

DOI:CNKI:11-3495/R. 20110321. 1133. 007

· 工艺与制剂 ·

复方丹参脉冲片处方因素对其体外释放度的影响

孙婷婷¹, 张国松³, 潘德城², 张尧³, 杨世林^{2,3}, 罗晓健^{2,3*}

(1. 葫芦岛市食品药品监督管理局, 辽宁 葫芦岛 125000; 2. 江西中医学院, 南昌 330006;
3. 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:研究复方丹参脉冲片的处方因素对制剂体外释放度的影响,确定最佳的片芯和包衣处方。方法:以丹参总酚酸、人参皂苷 R_{g₁}、冰片的释放度为指标,考察片芯中崩解剂和填充剂的种类与用量,以及包衣处方中增塑剂和致孔剂的种类与用量对复方丹参脉冲片体外释放度的影响。结果:片芯处方中崩解剂选用低取代羟丙基纤维素(L-HPC),填充剂为微晶纤维素(MCC),黏合剂为聚维酮(PVP)乙醇溶液;包衣处方中选用乙基纤维素(EC)为主要包衣材料,增塑剂为枸橼酸三乙酯(TEC),致孔剂为乳糖。按最佳处方制备的样品指标成分释放曲线可用 Weibull 分布函数模型拟合。结论:确定的复方丹参脉冲片处方制剂能达到很好的体外脉冲释药效果,为复方丹参脉冲片的进一步研究奠定了基础。

[关键词] 复方丹参脉冲片;脉冲释药;处方因素;总酚酸;人参皂苷 R_{g₁};冰片

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0001-07

Effect of Formulation Factors of Fufang Danshen Pulsed Tablets on Release Behavior *in vitro*

SUN Ting-ting¹, ZHANG Guo-song³, PAN De-cheng², ZHANG Yao³, YANG Shi-lin³, LUO Xiao-jian^{2,3*}

(1. Huludao Food and Drug Administration, Huludao 125000, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China;

3. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of formulation factors of Fufang Danshen pulsed tablets on release behavior *in vitro*, and to determine the best tablet core formulation and the coating formulation. **Method:** Three constituents of Fufang, total phenolic acids, ginsenoside R_{g₁} and borneol were taken as the index to study the effect of different types and usage amount of disintegrants, diluents, adhesives on release behavior in tablet core formulation. The same study was carried out on the effect of plasticizers and pore-forming agent in the coating formulation. **Result:** Low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) was selected as disintegrants, meanwhile microcrystalline cellulose (MCC) was as diluent with PVP ethanol solution as adhesive in tablet core formulation. Ethyl cellulose (EC) was employed as the main coating materials. And triethyl citrate (TEC) and lactose were

[收稿日期] 20101014(003)

[基金项目] 国家自然科学基金(C0302050207);江西省教育厅高校科技项目(GJJ08324)

[第一作者] 孙婷婷,硕士研究生,研究方向:中药药剂学, Tel:0429-3150129, E-mail:tina820712@163.com

[通讯作者] *罗晓健,教授, Tel:0791-7119619, E-mail:luoxj98@126.com

[网络出版时间] 2011-03-21 11:33

chosen as plasticizers and pore-forming agent in the coating formulation respectively. Release curves of index constituents in samples prepared according to the best formulation could be fitting by Weibull distribution model.

Conclusion: Prepared Fufang Danshen pulsed tablets has desired pulsatile release behavior, which laid the foundation for further research.

[Key words] Fufang Danshen pulsed tablets; pulsatile release; formulation factor; total phenolic acids; ginsenoside R_{g₁}; borneol

脉冲给药系统^[1]是根据时辰药理学和时辰治疗学的原理设计的给药系统。心血管疾病、哮喘、关节疼痛等疾病的症状常常在凌晨加剧,如果患者在睡前服用口服脉冲制剂,药物经预定的滞后时间,在疾病发作前释放,可以有效地预防和治疗疾病,并减少药物可能引发的副作用。复方丹参片具有活血化瘀,理气止痛的功效,其组方简单,疗效确切,广泛用于冠心病心绞痛症见胸闷、心前区刺痛的治疗^[2]。针对冠心病等突发病症的昼夜节律特点^[3],将复方丹参片制成释药时滞为 5 h 的脉冲片,期望病人晚间 10 点左右服药,凌晨 3 点左右药物开始释放,能够较好预防或治疗冠心病心绞痛突发病症。本实验采用水不溶性的包衣材料,以包衣层的低渗透性和片芯的膨胀性作为药物脉冲释放的时间开关,以丹参总酚酸、人参皂苷 R_{g₁}、冰片释放度为考察指标,研究复方丹参脉冲片的处方因素对制剂体外释放度的影响。

