

流化床包衣法制备芍药总苷缓释微丸的研究

陈丽华¹, 徐德生^{2*}, 冯怡³, 洪燕龙³, 汪益涵³

(1. 江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021; 3. 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要:目的 应用挤出滚圆法制备芍药总苷速释微丸, 用 Eudragit RS 100 作为包衣材料, 制备芍药总苷缓释微丸。方法 采用 mini Glatt 流化床底喷包衣法制备缓释微丸, 对其包衣工艺及处方进行单因素考察, 评价微丸的粉体学性质和体外释放行为。结果 当聚合物包衣增质量为 6%, 增塑剂用量为 10% 时, 药物具有明显的缓释作用, 体外释放曲线符合 Peppas 和 Higuchi 方程。结论 制备的芍药总苷缓释微丸具备较理想的缓释效果。

关键词: 芍药总苷缓释微丸; Eudragit RS 100; 缓释微丸; 释放度

中图分类号: R284.2; R286.02 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)03-0379-05

Preparation of total glucosides in paeony sustained-release pellets by fluidized bed coating method

CHEN Li-hua¹, XU De-sheng², FENG Yi³, HONG Yan-long³, WANG Yi-han³

(1. Key Laboratory for Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China; 3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: **Objective** To prepare total glucosides in paeony (TGP) pellets by extrusion-spheronization and to optimize the formulation of TGP sustained-release pellets coated with Eudragit RS 100. **Methods** The TGP sustained-release pellets were prepared by mini Glatt fluidized bed coating method. The factors to influence the drug release behaviors and their properties were evaluated. **Results** The optimal TGP sustained-release pellet was shown significant sustained-releasing at the loading weight of copolymers of 6% and the plasticizer concentration of 10%. And the curves of cumulative drug release were fit for Peppas and Higuchi equation. **Conclusion** The pellets showed an obviously sustained-release effect.

Key words: total glucosides of paeony (TGP) sustained-release pellets; Eudragit RS 100; sustained-release pellets; dissolution

中药复方释药系统旨在采用制剂技术和方法改变复方中效应组分的释药行为, 通过影响组分的体内过程而起到延长生物效应的作用, 将中药复方配伍理论及其作用通过中药效应组分的不同释药行为得到最大限度的体现和发挥。芍药总苷具有抗炎、镇痛、抗应激和免疫调节等作用, 主要含有芍药苷、羟基芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷等, 其中芍药苷的量占总苷的 40% 以上。一般认为芍药苷是白芍的主要有效成分, 但芍药苷生物半衰期短, 作用呈一过性^[1]。前期研究工作已制备芍药总苷标准, 药理实验表明芍药总苷为芍药甘草复方

解痉镇痛的效应组分之一。本实验以芍药总苷为原料, 采用挤出滚圆法制备速释微丸, 并对含药微丸进行包衣, 以释放度为指标, 对膜控缓释微丸进行研究, 为中药复方效应组分释药行为配伍研究模式奠定基础。

1 仪器与试剂

挤出滚圆造粒机 (华东理工大学化工机械研究所); Mini Glatt 3 型流化床 (德国 Glatt); Agilent 高效液相色谱仪, Agilent1100 四元型泵, UV100 型紫外检测器, Agilent1100 工作站; FA 2104 N 型电子天平 (上海精密科学仪器有限公司); RC-806 型智

* 收稿日期: 2008-05-20

基金项目: 上海市重点学科建设项目 (T0301); 上海市科委项目 (04DZ19841); 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目 (20060268009)

作者简介: 陈丽华 (1972—), 女, 江西崇仁人, 博士研究生, 副研究员, 研究方向为中药新剂型与新技术。

Tel: (0791) 7119011 E-mail: chly98@163.com

* 通讯作者 徐德生 Tel: (021) 51322493 Fax: (021) 51322491 E-mail: xudes1953@126.com

能溶出仪(天津大学无线电厂);CJ Y-300B型片剂脆碎度测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

