

文章编号：(2008)06-0357-07

## 一贯煎定时释药缓释微丸的制备及其体外释放性质的考察

彭 博，唐开冲，郭 军，孙天慧，李三鸣

(沈阳药科大学 药学院，辽宁 沈阳 110016)

**摘要：**目的 制备一贯煎定时释药缓释微丸并考察其体外释药特性。方法 将复方中药提取精制后以挤出滚圆法制备一贯煎微丸，采用水溶性材料为内包衣溶胀层，乙基纤维素水分散体(Surelease)为外包衣控释层，用流化床进行包衣，制备一贯煎定时释药缓释微丸，并考察影响其体外释药的各种因素。结果 以低取代羟丙基纤维素(L-HPC)为溶胀层包衣材料，保持溶胀层包衣增重 20% 不变，分别制备控释层包衣增重为 0%、20% 和 24% 的包衣微丸，均匀混合，制得一贯煎定时释药缓释硬胶囊制剂；释放度测定结果表明，一贯煎定时释药缓释微丸中 2 个主要成分梓醇和阿魏酸体外释放的  $f_2$  值为 78.2，两成分的释放无显著性差异，并具有明显的缓释特征。结论 制备的一贯煎定时缓释微丸可以使其中的不同成分在缓释的同时达到同步释放，符合传统中药理论。

**关键词：**药剂学；一贯煎；缓释；微丸；流化床；定时释药

**中图分类号：**R94

**文献标志码：**A

复方中药一贯煎为清代名医魏之琇先生所创，首见于《续名医类案》，由北沙参、麦冬、当归、生地黄、枸杞子和川楝子六味中药组成，具有滋阴疏肝之功效，临床上主要用于慢性肝炎、肝硬化、慢性萎缩性胃炎、胃及十二指肠球部溃疡等病的治疗<sup>[1]</sup>。目前，对于一贯煎的制剂研究尚未见文献报道。中药发挥药效是依靠其中的各种成分协同作用，所以使中药制剂中理化性质不同的各种成分同步释药是中药制剂必须解决的问题。为了使一贯煎口服制剂同时实现缓释和同步释药的效果，本文作者制备了一贯煎定时释药缓释微丸，它是将具有不同时滞的包衣微丸按比例混合，使其具有在不同时间依次释药的特点<sup>[2]</sup>，每次释药过程是不溶性包衣膜的破裂，使载药丸芯完全暴露，其中的药物迅速释放出来，最终可实现一贯煎复方药中理化性质各不相同的成分在部分上同步释放、整体上缓释的目的。

### 1 仪器与试药

高效液相色谱仪(岛津 LC-10AT 泵、SPD-10AV 紫外检测器，日本岛津公司) Anastar 色谱数据处理系统；挤出-滚圆机(温州制药设备厂)；微型流化床式包衣机(沈阳药科大学)；HL-2 恒流泵(上海沪西分析仪器厂)；磁力加热搅拌器(杭州电器厂)；空气压缩机(日本Toshiba 公司)；ZRD6-B 型溶出度测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

梓醇、阿魏酸对照品(中国药品生物制品检定所)；一贯煎提取物(自制)；微晶纤维素(MCC，湖州展望制药有限公司)；乳糖(上海远宏化工有限公司)；羧甲基淀粉钠(CMS-Na，德国 JRS 公司)；

**收稿日期：**2008-05-06

**作者简介：**彭博(1982-)，男(满族)，辽宁本溪人，硕士研究生，E-mail ppbb\_18@126.com；李三鸣(1957-)，男(汉族)，辽宁开原人，教授，主要从事药物制剂研究，Tel. 024-23986293，E-mail li\_sanming@sina.com。

十二烷基硫酸钠(SDS, 天津市博迪化工有限公司); 低取代羟丙基纤维素(L-HPC, 营口奥达药用辅料厂); 羟丙基甲基纤维素(HPMC, 上海 Colorcon 公司); 乙基纤维素水分散体(Surelease, 上海 Colorcon 公司)。

