

•制剂工艺•

甘草提取物缓释微丸制备体外释放考察

李俊松, 冯 怡*, 徐德生
(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] 目的: 制备甘草提取物缓释微丸, 考察不同包衣条件下甘草提取物缓释微丸的体外释放。方法: 采用单因素实验优选包衣工艺。结果: 以丙烯酸树脂 Eudragit RL100 为包衣材料, 包衣增重 5% ($w \cdot w^{-1}$), 增塑剂的用量为 10% ($w \cdot w^{-1}$), 可满足 12 h 缓释的要求。结论: 包衣量、PEG6000 量是影响药物释放的关键因素。

[关键词] 缓释包衣微丸; 甘草提取物; 丙烯酸树脂

[中图分类号] R284.1 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)10-0011-04

The Preparation and Drug Release Test of Glycyrrhizae Extracts Coated Sustained Release Pellets

LI Jun-song, FENG Yi*, XU De-sheng
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare glycyrrhizae extracts coated sustained release pellets and study the drug release in vitro under different coating conditions. **Methods:** A single factor design experiment was applied to optimize the formulation of coated sustained release pellets. **Results:** A satisfactory 12 h sustained release curve can be obtained when the pellets is coated with Eudragit RS100 5% ($w \cdot w^{-1}$) and PEG6000 10% ($w \cdot w^{-1}$) under the optimized formulation. **Conclusions:** The increased weight and proportion of Eudragits RS100 and PEG6000 are the main factors which influence the drug release.

[Key words] coated sustained release pellets; glycyrrhizae extracts; eudragit

甘草, 具有补脾益气、清热解毒、润肺止咳、缓急止痛、调和诸药之功能, 用于心悸气短、咳嗽痰多、脘腹及四肢挛急疼痛。现代药理研究表明, 甘草有抗炎、抗氧化、肾上腺皮质激素样作用, 消化系统方面有抗溃疡、保肝、促进胰液分泌、调节胃肠运动的作用, 对免疫系统、心血管系统作用亦广泛。其主要活性成分为三萜化合物和黄酮类化合物, 与解痉、抗

炎、镇静等密切相关^[1,2]。

微丸是指直径小于 2.5 mm 的小球状口服剂型。由于属剂量分散型制剂, 一次剂量由多个单元组成, 与单剂量剂型相比, 具有许多优点。它能提高药物与胃肠道的接触面积, 使药物吸收完全, 从而提高生物利用度; 通过几种不同释药速率的小丸组合, 可获得理想的释药速率, 取得预期的血药浓度, 并能维持较长的作用时间, 避免对胃粘膜的刺激等不良反应; 其释药规律及体内的吸收具有良好的重现性。因此缓、控释小丸是目前认为较理想的中药缓、控释剂型之一, 是目前缓、控释制剂发展的方向^[3,4]。本文以甘草提取物(主含黄酮和甘草酸)为原料, 采用挤出滚圆法制备速释微丸, 并对含药微丸进行包衣, 以释

[收稿日期] 2006-12-04

[基金项目] 上海市科委资助项目“芍药甘草复方释药系统基础研究”(No: 04DZ19841)

[通讯作者] * 冯怡, Tel: (021) 51322493; E-mail: fyi@vip.sina.com

放度为指标,对膜控缓释微丸进行研究。

1 材料与仪器

甘草提取物(自制,以甘草酸、柚皮苷为计含甘草酸和甘草黄酮达 50%),微晶纤维素(湖州展望药业化学有限公司),乳糖(常州市朗生生物工程有限公司),低取代羟丙基纤维素(山东聊城阿华制药有限公司),尤特奇(Eudragit[®] RS100,德国 Rohm Gmbh 公司),滑石粉(龙胜华美滑石开发有限公司)。甘草酸单铵盐对照品(中国药品生物制品检定所),甲醇为色谱纯,其它试剂均为分析纯。

挤出滚圆成丸机(华东理工大学化工机械研究所),BY300A 型小型包衣锅(上海黄海药检仪器厂),ZRS-8S 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),BP211Dsartorius 电子天平,Agilent 高效液相色谱仪。

2 分析方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱: Diamonsil C₁₈ 柱, (200 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.2 mol·L⁻¹ 醋酸铵溶液-冰醋酸(67: 33: 1 V/V); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 25 °C; 检测波长: 250 nm; 进样量: 20 μL。

