

小金缓释微丸的制备及其体外释放度考察

刘文勇¹, 李东勳^{1,2}, 关志宇¹, 张国松², 刘红宁¹, 罗晓健^{1,2*}

(1. 江西中医学院, 南昌 330004; 2. 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: 制备小金缓释微丸, 并以阿魏酸为指标, 考察不同包衣条件下小金缓释微丸的体外释放度。方法: 采用单因素试验优选包衣工艺。结果: 以乙基纤维素为包衣材料, 包衣增重 10%, 致孔剂乳糖的用量为 12%, 可满足 10 h 缓释的要求。结论: 包衣材料、包衣增重以及致孔剂的用量是影响药物释放的关键因素。

[关键词] 小金缓释微丸; 流化床包衣; 体外释放度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0022-04

Preparation and Release Test *in vitro* of Xiaojin Sustained Release Pellets

LIU Wen-yong¹, LI Dong-xun^{1,2}, GUAN Zhi-yu¹, ZHANG Guo-song², LIU Hong-ning¹, LUO Xiao-jian^{1,2*}

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare Xiaojin sustained release pellets and investigate release *in vitro* of Xiaojin sustained release pellets with different coating conditions by ferulic acid was determined as index. **Method:** Single factor test was applied to optimize the coating formulations. **Result:** A 10 h-sustained release curve was satisfactorily obtained by using EC as coating material and lactose 12% as porogenic agent in the optimized coating formulation with a 10% of coating weight gained. **Conclusion:** Coating material, coating weight gained and the amount of porogenic agent are the key factors that can significantly affect the drug release *in vitro*.

[收稿日期] 20110311(007)

[基金项目] 国家重大新药创制(2009zx09310-005)

[第一作者] 刘文勇, 硕士, 从事中药新剂型与新制剂研究, Tel: 0791-7119617, E-mail: liuwenyong_2009@163.com

[通讯作者] * 罗晓健, 教授, 从事中药新剂型研究, Tel: 0791-7119619, E-mail: luoxj98@126.com

法是参照压敏胶初粘力的测定方法^[5]确定的, 但是由于巴布膏剂的黏性较压敏胶的黏性小许多, 所以按照药典法测定的黏附性难以反映巴布膏剂与皮肤黏附力的大小。剥离强度是指单位宽度薄膜以与黏附表面成 90 度或 180 度剥离时所需要的力, 能较好的表明巴布膏剂与皮肤的黏附力的大小。从考察巴布膏剂处方组成的角度看, 剥离强度能较好的计量黏附性的大小, 而药典规定的测定方法无法计量。因此本实验中采用了剥离强度作为考察指标。

[2] 祁静. 用正交设计优化巴布剂基质的实验研究[J]. 实用药物与临床, 2005, 8: 22.

[3] 潘卫三, 李华, 李嘉煜. 中药巴布剂研究的技术难点及解决方案[J]. 中医外治杂志, 2004, 6(13): 3.

[4] 刘淑芝, 费虹, 汤亚池, 等. 中药巴布剂制备工艺的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3): 3.

[5] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 中华人民共和国国家标准 GS/T4852-2002[S]. 压敏胶粘带初粘性试验方法(滚球法), 2002. 05. 29.

[责任编辑 全燕]

[参考文献]

[1] 中国药典. 一部[S]. 2005: 附录 9.

[Key words] Xiaojin sustained release pellets; fluidized bed coating; release *in vitro*

小金丸收载于《中国药典》2010年版一部,由人工麝香、木鳖子、制草乌、枫香脂、乳香、没药、五灵脂、当归、地龙及香墨等10味药材组成,具有散结消肿、化瘀止痛之功效^[1],临床上主要用于甲状腺肿、良性前列腺增生、带状疱疹后遗神经痛、聚合型痤疮、乳腺囊性增生、慢性盆腔炎包块、结节性筋膜炎等疾病的治疗^[2]。由于小金丸中地龙、木鳖子等含有大量动植物蛋白、多肽等大分子物质,属于完全抗原,当异物蛋白进入体内,刺激机体产生相应抗体,当抗原物与之再接触时,可引起过敏反应^[3]。国内已有关于本处方软胶囊^[4]的研究,但关于其缓释制剂的研究尚未报道。