1 仪器与试药

ZYD-8 重型单冲压片机(上海远东机械制药总厂),BY300A 小型包衣机(上海黄海药检仪器厂),LEAD-1 型恒流泵(保定兰格恒流泵有限公司),85-2 型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司),BSM-3827 型电吹风(揭阳市贝斯曼电器有限公司),RCZ-8A 型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂),Agilent 1100 型高效液相色谱仪 二极管阵列检测器(DAD)(美国惠普公司),UV-2550 型紫外-可见分光检测器(日本岛津),Agilent 6890N 型气相色谱仪(美国安捷伦),AL104 型 1/万电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司),KQ-250E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),XW-80A 型涡旋混合器(上海青浦沪西仪器厂)。

丹酚酸 B 对照品(中国药品生物制品检定所,批号 111562-200605),人参皂苷 R_{g₁} 对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110703-200424),冰片对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110743-

200504),丹参水溶性提取物自制,三七总皂苷自制,冰片(安徽省亳州市药材总公司中药公司),低取代羟丙基纤维素(L-HPC)(山东聊城阿华制药有限公司),羧甲基淀粉钠(CMS-Na)(山东聊城阿华制药有限公司),交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)(山东聊城阿华制药有限公司),交联聚维酮(PVPP)(上海昌为医药辅料技术有限公司),微晶纤维素(MCC)(上海昌为医药辅料技术有限公司),乳糖(Lac)(哈尔滨制药厂),淀粉(Starch)(上海昌为医药辅料技术有限公司),乙基纤维素(EC)(上海昌为医药辅料技术有限公司),枸橼酸三乙酯(TEC)(上海光铎科技有限公司),邻苯二甲酸二丁酯(DBP)(广东汕头市西陇化工厂),聚乙二醇 6000(PEG-6000)(北京市海淀会有精细化工厂),聚维酮 k30(PVP k30)(上海胜浦新材料有限公司),尤特奇 L100(Eudragit L100)(上海德祥医药技术有限公司),微粉硅胶(山东聊城阿华制药有限公司),硬脂酸镁(山东聊城阿华制药有限公司),滑石粉(Talc)(珠海汉高化工有限公司),其他试剂均为化学纯。

2 方法和结果

2.1 复方丹参脉冲片的制备方法 片芯药物处方为每 1 000 片含丹参提取物 33.8 g,三七提取物 21.2 g,冰片 12.0 g,加入崩解剂、填充剂、硬脂酸镁等辅料,如果未特殊说明均以 5% PVP 乙醇溶液为黏合剂,按下列方法压制片芯,片重 0.32 g。

将按处方量称取丹参提取物、三七提取物及辅料(硬脂酸镁除外),充分混合。加入适量黏合剂,用 30 目筛网制粒,置于 50 ℃ 烘箱中干燥 2 h,取出整粒,颗粒与冰片细粉、硬脂酸镁等混合均匀,以 10 mm 平面冲头压片,片芯硬度 5 ~ 7 kg。片芯用含固量为 10% 的包衣液包衣。包衣锅转速 20 ~ 30 r·min⁻¹,包衣温度 30 ~ 40 ℃,喷枪的雾化压力 0.6 ~ 0.8 MPa,喷液速度 5.0 ~ 7.0 mL·min⁻¹,片剂增重 10%。

考察片芯处方时采用包衣处方为 EC 50 g、TEC

5 g、乳糖 7.5 g、滑石粉 15 g,用 80% 乙醇配制成分量为 10% 的包衣液。

2.2 指标成分含量测定方法

2.2.1 丹参总酚酸含量测定 精密称取丹酚酸 B 对照品 8 mg,置 100 mL 量瓶中,加水溶解,并稀释至刻度。分别精密吸取 0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5 mL 置 25 mL 量瓶中,加水定容后摇匀,0.45 μm 微孔滤膜滤过,采用 UV 法在 281 nm 处测定吸收度,用吸收度(A)对质量浓度(C)线性回归,得回归方程: $A = 0.0285C - 0.0011$ ($r = 0.9999$)。结果表明总酚酸(以丹酚酸 B 计)在 1.7 ~ 22.3 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 线性关系良好,精密密度试验 RSD 1.07%,重复性试验 RSD 2.15%,24 h 内稳定性试验 RSD 1.00%,平均回收率 99.78%,RSD 1.29%。

