

· 药剂与炮制 ·

高载药量二十五味肺病微丸的制备及其性能考察

张婧, 李翔*, 廖正根, 何秀, 周斌, 黄丽

(江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室,

中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006)

[摘要] 目的:为改善药物服用顺应性及吸收,制备高载药量藏族药二十五味肺病微丸并考察其性能。方法:以收率及圆整度为综合评价指标,药材细粉-微晶纤维素、加水量、挤出速度、转盘速度为影响因素,采用星点设计-效应面法优选二十五味肺病微丸的挤出-滚圆法制备工艺,考察微丸的性质及体外溶出行为。结果:最佳处方为药材细粉-微晶纤维素(2.7:1),加水量 34%,乳糖加入量 5%,挤出速度 14.7 Hz,滚圆速度 39.5 Hz,滚圆时间 5 min。羟基红花黄色素 A 在 60 min 累积溶出率达 80%,土木香内酯 120 min 的累积溶出率为市售制剂的 4 倍。结论:挤出-滚圆法可制备质量良好的二十五味肺病微丸,圆整度好、收率高,2 个指标成分体外溶出迅速。

[关键词] 二十五味肺病微丸;星点设计-效应面法;挤出-滚圆法;土木香内酯;羟基红花黄色素 A

[中图分类号] R283.6;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)01-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016010001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151118.1146.004.html>

[网络出版时间] 2015-11-18 11:46

Preparation and Evaluation of Ershiwuwei Feibing Pellets with High Drug Loading

ZHANG Jing, LI Xiang*, LIAO Zheng-gen, HE Xiu, ZHOU Bin, HUANG Li

(National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine,

Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of

Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare Ershiwuwei Feibing pellets with high drug loading for improve compliance and absorption of this Tibetan medicine, and investigate its properties. **Method:** Extrusion-spheronization method was employed to prepare pellets. Taking content ratio of raw drug and microcrystalline cellulose, water content, extrusion velocity and rolling speed as factors, yield and spherical degree of pellets as indexes, central composite design-response surface methodology was used to optimize preparation process. Micromeritic properties and *in vitro* dissolution of this pellets were determined. **Result:** Optimum formulation was as following: medicine materials powder-microcrystalline cellulose (2.7:1), water content of 34%, extrusion velocity of 14.7 Hz, rolling speed of 39.5 Hz and rolling time of 5 min. Cumulative release rate of hydroxysafflor yellow A was up to 80% in 60 min, cumulative release rate of alantolactone was four times as high as that of the commercial products. **Conclusion:** Extrusion-spheronization technique can prepare Ershiwuwei Feibing pellets with excellent quality, it has good roundness and high yield with impressive *in vitro* dissolution of two index

[收稿日期] 20150805(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81202927);江西民族传统药现代科技与产业发展协同创新中心开放基金项目(JXXT201403013);江西省自然科学基金项目(20151BAB215040);“赣鄱英才 555 工程”项目(赣财教指[2013]296)

[第一作者] 张婧,博士,副教授,从事中药新剂型与新技术研究,Tel:0791-87119011,E-mail:evens_zhang@163.com

[通讯作者] *李翔,博士,副教授,从事中药新剂型与新技术研究,Tel:0791-87119650,E-mail:sterlinghawk@126.com

components.

[Key words] Ershiwuwei Feibing pellets; central composite design-response surface methodology; extrusion-spheronization technique; alantolactone; hydroxysafflor yellow A