2.2 溶液的制备 对照品溶液的制备: 精密称取甘草酸单铵盐对照品适量,加流动相制成每 1 mL 含 0.383 4 mg 的溶液,作为贮备液备用。

甘草微丸样品液的制备: 将甘草提取物微丸研成细粉,精密称取约 200 mg 细粉置 50 mL 量瓶中,加入流动相 45 mL,超声处理 30 min(频率 80 KHz),用流动相稀释至刻度,混匀,滤过,取续滤液即得。

2.3 线性关系考察 精密称取甘草酸单铵盐对照品 20.50 mg 置于 25 mL 的量瓶中,加流动相稀释至刻度,分别取 1, 2, 5, 7, 9 至 25 mL 量瓶中,流动相稀释至刻度,分别取上述浓度的对照品溶液各 10 μL 进样,记录峰面积,由峰面积(Y)对进样量(X/μg)进行线性回归,得线性方程为 $Y = 643.43X - 60.435$ ($r^2 = 0.9997$)。结果表明甘草酸单铵在盐进样量(0.328 0~ 8.200) μg 范围内呈良好的线性关系。

2.4 进样精密度 取浓度为 196.8 μg·mL⁻¹ 的对照品溶液重复进样 6 次,记录峰面积,计算 RSD 值为 0.27%,结果表明进样精密度良好。

2.5 重复性试验 取微丸研匀,精密称取 6 份,每份约 160 mg,置 50 mL 的量瓶中,加入流动相 45 mL 超声提取 30 min,放冷,流动相定容至刻度,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

份样品中甘草酸的含量,结果 RSD 为 1.3%,表明本方法重复性良好。

2.6 回收率试验 取甘草速释微丸细粉约 80 mg,分别加入甘草酸单铵盐对照品 5.5, 8.5, 12.0 mg,置 50 mL 量瓶中,加入流动相 45 mL,超声提取 30 min,放至室温,用流动相定容至刻度,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,计算回收量以及回收率。结果见表 1,平均回收率为 100.1%,RSD 为 0.98%。

表 1 回收率试验

序号	称样量 (mg)	样品含量 (mg)	加入量 (mg)	实际测得量 (mg)	回收率 (%)
1	79.02	8.47	5.3	13.7	98.7
2	79.5	8.5	5.4	13.93	100.1
3	81.74	8.76	5.62	14.44	101.1
4	81.84	8.77	8.8	17.7	101.4
5	68.34	7.33	8.01	15.27	99.2
6	84.62	9.07	8.91	17.97	99.9
7	87.18	9.34	12.91	22.28	100.1
8	84.62	9.07	11.72	20.94	101.2
9	79.86	8.56	11.78	20.29	99.1

结果表明,本方法回收率良好。

2.7 微丸的含量测定方法 取甘草提取物微丸,研匀,精密称取约 160 mg 置 50 mL 量瓶中,按 2.2 项下制备样品溶液。分别取对照品溶液和供试品溶液各 10 μL 进样,记录峰面积,计算含量。

2.8 甘草提取物微丸中甘草酸溶出度或释放度的 HPLC 法测定 取甘草提取物微丸约 50 mg(6 份),加至 250 mL 磷酸盐缓冲液(pH6.8)中,照《中国药典》^[1],转速为 50 r·min⁻¹,水浴温度(37 ± 0.5) °C,于设定时间取样,同时补加同温等量磷酸盐缓冲液。经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,吸取续滤液 20 μL,用 HPLC 法测定甘草酸的峰面积,根据外标两点法计算浓度,以微丸的实际含量为 100%,计算甘草酸累积百分释放量。

3 素丸的制备

3.1 基本处方 甘草提取物 60%,MCC 38%,LHPC 2.0%,50%乙醇适量。

3.2 素丸的制备 按处方比例称量主药及辅料(共 100 g),充分混匀,过 100 目筛;加入适量的 50%乙醇制成软材,将软材投入挤压机内经挤出机筛板(孔径

0.8 mm) 挤成直径相等的条状挤出物, 置滚圆机内, 调节滚圆转速和滚圆时间(挤出速度 25 Hz, 滚圆速度 40 Hz, 打断速度(16~21) Hz, 使颗粒完全滚圆(滚圆时间 10 min), 取出素丸于 40 °C 烘干。筛分得(20~28) 目的素丸, 即得。

