

文章编号: (2005) 04-0236-07

pH依赖型苏冰缓释微丸的制备与体外释放度研究

田晓琳, 唐 星

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 制备 3 种 pH 依赖型苏冰缓释微丸, 考察其在模拟胃肠道 pH 值连续变化的体外环境中的释药行为。**方法** 分别制备苏合香、冰片的 β -环糊精包合物。用 MCC 为成丸辅料, 体积分数为 10% 的乙醇为润湿剂, 挤出滚圆法制备素丸。对素丸分别用 1 种胃溶性包衣材料 (RT[®] 包衣剂) 和 2 种肠溶性包衣材料 (Eudragit[®] L30D-55, Eudragit[®] L100 与 Eudragit[®] S100 的混合物) 包衣, 制备成 3 种 pH 依赖型苏冰缓释微丸。将上述 3 种微丸按 2 种比例装填胶囊, 制备成 2 种 pH 依赖型缓释微丸胶囊。**结果** 以苏合香中的主要成分桂皮酸为指标的体外释放度测定结果表明, 两种胶囊的释放曲线均呈现出 pH 依赖型的梯度脉冲释药特征。**结论** 体外释放度的测定结果符合本实验设计的目标。

关键词: 药剂学; 脉冲释药; 体外释放; 苏合香; 冰片; β -环糊精; 药物微丸

中图分类号: R94

文献标识码: A

苏合香丸、冠心苏合丸是临床上用于预防和治疗冠心病及其引起的心绞痛的常用中药, 具有疗效确切的优点。但它们组方复杂, 分别是 15 味、5 味药的复方。经药理实验以扩张冠脉增加冠脉流量为指标, 发现苏合香、冰片作用显著。以此为基础, 20 世纪 70 年代末期上海医药工业研究院开发研制了苏冰滴丸。作者以苏冰滴丸的方剂组成为参考^[1], 分别制备了苏合香和冰片的 β -环糊精包合物, 并使用挤出滚圆法和缓释包衣技术自制了 3 种 pH 依赖型苏冰缓释微丸, 以使药物在胃、十二指肠和小肠中下部等不同部位释放与吸收, 发挥速效、高效和长效的作用。

苏合香治疗冠心病与其主要成分桂皮酸的抗血小板聚集、抗凝血功能、促纤溶活性和抗血栓形成等作用有关^[2]。传统中医药理论认为, 冰片“独行则势弱, 佐使则有功”。许多用于心脑血管及中枢神经系统疾病的中成药都含有冰片。因此作者以苏合香中的主要成分桂皮酸为测定指标, 考察制剂的各种性质。

1 材料与仪器

苏合香 (H.E. Daniel Ltd., 上海市药材公司进口), 冰片 (广东德庆银龙实业有限公司), 苏冰缓释微丸胶囊 (自制)。十二烷基硫酸钠 (天津市博迪化工有限公司), 滑石粉 (北京门头沟医药化工材料厂), 邻苯二甲酸二乙酯 (天津化学试剂厂), 聚乙二醇 6000 (沈阳化学试剂厂), 桂皮酸对照品 (中国药品生物制品检定所), 甲基丙烯酸树脂 (Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100, 德国罗姆公司), 胃溶型 RT[®] 包衣剂 (肥城瑞泰精细化工有限公司), β -环糊精

收稿日期: 2005-04-12

作者简介: 田晓琳(1970-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 在读硕士; 唐星(1964-), 男(汉族), 陕西商县人, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事药剂学及中药现代化研究, Tel. 024-23986343, E-mail seychinasy@hotmail.com.

(陕西志丹生物化工厂), 微晶纤维素 (MCC, 常熟药用辅料厂)。乙腈、甲醇 (天津市康科德科技有限公司)。

WL350 离心式制丸机 (温州市制药设备厂), 微型流化床式包衣机 (自制), BT-100 恒流泵 (上海沪西分析仪器厂), JB-2 型恒温磁力搅拌器 (上海雷磁仪器厂新泾分厂), 空压机 (龙海力霸通用机械有限公司), DZ-2BC 真空干燥箱 (天津市泰斯特仪器有限公司), 101-A 型电热鼓风干燥箱 (上海阳光实验仪器有限公司), ZRD6-A 型药物溶出仪 (上海黄海药检仪器厂), PHS-25 型 pH 计 (江苏江分电分析仪器有限公司), 日本日立公司高效液相色谱仪 (L-7110 泵、L-7420 UV-VIS 检测器、L-7200 自动进样器)。