二十五味肺病丸史载于《四部医典》(全称甘露精要八支秘诀窍续)^[1],是依据传统藏族医药理论,由檀香、悬钩木、石灰华、红花、獐牙菜、沙棘膏、诃子、沙棘膏等 25 味药材组成,其中包括植物药、矿物药、贵细药材等多种具有典型藏族药使用特点的药材,主要应用于外邪引起的咳痰不止、呼吸急促、肺热、肺结核等,对陈旧性肺结核、肺气肿、慢性肺炎、间质性肺炎等热性肺病效果显著^[2-3]。但传统的水丸存在崩解困难、疗效不稳定的缺陷,其粗放型的工艺控制过程容易导致产品质量不稳定、差异性大。目前关于二十五味肺病丸制剂学及质量标准研究尚未见文献报道,研究主要集中在临床治疗肺内感染方面^[4]。本实验在遵循原制剂临床用药特色的前提下,借鉴中药微丸制剂技术,充分考虑藏族药处方大、药味复杂的特点,拟采用挤出滚圆法将二十五味肺病丸制成载药量约 70% 的高载药量微丸,使其具有外形美观、服用剂量小、释药迅速等优点^[5]。

1 材料

WJ-5 型挤出滚圆机(常州市佳发制粒干燥设备有限公司),GZX-9140MBE 型数显鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司医疗设备厂),Mastersizer2000 型激光粒度测定仪(英国马尔文仪器有限公司),BS124S 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司),BT-2000 型粉体综合性质测定仪(丹东百特仪器有限公司),RT-20 型静音粉碎机(荣聪精密科技有限公司),8411 型电动振筛机(上虞市学勤纱筛厂),1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司)。

宽筋藤、藏木香、石灰华、巴夏嘎、榜嘎购于成都金牛区荷花池中药材专业批发市场智诚中药材行,诃子、毛诃子、余甘子购于成都金牛区荷花池中药材专业市场百奇药材行,短穗兔耳草、肉果草、无茎芥、力嘎购于成都金牛区荷花池中药材专业批发市场扬扬中药行,檀香、悬钩木、山柰、红花、葡萄、獐牙菜、甘草、沙棘膏、香旱芹、白花龙胆花、甘肃蚤缀、铁棒锤、牛黄购于甘南佛阁藏药有限公司,药材均经江西中医药大学钟国跃教授鉴定,均符合要求;以上 25 味药材经干燥、粉碎,过 80 目筛,以药材细粉混合均匀待用(按处方比例配制^[2])。二十五味肺病丸(西藏雄巴拉曲神水藏药厂,批号 2014110102),羟基红花黄色素 A 和土木香内酯对照品(中国食品药品检

定研究院,批号分别为 111637-201406,110760-201002),微晶纤维素 PH 101(MCC,安徽山河药用辅料股份有限公司),十二烷基硫酸钠(国药集团化学试剂有限公司,纯度 > 98%),乙腈为色谱纯,水为双蒸水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 微丸制备工艺 将各成分药材粉末与辅料分别过 80 目筛,混匀,加润湿剂不断捏合,制成软材,挤出滚圆,制成微丸,适度干燥,筛分,即得。

2.2 考察指标

2.2.1 收率^[6] 测得投料量总质量(w),测定能通过 16 目筛而不能通过 40 目筛的微丸质量(w_1),利用公式 $w_1/w \times 100\%$ 计算微丸得率。

2.2.2 圆整度^[7] 采用平面临界稳定法测定^[5]。将微丸约 15 g 置于光滑平板上,将平板抬起,在微丸开始滚动前,测定倾斜平面与水平面间的夹角。一般平面临界角 < 15 度时,说明微丸圆整度较好。

2.3 单因素试验考察

2.3.1 载药量 一般微丸载药量 20% ~ 50%,利用挤出滚圆法制备微丸的理想辅料为 MCC 时^[8-9],微丸质量较好,预试验证明随着载药量增加(60% ~ 90%),16 ~ 40 目筛微丸收率及圆整率逐渐降低,脆碎度较高,当载药量 > 80% 时,制备的微丸质量明显下降,故初步确定微丸药材细粉与 MCC 质量比 1:1 ~ 3:1。

2.3.2 润湿剂 挤出-滚圆法常用润湿剂为水或乙醇溶液,本文选择水。当药粉-辅料(2:1)时,加入不同量水制软材、制丸。结果表明随用水量的提高,软材挤出切割后,不易滚圆,多呈矩状,即使滚成球形后也容易黏连,造成得率降低,故选择润湿剂用量 28% ~ 40%。

