

复方中药舒胸速释微丸的制备

樊伟^{1,2}, 狄留庆², 宋洪涛³, 张伟³, 付妍³

(1. 南京军区联勤部卫生部药材处, 江苏南京 210016; 2. 南京中医药大学药学院, 江苏南京 210029; 3. 南京军区福州总医院药学科, 福建福州 350025)

[摘要] 目的 制备复方中药舒胸速释微丸, 筛选速释微丸的最佳制备工艺和处方, 使理化性质差异较大的各成分达到同步释放。方法 采用挤出滚圆法制备复方中药舒胸速释微丸, 以阿魏酸、红花黄色素、三七总皂苷为体外溶出考察的主要指标性成分, 对微丸中加入的崩解剂种类和用量、粘合剂和表面活性剂等处方因素进行筛选, 并采用正交设计试验以筛选最优处方。结果 在处方中加入复合崩解剂(20%泡腾崩解剂 5%羧甲基淀粉钠), 以70%乙醇(含2%十二烷基硫酸钠)为粘合剂, 可使制备的舒胸速释微丸在1 min内迅速崩解。在模拟人体胃肠道生理条件下, 舒胸速释微丸中红花黄色素和三七总皂苷体外释放的 f_2 值为77.34, 红花黄色素和阿魏酸的 f_2 值为58.67, 三七总皂苷与阿魏酸的 f_2 值为67.83, 表明三者的释放度差异无显著性。结论 通过加入复合崩解剂, 可以使采用挤出滚圆法制备的舒胸速释微丸迅速崩解, 从而使复方中药中理化性质差异较大的各种成分达到同步释放。

[关键词] 舒胸速释微丸; 挤出滚圆法; 同步释放

中图分类号: R 283.3 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X (2008) 06-0406-03

Preparation of compound Shuxiong pellets with synchronized immediate-release

FAN Wei^{1,2}, DI Liuqing², SONG Hongtao³, ZHANG Wei³, FU Yan³ (1. Health Division, Joint Logistic Department of Nanjing Military Command, Nanjing 210016, Jiangsu, China; 2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 3. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, Fujian, China)

[Abstract] Objective To prepare compound Shuxiong immediate-release pellets, select the optimal process and formulation, and make various components with vastly different physicochemical properties be released synchronously. Methods Compound Shuxiong immediate release pellets were prepared by extrusion-spheronization method. The safflower yellow, ferulic acid and notoginseng saponin used as the index components of release in vitro. The formulation was optimized by influential factors and orthogonal design experiment. Results The three index components were approximately released in the same time through adding compound disintegrating agents (20% effervescent disintegrating agents, 5% CMS-Na) and adhesive agents (70% ethanol, 2% SDS). Under the simulated gastrointestinal conditions, the in vitro release test of Shuxiong immediate release pellets was carried out. The value of similarity factor (f_2) of safflower yellow and notoginseng saponin, safflower yellow and ferulic acid, and notoginseng saponin and ferulic acid was 77.34, 58.67, 67.83, respectively. The release profiles of various compositions from Shuxiong immediate release pellets showed synchronous-release characteristic and no significant difference between them. Conclusion The results showed that compound Shuxiong pellets prepared by extrusion-spheronization can be disintegrated rapidly through adding in compound disintegrating agents. Various components with vastly different physicochemical properties can be released synchronously.

[Key words] Shuxiong immediate-release pellets; Extrusion-spheronization method; Synchronized release

作者简介: 樊伟(1976-), 男, 江苏淮阴人, 本科, 从事军队药材管理工作。

舒胸片由三七、红花和川芎等药材组成, 具有活血、祛瘀、止痛之功效, 临床用于治疗心肌缺血引起的心绞痛、胸闷及心肌梗死, 疗效确切。如将其制成

复方舒胸速释微丸,进一步通过包衣制成缓释制剂,可以提高患者服药的顺应性。本文通过加入溶胀型崩解剂、泡腾剂和表面活性剂等辅料,采用挤出滚圆法制备了舒胸速释微丸,从而可使复方中药各成分达到同步释放,为进一步包衣制备复方中药舒胸缓释制剂奠定基础^[1-2]。

1 试药与仪器

三七、红花、川芎精制提取物;阿魏酸、羟基红花黄色素A、三七总皂苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为0773-9910;870-200001;111637-200502);微晶纤维素(上海昌为医药辅料技术有限公司);低取代羟丙基纤维素(L-HPC,国药集团化学试剂有限公司);十二烷基硫酸钠(SDS,营口奥达药用辅料厂);交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP,国药集团化学试剂有限公司);羧甲基淀粉钠(CMS-Na,天津市博迪化工有限公司);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