芍药总苷(含芍药苷不低于44.0%,批号060713);微晶纤维素(MCC,湖州展望药业化学有限公司,批号060524);尤特奇(Eudragit RS 100,德国Rohm公司);滑石粉(龙胜华美滑石开发有限公司);聚乙二醇4000(PEG 4000,上海合成洗涤剂

厂,批号870221);其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 分析方法的建立

2.1.1 色谱条件:色谱柱为Kromasil C₁₈柱(250 mm×4.6 mm);流动相:乙腈-0.1%磷酸(14:86);体积流量:1.0 mL/min;柱温:25℃;检测波长:230 nm;进样量:10 μL。色谱图见图1。

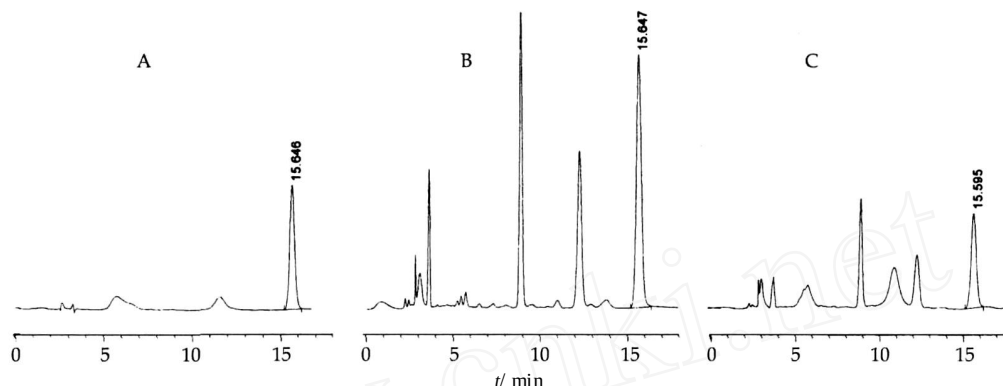


图1 芍药苷对照品(A)、芍药总苷(B)和芍药总苷速释微丸(C)的HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC Chromatograms of peoniflorin reference substance (A), TGP (B), and TGP sustained-release pellets (C)

2.1.2 对照品溶液的制备:精密称取芍药苷对照品适量,加甲醇制成0.394 4 mg/mL的溶液,作为贮备液,备用。

2.1.3 供试品溶液的制备:将芍药总苷速释微丸研成细粉,精密称取约50 mg,置50 mL量瓶中,加入稀乙醇45 mL,超声提取30 min,用稀乙醇稀释至刻度,混匀,滤过,取续滤液,即得。

2.1.4 线性关系考察:精密量取芍药苷对照品贮备液0.5、1、2、4、8、10 mL置10 mL量瓶中,用甲醇定容。分别精密吸取10 μL注入液相色谱仪,测定。以峰面积为纵坐标,质量为横坐标,进行线性回归,得回归方程 $Y = 10.788 X - 1.2306$ ($r = 0.9998$)。结果表明芍药苷在0.197 2~3.944 μg时进样量与峰面积呈良好的线性关系。

2.1.5 进样精密度:精密吸取芍药苷对照品溶液10 μL,在上述色谱条件下重复进样6次,记录峰面积,计算RSD为0.94%。

2.1.6 重现性试验:取微丸研匀,精密称取6份,每份约50 mg,制备供试品溶液,分别吸取对照品和供试品溶液各10 μL进样,在上述色谱条件下进样,记录峰面积,计算每份样品中芍药苷的质量分数,计算RSD为2.24%。

2.1.7 加样回收率试验:取微丸适量,研匀,精密称定,分别加入芍药苷对照品1.2、2.0、2.8 mg,制备供试品溶液,在上述色谱条件下进样,计算回收率。

结果平均回收率为100.41%,RSD为2.26% ($n = 9$)。

2.1.8 微丸中芍药苷的测定:取芍药总苷微丸,置研钵中研碎,混匀,精密称取约50 mg,制备供试品溶液,分别取对照品溶液和供试品溶液各10 μL,在上述色谱条件下进样,记录峰面积,按外标法计算质量分数。

