

结肠靶向大豆异黄酮缓释微丸胶囊的制备及体外释放研究

任彦荣^{1,2}, 李晓波², 陈晓麟²

(¹重庆大学生物工程学院, 重庆 400044; ²重庆教育学院, 重庆 400067)

摘要: 对结肠靶向大豆异黄酮缓释微丸胶囊的处方和工艺进行考察, 并考察其体外释放行为。以胶囊释放度作为考察指标, 采用正交设计试验优化处方和工艺。大豆异黄酮缓释微丸胶囊的最优处方为大豆异黄酮 5 g, 羟丙甲纤维素为 6 g, 乙基纤维素为 7 g, 微晶纤维素为 6 g, 滚圆时间为 20 min, 黏合剂为以 50% 乙醇溶液, 所制微丸圆整度好, 平面临界角 12.4°, 收率 93.8%, 释药行为符合一级释药方程, 具有明显的缓释特征。大豆异黄酮缓释微丸胶囊具有良好的体外缓释效果。

关键词: 结肠靶向; 大豆异黄酮; 缓释微丸胶囊; 体外释放

中图分类号: Q977.9

文献标识码: A

文章编号: 1000-9841(2008)05-0895-03

Preparation and in Vitro Dissolution of Soybean Isoflavone Colon Targeting Sustained-Release Pellet Capsules

REN Yan-rong^{1,2}, LI Xiao-bo², CHEN Xiao-lin²

(¹ College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044; ² Chongqing Education College, Chongqing 400067, China)

Abstract: To study the formulation and processing of soybean isoflavone colon targeting sustained-release pellet capsules, and to evaluate its release behavior in vitro. The pellets were prepared by extrusion/spheronization. Orthogonal design was used to screen the formulation of soybean isoflavone sustained-release pellet capsules and to optimize the manufacturing process. The optimized formulation of soybean isoflavone sustained-release pellet capsules and processing followed as: 5 g of soybean isoflavone, 6 g of HPMC (Hydroxypropyl Methyl Cellulose), 7 g of EC (Ethyl Cellulose), 6 g of MCC (Microcrystalline Cellulose), the time of spheronization was 20 min, and 50% alcohol as adhesive. The prepared pellets had good spheronization, the critical angle of plan was 12.4 and the recovery was 93.8%. Moreover, in vitro release of soybean isoflavone sustained-release pellet capsules properly described by first-order kinetics and the sustained-release of the pellets was evident. The colon targeting sustained-release soybean isoflavone pellets capsules with in vitro sustained release characteristics were successfully prepared.

Key words: Colon targeting; Soybean isoflavone; Sustained-release pellet capsules; In vitro dissolution

大豆异黄酮 (soybean isoflavone) 是异黄酮类混合物, 其母核结构为 3- 苯并呋喃酮, 是存在于大豆等豆科植物中的一类重要的生物活性物质。大豆异黄酮具有抗氧化、抗肿瘤、抗溶血及植物雌性激素等多种生物活性物质的作用, 越来越受到医药食品等行业的高度重视^[1]。但口服具有强烈的苦涩味, 且易吸潮。同时人体实验表明, 大豆异黄酮主要在肠道内吸收, 吸收率仅为 10%~40%, 结肠则是决定大豆异黄酮生物利用率的主要部位。而关于大豆异黄酮结肠定位制剂方面的研究还未见报道。试验将大

豆异黄酮制备成混合型骨架型的缓释制剂, 装入具有结肠靶向胶囊中, 从而掩蔽其不良气味, 增加稳定性, 同时提高药物在结肠中的释放作用时间, 有利于长效药物给药系统发挥作用, 提高大豆异黄酮口服生物利用度。

1 材料与amp;方法

1.1 主要仪器与试剂

UV-1700 紫外可见分光光度计 (日本岛津); ZRS28G 智能溶出实验仪 (天津大学无线电厂); JCT

收稿日期: 2008-05-09

基金项目: 重庆市教育委员会资助项目 (KJ071505)。

作者简介: 任彦荣 (1980-), 女, 讲师, 博士, 主要从事制药工程的科研与教学工作。E-mail: cqyqr@126.com。

型胶囊充填机(河南郑州星火包装机械有限公司);挤出滚圆造粒机(上海华东理工大学化工机械研究所)

大豆苷元对照品(购自成都思科华生物技术有限公司,含量大于98%);大豆异黄酮(自制);壳聚糖胶囊(浙江金壳生物化学有限公司);羟丙甲纤维素(HPMC K4M)、乙基纤维素(EC)羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、(上海卡乐康包衣技术有限公司);微晶纤维素(MCC PH101,湖州展望药业有限公司)。

