

丹参总酮缓释微丸的制备及处方工艺优化

赖春花^{1*}, 邱天健¹, 郑琴², 肖瑛¹, 胡鹏翼², 潘俊杰²

(1. 南昌市第三医院, 南昌 330009; 2. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 制备丹参总酮缓释微丸并优选其处方工艺。方法: 采用固体分散体增溶技术及流化床上药技术制备载药丸芯, 选取丙烯酸树脂 NE30D (Eudragit NE30D) 对载药丸芯进行包衣, 通过单因素试验考察包衣增重、致孔剂种类和用量、抗黏剂、熟化时间和温度对包衣工艺的影响。结果: 优选的包衣工艺为 Eudragit NE30D 包衣增重 5%, 以 20% 乳糖为致孔剂, 50% 滑石粉为抗黏剂, 熟化时间 12 h, 熟化温度 40 °C, 包衣微丸呈良好缓释效果, 体外释药过程基本符合一级释药模型。结论: 流化床上药法和流化床包衣法可用于制备丹参总酮缓释微丸, 其体外释药缓慢、平衡。

[关键词] 丹参总酮; 缓释微丸; Eudragit NE30D; 致孔剂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0018-04

[doi] 10.11653/syfy2013130018

Optimization of Preparation and Formulation Technology for Sustained Release Pellets of Total Tanshinones from *Salvia miltiorrhiza*

LAI Chun-hua^{1*}, QIU Tian-jian¹, ZHENG Qin², XIAO Ying¹, HU Peng-yi², PAN Jun-jie²

(1. The Third Hospital of Nanchang, Nanchang 330009, China;

2. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare sustained release pellets of total tanshinones and optimize its formulation technology. **Method:** Drug-loaded pellets core was prepared by solid dispersion solubilization technology and fluidized bed technology, this pellets core was coated with Eudragit NE30D, single factor test was used to investigate effect of coating weight, type and dosage of porogen, anti-adhesive agent, curing time and temperature on coating technology. **Result:** Optimum coating technology was as following: coating weight of Eudragit NE30 5%, with 20% lactose as porogen, 50% talcum powder as anti-adhesive agent, curing time 12 h, curing temperature 40 °C. Coated pellets had good sustained release effect, *in vitro* release of this drug was in line with First-order release equation. **Conclusion:** Fluidized bed irrigation method and fluidized bed coating method could be adopted to prepare sustained release pellets of total tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* with slow and stable *in vitro* release.

[Key words] total tanshinones; sustained release pellets; EudragitNE30D; porogen

丹参总酮是从丹参中提取的脂溶性有效部位, 具有抑制左心室肥厚、抗心肌缺氧、保护血管内皮细胞等作用^[1-2], 是良好的心血管类药物。但丹参酮类成份水溶性差、半衰期短^[3]。目前缓释药物体系

由片剂向微丸等多单元体系发展, 与骨架缓释片相比, 微丸具有受胃排空影响较小, 较少地受到消化道食物输送节律的影响, 药物吸收均匀有规律; 将一个剂量的药物分散在各个隔室内, 用药后药物点广泛分布, 增大分布面积, 有利于吸收, 提高生物利用度, 且局部刺激减少; 缓释微丸可使药物在体内滞留时间延长, 血药浓度波动减小^[4]。多元释药体系由于自身的诸多优点越来越受到重视, 应用亦日益广泛。

本实验根据剂量分散型原理和缓释原理设计,

[收稿日期] 20121221(004)

[基金项目] 江西省卫生厅中医药科研基金项目(2007A026)

[通讯作者] * 赖春花, 硕士, 主管药师, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 13870869449, E-mail: 345512786@qq.com

采用流化床喷雾溶液上药法制备载药丸芯,选择 Eudragit NE30D 为成膜材料,通过单因素试验优选处方工艺,制备了可持续释放 12 h 的丹参总酮缓释微丸,为进一步研发该药的剂量分散型缓释制剂奠定基础。