2.2.2 人参皂苷 Rg_1 含量测定 精密称取人参皂苷 Rg_1 对照品 5 mg,置 25 mL 量瓶中,用甲醇溶解,并稀释至刻度,分别精密吸取 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 7 mL 置 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度。色谱柱采用 Hypersil ODS₂C₁₈ 柱(4.6 mm \times 250 mm),流动相乙腈-水(2.7:7.3),柱温 35 $^{\circ}\text{C}$,流速 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,检测波长 210 nm,进样量 10 μL 。记录人参皂苷 Rg_1 的峰面积(A),并对质量浓度(C)进行线性回归,得标准曲线方程 $A = 0.7475C - 0.132$ ($r = 0.9999$)。结果表明人参皂苷 Rg_1 在 12.6 ~ 172.4 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 线性关系良好,精密密度试验 RSD 0.9%,重复性试验 RSD 2.30%,12 h 内稳定性试验 RSD 0.64%,平均加样回收率 95.53%,RSD 2.04%。

2.3.3 冰片含量测定 精密称取冰片对照品 50 mg,置 100 mL 量瓶中,用甲醇溶解,并稀释至刻度,分别精密吸取 0.1, 0.4, 0.8, 1.0, 2.0, 3.0 mL 于 5 mL 量瓶中,各精密加入水杨酸甲酯内标液(0.44 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 1 mL,用乙酸乙酯稀释至刻度,摇匀。色谱柱采用 PEG-20M DB-WAX 柱(Agilent 122-7032, 30.0 m \times 320 μm , 0.25 μm),气化室温度 220 $^{\circ}\text{C}$,分流比 20:1,恒流 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,升温程序为初始温度 110 $^{\circ}\text{C}$,以 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度升温至 180 $^{\circ}\text{C}$,保持 2 min,流动相氮气,检测器 FID,检测温度 250 $^{\circ}\text{C}$,尾吹(N_2) 25 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,进样量 1 μL 。以被测组分的浓度($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)为纵坐标,以被测组分(龙脑和异龙脑面积之和)与内标的峰面积比为横坐标绘制标准曲线,得回归方程 $Y = 63.014X - 0.7605$ ($r = 0.9999$)。结果表明冰片在 10.46 ~ 313.92 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$

线性关系良好,精密密度试验 RSD 1.2%,重复性试验 RSD 1.46%,24 h 内稳定性试验 RSD 0.13%,平均回收率 100.33%,RSD 1.95%。

2.4 释放度试验 按 2005 年版《中国药典》(二部附录 X C 第三法小杯法,50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 37 $^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ $^{\circ}\text{C}$) 进行试验,先以 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液为释放介质,体积 225 mL,运转 2 h 后,在上述酸液中缓慢加入温度为 37 $^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ $^{\circ}\text{C}$ 的 0.2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸钠溶液 75 mL(必要时用 2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液或 2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液调节 pH 6.8),并用固体石蜡将杯口密封(防止冰片挥发),分别于预定时间取样 5 mL,并补充同体积同温度的空白溶出介质。按照 2.3 项下方法分别测定样品中丹参总酚酸、人参皂苷 Rg_1 和冰片含量,计算其释放度。

2.5 片芯处方因素对释放度的影响

2.5.1 片芯崩解剂种类 在片芯其他组分和包衣液组成相同的情况下,分别以 PVPP, CMS-Na, L-HPC, cCMC-Na 为崩解剂,用量为片芯重的 15%,制备片芯,包衣,测定释放指标成分释放度,结果见图 1。