2 方法

2.1 苏合香包合物的制备

取苏合香 1 g 加乙醇 1.3 mL, 超声振荡使溶解, 过滤。另取 β -环糊精置适量水中, 高速剪切搅拌至形成均匀混悬液。上述物料的质量比如下: $m(\text{苏合香}) : m(\beta\text{-CD}) = 1 : 12$, $m(\beta\text{-CD}) : m(\text{水}) = 1 : 4$ 。将苏合香乙醇溶液缓慢加至 β -环糊精混悬液中, 并不断搅拌至形成均匀分散体, 继续搅拌 60 min, 冰箱中低温静置 12 h, 使分层。将沉淀物抽滤, 滤饼置不锈钢托盘中, 切成小块, 放入 35 °C 的真空干燥箱中, 真空度 0.09 MPa, 烘 18 h 至干。然后将包合物粉碎, 过 100 目筛备用。

2.2 冰片包合物的制备

取冰片 1 g 加乙醇 1.6 mL, 超声振荡使溶解, 过滤。另取 β -环糊精置适量水中, 高速剪切搅拌使其均匀混悬。上述物料的质量比如下: $m(\text{冰片}) : m(\beta\text{-CD}) = 1 : 8$, $m(\beta\text{-CD}) : m(\text{水}) = 1 : 4$ 。缓慢加入冰片乙醇溶液, 边加边搅拌, 至形成均匀分散体, 继续搅拌 60 min, 冰箱中低温静置 12 h, 使分层, 将沉淀物抽滤, 滤饼置不锈钢托盘中, 切成小块, 放入 30 °C 的真空干燥箱中, 真空度 0.09 MPa, 烘 15 h 至干。然后将包合物粉碎, 过 100 目筛备用。

2.3 包衣微丸的制备

2.3.1 素丸的制备

参照苏冰滴丸中主药的用量, 折合出相应的包合物用量, 在固定包合物用量的基础上, 使之与辅料过筛混合均匀后加入适量的体积分数为 10% 的乙醇制软材。将软材放入密封袋中 2、3 h, 以使润湿剂在软材中分布平衡^[3]。取一定量软材置于轴式单螺纹挤出装置的料斗中, 先不加挤出孔碗, 使物料通过螺纹轴充分混合 2、3 次后备用。控制离心式制丸机挤出速度和滚圆速度的变频器显示范围为 0 - 50。最优工艺条件如下: 孔碗直径: 0.8 mm, 挤出速度: 30, 滚圆速度: 40, 滚圆时间: 8 分钟。

2.3.2 RT[®]包衣微丸的制备

按胃溶型 RT[®]包衣剂的使用说明, 取 RT[®]包衣剂适量, 加入到体积分数为 80% 的乙醇中, 超声、搅拌使分散均匀, 配制成质量浓度为 80 g · L⁻¹ 的包衣液。取 20 g 素丸按表 1 中的优化工艺参

数包衣, 使包衣增重分别为 3%、5%、10%。

2.3.3 Eudragit[®] L30D-55 包衣微丸的制备

称取 2.5 g PEG 6000、十二烷基硫酸钠 0.5 g, 加入到 80 mL 水中, 搅拌使溶解, 再加入滑石粉 2.5 g, 混合均匀, 最后加入 83 g Eudragit[®] L-30D55, 在磁力搅拌器上搅拌 3 h 使混合均匀。取 20 g 素丸按表 1 中的优化工艺参数包衣, 使包衣增重分别为 10%、20%。每种包衣微丸分成 2 份, 置 40 °C 热风烘箱中分别老化 4、12 h。

2.3.4 Eudragit[®] L/S100 包衣微丸的制备

取处方量水 100 mL, 加十二烷基硫酸钠 0.75 g, 搅拌使溶解, 然后加入 5.0 g Eudragit[®] L100 及 20.0 g Eudragit[®] S100 使其分散均匀, 再缓慢加入 400 mL 乙醇, 边加边搅拌使成澄清溶液, 加入邻苯二甲酸二乙酯 5 mL 与处方量滑石粉 37.5 g, 在磁力搅拌器上搅拌 3 h 使混合均匀。称取 20 g 素丸按表 1 中的优化工艺参数包衣, 使微丸增重分别为 8%、15%。每种包衣微丸分成 2 份, 置 40 °C 热风烘箱中分别老化 4、8 h。

Table 1 Optimized coating parameters for 3 kinds of coating solutions

Coating solutions	Blast rate	$\theta / ^\circ\text{C}$	$q_V(\text{Peristaltic pump flow}) / (\text{mL} \cdot \text{min}^{-1})$	$P_r(\text{air}) / \text{MPa}$
RT [®]	37	38	0.8~1.0	0.098
Eudragit [®] L30D-55	40	40	0.6~0.8	0.098
Eudragit [®] L/S100	40	35	0.6~.8	0.098