2.3.3 致孔剂 以 MCC 为骨架支撑的微丸,往往药物溶出释放不完全^[7],按照基本处方,分别以 5% 乳糖、甘露醇、羟丙基甲基纤维素(HPMC)为致孔剂,制备载药量 70% 的微丸。结果表明 HPMC 及甘露醇的加入使得微丸收率下降;而乳糖作为致孔剂,可得到质量较好的微丸,故选择 5% 乳糖为致孔剂。

2.4 制备工艺优选 经查阅文献[10]及预试验,发现滚圆时间对二十五味肺病微丸的成型无显著性影响,综合操作简便性及能耗因素,选择滚圆时间

5 min。选择药材细粉-MCC,加水量,挤出速度及转盘速度为考察因素,以微丸圆整度与收率的加权综合评分为指标,采用星点设计-效应面法优化制备工艺,试验安排及结果见表 1。分别对各因素进行二次多项式拟合,得综合评分 = $72.8 + 1.5A - 1.67$

$B + 5.75C + 8.58D + 8.0AB + 5.5AC - 1.5AD - 5.5BC + 8.5BD + 8.75CD - 2.86A^2 - 12.61B^2 - 3.98C^2 - 1.23D^2$,方差分析结果显示因素 C, D ,交互项 AB, BD, CD ,二次项 B^2 均具有显著性影响,其他项则均无显著性影响,各因素交互作用见图 1。

表 1 二十五味肺病微丸制备工艺星点试验分析

Table 1 Central composite analysis for preparation process of Ershiwuwei Feibing pellets

No.	A 药材细粉- MCC/g·g ⁻¹	B 加水量 /%	C 挤出速度 /Hz	D 转盘速度 /Hz	收率(Y) /%	圆整度(φ) /度	综合评分 (Y- φ)
1	2	40	10	35	83	28	55
2	3	34	12.5	30	88	21	67
3	2	34	12.5	35	93	19	74
4	2	40	12.5	40	85	16	69
5	1	34	15	35	81	18	63
6	1	34	12.5	40	85	8	77
7	3	34	12.5	40	94	9	87
8	2	28	12.5	40	70	13	57
9	2	34	10	30	82	15	67
10	2	34	10	40	74	11	63
11	2	34	12.5	35	96	21	75
12	3	34	15	35	88	16	72
13	1	40	12.5	35	60	10	50
14	2	34	12.5	35	89	15	74
15	2	40	12.5	30	60	23	37
16	2	34	12.5	35	81	11	70
17	2	34	15	30	67	9	58
18	3	28	12.5	35	69	17	52
19	2	28	10	35	55	10	45
20	2	28	12.5	30	70	15	55
21	3	34	10	35	61	10	51
22	2	34	12.5	35	81	10	71
23	1	34	10	35	81	17	64
24	2	28	15	35	84	12	72
25	2	40	15	35	74	14	60
26	1	34	12.5	30	63	12	51
27	2	34	15	40	111	22	89
28	3	40	12.5	35	80	16	64
29	1	28	12.5	35	90	20	70

2.5 微丸的粉体学制备及性质考察 通过 Design-Expert 8.0 软件分析,综合考虑工业可行性和投入产出比,选用药材细粉 412.5 g,微晶纤维素 152.7 g,即药材细粉-MCC(2.7:1),加水量 201.8 g(34%,相对于药材细粉、乳糖和 MCC 总量),乳糖 28.3 g(5%,相对于药材细粉和 MCC 总量),挤出速度 14.7 Hz,滚圆速度 39.5 Hz,滚圆时间 5 min。将制备的微丸干燥后筛分,进行粉体学性质、收率和体外溶出效果的考察。测定 Feret 粒径时,取至少 100 个微丸,围绕每个微丸从不同方向测定 36 次求平均值^[11],松密度及脆碎度的测定参照文献[12]。结果 3 批二十五味肺病微丸的粒径分布均匀,平均粒径 0.8

mm,圆整度 9.9 度,脆碎度 0.199%,松密度 0.822 g·mL⁻¹,收率 90.4%。

2.6 微丸的体外溶出效果

2.6.1 色谱条件 Wondasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 25 ℃,进样量 20 μL。羟基红花黄色素 A 和土木香内酯的流动相分别为乙腈-水-磷酸(15:85:0.1)和乙腈-水-磷酸(57:43:0.1),检测波长分别为 401,204 nm。见图 2。