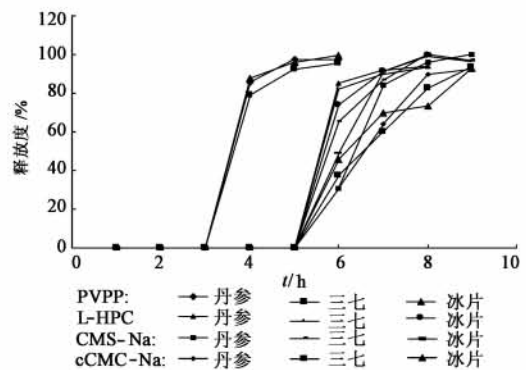


图 1 不同种类崩解剂对药物释放的影响($n = 6$)

从图 1 看出,以 PVPP 为崩解剂的片剂时滞和 3 种成分脉冲释放时间均较短,并且释放完全。可能是由于 PVPP 具有很强的毛细管作用,水分容易穿透衣膜进入片芯,产生溶胀压力,促使片芯快速崩解,快速释放药物。而分别以 CMS-Na, cCMC-Na, L-HPC 为崩解剂的片剂时滞约为 5 h,基本上达到设计要求,但是释药行为各不相同,其脉冲释药完全所需时间长短为 CMS-Na > cCMC-Na > L-HPC,故本试验选择 L-HPC 作为片芯的崩解剂。

2.5.2 崩解剂用量 制备以 L-HPC 崩解剂的片芯,用量分别为 8%, 10%, 12%, 15%, 包衣,测定 3 种指标成分的释药曲线,结果见图 2。

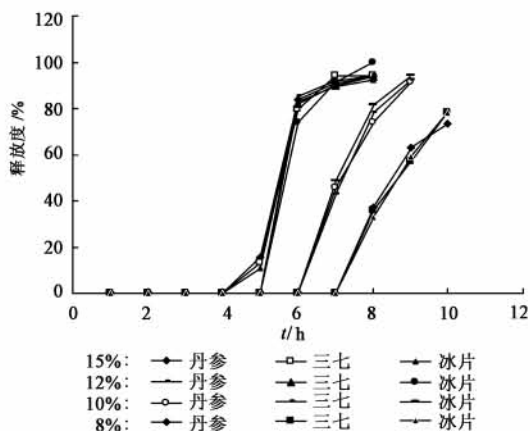


图 2 崩解剂 L-HPC 不同用量对药物释放的影响 (n = 6)

由图 2 可知,崩解剂用量为 12% 和 15% 片剂的时滞没有明显区别,均在在 4 ~ 5 h,并能够较快释放药物,而在另外 2 种片剂中,崩解剂用量越小,时滞越长。本实验设计脉冲片的时滞为 4 ~ 5 h,故选择 L-HPC 用量为片重的 12%。

2.5.3 填充剂 分别制备以淀粉、乳糖和微晶纤维素为填充剂的片芯,用量为片芯重的 60%,包衣,测定制剂的释放度,结果见图 3。

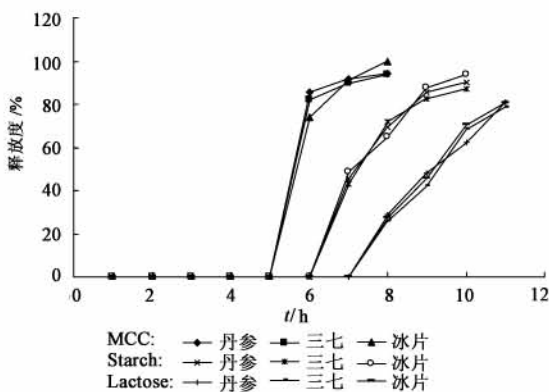


图 3 不同种类的填充剂对药物释放的影响 (n = 6)

从图 3 发现,以乳糖和淀粉为填充剂片剂的时滞均超过 6 h,而以 MCC 作为填充剂的片剂时滞在 5 h 左右。3 种填充剂脉冲释药时间次序为乳糖 > 淀粉 > MCC,释药时间长可能会影响药物的快速吸收。另外,片剂压制过程中发现,以淀粉和乳糖为填充剂的片芯出现裂片,在包衣时以淀粉为填充剂的片芯易磨损,所以选用 MCC 作为片芯的填充剂。