## 2 方法

### 2.1 一贯煎微丸的制备

取一贯煎提取物、MCC、乳糖和 CMS-Na 按处方比例混合均匀, 以体积分数为 40% 的乙醇溶液作为黏合剂制备软材, 采用挤出-滚圆法制备微丸<sup>[3]</sup>, 调节挤出速度为  $30 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 挤出孔径为 1 mm, 将挤出的物料置于滚圆机内滚圆, 滚圆速度为  $980 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 滚圆时间为 6 min, 取出微丸于 40 °C 干燥, 过筛, 取粒径为 18~24 目的微丸进行包衣。

### 2.2 定时释药包衣微丸的制备

将适量 HPMC 溶于蒸馏水中作为黏合剂, 依处方加入 L-HPC 和 SDS, 搅拌均匀化 2 h 后得 L-HPC 溶胀层包衣液; 将 Surelease 稀释成质量分数为 15% 的包衣液, 搅拌均匀化 2 h 得控释层包衣液。将制备好的微丸置于微型流化床中, 采用底喷式包衣法进行包衣, 喷气压力为 0.2 MPa, 恒流泵速度调为  $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 包衣温度维持在 20~25 °C, 在不断搅拌包衣液的情况下进行包衣, 以溶胀层包衣液作为内层包衣液, 控释层包衣液为外层包衣液, 每次包衣结束后继续流化干燥 10 min, 并置于 40 °C 烘箱中干燥。

### 2.3 梓醇、阿魏酸的含量测定

将一贯煎包衣微丸研细, 加蒸馏水适量, 超声 30 min, 过滤; 采用 HPLC 法测定微丸中梓醇和阿魏酸 2 个成分的含量。色谱条件: Diamonsil<sup>TM</sup>(钻石) $\text{C}_{18}$  柱(250 mm×4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 柱温为 30 °C, 流速为  $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 进样量为 20  $\mu\text{L}$ 。梓醇: 流动相为乙腈-1%的磷酸溶液(体积比 0.3: 99.7), 检测波长为 210 nm; 阿魏酸: 流动相为乙腈-0.085%磷酸溶液(体积比 18: 82), 检测波长为 313 nm。将适量梓醇、阿魏酸对照品溶于水中, 配制系列对照品溶液进行含量测定, 以对照品的质量浓度为横坐标, 色谱峰面积为纵坐标进行线性回归, 求得梓醇和阿魏酸的回归方程分别为:  $A = 9.04 \times 10^3 C - 8.74 \times 10^4$  ( $r = 0.9998$ );  $A = 3.43 \times 10^5 C - 1.48 \times 10^5$  ( $r = 0.9999$ )。结果表明, 梓醇在  $50.24 \sim 502.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  之间、阿魏酸在  $0.92 \sim 5.52 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  之间呈良好的线性关系。梓醇的加样回收率为 98.96%,  $\text{RSD} = 0.92\%$ ; 阿魏酸的加样回收率为 99.22%,  $\text{RSD} = 0.55\%$ 。

### 2.4 微丸释放度的测定

精密称取梓醇和阿魏酸对照品适量, 分别以蒸馏水、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液和  $\text{pH} = 6.8$  的磷酸盐缓冲液为溶剂配制系列对照品溶液, 采用 HPLC 法依上述色谱条件测定含量, 进样 100  $\mu\text{L}$ , 绘制标准曲线。求得梓醇对照品在蒸馏水、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液和  $\text{pH} = 6.8$  缓冲液中的回归方程分别为:  $A = 4.08 \times 10^7 C + 2.17 \times 10^4$  ( $r = 0.9998$ )、 $A = 3.86 \times 10^7 C + 5.76 \times 10^4$  ( $r = 0.9999$ ) 和  $A = 3.90 \times 10^7 C + 4.50 \times 10^4$  ( $r = 0.9998$ ); 同样, 求得阿魏酸对照品在蒸馏水、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液和  $\text{pH} = 6.8$  缓冲液中的回归方程分别为:  $A = 1.61 \times 10^6 C - 3.75 \times 10^4$  ( $r = 0.9998$ )、 $A = 1.60 \times 10^6 C - 3.50 \times 10^4$  ( $r = 0.9998$ ) 和

$A = 1.60 \times 10^6 C - 3.02 \times 10^4 (r = 0.9999)$ 。测定结果表明, 梓醇在  $1.45 \sim 72.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、阿魏酸在  $0.052 \sim 1.04 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  均有良好的线性关系。