2.2 溶出度试验:采用《中国药典》2005年版释放度测定浆法(附录XD)。取芍药总苷微丸约900 mg,加至900 mL磷酸盐缓冲液(pH 6.8)的溶出介质中,转速为100 r/min,水浴温度 37 ± 0.5 ℃,于设定时间取样5 mL,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10 μL, HPLC法测定芍药苷的峰面积,根据回归方程计算质量浓度,以微丸中芍药苷的实际质量分数为100%,计算芍药苷的累积释放率。

2.3 速释微丸的制备:芍药总苷效应组分与MCC比例为40:60,按最佳配比称量主药及辅料共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,条状颗粒置滚圆机内,调节挤出频率为23 Hz,滚圆频率为50 Hz,使颗粒完全滚圆(滚圆时间4 min),取出微丸于40℃烘干。筛分得20~30目的微丸,即得。

按处方及工艺制备3批样品,对其溶出度进行测定,拟采用拟合因子^[2] $f_2 = 50$ lg

$\left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$ 比较两条释放曲线的相似性,其中 R_i 和 T_i 为两条释放曲线在各点的累积释放率。当 f_2 值在 50~100 表明两种制剂的体外释放度相似或者等同。对图 2 中 3 批速释微丸具有相同取样点的累积释放率进行计算,其 f_2 值分别为 91.08、86.93、81.06,释放曲线没有显著性差异,表明处方工艺重现性良好。且微丸中芍药苷在 15 min 内可以释放完全,可满足进一步制备速释微丸的要求。

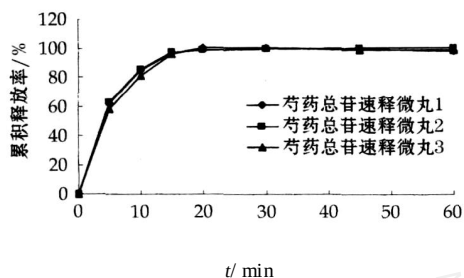


图 2 芍药总苷速释微丸中芍药苷体外释放曲线

Fig. 2 Profile for in vitro releasing rate of peoniflorin in TGP sustained-release pellets

2. 4 速释微丸的制备

2. 4. 1 包衣工艺的研究:流化床包衣工艺参数包括进风温度、喷枪喷气压力、包衣液流速和雾化压力等,本实验采用底喷包衣。取芍药总苷速释微丸适量,置于流化床底喷包衣锅中,进风温度设定为 35 °C,包衣微丸在流化状态下预热 5 min,在 3×10^4 Pa 的流化压力下,以 1.5 mL/min 的喷液速率进行缓释层包衣。包衣过程中,根据物料流化状态或温度,对喷液速率进行相应调整,使物料温度控制在 26~28 °C,微丸的流化状态较好,包衣后微丸相互间不黏连。包衣结束后 35 °C 继续干燥 10 min。将微丸从流化床内取出,即得。

2. 4. 2 包衣处方的研究:缓释包衣液的配制:分别称取 Eudragit RS100 溶解于乙醇中,加入热的 PEG 4000 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。

包衣增重的影响:选取 5%、6%、8% 3 个包衣增重量对速释微丸包衣,以释放区间为综合指标^[3],分别考察不同的包衣增重对微丸释药的影响。选择 $Q = |Q_2 - 25\%| + |Q_6 - 55\%| + |Q_{12} - 85\%|$ (Q_n 为药物在第 n 时间的累积释放率), Q 值越小,其释放度越理想。其 Q 值分别为 61.1、14.3、19.5。故选择包衣增重为 6%,释放度较符合理想。结果见图 3。

增塑剂用量的影响:参照德国 Rohm 公司的 Eudragit 产品介绍说明书分别用聚合物量的 10%、20%、30% PEG 4000 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 和表 1。可以看出:PEG 4000 的用量对释药行为影响不明显,PEG 4000 用量为 10% 时,释放度较符合理想。