2.5.4 黏合剂种类 分别以 10% PVP 乙醇溶液,10% 的淀粉浆,10% HPMC 水溶液为黏合剂制备片芯,包衣,测定片剂的释放度,结果见图 4。

从图 4 可知,与淀粉浆和 HPMC 制粒相比,以 PVP

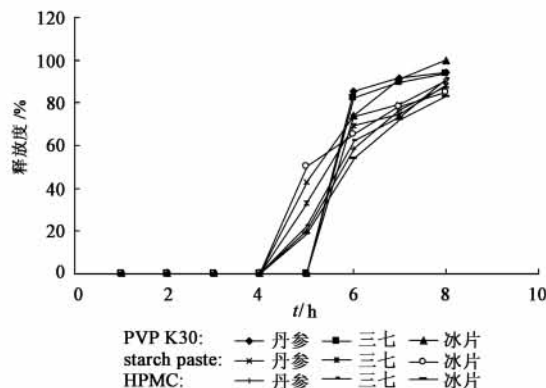


图 4 不同种类的黏合剂对药物释放的影响 (n = 6)

为黏合剂的片剂时滞约为 5 h,脉冲释药时间最短,在片剂制备过程中发现,PVP k30 乙醇溶液更易于与药物分散均匀,颗粒干燥温度较低,且可压性较好,因而选用 10% PVP 乙醇溶液作为黏合剂。

2.6 包衣处方因素对释放度的影响 在上述试验的基础上,确定包衣用片芯的辅料处方(1 000 片)为 L-HPC (38.4 g),MCC (201.8 g),PVP k30 (适量),按照 2.1 项下方法制备片芯。

2.6.1 包衣材料种类对释放度的影响 分别选择 EC, Eudragit RS100, Eudragit RS100/Eudragit RL100 (8:2) 为主要成膜材料,按照 2.1 项下中包衣液处方与制备方法制得包衣液,分别对同批次片芯包衣,测定指标成分释放度,结果见图 5。

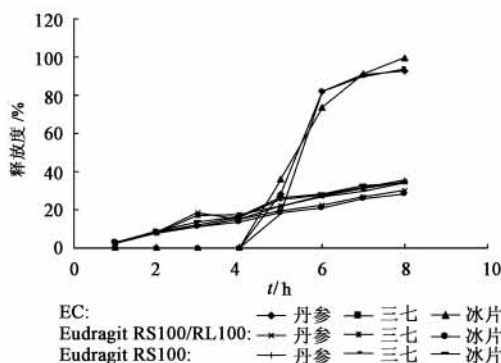


图 5 不同种类的包衣材料对药物释放的影响 (n = 6)

由图 5 可知,以 EC 作为包衣材料可以获得较好的时滞效果,脉冲释药也较完全,而以 Eudragit RS100 和 Eudragit RS100/Eudragit RL100 (8:2) 为包衣材料的片剂时滞较短,且释药不完全,达不到定时释放的目的。所以,选用 EC 作为复方丹参脉冲片的主要包衣材料。

2.6.2 增塑剂种类 分别选用 DBP, TEC, PEG 6000 作为乙基纤维素的增塑剂,用量为包衣处方

EC 用量的 10%, 分别对同批次片芯包衣, 测定指标成分释放度, 结果见图 6。

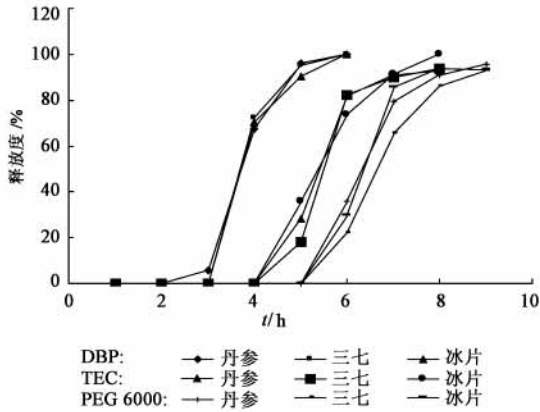


图 6 不同种类的增塑剂对药物释放的影响 ($n=6$)

以 DBP 为增塑剂的片剂时滞较短, 在 3h 左右就开始释放药物, 而分别以 TEC 和 PEG 6000 为增塑剂的片剂则在 4~5 h 开始释放药物。在包衣过程中还发现, 以 PEG 6000 为增塑剂比以 TEC 为增塑剂配制的 EC 包衣液更为黏稠, 容易堵塞包衣枪枪口, 给操作带来不便。故选择 TEC 作为包衣材料的增塑剂。