缓释微丸作为一种多单元型给药系统,与一单元型给药系统相比可以减少或消除某些药物对胃肠道的刺激性、小丸剂在胃肠道内的转运不受食物输送节律的影响,提高药物吸收及释药动力学重现性和一致性较好等^[5]。将原有处方制成缓释微丸,药物持续作用时间增长,并可减少药物过敏反应,降低给药次数,提高患者的顺应性。

1 材料

挤出滚圆制丸机(华东理工机械所),Mini型流化床(德国Glatt公司),RCZ-8A型智能溶出仪(天津大学精密仪器厂),Agilent 1100型高效液相色谱仪(VWD检测器,美国Agilent公司)。

小金含药细粉(自制),阿魏酸对照品(中国药品生物制品检定所,批号1001-100408),微晶纤维素(MCC,安徽山河药用辅料有限公司),聚乙烯吡咯烷酮(PVP,安徽山河药用辅料有限公司),乳糖(哈尔滨制药厂),乙基纤维素(EC,上海卡乐康包衣技术有限公司),Eudragit NE 30D(上海德祥医药技术有限公司),聚乙二醇6000(PEG-6000,北京市海润会有精细化工厂),甲醇色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 小金丸浸膏粉的制备 按处方比例称取木鳖子、制草乌、五灵脂、当归及地龙适量置多功能提取罐中,加入4倍量的50%乙醇,加热回流1.5h,放出回流液,重复上述操作1次,合并滤液,减压浓缩至相对密度1.0~1.1(60℃)得提取液。提取液进行喷雾干燥得浸膏粉,备用。

2.2 小金缓释微丸的制备

2.2.1 小金缓释微丸含药细粉的制备 称取乳香50g、没药50g、枫香脂100g置烧杯中,用适量乙醇溶解,滤过(过9号筛),滤液中少量分次加入浸膏粉65g,搅拌均匀,少量分次加入微粉硅胶75g,分散均匀,水浴干燥,粉碎,过80目筛。加入人工麝香HP-β-CD包合物60g、香墨8g,混合均匀,作为含药细粉。

2.2.2 速释微丸的制备 将原、辅料分别过80目筛,按处方量准确称取含药细粉21g、MCC 27.5g,混合均匀,以5%PVP的水溶液30mL为黏合剂,制软材,20目筛制粒。将所制颗粒置于滚圆机内,调节转速50Hz,滚圆时间5min,制得的微丸于40℃烘箱中干燥12h,筛分,得目标微丸(24~80目)。

2.2.3 缓释载药丸芯的制备 将原、辅料分别过80目筛,按处方量准确称取含药细粉21g、MCC 26.5g、EC 2.5g,混合均匀,以蒸馏水40mL为润湿剂制软材,20目筛制颗粒,将所制颗粒置于滚圆机内,调节转速55HZ,滚圆时间5min,制得的微丸于40℃烘箱中干燥12h,筛分,得目标微丸(24~80目)。

2.2.4 小金缓释微丸包衣液的配制 将滑石粉3g、乳糖1.2g加入部分水中,搅拌均匀得混悬液,将20g Eudragit NE 30D缓慢加入上述混悬液中,搅匀,过9号筛,在包衣过程中持续搅拌。将EC溶于适量85%乙醇中,搅拌均匀后缓慢加入PEG-6000和乳糖,搅匀,过9号筛,在包衣过程中持续搅拌。

2.2.5 小金缓释微丸的包衣 将小金缓释部分载药丸芯置底喷式流化床中,开始包衣前于50℃预热微丸,控制包衣进风温度在45~55℃,雾化压力1.00MPa,流化压力0.67MPa,恒流泵流速2mL·min⁻¹,包衣完成后流化5min,微丸置40℃烘箱内热处理12h。

2.3 含量测定方法

2.3.1 色谱条件 依利特Hypersil ODS C₁₈色谱柱(4.6mm×250mm,5μm),流动相 甲醇-1%冰醋酸(40:60),流速0.8mL·min⁻¹,检测波长320nm,柱温25℃,进样量10μL。

2.3.2 标准曲线的绘制 精密称取阿魏酸对照品5.08mg置50mL量瓶中,用适量甲醇溶解,超声30min,甲醇定容至刻度,做储备液。分别取适量的对

照品储备液制备阿魏酸对照品溶液系列浓度,分别吸取 10 μL 进样,记录峰面积,由峰面积对进样量进行线性回归,得线性方程为 $Y = 80.404 X + 2.9317$ ($r = 0.9983$),阿魏酸在 0.1 ~ 10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 与峰面积间线性关系良好。