JBZ-300型多功能微丸包衣造粒机(中国辽宁医联新药技术研究所);BECKMAN DU SERIES 650可见-紫外分光光度计(贝克曼库尔特试验系统(苏州)有限公司上海分公司);安捷伦1100高效液相色谱仪(美国安捷伦);ZRS-6智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);DHG-9145A型电热恒温鼓风干燥箱(上海-恒科学仪器有限公司);LB-2D型崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器厂);80-1离心机(常州国华电器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 各指标成分体外溶出测定方法的建立

2.1.1 红花黄色素的释放度测定 按《中国药典》2005年版二部附录溶出度第二法进行^[3]。溶出介质为脱气蒸馏水900 mL,温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转速 $100\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,取本品6份进行检测,分别于2、5、10、20、30、60 min取样10 mL(同时补充同温介质10 mL),以 $0.45\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液,在401 nm处测定吸光度,计算累计释放百分率。

2.1.2 三七总皂苷的释放度测定 精密吸取样品溶液5 mL,加甲醇100 mL,超声处理30 min,滤过,滤液蒸干,残渣用10 mL水溶解,移入D₁₀₁型大孔吸附树脂柱上,加水冲洗至无多糖反应为止,再用70%乙醇洗脱,收集洗脱液,蒸干,残渣加甲醇使溶解,定量转移至25 mL量瓶内,并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。精密吸取供试品溶液40 μL ,置于具塞磨

口试管中,低温除去溶剂,加入5%香草醛-冰醋酸溶液0.2 mL,高氯酸0.8 mL,于水浴50 $^\circ\text{C}$ 保温15 min,取出,置冰浴中冷却片刻,再加入冰醋酸5 mL,摇匀,随行试剂空白,于560 nm波长处测定吸收度。以样品中实际含量为100%,计算三七总皂苷的累积释放百分率。

2.1.3 阿魏酸的释放度测定 吸取样品溶液进行HPLC分析,以样品中实际含量为100%,计算阿魏酸的累积释放百分率。色谱柱:Hypersil ODS2柱(200 mm \times 4.6 mm, 5 μm ,大连依利特);保护柱:C18柱(ODS 10 mm \times 4.6 mm, 5 μm ,大连依利特);流动相:甲醇-冰醋酸(24:76);流速:1.0 mL \cdot min⁻¹;检测波长:323 nm;柱温35 $^\circ\text{C}$ 。

2.1.4 体外溶出相关性的评价 采用相似因子(f_2)^[4]法评价复方中药舒胸微丸中三种指标成分的释放度差异。 f_2 值在50~100时,两种药物的释放度相似, f_2 值越接近100,相似程度越大。

2.1.5 崩解效果考察 按《中国药典》2005年版二部附录崩解时限检查法进行^[3]。取微丸6份,每份约0.5 g,分别置吊篮(配 ϕ 425 mm筛网)的玻璃管内,启动崩解仪进行检查,采用崩解时间(t)和透过率(Q)来评价不同崩解剂的崩解效果。

2.2 复方中药舒胸微丸的制备 称取提取物原料(按舒胸片处方比例分别称取红花提取物、三七提取物和川芎提取物)10%,加入微晶纤维素(MCC)等辅料至足量,加入适量粘合剂制软材后,置入挤出滚圆造粒机制备微丸,将所得微丸于40 $^\circ\text{C}$ 烘箱中烘干4 h,筛取30~40目微丸即得。工艺参数如下:挤出转速30 r \cdot min⁻¹,滚圆机频率为50 Hz,滚圆时间为5 min。

2.3 处方因素考察

2.3.1 载药量对微丸成形性的影响 分别称取提取物原料5%、10%、15%,加入微晶纤维素(MCC)等辅料至足量,以70%乙醇作粘合剂制备微丸。实验表明载药量为10%较合适。

2.3.2 正交实验 根据单因素试验结果,选择对实验结果影响大的三个因素粘合剂乙醇的浓度(A)、泡腾崩解剂的用量(B)和复合崩解剂中CMS-Na的用量(C),并对各因素作三水平的正交试验,以微丸的崩解时间(X)为评价指标,对微丸的处方进行优化。崩解时间越短处方越佳,见表1。正交实验结果分析(如表2)所示,极差(R)的大小反应了各因素对崩解时间影响的程度,大小顺序为B > A > C,各因素的最佳水平即为最佳处方组合是B₃A₃C₃。