1 材料

Mini 型流化床(德国 Glatt 公司),ZRS-6 型智能溶出仪(天津大学精密仪器厂),UV2100 型紫外-可见分光光度仪(美国尤尼科公司)。

丹参总酮(南京苏朗植物提取有限公司),乳糖(德国美剂乐公司),聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP-K30,德国 BASF 公司),丙烯酸树脂 NE30D(Eudragit NE30D,德国 Evonik 公司),聚乙二醇 6000(PEG 6000,青岛美生源生物科技有限公司),十二烷基硫酸钠(SDS,安徽山河辅料有限公司),微晶纤维素空白丸芯(杭州高成生物营养技术有限公司),滑石粉(广西龙胜华美滑石开发有限公司),乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 释放度的测定^[5-8]

2.1.1 检测波长的确定 精密称取干燥至恒重的丹参酮 II_A 对照品适量,加甲醇稀释至一定浓度,与 200~400 nm 进行紫外扫描,发现 270 nm 处有最大吸收;按处方比例将各辅料混合,同法测定,结果发现在 270 nm 处无吸收干扰。

2.1.2 供试品溶液的制备 取丹参总酮缓释微丸,研细,取 0.25 g,精密称定,置 250 mL 量瓶中,加 0.5% SDS 水溶液 200 mL,超声处理(300 W,50 kHz) 30 min,取出放冷,用 0.5% SDS 水溶液定容至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.1.3 标准曲线的制备 精密称取丹参酮 II_A 对照品 1 mg 置于 25 mL 量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,作贮备液用。精密吸取贮备液 0.5,1,1.5,2,2.5 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,用甲醇定容,摇匀,以甲醇为空白对照,于 270 nm 处测定吸收度(A),以丹参酮 II_A 质量浓度为横坐标,A 为纵坐标,得回归方程 $Y = 0.0858X - 0.0229$ ($R^2 = 0.9990$),表明丹参酮 II_A 在 2~10 mg·L⁻¹ 与 A 呈良好线性关系。

2.1.4 精密度试验 精密量取同一对照品溶液,于 270 nm 处连续测定 6 次,记录 A,计算丹参酮 II_A 的 RSD 0.53%。

2.1.5 重复性试验 取同一批丹参总酮缓释微丸 6 份,按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液,测定 A,结

果丹参总酮 RSD 1.02%,表明该方法重复性较好。

2.1.6 稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液,在室温下放置,分别于 0,2,4,8,10,12 h 时测定 A,结果峰面积的 RSD 1.36%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.1.7 回收率试验 分别精密称取已知含量的丹参总酮缓释微丸粉末约 0.1 g,置于 9 个 250 mL 棕色量瓶中,分别精密量取丹参酮 II_A 对照品溶液 5,10,15 mL,置于 9 个量瓶中(低、中、高质量浓度组各平行 3 份),按 2.1.2 项下方法制备加样回收样品,进行紫外扫描,测定 A。结果丹参酮 II_A 平均回收率分别为 102.28%,98.51%,101.12%,RSD 分别为 1.43%,1.28%,1.92%,表明该方法稳定可靠。

2.1.8 样品测定 取本品,按《中国药典》2010 年版释放度测定法(附录 XD 第一法)浆法测定,转速 100 r·min⁻¹,温度 37 ℃,以 900 mL 经脱气处理的 0.5% SDS 蒸馏水为释放介质^[9]。分别于规定时间取样,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,照紫外-可见分光光度法(《中国药典》2010 年版二部附录 VI A),于 270 nm 处测定 A,计算不同时间的累积释放度。

2.2 缓释微丸的制备

2.2.1 载药丸芯 将丹参总酮和 PVP-K30 按 1:6 的比例分别溶于适量无水乙醇中,搅拌使完全溶解至澄清,将两者的溶液充分混合均匀;将 SDS 溶于水中,加至上述混合液中,加入滑石粉,磁力搅拌均匀;取微晶纤维素空白丸芯适量(0.6~0.8 mm)投入流化床内,调节进风温度 35 ℃,流化压力 0.03 MPa,喷枪压力 0.12 MPa,供液流速 1.0 mL·min⁻¹,进行流化上药,至药液喷完,取出,去除黏连部分,撒入适量滑石粉抗黏。