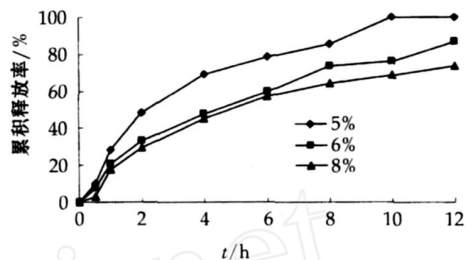


图 3 包衣增重对芍药总苷微丸中芍药苷体外释放率的影响

Fig. 3 Effect of coat weight on in vitro releasing rate of peoniflorin in TGP sustained-release pellets

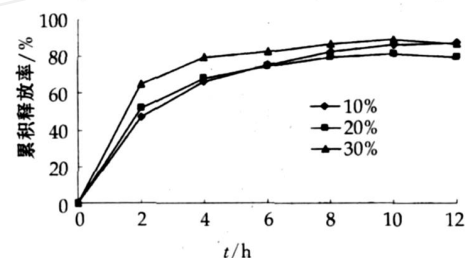


图 4 PEG 4000 用量对芍药总苷微丸中芍药苷体外释放率的影响

Fig. 4 Effect of PEG 4000 amount on in vitro releasing rate of peoniflorin in TGP sustained-release pellets

表 1 PEG 4000 用量对释放数据 f_2 值的影响

Table 1 Effect of PEG 4000 amount on f_2 values of release data

PEG 4000 用量		f_2
用量 1	用量 2	
10 %	20 %	51.26
10 %	30 %	50.56
20 %	30 %	67.57

抗黏剂滑石粉用量的影响:分别用聚合物量的 25%、50%、100% 滑石粉加入 Eudragit RS100 的包衣液中,考察包衣效果和对药物释放的影响,结果见图 5 和表 2。可以看出滑石粉的用量对释药行为影响无显著性。但当滑石粉用量为聚合物量的 50% 以下时,包衣过程发生轻微的黏连,当滑石粉用量增加到 50%,包衣过程易控制。因此滑石粉用量确定为聚合物量的 50%。

2. 4. 3 热处理的影响:将用上述包衣液包衣所制得的微丸,置于 40 °C 烘箱中热处理,对热处理时间不

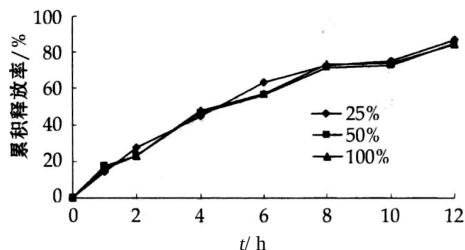


图 5 滑石粉用量对芍药总苷微丸中芍药苷体外释放率的影响

Fig. 5 Effect of talc amount on in vitro releasing rate of peoniflorin in TGP sustained-release pellets

表 2 滑石粉用量对释放数据 f_2 值的影响

Table 2 Effect of talc amount on f_2 values of release data

滑石粉用量		f_2
用量 1	用量 2	
25 %	50 %	71.46
25 %	100 %	72.33
50 %	100 %	91.45

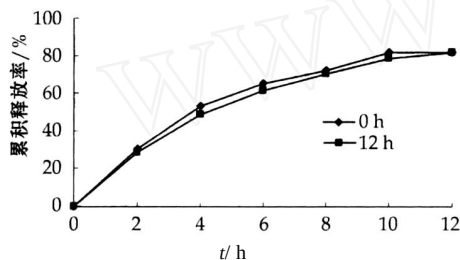


图 6 热处理对芍药总苷微丸中芍药苷体外释放率的影响

Fig. 6 Effect of heat-treating (40 °C) on in vitro releasing rate of peoniflorin in TGP sustained-release pellets

同的包衣微丸进行药物释放度测定,考察热处理时间对释药的影响,结果见图 6。发现微丸热处理后, f_2 值为 74.71,药物释放曲线无显著变化。

2.4.4 包衣液处方的确定:采用 mini Glatt 流化床,每 200 g 微丸的包衣液处方确定为: Eudragit RS100 10.0 g, PEG 4000 1.0 g, 滑石粉 5.0 g, 95 % 乙醇加至 200 mL, 调节流化压力为 3×10^4 Pa、雾化压力为 $(1.2 \sim 1.4) \times 10^5$ Pa、喷液速度为 1.5 mL/min、包衣温度确定为 $26 \sim 28$ °C,包衣增重 6 %。按此包衣液处方进行 3 次包衣试验,计算相似因子 f_2 值分别为 73.43、69.26、79.92,释放行为为无显著差异,释放曲线见图 7。