2.3.3 精密度试验 精密吸取同一对照品溶液(10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)连续进样 5 次,每次 10 μL ,RSD 2.03 %。

2.3.4 重复性试验 取速释微丸细粉,精密称取 6 份,每份约 1.5 g,置 50 mL 量瓶中,加入蒸馏水适量 40 mL,超声 30 min,放冷,蒸馏水定容至刻度,0.45 μm 微孔滤膜滤过,续滤液作为供试品溶液,分别取对照品和供试品溶液各 10 μL 进样,记录峰面积,计算每份样品中阿魏酸的含量,RSD 1.03%。表明本方法重复性良好。

2.3.5 回收率试验 取速释微丸细粉,精密称取 6 份,每份约 1.5 g,置 50 mL 量瓶中,加入蒸馏水适量 40 mL,超声 30 min,放冷,蒸馏水定容至刻度,0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液 1 mL,分别精密加入 10.33 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 阿魏酸对照品 1 mL,分别取对照品和供试品溶液各 10 μL 进样,记录峰面积,计算回收量以及回收率,结果平均回收率 91.74%,RSD 1.23%。

2.3.6 微丸的含量测定方法 取小金微丸,研匀,精密称取约 0.5 g 置 50 mL 量瓶中,加入蒸馏水适量 40 mL,超声 30 min,放冷,蒸馏水定容至刻度,0.45 μm 微孔滤膜滤过,续滤液作为供试品溶液,分别取对照品和供试品溶液各 10 μL 进样,记录峰面积,计算含量。

2.4 小金缓释微丸释放度测定 取小金速释及缓释微丸约 1.5 g (各 6 份),加入 150 mL 蒸馏水中,照《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第三法,转速 50 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$,温度 37 $^{\circ}\text{C}$,定时取溶出液 1 mL (不补加溶出介质),立即用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,续滤液按 2.2 项下含量测定方法测定小金微丸中阿魏酸含量,计算其累积释放率,见图 1。

2.5 包衣液处方对小金缓释微丸释放度的影响

2.5.1 包衣材料种类 由于包衣材料的不同可引起药物释放速率的差异,选择适宜的包衣材料可减缓水分向片芯的渗透,使药物释放滞后^[6]。试验中固定包衣增重为 10%,分别选用 Eudragit NE 30D 和 EC 为包衣材料,考察其体外释药情况,结果见图 2。

由图 2 可见,以 EC 作为包衣材料的微丸,其药

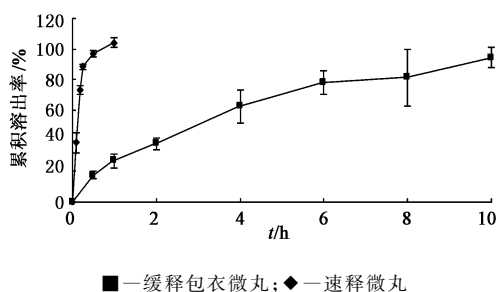


图 1 小金速释微丸及缓释包衣微丸中阿魏酸的溶出曲线

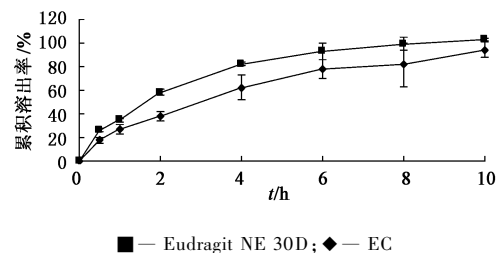


图 2 不同包衣材料对阿魏酸释放度的影响

物释放速率较 Eudragit NE 30D 作包衣材料的微丸慢,根据实验结果选择 EC 作为包衣材料。

2.5.2 包衣增重 包衣增重是释药速率的决定因素之一。本试验以消耗的包衣液中聚合物的质量相当于未包衣微丸质量的百分率(理论包衣增重)来表示。固包衣液处方中增塑剂 PEG-600 及致孔剂乳糖的用量,制备包衣增重分别为 5%,10%,20%的缓释微丸,考察其体外释药情况,见图 3。