2.2.2 包缓释衣 分别称取 Eudragit NE30D 水分散体适量,加一定量水搅匀,加入滑石粉、致孔剂,用磁力搅拌器搅拌 30 min,过 80 目筛,即得缓释包衣液。包衣过程中需对包衣液持续搅拌,以防沉淀发生。设定流化床进风温度 30~35 ℃,取载药丸芯适量,并将其在流化状态下预热 5 min。选择直径 0.5 mm 喷嘴,于 0.12 MPa 雾化压力下,以底喷的方式按 1 mL·min⁻¹ 包衣,包衣过程中随时调整进风温度和喷液速率,使物料温度 ≤28 ℃,包衣结束后继续干燥 5 min,将微丸从流化床内取出,在包衣微丸中加入 1% 滑石粉作为抗黏剂,充分混匀,置 40 ℃ 烘箱中熟化一定时间,即得。

2.3 包衣处方单因素试验考察

2.3.1 包衣增重 设计 2.5%, 5%, 10% 3 种水平的包衣增重(聚合物用量), 分别按 2.2 项下方法制备缓释微丸, 测定不同时间的药物释放度, 考察聚合物用量对微丸释药行为的影响, 见图 1。

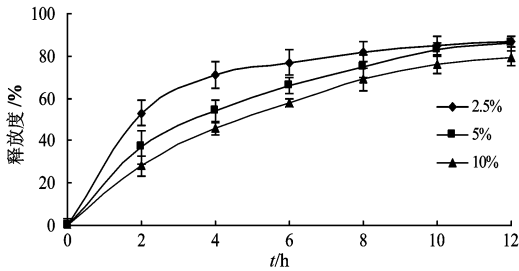


图 1 包衣增重对丹参总酮缓释微丸释药行为的影响

由图 1 可知, 微丸的释放速率随 Eudragit NE30D 用量的增加而减小。在 2.5% 用量水平下, 微丸释药速率过快, 其原因主要是缓释衣层不能达到一定厚度, 无法起到有效的缓释效果; 在 10% 用量水平下, 包衣增重过大, 阻碍了药物在各时段的释放; 而在 5% 用量水平, 微丸在各规定的时间点, 均能较好满足释放度的要求。

2.3.2 致孔剂种类 Eudragit NE30D 为中等渗透性的包衣材料, 包衣量增加, 可能会造成释药不完全现象, 因此在包衣液中需加入致孔剂(PEG 6000, PVP-K30, 乳糖), 以增加包衣膜的通透性, 从而获得所需释药速率的缓释制剂, 结果见图 2。

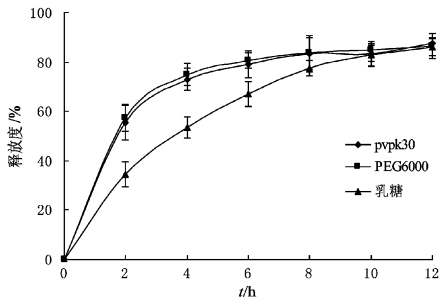


图 2 致孔剂种类对丹参总酮缓释微丸释药行为的影响

由图 2 可知, 加入 PEG 6000 和 PVP-K30 均显著增加了包衣膜的通透性, 造成初始阶段药物释放过快, 包衣微丸缓释效果不明显; 而使用乳糖为致孔剂, 药物较为平稳, 且不会致使包衣液黏度增大, 故选择乳糖为致孔剂。

2.3.3 致孔剂用量 在包衣液中分别加入相当于聚合物含量 10%, 20%, 30% 的乳糖作为致孔剂, 对同一批载药丸芯进行包衣, 并保证包衣增重相同, 测定体外释放度, 结果见图 3, 故选择 20% 乳糖。

