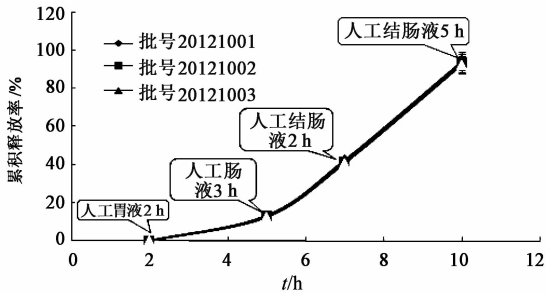


图 4 解毒止泻微丸的释放曲线 ( $n=6$ )

Fig. 4 Release curves of three batches of Jiedu Zhixie pellets ( $n=6$ )

### 3 讨论

本文选用铁红包衣粉为胃溶微丸的包衣材料,因为铁红包衣粉是一种胃溶型的薄膜包衣料,具有快速成膜、上色均匀迅速、包衣效率高、防潮和不易变色等特点,能增加药物的稳定性,还具有较好的机械强度和附着力,不易裂片,可遮盖药物不良口味、改善口感等,在医药行业应用广泛。包衣锅制备微

丸对操作人员的技术要求较高,曾尝试采用空白丸芯制丸,但载药量难以达到要求。中药浸膏黏性强,易吸潮,将处方中 10% 药材打粉与浸膏混匀后再制丸,可很好地解决这一问题。包衣过程中,软材湿度要控制适当,以手感适当湿润即可。另外,转速的控制相当重要,过慢微丸易松散,圆整度不好,过快不易成丸,转速的选择需根据药粉的性质而定。根据现有文献资料,无法明确对坐叶的具体活性成分,故本文参照解毒止泻片的质量标准(标准号 YBZ05382009),将鞣皮素作为微丸释放度评价的指标成分。

#### [参考文献]

- [1] 贵州省药品监督管理局. 贵州省中药材、民族药材质量标准[S]. 贵阳:贵州科技出版社,2003:149.
- [2] 闫惠俊. 肠安康微丸制备工艺及其结肠定位释药评价[D]. 北京:北京中医药大学,2003.
- [3] 李珂. 肠康宁口服结肠定位制剂的药学研究[D]. 成都:成都中医药大学,2009.
- [4] 刘乐洋. 护肠消毒结肠定位缓释微丸的研制[D]. 济南:山东中医药大学,2012.
- [5] 王晓辉. 立克宁肠溶微丸的制备工艺及质量标准的初步研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2006.
- [6] 张勇钢,揭晶. 苦参碱双敏感定位小丸的制备及体外释放研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(9):1603-1606.

[责任编辑 刘德文]