2.4.5 粉体学性质考察

圆整度:采用测定微丸的平面临界角,衡量其圆整度。将 1 g 微丸置一平板上,将平板一侧抬起,测量微丸开始滚动前倾斜平面与水平所夹的角(ϕ), ϕ 越小,表明圆整度越好。结果见表 3。

休止角:采用固定锥底法测量微丸的休止角

(α),测量粉末的堆积高度(H),计算 $\tan \alpha = H/r$ 。 α 越小,表明流动性越好。结果见表 3。

堆密度:取适量微丸,使其缓缓通过一玻璃漏斗,倾倒入一量筒内,测定微丸的松容积,计算微丸的堆密度。结果见表 3。

脆碎度:称取微丸(W_1 ,约 10 g)置于片剂脆碎度测定仪中,4 min 旋转 100 r 后,取出微丸,用 30 目筛筛分,称量留在筛网上的微丸质量(W_2),计算脆碎度(F) = $(W_1 - W_2)/W_1$ 。结果见表 3。

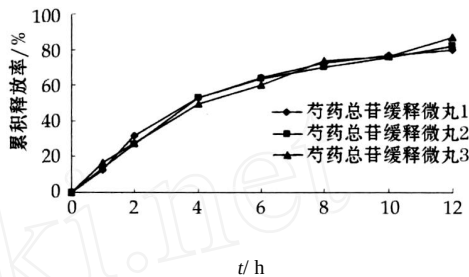


图 7 芍药总苷缓释微丸中芍药体外释放率曲线

Fig. 7 Profile for in vitro releasing rate of peoniflorin in TGP sustained-release pellets

表 3 芍药总苷缓释微丸粉体学参数($n=5$)

Table 3 Micromeritics properties of TGP sustained-release pellets ($n=5$)

批号	ϕ (°)	α (°)	堆密度/($g \cdot mL^{-1}$)	F %
061207	15.02 ± 0.20	22.30 ± 0.18	0.82 ± 0.005	0.37 ± 0.04
061225	14.62 ± 0.40	22.18 ± 0.13	0.83 ± 0.003	0.36 ± 0.05
061231	14.57 ± 0.37	21.24 ± 0.13	0.82 ± 0.001	0.37 ± 0.05

2.5 释药机制探讨:将缓释微丸的体外释放数据分别按零级、一级、Higuchi 和 Ritger-Peppas 释药动力学方程进行处理,结果见表 4。可知, n 值为 0.668 1,在 0.43~0.85,以 Higuchi 模型和 Ritger-Peppas 模型^[4]拟合最佳,属于 Fick 扩散释药机制。

表 4 芍药总苷缓释微丸释药方程拟合参数

Table 4 Model parameters for releasing of peoniflorin in TGP sustained-release pellets

模 型	方 程	r
Zero-order	$Q = 6.2099t + 17.639$	0.973 2
First-order	$\ln(100 - Q) = -0.1596t + 4.598$	0.990 3
Higuchi	$Q = 28.621t^{1/2} - 10.935$	0.994 5
Ritger-Peppas	$\ln Q = 0.6681 \ln t + 2.8637$	0.993 8

3 讨论

采用挤出滚圆法制备了芍药总苷速释微丸,在 15 min 内可以释放完全,且微丸圆整度好、收率高;用 mini Glatt 流化床底喷包衣法,采用 Eudragit RS 100 为包衣材料,制备了聚合物包衣增重为 6 %缓释微丸,为芍药甘草复方效应组分释药行为的配伍研