表1 因素与水平

水平	因 素 (%)		
	A	B	C
1	60	10	3
2	65	15	4
3	70	20	5

表2 正交实验结果与分析

编号	A	B	C	X (s)
1	1 (60)	1 (10)	1 (3)	64
2	1 (60)	2 (15)	2 (4)	49
3	1 (60)	3 (20)	3 (5)	28
4	2 (65)	1 (10)	2 (4)	38
5	2 (65)	2 (15)	3 (5)	32
6	2 (65)	3 (20)	1 (3)	24
7	3 (70)	1 (10)	3 (5)	29
8	3 (70)	2 (15)	1 (3)	20
9	3 (70)	3 (20)	2 (4)	17
i	47.0	43.6	36.0	
ii	31.3	33.7	34.6	
iii	22.0	23.0	29.7	
R	25.0	20.6	6.3	

2.3.3 优化结果 按最佳处方量制备了三批微丸。在溶出试验中,在1 min内舒胸微丸全部崩解为细粉。红花黄色素和三七总皂苷体外释放的 f_2 值为77.34,红花黄色素和阿魏酸的 f_2 值为58.67,三七总皂苷与阿魏酸的 f_2 值为67.83,表明三者的释放度差异无显著性,三种成分能够满足同步释放的要求。

3 讨 论

目前微丸的制备方法有很多,其中挤出滚圆法是最为广泛应用的制丸方法之一,但用此法制备微丸,容易形成骨架结构,崩解缓慢甚至不崩解,药物释放比较缓慢,特别是对于水难溶性药物更是如此^[5-6]。复方中药舒胸微丸中主要成分为红花黄色素、阿魏酸、三七总皂苷,其中红花和三七精制提取物水溶性较好,川芎精制提取物水溶性较差,若采用普通挤出滚圆法制成高密度骨架微丸,则三味药物的释放很难同步,从而割裂了复方中药中各成分相互协同、相辅相成的用药目的。

以MCC为赋形剂,采用挤出滚圆法制备的微丸

会形成非常致密的骨架结构,无法崩解,故考虑在处方中加入一定量的崩解剂,使微丸迅速崩解打破MCC的骨架结构,从而达到同步释放。加入溶胀型崩解剂CM S-Na后,微丸在60 min不崩解,没有打破MCC的骨架结构;加入泡腾崩解剂后,能使微丸迅速崩解分散成小粒子,打破了大部分微丸整体的骨架结构,但并不能促进药物从分散开的小粒子中释放,故考虑使用复合崩解剂。复合崩解剂中的泡腾崩解剂会使由MCC构成的骨架结构迅速打破,形成小粒子;而溶胀型崩解剂会使药物从小粒子中迅速释放,从而满足复方中药中水溶性性质不同的成分从以挤出滚圆法制备的骨架型微丸中同步、迅速释放的要求。

在处方中加入复合崩解剂(20%泡腾崩解剂、5%羧甲基淀粉钠),以70%乙醇(含2%十二烷基硫酸钠)为粘合剂,可使制备的舒胸速释微丸在1 min内迅速崩解。在模拟人体胃肠道生理条件下,舒胸速释微丸中红花黄色素和三七总皂苷体外释放的 f_2 值为77.34,红花黄色素和阿魏酸的 f_2 值为58.67,三七总皂苷与阿魏酸的 f_2 值为67.83,表明三者的释放度差异无显著性。

本实验通过加入复合崩解剂,可以使采用挤出滚圆法制备的舒胸速释微丸迅速崩解,从而使复方中药中理化性质差异较大的各种成分达到同步释放,为进一步包衣制备复方中药舒胸缓释制剂奠定了基础。

参 考 文 献

- [1] 陈 力,刘砚韬,张伶俐. 中药缓、控释制剂的研究进展[J]. 四川生殖卫生学院学报, 2006, 15(5): 15-18.
- [2] 王智军,李红英,唐 星. 尼莫地平速释微丸及缓释微丸的制备[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(2): 74-78.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录71, 73.
- [4] 李青坡,游 剑,王永圣,等. 葛根芩连微丸中指标成分的体外同步释放研究[J]. 中草药, 2006, 37(1): 40-44.
- [5] 邹龙贵. 微丸的制备方法简介[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(2): 127-128.
- [6] 陈丽华,冯 怡,徐德生. 中药缓控释微丸制剂的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(6): 472-475.

(收稿日期: 2008-08-27)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)