按照 2005 版《中华人民共和国药典》二部附录 XC 溶出度测定法第二法的装置, 称取适量微丸, 转速为  $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 温度为  $(37.0 \pm 0.5)$ , 在预定时间间隔取样 5 mL, 经  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 并即时补加同温度溶剂 5 mL, 按照“2.3”条的色谱条件测定梓醇和阿魏酸的含量, 并计算药物累积释放百分率。

### 3 结果

#### 3.1 溶胀层材料对释放度的影响

使外层控释层包衣增重为 15%, 分别用 HPMC、L-HPC 和 CMS-Na 为主要内层包衣材料<sup>[4]</sup>, 包衣增重为 20% 制备定时释药微丸, 以梓醇为指标、以水为介质进行释放度测定, 测定结果见图 1。结果表明, 溶胀效果由大到小的顺序是: L-HPC > CMS-Na > HPMC, 其中, L-HPC 为溶胀层时, 在完成时滞后具有明显突释现象, 可能是由于 L-HPC 的溶胀性较强且吸水后形成的胶体易于溶散的缘故; 以 CMS-Na 为溶胀层时, 时滞小于 L-HPC, 但释药时间却较长, 通过肉眼观察发现 CMS-Na 能较早的将外层衣膜胀开个小裂口, 但控释膜却长时间不脱落, 这可能是由于虽然其溶胀能力很强, 但吸水后形成的胶体黏性较大, 溶散较慢。

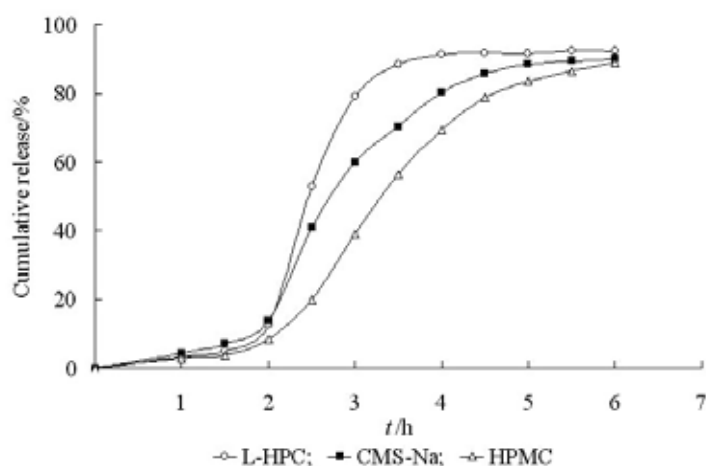


Fig.1 Types of materials in swelling layer on the *in vitro* release behavior of catalpol

#### 3.2 溶胀层增重对释放度的影响

使外层控释层包衣增重为 15%, 改变内层 L-HPC 包衣增重分别为 5%、8%、11%、14%、17% 和 20%, 制备定时释药微丸, 以梓醇为指标、以水为介质进行释放度测定, 结果见图 2。结果表明, 溶胀层增重达到一定的厚度时才能有效地突破控释层, 达到快速释放的效果。L-HPC 包衣增重为 5% 时, 控释层衣膜在 6 h 内没有破裂; 包衣增重至 14% 时, 药物在完成时滞后出现快速释放; 包衣增重继续增加, 时滞和释放速率无显著变化。