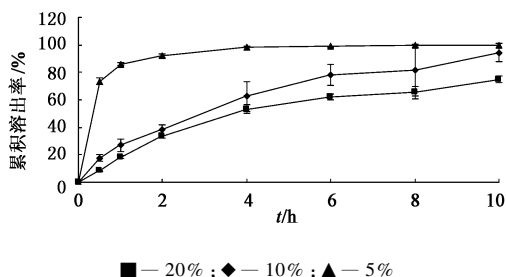


图 3 不同包衣增重对阿魏酸释放度的影响

由图 3 可见,随着理论包衣增重的增加,药物释放缓慢。当理论包衣增重为 10% 时,体外缓释效果较好。

2.5.3 致孔剂的用量 单独使用缓释包衣材料进行包衣后,释放曲线往往在释放的中间阶段比较慢,同时在释放的后期可能存在释放不完全,为了改善药物的释放情况,常在包衣液处方中加入一定量的水溶性材料作为致孔剂,如 PEG, HPMC 和乳糖等^[7]。本试验保持微丸包衣增重 10%,选用乳糖作为致孔剂,在缓释包衣液中,分别加入相当于聚合物质量的 6%,12%,24% 的乳糖,对同一批载药微丸

进行包衣,考察其体外释药情况,结果见图4。

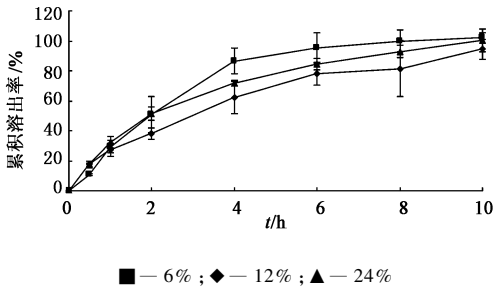


图4 不同致孔剂用量对阿魏酸释放度的影响

由图4可见,随着致孔剂乳糖用量的减少,药物释放减慢,根据结果选择乳糖的加入量为聚合物质量的12%。

3 讨论

小金丸有散结消肿、化瘀止痛的功效,常用于痛症及炎症的治疗;但由于小金丸处方中含有大量动植物蛋白、多肽等大分子物质,易引起过敏反应。将小金丸制备成缓释制剂既可延长其作用时间、减少服药次数,又可降低过敏反应的发生机率。同时由于小金丸药材中含有大量树脂类药材,其在制剂过程中因受热软化发黏,导致微丸制剂过程难以实施。试验中选用吸附剂吸附于这类黏性药材,从而降低其黏性,以利于制剂过程的实施。

小金丸处方中的人工麝香用量为30 g,约为处方总量的3%,且人工麝香中麝香酮含量仅为4.41%;制草乌作为一种含毒性成分药材,常对其中毒性成分进行限量。所以,选用二者中的有效成分

定量时常导致精密度偏低。试验中选用当归主要有效成分阿魏酸作为指标,对小金微丸进行体外评价。但由于处方组成复杂,阿魏酸含量较低,进行加样回收率试验时加入的阿魏酸对照品的量较少,导致回收率偏低。

小金丸处方由10味中药材组成,处方组成复杂。以阿魏酸单个指标成分的溶出行为,难以全面反映处方的释药行为,也难以去预测药物的体内过程。如何对组成复杂的中药复方进行体内外的相关性研究,后续试验拟采用药效动力学试验进行探索。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2010:506.
- [2] 罗忠萍,周玉霞.小金丸的临床应用研究进展[J].中国实用医药,2009,32(4):227.
- [3] 唐恺,常丽丽,刘恩生.小金丸不良反应概述[J].中华现代内科学杂志,2006,3(5):573.
- [4] 王欣.小金丸软胶囊制剂工艺及质量标准研究[D].重庆:重庆医科大学,2007.
- [5] 陈盛君,朱家璧.缓释微丸制剂的研究进展[J].国外医学.药学分册,2004,31(3):177.
- [6] 胡颖.药用高分子在缓控释制剂中的应用现状[J].实用医学杂志,2008,25(7):861.
- [7] 苏龙,刘志东,吴保祥.司他夫定缓释微丸胶囊的制备与体外释放度考察[J].中国新药杂志,2007,16(16):1279.

[责任编辑 仝燕]