2.4 pH 依赖型苏冰缓释微丸胶囊的制备

将包衣增重为 5% 的 RT[®] 包衣微丸、包衣增重为 20% 老化 12 h 的 Eudragit[®] L30D-55 包衣微丸和包衣增重为 15% 老化 4 h 的 Eudragit[®] L/S100 包衣微丸按质量比装填硬胶囊, 制备成受试制剂 T₁[m (RT 丸) : m (Eudragit L30D-55 丸) : m (Eudragit L/S100 丸)=1 : 2 : 0] 和 T₂[m (RT 丸) : m (Eudragit L30D-55 丸) : m (Eudragit L/S100 丸)=1 : 1 : 1]。

2.5 体外释放度测定

2.5.1 苏冰微丸中桂皮酸的 HPLC 法测定

色谱条件 色谱柱: C₁₈ 柱(200 mm × 4.6 mm, 5 μm, 迪马公司); 流动相: 甲醇-水-乙酸(体积比为 58 : 42 : 0.3); 流速: 1 mL · min⁻¹; 柱温: 室温; 检测波长: 272 nm; 进样量: 10 μL。

标准曲线 精密称取桂皮酸对照品约 10 mg, 置 50 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为储备液。分别精密吸取储备液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL 于 10 mL 量瓶中, 加入甲醇稀释至刻度, 摇匀, 制备成不同质量浓度的桂皮酸对照品溶液。连续进样 3 次, 记算峰面积的平均值, 以峰面积的平均值 A 对质量浓度 ρ 进行线性回归, 得标准曲线: $A=88\ 278\rho-10\ 419$, $r=0.998$, 结果表明桂皮酸在 4~20 mg · L⁻¹ 内, 峰面积与质量浓度呈线性关系。

加样回收率试验 精密称取已知含量的苏冰微丸(素丸)粉末约 70 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加入质量浓度为 0.2 g · L⁻¹ 的桂皮酸储备液 2、6、10 mL, 加入甲醇稀释至刻度。摇匀, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 在上述色谱条件下测定, 记录峰面积, 外标法计算测得量, 以加入量和测

得量计算回收率。回收率分别为 $(97.75 \pm 1.14)\%$ 、 $(96.85 \pm 0.67)\%$ 、 $(98.64 \pm 0.73)\%$; RSD 分别为 0.97%、0.69%、0.54% ($n=3$)。

2.5.2 释放度测定

由于本实验中制备的包衣微丸及其胶囊剂系 pH 依赖型释放药物, 故释放度检查时测定其在连续变化的 pH 条件下的释放度。

照《中华人民共和国药典》2000 年版二部附录 XD 释放度测定法, 采用《中华人民共和国药典》2000 年版二部附录 XC 第二法装置测定。由于 3 种包衣微丸设计的释放部位分别在胃、十二指肠及小肠中下部, 故选用 pH 1.2、pH 5.8 和 pH 7.0 三种介质。先以 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 800 mL 为溶剂, 温度 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速为 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。在预定时间取样 5 mL, 及时补加相应量的同温介质。取样过 $0.8 \mu\text{m}$ 微孔滤膜, 弃去初滤液, 取续滤液 HPLC 法测定。2 h 时加入 60 mL 高浓度磷酸盐缓冲液(取磷酸氢二钾 $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 10 g、NaOH 4 g 加蒸馏水 100 mL 搅拌使溶解, 即得)使 pH 值为 5.8, 继续计时取样。在 4 h 时再加入上述高浓度磷酸盐缓冲液 14 mL, 调节 pH 值为 7.0, 并加水使总体积为 900 mL, 继续计时取样 2 h。测定溶出介质中桂皮酸含量, 计算累积释放度。

3 结果

3.1 包衣微丸的体外释放度测定

3.1.1 RT[®]包衣微丸

分别取包衣增重为 3%、5%、10% 的微丸各 150 mg, 按“2.5”条方法进行释放度测定, 结果见图 1。由图 1 可见包衣增重基本不影响包衣微丸中桂皮酸的释放, 因此最后确定包衣增重为 5%, 以达到既可在酸中快速释放又防潮的目的。