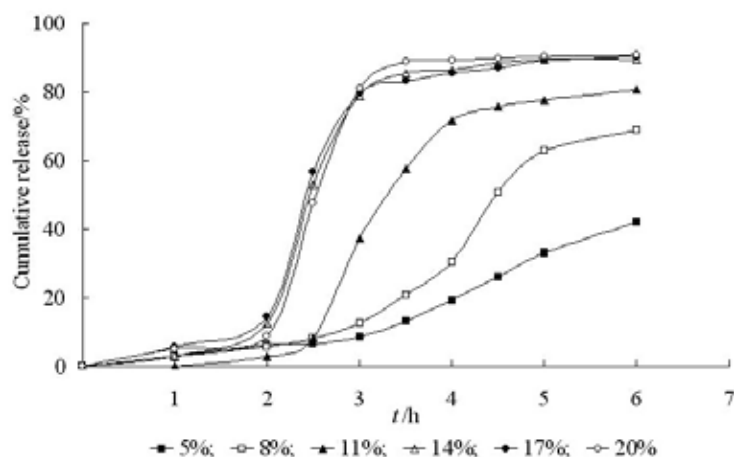


Fig. 2 Coating amount of L-HPC on the *in vitro* release behavior of catalpol

### 3.3 溶胀层包衣液中 SDS 的用量对释放度的影响

使 L-HPC 溶胀层和控释层均增重 20%，改变内层 L-HPC 溶胀层包衣液中 SDS 的质量分数分别为 0%、0.5%、1%、1.5%、2%，制备定时释药微丸，以梓醇为指标、以水为介质进行释放度测定，结果见图3。结果表明，SDS 的加入量能够显著影响药物释放的滞后时间及随后的释药速度；当质量分数达到 1.5% 时达到最大的释放速率；当达到 2% 时，时滞明显缩短，释药速度却无增加，可能是由于 SDS 为表面活性剂，有利于水在溶胀层上的润湿，使水能更快速更均匀的渗入溶胀层，从而整体上使水的渗透速率加快，即溶胀层均匀快速的膨胀，释药时滞缩短，释药速率加快。综合考虑时滞长短和释放速率的因素，以 SDS 的质量分数为 1.5% 为宜。

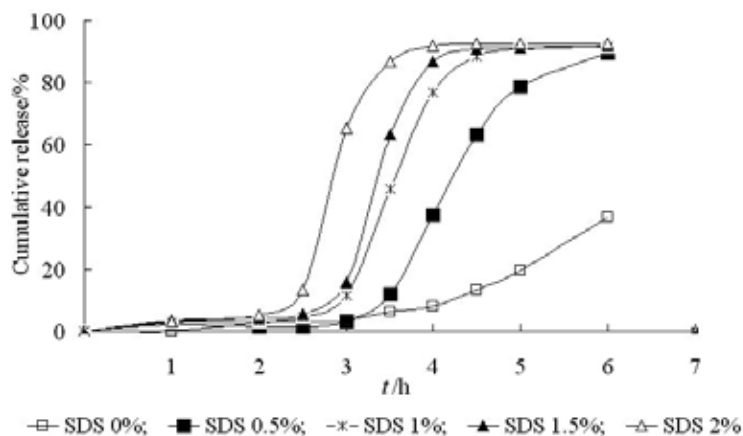


Fig. 3 Effect of SDS concentration in the coating solution on the *in vitro* release behavior of catalpol

### 3.4 控释层增重对释放度的影响

使 L-HPC 溶胀层增重为 20%，改变控释层使其增重分别为 10%、15%、20%、25%，制备定时释药微丸，以梓醇为指标、以水为介质进行释放度测定，结果见图 4。结果表明，随控释层包衣厚度的增加释药时滞逐渐增大，调节控释层增重量的多少可以得到不同时间点释药的微丸。当控释层包衣增重为 30% 时，在 10 h 内控释层衣膜未胀破，可能是由于衣膜太厚水分难以渗透所致。

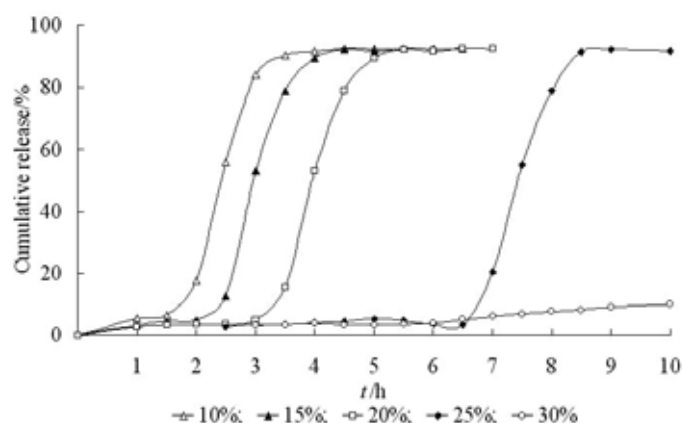


Fig. 4 Effect of Surelease coating amount on the *in vitro* release behavior of catalpol

### 3.5 溶出介质对释放度的影响

使 L-HPC 溶胀层和控释层均增重 20%，制备定时释药微丸，分别以蒸馏水、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的盐酸溶液和  $\text{pH}=6.8$  的磷酸盐缓冲液作为释放介质，以梓醇为指标进行释放度测定，结果见图 5。结果显示，在 3 种不同释放介质中，定时释药微丸的释放度无显著差别。