按优化所得处方及工艺制备 3 批样品, 对其溶出度进行测定, 结果见图 1。

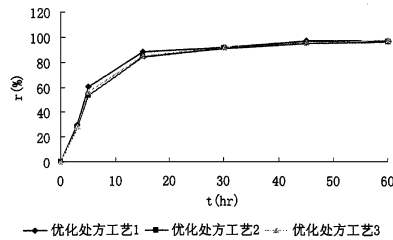


图 1 优化素丸的溶出曲线

由图 1 可知, 优化所得工艺制备的素丸中主药的释放率在 30 min 内达到 80% 以上, 预计口服后释放较完全, 可满足进一步制备缓释微丸的要求。

4 甘草提取物缓释微丸的制备工艺研究

4.1 包衣液基本处方 Eudragit[®] RS100 12.0 g, 聚乙二醇 4000(PEG 4000) 1.2 g, 滑石粉 3.0 g, 95% 乙醇加至 200 mL。

4.2 包衣液配制方法 将 Eudragit[®] RS100 溶解于乙醇中, 加入热的 PEG 溶液, 搅匀。将滑石粉加入剩余乙醇中, 超声匀化 5 min。将此混悬液倒入上述乙醇中, 搅匀。包衣过程中在磁力搅拌器上持续搅拌包衣溶液。

4.3 包衣工艺 将未包衣微丸 200 g 置入包衣锅中, 控制转速为(90~110) r·min⁻¹, 控制温度为(30~35) °C, 喷入包衣液(喷液速度 5 mL·min⁻¹), 根据包衣颗粒情况适当调节相应参数, 喷完后, 加入约占丸重 0.5% (g·g⁻¹) 的滑石粉, 将包衣微丸铺摊于浅盘中, 40 °C 干燥, 过 80 目筛去细粉, 即得。

4.4 包衣工艺参数的选择

4.4.1 喷枪喷气压力的选择 喷枪的雾化扇面大小可以通过控制空压机的喷气压力来实现的。喷气压力大时, 雾化扇面大, 喷雾效果好, 但过大的喷气压力易使包衣液喷至无微丸的锅内壁上, 导致包衣液损失, 甚至将微丸吹出锅外; 而且过细的雾滴会使液滴在粉体上铺展不够, 包衣溶剂挥发过快, 未到微丸表面即成粉末, 影响包衣质量和包衣效率。喷气压力小时, 喷雾液滴大, 形成的衣膜不均匀, 而且溶

剂在微丸表面残留较多易产生粘连。当 200 g 微丸置于包衣锅内, 固定喷枪位置在转动微丸带的中心前方约 5 cm, 调节喷气压力, 喷入胭脂红溶液, 使无微丸的包衣锅内壁不出现红色为好。此时喷气压力为 1.0 kg·cm⁻²。

4.4.2 喷液速度的选择 包衣液喷液速度由控制阀控制。喷液流速越大, 在一定的喷气流量下, 雾化效果不好, 微丸易于粘连。喷液流速小, 则包衣时间过长, 包衣效率低。将鼓风流量调节适中, 控制喷气压力, 调节流量控制阀, 包衣, 观察包衣锅内微丸的运动状态, 不时取出少量观察, 以不粘连的近临界喷液速度为所需的喷液速度。喷液速度在不超过 10 mL·min⁻¹ 时, 微丸在包衣锅内的运行状态较好, 当流量调节至 12 mL·min⁻¹ 时, 微丸开始粘连, 为兼顾包衣操作时间, 将流量调节为(8~10) mL·min⁻¹。

4.4.3 包衣温度的选择 参照德国 Röhm 公司的 Eudragit 产品说明书, 选择 Eudragit RS 型包衣材料时, 加入适量增塑剂后成膜温度也相对较低, 将包衣温度确定为(30~35) °C。

5 甘草提取物缓释微丸处方研究

5.1 Eudragit[®] RS100 包衣量的确定 取 Eudragit[®] RS100 包衣, 增重量分别为 3, 5, 7, 9% 的甘草提取物未包衣微丸进行释放度试验, 测定 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h 时的释放度, 结果如图 2 所示。

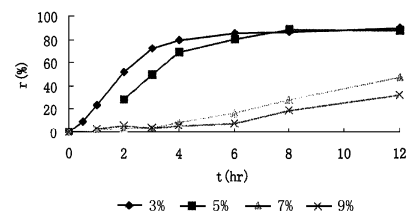


图 2 包衣增重对微丸释放影响

包衣材料用量增加, 释放度下降。其中包衣增重量为 5.0% 具有较好的缓释效果。

5.2 由图 2 可知, 增塑剂用量的影响 Eudragit[®] RS100 使用的增塑剂有柠檬酸三乙酯和 PEG, 我们选择了 PEG 4000 作为增塑剂。考察了分别用聚合物量的 5%、10%、20% 和 30% (g·g⁻¹) 的 PEG 4000 加至 Eudragit[®] RS100 包衣液中, 考察增塑剂用量对药物释放的影响, 结果见图 3。