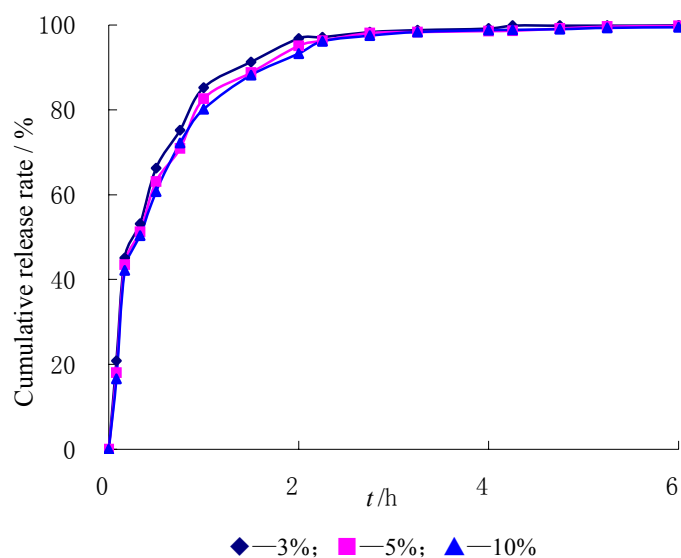


Fig.1 Release profiles of cinnamic acid from pellets coated with RT[®]

3.1.2 Eudragit[®] L30D-55 包衣微丸

分别取“2.3.3”条的4种包衣微丸各150 mg,按“2.5”条方法进行释放度测定,结果见图2。结果表明,增重10%的包衣微丸不论老化时间的长短,在酸性介质中释药都较多,2 h时释药分别达15%、22%左右。而增重20%的微丸若只进行4 h热处理,则其抗酸性欠佳,在酸中2 h的释药率在9%左右,说明包衣膜未完全愈合;若热处理12 h,包衣微丸即具有了很好的耐酸性能,酸中2 h的释药率接近4%,在充分抵抗胃液的同时,也延长了pH 5.8介质对衣膜的溶蚀及溶解时间,使得释药缓慢,基本达到了使药物在酸中不释放或释放较少的目的。因此综合来看包衣增重20%,老化12 h的微丸较适合。

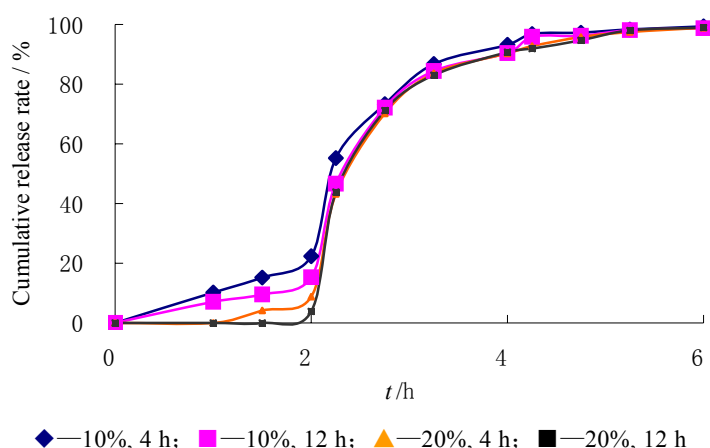


Fig.2 Release profiles of cinnamic acid from pellets coated with Eudragit® L30D-55

3.1.3 Eudragit® L/S100 包衣微丸

分别取“2.3.4”条的4种包衣微丸各150 mg,按“2.5”条方法进行释放度测定,结果见图3。结果证明,包衣增重为8%时,尽管进行不同时间的老化处理,但由于包衣膜厚度不够,使微丸在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸和pH 5.8的缓冲液中均有一定的释放;当包衣增重达到15%时,老化时间对微丸的释放度基本无影响,而且在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸和pH 5.8的缓冲液中4 h释放都不超过6%,因此,选择包衣增重为15%,老化时间4 h。

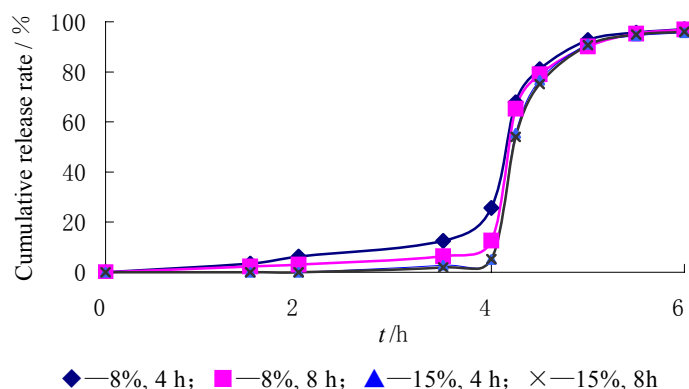


Fig.3 Release profiles of cinnamic acid from pellets coated with Eudragit® L/S100