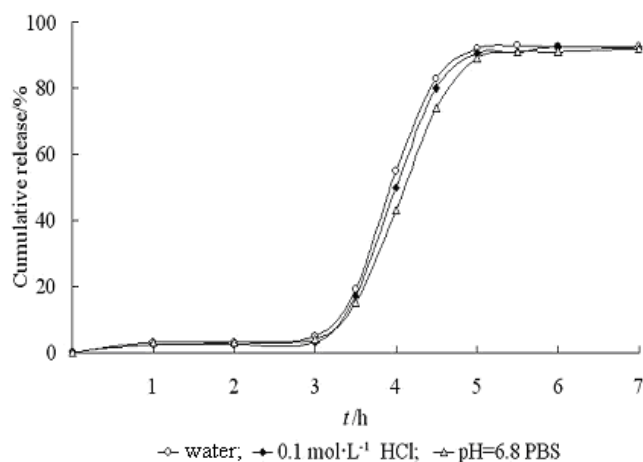


Fig. 5 Effect of dissolution medium on the *in vitro* release behavior of catalpol

### 3.6 定时释药缓释微丸中梓醇和阿魏酸的释放度

为达到减少给药次数即缓释的效果，可以将一贯煎微丸和具有 0、3、6 h 时滞的定时释药包衣微丸按比例混合均匀，装入硬胶囊中即制得一贯煎定时释药缓释制剂。其中，3 h 和 6 h 时滞包衣微丸溶胀层包衣均增重 20%，控释层包衣分别增重 20% 和 24%。以梓醇和阿魏酸为指标，水为介质进行释放度测定，并采用相似因子( $f_2$ )法对梓醇和阿魏酸体外释放曲线的相似性进行比较<sup>[5-6]</sup>，计算  $f_2$  值为 78.2，结果见图 6。

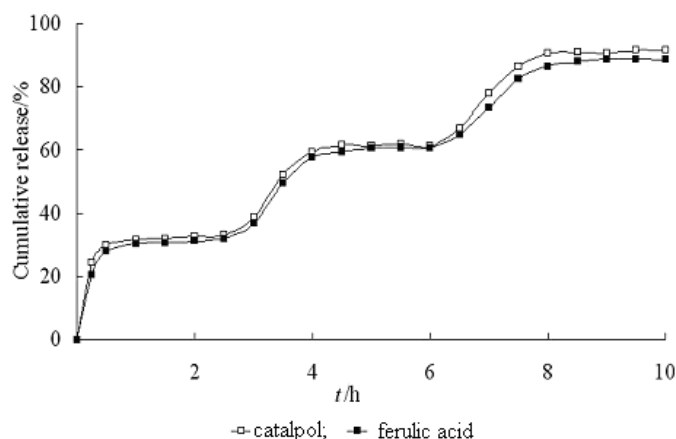


Fig. 6 *In vitro* release behavior of catalpol and ferulic acid from the sustained release pellets

## 4 讨论

a. 爆破型脉冲制剂的原理是对微丸或片剂进行溶胀层和控释层双层包衣，内层为水溶胀性材料，外层为惰性高分子材料，水缓慢透过外层而引起内层溶胀，达到一定程度后致使外层膜破裂而触发药物的释放。本研究制备的定时释药缓释制剂就是依据此原理，将具有不同时滞的脉冲制剂进行混合，不仅使药物可以在不同时间释放，达到缓释的效果，而且每次释放都能使制剂中各成分同时释放，实现同步释放的效果。

b. 微丸制剂由于其剂型本身具有显著的优点，如在胃肠道吸收一般不受胃排空的影响，释药的重现性较高，药物在胃肠道表面分布的面积增大，提高了药物的生物利用度、减小局部刺激等，所以微丸制剂为定时释药缓释制剂的理想剂型。