2.3.4 抗黏剂 参考罗姆公司有关 Eudragit NE30D 水分散体包衣技术材料中推荐处方中滑石

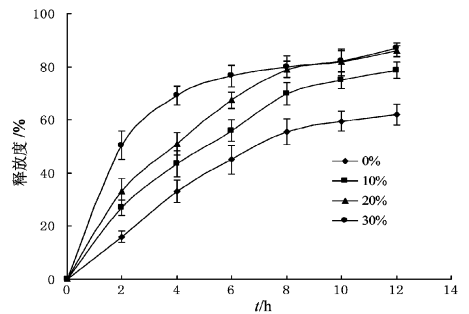


图 3 乳糖用量对丹参总酮缓释微丸释药行为的影响

粉用量, 选择滑石粉用量分别为包衣液中聚合物质量的 25%, 50%, 100%, 将过 100 目筛的滑石粉加入包衣液中, 分别配制成聚合物浓度相同的包衣液, 对同一批微丸进行包衣, 考察滑石粉用量对包衣微丸释放度的影响及抗黏作用的好坏, 结果见图 4。

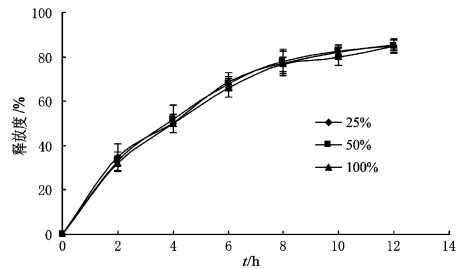


图 4 不同滑石粉用量对丹参总酮缓释微丸释药行为的影响

由图 4 可知, 滑石粉用量对微丸的释放度基本无影响。滑石粉主要起抗黏作用, 当滑石粉加入量相当于聚合物质量的 25% 时, 抗黏作用不是很显著; 加入量相当于聚合物质量的 100% 时, 虽能起到很好的抗黏作用, 但在包衣液中容易发生沉降, 并且由于包衣液输送管路较细, 容易被堵塞, 使包衣过程难以顺利进行; 而当选用 50% 时能起到很好的抗黏作用, 并且滑石粉在磁力搅拌器的不断搅拌下悬浮于包衣液中, 在包衣液输送管路中沉降也较少, 包衣过程可较顺利地进行。

2.3.5 熟化时间和温度 水分散体包衣操作完成后, 乳胶粒子的聚结不完全, 为获得连续均匀的缓释膜, 需采用熟化步骤使衣膜完全聚结。将包衣微丸分别于 40 °C 熟化 0, 6, 12, 24 h; 分别于 50, 60 °C 熟化 12 h, 测定体外释放度, 结果见图 5, 6。

由图 5 可知, 3 种温度下熟化 12 h, 释放曲线无明显差异, 故熟化温度选择 40 °C。由图 6 可知, 随熟化时间的延长, 微丸释药速率趋于减慢, 12 h 后稳定, 说明衣膜愈合完全, 故选择熟化时间 12 h。

2.4 验证试验 按优选的处方工艺进行包衣, 同时注意在缓释包衣过程中适当调节进风温度和喷液速率, 使物料温度 ≤ 28 °C, 连续制备 3 批微丸样品, 测

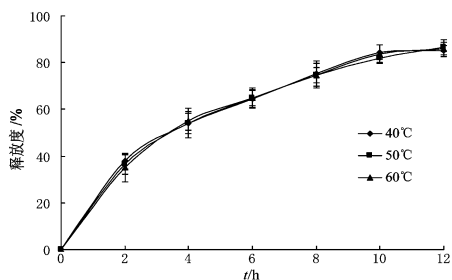


图5 不同熟化温度对丹参总酮缓释微丸释放度的影响

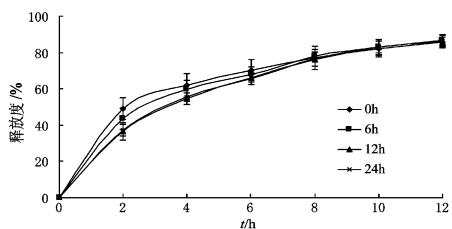


图6 不同熟化时间对丹参总酮缓释微丸释放度的影响

定释放度,结果见图7,说明微丸包衣工艺重复性良好,释放度符合要求,制备工艺稳定可靠。对包衣微丸在0.5% SDS 溶液中释放曲线分别用4种模型(零级,一级,Higuchi 和 Ritger-peppas)进行拟合,结果 r 分别为0.961 6,0.995 2,0.987 5,0.991 2,说明缓释微丸在0.5% SDS 溶出介质中释放机制较为接近一级释药模型。