2.6.3 增塑剂用量 选用 TEC 作为 EC 的增塑剂, 用量分别为包衣处方中 EC 质量的 5%, 10%, 15%, 对同一批次片芯包衣, 考察不同用量对药物释放的影响, 结果见图 7。

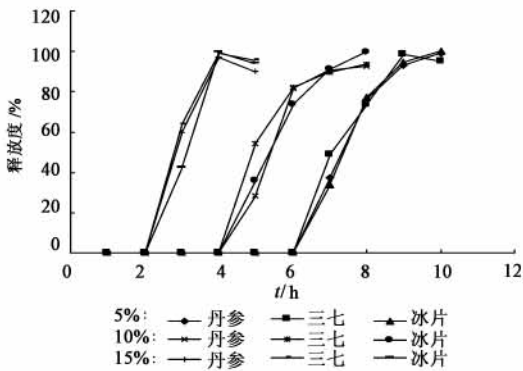


图 7 TEC 的不同用量对药物释放的影响 ($n=6$)

由图 7 可知, TEC 用量越大, 时滞时间越长, TEC 用量为 10% 时, 时滞时间和脉冲释药时间基本能够达到要求, 故选择 TEC 用量为 EC 质量的 10%。

2.6.4 致孔剂种类 分别选择 PVP k30, Eudragit L100, 乳糖为致孔剂, 按照 2.1 项下中包衣液处方材料比例与制备方法制得包衣液, 对同批次片芯包衣, 测定片剂释放度, 结果见图 8。

由图 8 可知, 不同的致孔剂都可以达到一定的

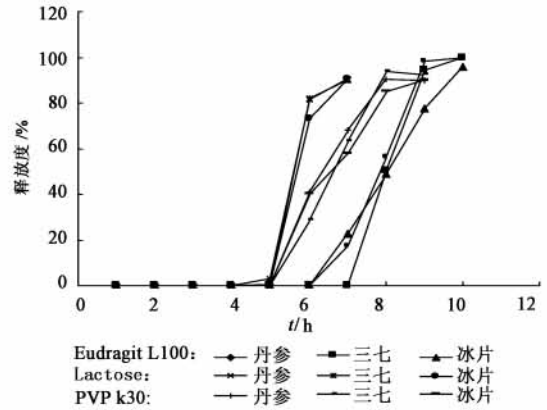


图 8 不同种类的致孔剂对药物释放的影响 ($n=6$)

时滞效果, 致孔剂为乳糖的脉冲释药时间明显短于致孔剂为 PVP k30 和 Eudragit L100, 符合制剂设计要求, 故选用乳糖作为致孔剂。

2.6.5 致孔剂用量 分别配制乳糖用量为处方中 EC 质量的 5%, 15%, 25% 的包衣液, 对同批次片芯包衣, 考察片剂的释放度, 结果见图 9。

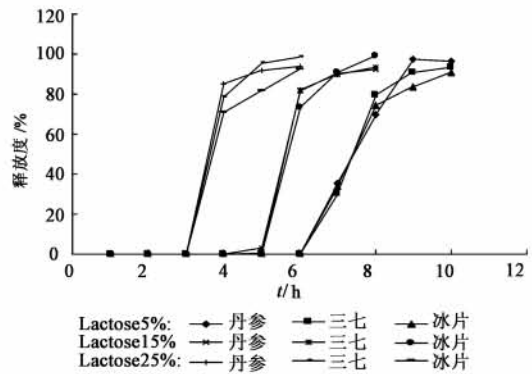


图 9 致孔剂的不同用量对药物释放的影响 ($n=6$)

由图 9 可知, 随着致孔剂用量的减小, 时滞时间延长, 脉冲释药时间变长。这是由于致孔剂的量过小, 水分通过控释衣膜进入片芯的速率较低, 崩解剂在较短的时间内不能产生足够的膨胀力使得衣膜破裂。本试验选择致孔剂用量为 15% 能够满足复方丹参脉冲片的设计要求。

根据以上结果, 确定包衣处方为 EC 50 g, TEC 5 g, 乳糖 7.5 g, 滑石粉 15 g, 80% 乙醇 1 000 mL。

2.7 复方丹参脉冲片释药过程分析 按照确定的片芯处方和包衣处方制备样品, 测定 3 种指标成分释放度, 采用 Weibull 分布函数数学模型拟合指标成分释放曲线。样品平均时滞 (T_{lag}) 为 4.81 h, 当 $t < T_{lag}$ 时, 3 种指标成分的 $F(t) = 0$, 当 $t \geq T_{lag}$ 时, 对 3 个指标成分释放度曲线进行拟合, 结果见表 1。