随着 PEG 用量的增加, 药物释放增加, 但 PEG 用量为 10% 时, 包衣过程顺利, 释放曲线接近我们的

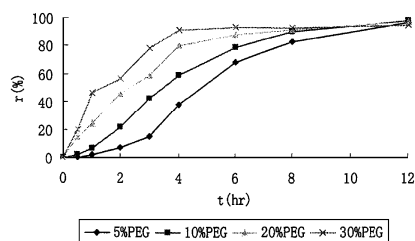


图 3 不同用量 PEG 对释药的影响

期望, 所以 PEG 用量确定为 10% (g/g)。

5.3 抗粘剂滑石粉用量的影响 分别用聚合物量的 25%、50%、100% ($\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) 滑石粉加入 Eudragit[®] RS100 的包衣液中, 考察对包衣效果和药物释放的影响。结果见图 4。

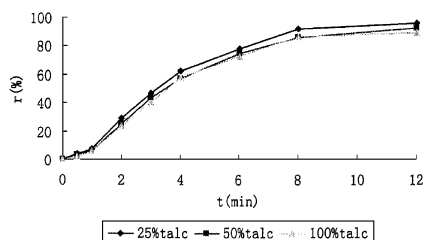


图 4 不同用量滑石粉对释药的影响

由图中结果可知, 滑石粉的用量对释药无显著影响。滑石粉用量为 25% 时, 已能满足操作要求, 将包衣液中滑石粉用量确定为 25%。

5.4 包衣液处方的确定 根据各处方因素对释药的影响, 将每 200 g 微丸的包衣液处方确定为: Eudragit RS100: 10.0 g, 聚乙二醇 4000: 10.0 g, 滑石粉 2.5 g, 95% 乙醇加至 150 mL。

按此包衣液处方进行 3 次包衣试验, 测定各样品其释放曲线。结果见图 5。

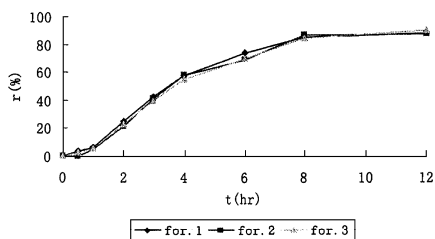


图 5 甘草提取物缓释微丸释药曲线

6 讨论

Eudragit RS 是水不溶性成膜材料, 在水中可溶胀, 是丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯组成的阳离子聚合物, 季铵盐基团含量较低, 渗透性和溶胀性较小, 其形成的衣膜可有效阻滞药物释放, 通过调节包衣增重和加入增塑剂来调节释药速率; 为改进衣膜质量, 常在包衣处方中添加增塑剂以提高包衣材料的成膜能力, 增加衣膜的柔韧性和强度, 还可以增塑剂来调节包衣膜的释药速率。增塑剂的增塑作用是因为它能插入聚合物链间, 削弱大分子链间相互聚集的作用, 破坏了大分子链间形成的交联结点, 从而使聚合物骨架延展和软化, 增加运动性和柔韧性。

本文选用了亲水性增塑剂 PEG6000, 我们还比较了有机溶剂的种类对释放度的影响, 对同一聚合物因所用有机溶剂的种类和性质不同, 形成的包衣膜在性能上有差别。溶剂或分散介质的主要功能是将包衣材料溶解或分散后均匀地传到剂型表面, 使形成均一光滑的膜。不同有机溶剂因蒸发潜热不同, 在同一温度下有不同的蒸发速率, 而且聚合物的溶胀及链的松弛程度均受到溶剂的影响。为保证包衣膜的质量, 选择合适的溶剂是至关重要的。Eudragit RS100 的推荐溶剂为丙酮和乙醇, 在实际操作中我们选择乙醇作为溶剂, 还加入少量的水, 防止结块现象。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2000. 65-66, 附录 8.
- [2] 国家中医药管理局. 中华本草[M]. 上册, 上海: 上海科学技术出版社, 1998. 866-882.
- [3] 钱方, 蒋雪涛, 王安文. 微丸的进展[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(1): 41-46.
- [4] 龙孝庆, 卢丹, 许美蓉. 缓释微丸工业研究[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(4): 163-165.