1.2 试验方法

1.2.1 缓释微丸制备工艺 参照潘家祯等的方法^[2-3],首先将大豆异黄酮与辅料分别粉碎,过80目筛。称取处方量原料5g及辅料,混合均匀,加50%乙醇适量制成软材,经挤出筛板(孔径0.8mm)挤成直径相当的细条,然后将条状物料进滚圆机使之完全滚圆。取出微丸,60℃烘干约3h,使水分含量控制在1%~4%,取18~24目的微丸。测定微丸的含量,确定胶囊的装量,用充填机进行胶囊充填。

1.2.2 肠溶大豆异黄酮壳聚糖胶囊的制备 称取HPMCP 1g,溶解于20mL丙酮-乙醇(1:1)溶液中,将胶囊置于溶液中使表面涂抹液体,取出晾干,再置于溶液中,取出晾干,如此反复,至适当增重^[4]。

1.2.3 体外释放度测定方法 肠溶大豆异黄酮壳聚糖胶囊按2005年版中国药典(二部)附录XD转浆法操作,以900mL模拟结肠液(pH=7.0)为释放介质,转速 $100\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,温度 37 ± 0.5 ℃,分别于2、4、8、12、16、20、24、36h取溶液5mL,过0.45μm微孔滤膜,同时补充新鲜介质5mL,在260nm测定吸光度,计算药物的累计释放度。

1.2.4 大豆苷元含量测定方法 精密称取大豆苷元标准品20.0mg置于250mL容量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,分别精密量取大豆苷元标准品溶液0.05、0.10、0.15、0.20、0.30、0.40、0.50mL,置于10mL容量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀。以甲醇为空白,于260nm处测其吸收度,以浓度C为横坐标,吸收度(A)为纵坐标绘制标准曲线^[5],得回归方程 $A = 0.2236 + 7.8594C$, ($r = 0.9999$),线性范围 $0.39 \sim 4.56\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

取肠溶大豆异黄酮壳聚糖胶囊20粒,倒出微丸精密称定,研细,精密称取适量约相当于大豆异黄酮10mg,置100mL量瓶中,加甲醇适量,振摇,置水浴

上温热,使大豆异黄酮溶解,放冷,加甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,弃去初滤液,精密量取续滤液5mL,置25mL量瓶中用甲醇稀释至刻度,摇匀,按照分光光度法测定。

1.2.5 正交设计试验 根据相关文献并结合预实验,选用HPMC(A)、EC(B)、MCC(C)、滚圆时间(D)作为4个考察因素,每个因素取3个水平,进行4因素3水平正交设计试验,选用 $L_9(3^4)$ 正交表试验,以微丸体外释放度作为考察指标^[6]。

表1 因素和水平

Table 1 Factors and levels

水平 Level	因素 Factors			
	A 羟丙甲纤维素 HPMC/g	B 乙基纤维素 EC/g	C 微晶纤维素 MCC/g	D 滚圆时间 Time/min
1	4	5	4	10
2	6	7	5	15
3	8	9	6	20

释放度评价指标:依据2005年版中国药典(二部)附录缓释、控释制剂的体外释放度可采用溶出仪进行,并将释药全过程的数据作累积释放速率-时间的释药曲线图,取样点从释药速率-时间曲线图中至少选出三个取样点来反应药物体外释放度^[7]。假如大豆异黄酮缓释微丸胶囊在4~24h内4、12、24h三个时间呈一级释放,则相应的累积释放速率约为30%、50%、80%。假设4、12h两个点的评分随着累积释放率与零级释放状态下相应累积释放率的偏离而逐渐递减,而24h的累积释放率必须大于80%,由此设定释放度测定过程中4h累积释放率(d30)评分 $X = 30 - |d30 - 30|$,12h累积释放率(d50)评分 $Y = 50 - |d50 - 50|$,24h累积释放率(d80)评分 $Z = (d80 - 80)$,则综合评分 $P = X + Y + Z$ 。以微丸胶囊释放度作为考察指标,通过极差分析确定优化处方组成和最佳制备工艺。

2 结果与分析

2.1 正交试验结果分析

表2中的极差可以判断,4个因素对指标的影响程度大小的顺序为: $B > D > C > A$ 。最佳配方是 $A_2B_2C_3D_3$,即HPMC为6g、EC为7g、MCC为6g、滚圆时间(D)为20min。

2.2 重复性试验及体外释放研究

根据最佳工艺制备最佳工艺制备的微丸圆整度好,平面临界角 12.4° ,收率为93.8%。按照1.2.3

进行体外释放的研究,结果见图 1。将胶囊的体外释放数据分别按零级、一级、Higchi 释药动力学方程进行处理,结果显示其体外释药行为符合 Higchi 释药模型,方程为 $Q = 17.394t^{1/2} + 1.3264$ ($r = 0.995$),说明结肠靶向大豆异黄酮缓释微丸胶囊具有明显的缓释作用。