表 1 释药曲线的全程拟合

指标成分	拟合方程	R ²
丹参总酚酸	$\ln \ln 1/[1 - F(t - T_{lag})] = 2.503 \ln(t - T_{lag}) - 2.2548$	0.982 2
人参皂苷 Rg ₁	$\ln \ln 1/[1 - F(t - T_{lag})] = 3.003 \ln(t - T_{lag}) - 2.8868$	0.944 6
冰片	$\ln \ln 1/[1 - F(t - T_{lag})] = 2.0364 \ln(t - T_{lag}) - 1.8327$	0.993 1

由表 1 可知,复方丹参脉冲片的指标成分释放曲线较好符合 Weibull 分布函数模型。

另取复方丹参脉冲片,投入温度为 37 °C ± 0.5 °C 的 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液释放介质中,体积为 225 mL,运转 2 h 后,再在上述酸液中缓慢加入温度为 37 °C ± 0.5 °C 的 0.2 mol·L⁻¹ 磷酸钠 75 mL(必要时用 2 mol·L⁻¹ 盐酸溶液或 2 mol·L⁻¹ NaOH 溶液调节 pH 6.8),并用固体石蜡将杯口密封(防止冰片挥发),继续运转 3 h,发现片剂表面光滑完整,10 min 后,片剂出现明显裂缝,此后片剂迅速胀裂,药物快速释放。用照相机拍摄不同时间片剂状态,见图 10。

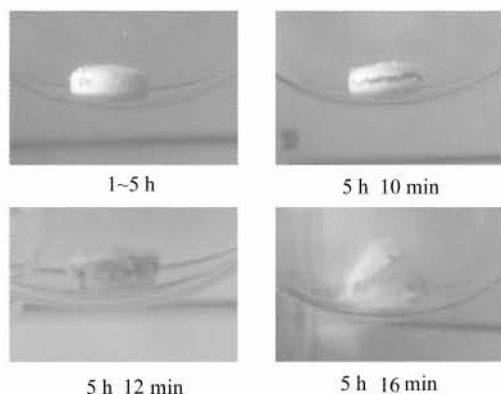


图 10 复方丹参脉冲片在溶出过程中的形态

3 讨论

本文设计的复方丹参脉冲片由可以迅速崩解的片芯和不溶性衣膜组成,要求制剂在服用 5 h 后能够快速释放药物。通过试验确定了片芯处方和包衣处方,在保持一定包衣增重的条件下,能够以控制水分渗入片芯速度,从而使制剂达到了设计要求。

崩解剂的性质对中药脉冲片剂时滞和时滞后释药时间有重大影响。常用的崩解剂有 CMS-Na, cCMC-Na, PVPP, L-HPC 等,由于化学结构和制备方法不同,其理化性质各不同。试验结果表明,在片芯中以 CMS-Na 或 cCMC-Na 为崩解剂,能够延长制剂的时滞和时滞后完全释药的时间。CMS-Na 吸水后能够形成水合凝胶层^[3],丹参提取物遇水可产生较

强的黏性,可能由于两者能够协同作用,容易堵塞片芯的毛细管,减缓水分向片芯内部扩散,从而延长片剂的时滞和完全释药时间;cCMC-Na 与吸湿性辅料合用可降低其崩解效果^[5],制剂中丹参提取物和三七总皂苷的吸湿性强,且占制剂处方中的比例较大,这可能是其延长制剂时滞和释药时间的主要原因之一。PVPP 具有很强的毛细管作用,吸水速度快,PVPP 分散在片芯中,能促进其网络结构迅速膨胀,又因为其吸水后不能形成胶状溶液^[6],故能够促进复方丹参脉冲片较快释放药物。但是,在制剂质量标准研究中发现,PVPP 会明显吸附制剂中丹参酚酸 B,影响其含量测定的准确性,故在制剂中未予采用。L-HPC 具有较高的膨胀度,不易形成水合凝胶层,其促进片剂崩解的机理与体积膨胀和毛细管作用有关,但其崩解效果不及 PVPP,当 L-HPC 与 MCC 合用时,由于 MCC 具有海绵状的多孔结构^[7],加强了崩解剂的毛细管作用,通过调节二者的比例可以达到与 PVPP 相近的崩解效果,且不会干扰丹酚酸 B 的含量测定,并且降低了制剂成本,所以本实验选用 L-HPC 作为片芯中的崩解剂,同时选用 MCC 作为其填充剂。