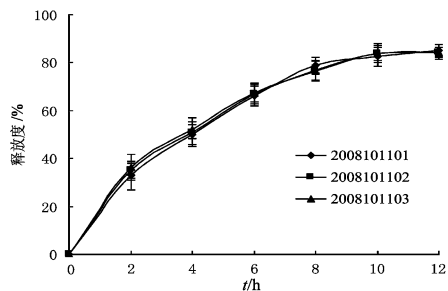


图7 丹参总酮缓释微丸释放度重复性试验

3 讨论

本研究根据固体分散技术原理,将药物与载体的混合液喷包于空白丸芯上,形成固体分散物结构,该法较传统溶剂蒸发法简便。溶剂蒸发法制备固体分散物,其产物难于回收且需研磨、筛分,研细后与辅料制丸或制粒压片,操作复杂且损耗大。本实验选用的方法目前在医药工业制丸中应用较普遍,各种流化床装置均可制备^[10],上药效率高、释药稳定、易于工业化规模生产。

常用的水分散体有乙基纤维素、丙烯酸树脂类、醋酸纤维素。其中,Eudragit NE30D 是丙烯酸乙酯

和甲基丙烯酸甲酯(2:1)共聚物,属中等渗透性的非离子型聚合物,分子结构中不含活性基团,不受pH 影响,塑性较好,易成膜,无需添加增塑剂。

本实验采用聚合物水分散体包衣技术制备丹参总酮缓释微丸。由于水分散体中聚合物以胶态粒子形式存在,因此成膜机制与传统的有机溶剂包衣方法有显著区别。水分散体包衣成膜时必须经过膜愈合过程,使聚合物粒子相互融合才可形成连续的衣膜,膜愈合往往随包衣过程进行,但大多数水分散体包衣结束后衣膜尚未合完全,通常采用包衣后进行热处理以促使衣膜进一步愈合^[11]。

[参考文献]

- [1] 李博,朱平先,吴清华.丹参酮心血管药理作用及临床应用进展[J].江西医学院学报,2009,49(6):126.
- [2] 吴杲,何招兵,吴汉斌.丹参酮的药理作用研究进展[J].现代中西医结合杂志,2005,14(10):1382.
- [3] 乔晋萍,侯佩玲,李亚伟,等. RP-HPLC 法测定大鼠血浆中丹参酮Ⅰ_A 浓度及其药代动力学研究[J].药学学报,2003,38(5):368.
- [4] 陈盛君.缓控释微丸制剂的研究进展[J].国外医学药学分册,2004,31(3):177.
- [5] 刘文勇,李东勋,关志宇,等.小金缓释微丸的制备及其体外释放度考察[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(18):22.
- [6] 陆仕华,刘华钢,赖玲,等.三七总皂苷肠溶微囊的制备及体外释放度[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(14):11.
- [7] 李苑新,袁旭江,朱盛山.复方丹参缓释片多指标成分体外释放度研究[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(8):7.
- [8] 朱盛山,谢凯,赵磊磊,等.复方丹参缓释片脂溶性成分体外释放度[J].中国中药杂志,2007,32(23):2557.
- [9] 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,2010:368.
- [10] Iyer R, Augsburger I, Parikh D. Evaluation of drug layering coating effect of process mode and binder level[J]. Drug Dev Ind Pharm,2003,19(9):981.
- [11] 陈挺,陈庆华.乙基纤维素水性包衣技术Ⅱ热处理对衣膜性质的影响[J].中国医药工业杂志,2003,31(7):298.

[责任编辑 全燕]