表 2 正交试验结果

Table 2 Results of orthogonal test

No.	A 羟丙甲 纤维素 HPMC/g	B 乙基纤维素 EC/g	C 微晶纤维素 MCC/g	D 滚圆时间 /min	综合评分 Score
1	4	5	4	10	38.57
2	4	7	5	15	48.66
3	4	9	6	20	42.30
4	6	5	5	20	63.21
5	6	7	6	10	53.69
6	6	9	4	15	31.26
7	8	5	6	15	50.42
8	8	7	4	20	52.36
9	8	9	5	10	32.68
均值 I Mean I	43.177	50.733	40.730	41.647	
均值 II Mean II	49.387	51.570	48.183	43.447	
均值 III Mean III	45.153	35.413	48.803	52.623	
极差 R	6.210	16.157	8.073	10.976	

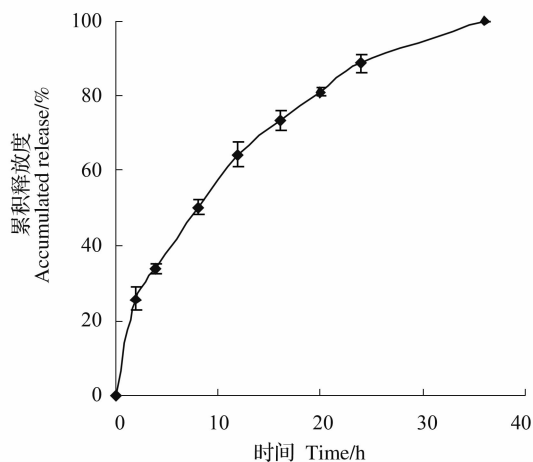


图 1 结肠靶向大豆异黄酮缓释微丸胶囊释放曲线

Fig. 1 Release curve of soybean isoflavone colon targeting sustained-release pellet capsules ($n = 5$)

3 结论与讨论

缓释制剂的辅料是调节药物释放速率的重要物质,它使制剂中的药物释放速率和释放量达到缓释

制剂设计的要求。由于大豆异黄酮在水中溶解度很低,不适用于制成膜控型缓释剂,故以 MCC 和 EC 制备混合材料骨架型微丸。

EC 是常用的不溶性骨架型材料,可有效降低药物的溶出速率,因此对于难溶性药物,只要加入少量的就可以显著降低释药速率。以 EC 为骨架剂制备的缓释微丸,其限速步骤是液体穿透骨架,将药液溶解,然后从骨架的沟槽中扩散,故其孔道为限速步骤。

采用挤出-滚圆法制备大豆异黄酮缓释微丸,以释放度作为考察指标优化微丸工艺,选取 HPMCP 包裹后的壳聚糖胶囊作为缓释微丸的载体,制备得到具有结肠靶向大豆异黄酮缓释微丸胶囊。

参考文献

- [1] Lee C H, Lin Y, Jin Z X, et al. Relative antioxidant activity of soybean isoflavones and their glycosides[J]. Food Chemistry, 2005, 90(4):735-741.
- [2] 潘家祯,孙晓明,朱大滨,等. 用挤出-滚圆法制造球形微丸微粒的基本方法和设备[J]. 化工进展, 1998, 17(3):44-46. (Pan J Z, Sun X M, Zhu D B, et al. Spherical pellets prepared by extrusion-spheronization[J]. Chemical Industry and Engineering Progress, 1998, 17(3):44-46.)
- [3] 潘家祯,孙晓明,朱大滨,等. 挤出-滚圆法制备药用微丸用挤出滚圆法制造球形微丸微粒的基本方法和设备[J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(8):378-380. (Pan J Z, Sun X M, Zhu D B, et al. Spherical pellets prepared by extrusion-spheronization[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical, 1998, 29(8):378-380.)
- [4] 李国锋,陈建海,江力宣,等. 结肠用美沙拉秦壳聚糖胶囊的体外释药研究[J]. 中国药学杂志, 2003, 38(8):601-604. (Li G F, Chen J H, Jiang L X, et al. Study on colon-specific delivery of HPMCP-coated mesalazine chitosan capsules in vitro[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2003, 38(8):601-604.)
- [5] 刘延敏,潘海宇,吴振刚. 紫外分光光度法检测保健食品中大豆异黄酮的含量[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(2):185-187. (Liu Y M, Pan H Y, Wu Z G. Determination of soybean isoflavone in health food by UV spectrophotometry[J]. Journal of the Fourth Military Medical University, 2006, 27(2):185-187.)
- [6] 中华人民共和国药典 2005 版[M]. 北京:化学工业出版社, 2005:33-35. Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2005 edition[M]. Peking:Chemical Industry Publishing House, 2005:33-35.
- [7] 张蓉,方瑜,曹德英. 格列齐特缓释微丸胶囊的制备及体外释放度考察[J]. 中国药业, 2006, 15(10):27-29. (Zhang R, Fang Y, Cao D Y. Study on preparation and dissolution test in vitro of gliclazide extended-release pellet capsule[J]. China Pharmaceuticals, 2006, 15(10):27-29.)