2.6.2 线性关系考察 精密量取 1.42 g·L⁻¹ 羟基红花黄色素 A 对照品溶液 0.5 mL,加甲醇定容至 20 mL,分别精密量取 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 mL 置于

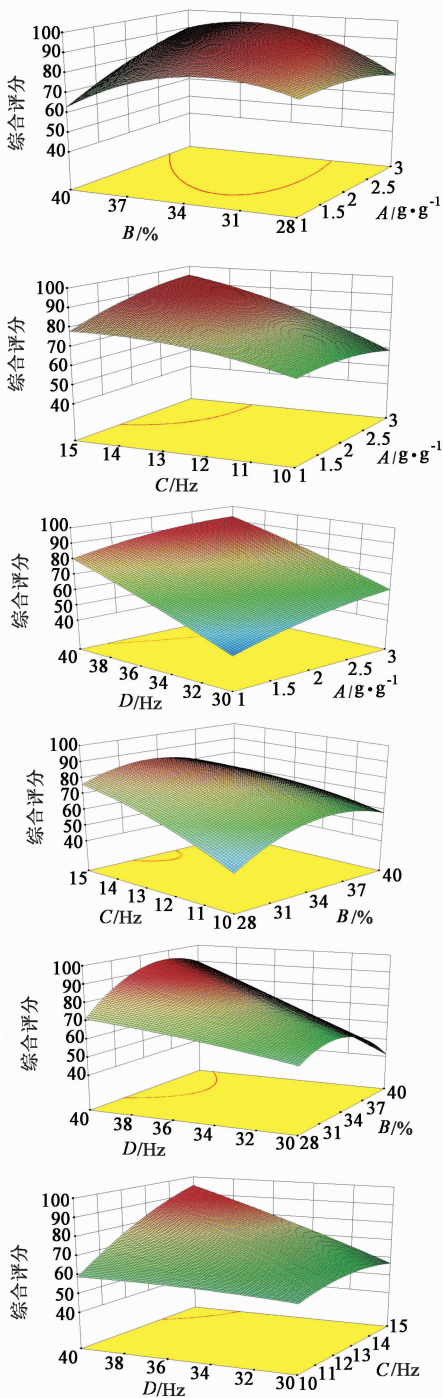
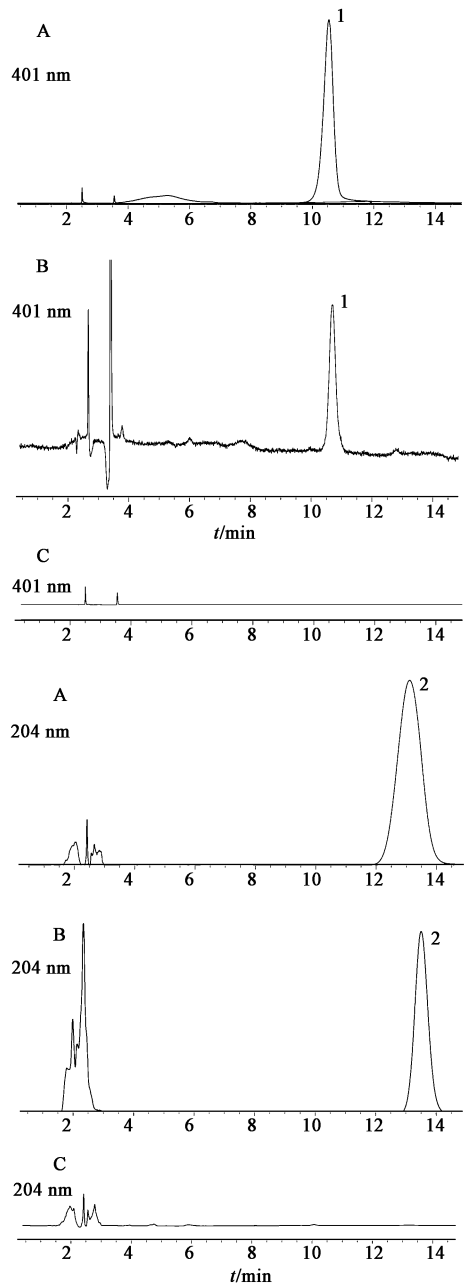