在衣材的选择中,发现以 Eudragit RS100 进行包衣,即使增加衣膜的厚度,药物也会提前释放,不能达到时滞效果,原因有待于进一步研究。而以 EC 作为包衣材料,通过加入一定比例的增塑剂和致孔剂,按确定的包衣处方:EC 50 g,TEC 5 g,乳糖 7.5 g,滑石粉 15 g,80% 乙醇 1 000 mL,可以较好达到制剂设计要求。

复方丹参脉冲片的释药过程可以分为以下 3 步:①溶出介质通过包衣膜进入片芯内部;②片芯中的崩解剂吸水膨胀;③片芯膨胀的压力超过外层衣膜的机械强度,将衣膜胀破,促使药物快速释放,指标成分释放曲线符合 Weibull 分布函数的数学模型,所得到的方程中系数 m 值均大于 1,说明该制剂的释放曲线为典型的“S”型曲线。

DOI:CNKI;11-3495/R. 20110321. 1130. 001

pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸的体内外释药性能评价

谢兴亮^{1*}, 杨明², 韩丽³, 陈诚¹, 刘金秀¹, 胡文娟¹

(1. 成都医学院药学院, 成都 610083; 2. 江西中医学院中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;
3. 成都中医药大学药学院, 成都 611137)

[摘要] 目的: 评价 pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸的体内外结肠靶向性能。方法: 采用浆法对微丸的体外释药性能进行评价, 采用多层螺旋 CT 扫描技术, 实时监测微丸在人体消化道内的运转情况。结果: 该微丸在人工胃液 2 h、小肠液 4 h 共累积释药 26.18%, 而在人工结肠液中 2 h 后, 累积释药达 99.52%, 基本释放完全。微丸口服后 1 h, 完全自胃部排空, 5 h 后所有微丸均到达结肠。在胃、小肠各部均未检测到微丸的崩解, 进入结肠后开始检测到崩解溶解现象, 10 h 后检测到明显崩解, 24 h 后微丸在结肠完全崩解溶解。结论: 该微丸在体内外均具有良好的结肠靶向释药性能。

[关键词] 苦参; pH 敏感双层型结肠靶向微丸; 多层螺旋 CT; 释药性能

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0007-04

Evaluation *In vivo* / *in vitro* of pH-triggered Double Layer Colon Target Pellets of *Sophora flavescens*

XIE Xing-liang^{1*}, YANG Ming², HAN Li³, CHEN Cheng¹, LIU Jin-xiu¹, HU Wen-juan¹

(1. Pharmaceutical College, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Key Lab. of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, China;

3. Pharmaceutical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611173, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the drug release in colon targeting of pH-triggered double layer colon target pellets of *Sophora flavescens* *in vivo* and *in vitro*. **Method:** Evaluate the drug release of the pellets *in vitro* with

[收稿日期] 20101222(014)

[基金项目] 重大新药创制项目(2009ZX09103-307); 成都医学院创新性实验项目(CX2010001)

[通讯作者] * 谢兴亮, 博士, 讲师, 研究方向: 中药学及中药新制剂, Tel: 028-68289192, E-mail: xiexingliang1@sina.com

[网络出版时间] 2011-03-21 11:30

[参考文献]

[1] 张明, 涂家生. 脉冲给药制剂的研究与开发[J]. 药学进展, 2002, 26(6): 36.

[2] 中国药典. 一部[S]. 2010: 904.

[3] 张立超, 胡晋红, 朱全刚, 等. 疾病的昼夜节律及脉冲给药系统[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(12): 738.

[4] 罗明生, 高天惠, 宋民宪. 中国药用辅料[M]. 北京: 化

学工业出版社, 2001: 779.

[5] 郑俊民. 药用辅料手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 312.

[6] 张光杰. 药用辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 119.

[7] 高春生, 崔光华, 速释固体制剂的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 1998, 25(5): 293.

[责任编辑 全燕]

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110321.1133.007.html>