3.2 pH 依赖型苏冰缓释微丸胶囊的释放度测定

取受试制剂 T_1 、 T_2 ,按“2.5”条方法进行体外释放度测定,结果见图4。结果表明不同配比

的苏冰缓释微丸胶囊中的指标性成分桂皮酸在模拟人体胃肠道 pH 值条件下, 均呈梯度释药的特征。由此可以推测, 缓释微丸服用后, 在体内即可迅速释药又能达到一定的缓释效果。

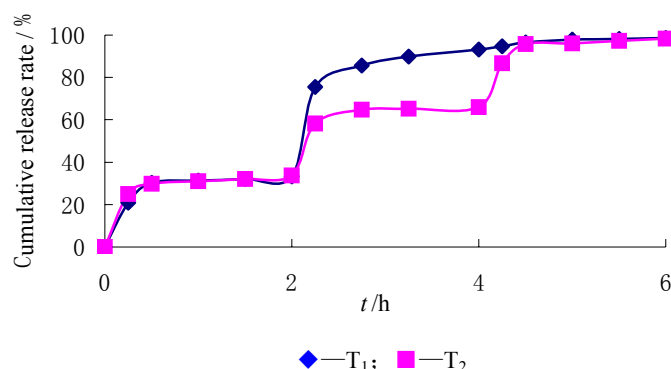


Fig.4 *In vitro* release profiles of the indicative component, cinnamic acid, from tested capsules

4 讨论

本实验的设计基础是利用胃肠道的转运及胃和小肠之间的 pH 值差异, 使药物在不同的胃肠道部位呈梯度释药, 从而达到缓释的目的。这类释药系统的限制因素是胃排空时间, 但微丸胶囊属于多单元剂型, 微丸直径只有 1 mm 左右, 可以完整地通过幽门进入十二指肠, 一般不受胃排空因素的影响。服用后可快速分布于胃中, 释药系统在小肠的转运时间相对稳定, 而且不受食物或释药系统物理性质的影响。因此, 可以预测, 由 RT[®]包衣微丸、Eudragit[®] L30D-55 包衣微丸、Eudragit[®] L/S100 包衣微丸共同组成的释药系统, 服用后在体内即可迅速释药, 避免一般缓控释制剂体内吸收时出现的时滞问题, 又可达到一定的缓释效果。

参考文献:

- [1] 上海市卫生局. 上海市药品标准: 上册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1980. 149-150.
- [2] 周东鹰, 齐治家. 苏合香成分桂皮酸抗血小板作用的研究[J]. 北京中医学院学报, 1990, 13(4): 49-50.
- [3] Sergio Almeida-Prieto, José Blanco-Méndez, Francisco J. Otero-Espinar. Image analysis of the shape of granulated powder grains[J]. Journal of pharmaceutical sciences, 2004, 93(3): 621-634.
- [4] Zahirul M, Helena P, Nevenka K. A pH-dependent colon-targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. II. Manipulation of drug release using Eudragit L100 and Eudragit S100 combinations[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26(5): 549-554

Preparation and *in vitro* release study of Subing pH-dependent Sustained-release Pellets

TIAN Xiao - lin, TANG Xing

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

Abstract: Objective To prepare three kinds of Subing pH-dependent sustained release pellets and study their drug release behaviors in the *in vitro* conditions simulating continuously changing gastrointestinal pH values. **Method** The β -CD inclusion complexes of styrax and borneol were prepared separately. Uncoated pellets were prepared by an extrusion and spheronization method, using MCC as the excipient and 10% ethanol (*V/V*) as the wetting agent. The uncoated pellets were coated respectively by a gastro-soluble material (RT[®] coating solution) and two kinds of enteric materials (Eudragit[®] L30D-55, the mixture of Eudragit[®]L100 and Eudragit[®]S100) to obtain three kinds of Subing pH-dependent sustained release pellets. Two kinds of pH-dependent sustained release pellet capsules were prepared by filling the above three kinds of pellets into capsules at two ratios. **Result** *In vitro* dissolution tests were conducted with the main active component of styrax, cinnamic acid, as the indicator. The release profiles of the two types of capsules both showed pH-dependent, gradient and pulsatile release features. **Conclusion** The measuring results of *in vitro* release agree with the aim of this experimental design. **Key words:** pharmaceutics; pulsatile drug release; *in vitro* release; styrax; borneol; β -CD; drug pellet

(本篇责任编辑: 赵桂芝)