图 1 加水量、挤出速度、转盘速度及药材细粉-MCC 交互作用对二十五味肺病微丸制备工艺影响的响应面

Fig. 1 Response surface plots of effects of interaction between different factors on preparation process of Ershiwuwei Feibing pellets

10 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 按 2.6.1 项下色谱条件测定, 以峰面积为纵坐标, 进样量为横坐标, 得回归方程 $Y = 3.245 \times 10^6 X - 1.046 \times 10^4$ ($r = 0.9998$), 线性范围 $0.0355 \sim 0.355 \mu\text{g}$ 。精密量取 $1.67 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 土木香内酯对照品溶液 1 mL, 同上述方法处理, 得回归方程 $Y = 7.345 \times 10^{-7} X + 2.762 \times 10^{-3}$ ($r = 0.9998$), 线



A. 对照品; B. 供试品; C. 空白样品; 1. 羟基红花黄色素 A; 2. 土木香内酯

图 2 二十五味肺病微丸 HPLC

Fig. 2 HPLC of Ershiwuwei Feibing pellets

性范围 $0.0835 \sim 0.835 \mu\text{g}$ 。

2.6.3 溶出介质的选择 羟基红花黄色素 A 极易溶于水^[13], 而土木香内酯几乎不溶于水, 为满足体外溶出所需的漏槽条件, 分别以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液、含 0.5% 十二烷基硫酸钠的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为候选溶出介质。称取羟基红花黄色素 A 和土木香内酯适量, 加至装有溶出介质 20 mL 的具塞锥形瓶中, 37 °C 恒温水浴振荡 3 d, 室温放置数小时后, 取上清液经 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液

按 2.6.1 项下色谱条件测定,计算羟基红花黄色素 A 溶解度均 $>1.0 \times 10^6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,土木香内酯分别为 $5.1, 23.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,故选择含 0.5% 十二烷基硫酸钠的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质。

2.6.4 溶出度试验^[14] 采用桨法测定,在水浴温度 $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,含 0.5% 十二烷基硫酸钠的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质的条件下进行体外溶出试验。在一定时间点取样 5 mL,同时补加同温介质 5 mL,样品经 $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液,按 2.6.1 项下色谱条件测定,计算累积溶出率,见图 3。结果表明 3 批二十五味肺病微丸中羟基红花黄色素 A 在 60 min 内累积溶出率达 80%,土木香内酯在试验结束时,累积溶出率可达到原有制剂的 4 倍。这 2 种指标成分的溶出速度均显著高于原有制剂,具有较好的释药效果。

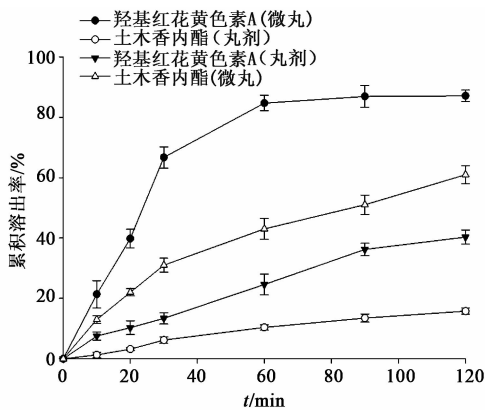


图 3 二十五味肺病丸和二十五味肺病微丸中指标成分的溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Dissolution curves of index components in Ershiwuwei Feibing pills and pellets ($\bar{x} \pm s, n=3$)