c. 研究表明，L-HPC 为溶胀效果最好溶胀层包衣材料；保持控释层增重 15%，当溶胀层增重达到 14% 时即可达到定时释放的效果；当控释层增重 20%、溶胀层增重 14% 时控释层破裂困难，经过筛选以溶胀层增重 20% 时效果比较理想；SDS 的加入量对药物的释放有显著的影响，它可以使水分更快、更均匀的渗入溶胀层，从而使溶胀层更快的达到临界溶胀压，使外层衣膜破裂，药物迅速释放；当控释层增重到一定值时，增加溶胀层质量可促使微丸吸水、外层衣膜的破裂，加快药物的释放速率，但当溶胀层增重达到一定程度后，释药时滞和释药速率却变化不明显。

d. 由于复方中药制剂中化学成分复杂，对其中每一种成分都进行检测在目前是不可能做到的，因此，只能选择该方药中的有效成分为指标，梓醇和阿魏酸分别是一贯煎处方中君药生地黄、臣药当归中的有效成分，故作为指标性成分。在时滞后释药过程中，累积释放达 80% 需要超过 1.5 h，所以释放度测定时此过程以 0.5 h 间隔取样。

e. 以梓醇为指标对制剂释放度的各因素进行考察，控释层增重考察结果显示，增重 20% 时滞约为 3 h，增重 25% 时约为 6.5 h，经过进一步优化筛选，确定当增重 24% 时滞约为 6 h，最终确定控释层增重分别为 0%、20% 和 24%。制备上述 3 种控释层增重的微丸均匀混合后装入硬胶囊，得到一贯煎定时释药缓释制剂，再分别以梓醇和阿魏酸为指标测定体外释放度，结果显示，该制剂可于 0、3、6 h 依次释放，计算得梓醇和阿魏酸的释放因子  $f_2$  值为 78.2，在 50~100 之间，表明它

们的体外释放度相似性良好，达到了同步释放的效果，由此可以推测制剂中其他成分也可以基本达到同步释放。

#### 参考文献：

- [1] 杨波, 王征, 章健. 一贯煎的临床应用现状[J]. 中医药临床杂志, 2006, 18(4): 412-413.
- [2] 宋洪涛, 郭涛, 康鲁平, 等. 采用多元定位释药技术制备复方中药舒胸缓释胶囊的研究[J]. 福州总医院学报, 2005, 12(4): 235-238.
- [3] 陈红霞, 贾晓斌, 陈彦, 等. 挤出滚圆法制备当归补血微丸的处方及工艺优化[J]. 中成药, 2006, 28(11): 1565-1568.
- [4] 黄桂华, 杨晓, 王德凤, 等. 琥珀酸美托洛尔脉冲控释微丸的制备[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(23): 1801-1803.
- [5] 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.
- [6] 刘清飞, 罗国安, 王义明. 缓控释制剂释放度相似性评价方法的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(15): 1121-1124.

## Preparation of Yiguanjian time-controlled release pellets and their *in vitro* release characterization

PENG Bo, TANG Kai-chong, GUO Jun, SUN Tian-hui, LI San-ming

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract: Objective** To prepare Yiguanjian(traditional Chinese medicines) time-controlled release pellets and investigate drug release behavior *in vitro*. **Method** Yiguanjian pellets were prepared by extrusion-spheronization method after refining the extracted material medica. Thereafter, using water swelling material as the inner swelling layer and ethylcellulose aqueous dispersion(Surelease) as the outer controlled layer, Yiguanjian sustained-release pellets were prepared in a fluid-bed coater. Factors influencing the *in vitro* drug release was investigated. **Results** Keeping low-substituted hydroxypropyl cellulose(L-HPC) as the coating material of the inner swelling layer with a weight increase of 20 %, three different kinds of Yiguanjian sustained release pellets were prepared by keeping the weight ratio of the outer Surelease coating membrane at 0 %, 20 % and 24 %, respectively. Yiguanjian sustained-release capsules were developed by mixing the above three kinds of coated pellets at an equivalent ratio. No significant difference was found in the *in vitro* release behavior of catalpol and ferulic acid from Yiguanjian sustained-release pellets, with  $f_2$  value of 78.2, with apparent sustained release properties. **Conclusion** Various components could be released synchronously from Yiguanjian sustained-release pellets in a sustained manner. This conforms to the theory of traditional Chinese medicine.

**Key words:** pharmaceutics; Yiguanjian ; sustained-release ; pellets ; fluid-bed ; time-controlled release

(责任编辑 秦 昕)