究奠定基础。

中药效应组分一般易吸潮,无论在醇中或水中均黏度大。润湿剂或黏合剂的用量稍改变,软材性质将产生较大变化,即在挤出滚圆中适合成球的润湿剂或黏合剂的用量范围较窄。在以中药效应组分为原料微丸制备过程中,控制软材润湿剂的比例是挤出滚圆工艺中最关键的因素。相对增加中药物料软材制备的湿度,能降低黏性和韧性,使之能被剪切打断、成球;降低湿度,则挤出物塑性增强,韧性增大,滚圆中不易被剪切打断,即使被打断在滚圆中也多呈哑铃型或棒状。

单因素考察时,有些因素对药物释放的影响具有前后矛盾性,或者前期释药太快,或者后期释药太慢。通过实验发现,对药物的前期释药行为很难调整,而对药物的后期释药行为通过处方的调整可以得到很好的解决。因此在确定单因素时主要选择前期释药行为较好的。

比较释放曲线差异的方法有多种,如比较释药时间($t_x\%$)、平均溶出时间(MD $T_x\%$)法、相似因子(f_2)或差异因子(f_1)法以及模型依赖法等,其中 f_2 是一种较好的区分释放度差异的方法。这种比较释放度相似性的方法已经被美国FDA的“药物评价与研究中心”采纳。本实验采用 f_2 值比较芍药苷释药曲线差异。结果表明, f_2 值均在50~100,说明该芍药总苷微丸处方工艺具有较好的重现性。

参考文献:

- [1] 蔡宛如,钱华.芍药甘草汤治疗呼吸系统疾病的临床和药理研究进展[J].中医药信息,1998,15(6):5-6.
- [2] Shah V P, Tsong Y, Sathe P, et al. In vitro dissolution profile comparison statistics and analysis of the similarity factors f_2 [J]. Pharm Res, 1998, 15(6): 889-894.
- [3] 赵语,蒋学华,周大杰,等.用均匀设计法优选水溶性药物缓释片的制备工艺[J].华西药学杂志,2000,15(5):352-354.
- [4] Ritger R L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release I Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs[J]. J Control Release, 1987, 5(1): 23-26.

NIR技术对复方丹参提取过程的在线监控研究

刘岩,张延莹,张金巍*,张爱军

(天津天士力现代中药资源有限公司,天津 300410)

摘要:目的 利用NIR技术研究并建立复方丹参有效成分的检测模型,实现生产规模复杂中药体系提取过程的在线质量监控。方法 在提取装置上在线采集提取液的近红外光谱,同时进行丹参素的HPLC检测,采用偏小二乘法建立丹参素的质量浓度检测模型。结果 最佳建模波段为 $9\ 715\sim 7\ 082\ \text{cm}^{-1}$,模型相关系数(R)为0.959 4,校正均方差(RMSEC)为0.049 4,预测值与真实值的平均相对误差为7.2%。结论 利用NIR技术能够实现生产规模复方丹参提取过程的在线质量监控。

关键词:复方丹参;近红外技术;在线质量监控;高效液相色谱法

中图分类号:R284.2; R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)03-0383-04

On-Line quality control of Compound Danshen's extracting process by NIR

LIU Yan, ZHANG Yan-ying, ZHANG Jin-wei, ZHANG Ai-jun

(Tasly Modern TCM Resources Co., Ltd., Tianjin 300410, China)

Abstract: **Objective** To research and develop a model of the representative active component's content by NIR spectroscopy, so as to realize the on-line quality control of extracting process for multiple herbal medicine system in product scale. **Methods** The on-line NIR detection of extracting process was used to obtain the NIR spectrum, HPLC detection of the extracts was carried out to determine the content of danshensu, and PLS method was used to establish the relationship between the information of NIR and HPLC. **Results** The optimum NIR wavelength range was $9\ 715 - 7\ 082\ \text{cm}^{-1}$, $R = 0.959\ 4$, RMSEC = 0.049 4, the average relative error was 7.2%. **Conclusion** NIR Technique could be used in the on-line quality control of Compound Danshen's extracting process.

Key words: Compound Danshen; NIR technique; on-line quality control; HPLC

* 收稿日期:2008-05-09

基金项目:国家科技支撑项目(2007BA147B02)

作者简介:刘岩,女,正高级工程师,MBA。

*通讯作者 张金巍 Tel:(022)26736588 E-mail:tjvv@163.com