3 讨论

润湿剂与 MCC 的比约 1.3:1 时,制得的软材具有适宜的黏度及塑性,挤出物光滑且均匀,经转盘滚圆的过程中,更易被打断、滚圆至微丸。润湿剂用量过少,挤出物干粉形成较多,最终得到较多矩形产物;润湿剂用量过大时,物料在挤出、离心过程中,容易使过多的水分移至表面,使微丸间发生黏连,造成粒径分布不均^[7,15]。

经典挤出滚圆法制备的微丸, MCC 为最常用的辅料,被认为是成球促进剂,其能控制水在湿料中的分布和运动,将水保留在内部的孔隙中,使物料具有较强的塑性形变能力^[9]。然而 MCC 为骨架制备的微丸结构致密、硬度大、孔隙率低,容易对难溶性药物的释药产生影响,形成骨架型的缓释微丸^[16]。为克服 MCC 骨架微丸的缺点,本文加入了 5% 乳糖,

发现对二十五味肺病微丸的后期释药有促进作用,与原型制剂相比,可使药物溶出更为完全。

[参考文献]

[1] 宇妥·元丹贡布. 四部医典[M]. 北京:人民卫生出版社,1983:216.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·藏药. 第一册[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,1995:140.

[3] 杜连平,王金霞,贺世娟,等. 藏药二十五味肺病胶囊质量标准研究[J]. 食品与药品,2014,16(6):417-421.

[4] 徐艳花. 二十五味肺病丸加味治疗肺内感染 150 例[J]. 中国民族医药杂志,2007(9):16-17.

[5] 谢秀琼. 现代中药制剂新技术[M]. 北京:化学工业出版社,2004:282.

[6] 王锦玉,仝燕,王智民,等. 牛黄上清微丸的制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):10-12.

[7] 熊龙启. 挤出-滚圆技术制备大剂量药物缓释微丸的研究[D]. 上海:上海医药工业研究院,2006.

[8] 陈红霞,贾晓兵,陈彦,等. 挤出滚圆法制备中药复方当归补血微丸及其性质考察[J]. 中国新药杂志,2007,16(8):625-628.

[9] Kleinebudde P. The crystallite-gel model for microcrystalline cellulose in wet-granulation extrusion and spheronization [J]. Pharm Res, 1997, 14(6):804-809.

[8] 陈红霞,贾晓斌,陈彦,等. 挤出滚圆法制备复方杞芪微丸的处方及工艺[J]. 中国中药杂志,2006,31(2):1862-1865.

[10] 陈大为,张莉,高子彬,等. 国产挤出滚圆机制备法莫替丁微丸及其性质的考察[J]. 中国药学杂志,2002,37(10):753-755.

[11] 熊志伟,罗云,廖正根,等. 丹参提取物混合粉的粉体学性质与微丸成型的相关性研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(22):4317-4323.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录 85.

[13] 马冠男. 羟基红花黄色素 A 口服制剂的设计与评价[D]. 武汉:武汉工程大学,2014.

[14] Boutell S, Newton J M, Bloor J R, et al. The influence of liquid binder on the liquid mobility and preparation of spherical granules by the process of extrusion/spheronization [J]. Int J Pharm, 2002, 238(1/2):61-76.

[15] 黄元红,邹和平,吕志勇,等. 复方枣仁微丸的制备和体外溶出度研究[J]. 中成药,2014,36(5):1085-1087.

[16] 王慧娟,宋洪涛,彭碧文,等. 环孢素 A 眼用亚微乳含量测定及其体外释放度的考察[J]. 解放军药学报,2008,24(1):72-75.

[责任编辑 刘德文]