

## · 制剂与质量 ·

## 多元定时释药技术制备复方丹参缓释胶囊的研究

李 丹<sup>1,2</sup>, 宋洪涛<sup>1\*</sup>, 初 阳<sup>3</sup>, 陈大为<sup>4</sup>, 何仲贵<sup>4</sup>

(1. 南京军区福州总医院 药学科, 福建 福州 350025; 2. 沈阳医学院奉天医院 药剂科, 辽宁 沈阳 110024;

3. 中国医科大学附属第一医院 药剂科, 辽宁 沈阳 110001; 4. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:**目的 采用多元定时释药技术制备复方丹参缓释胶囊。方法 将处方药材精制后制备成复方丹参同步释放微丸, 使用流化床包衣设备, 先以3%低取代羟丙基纤维素、2%羟丙基甲基纤维素和1%十二烷基硫酸钠混合配成包衣液进行包衣作为溶胀层, 包衣增重为12%; 再将2%乙基纤维素溶于90%乙醇中, 加入2%微粉化滑石粉和0.2%邻苯二甲酸二乙酯混合配成包衣液进行包衣作为控释层, 制备包衣微丸。等量称取控释层包衣增重分别为0%、8%、16%、20%、24%、26%的包衣微丸, 混合均匀, 装入硬胶囊中, 即得复方丹参缓释胶囊。结果 当溶胀层处方及用量固定后, 通过控制控释层的厚度, 可使包衣微丸在预期的不同时间定时释药。将几种控释层增重不同的包衣微丸混合后制成复方丹参缓释胶囊, 在溶出介质中, 各种包衣微丸可以在不同时间依次释药。在模拟人体胃肠道pH变化条件下, 丹酚酸B和三七总皂苷的 $f_2$ 值为66.9, 丹酚酸B和冰片的 $f_2$ 值为69.0, 三七总皂苷与冰片的 $f_2$ 值为58.0, 三者能够同步释放且均呈现出明显的缓释特征。结论 采用定时释药技术制备而成的复方丹参缓释胶囊中理化性质不同的各成分在缓释的同时可以达到同步释放, 遵循了中药制剂复方配伍的整体观和用药思想。

**关键词:** 复方丹参缓释胶囊; 双层膜包衣; 多元定时释药技术

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)04-0544-05

### Preparation of Compound Danshen Sustained-release Capsula by multiparticulate time-controlled release technology

LI Dan<sup>1,2</sup>, SONG Hong-tao<sup>1</sup>, CHU Yang<sup>3</sup>, CHEN Da-wei<sup>4</sup>, HE Zhong-gui<sup>4</sup>

(1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China; 2. Fengtian Hospital Affiliated to Shenyang Medical Institute, Shenyang 110024, China; 3. The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 4. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract :** **Objective** To prepare Compound Danshen Sustained-release Capsula by using multiparticulate time-controlled release technology. **Methods** Compound Danshen pellets were prepared with the refined medicinal materials. Then, compound Danshen coat-loaded pellets were prepared in a fluid-bed coater. The coating material of swelling layer was 3% low-substituted hydroxypropylcellulose, 2% hydroxypropylmethylcellulose, and 1% sodium dodecyl sulphate. The coating load of swelling layer was 12%. The coating material of controlled layer was 2% ethylcellulose in 90% alcohol solution, mixture of 2% micronization talc and 0.2% diethyl phthalate. Finally, Compound Danshen Sustained-release Capsula was developed by encapsulating the six kinds of coated pellets whose coating load were 0%, 8%, 16%, 20%, 24%, and 26% at equivalent ratio in hard gelatin capsule. **Results** After formulation and coating load of swelling layer were fixed, the coated pellets would release active compositions in the different times expectably through regulating coating level of controlled layer. Several kinds of coated pellets whose controlled layer had different coating load were mixed and encapsulated into Compound Danshen Sustained-release Capsula. In the dissolution medium, the various kinds of coated pellets could release active compositions in accordance with time and show a characteristic of sustained-releasing as a whole. Under the simulated gastrointestinal pH conditions, the *in vitro* release tests of Compound Danshen Sustained-release Capsula was carried out. The value of similarity factor ( $f_2$ ) of salvianolic acid B and notoginseng saponin,

\* 收稿日期: 2008-06-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30200363); 福建省自然科学基金资助项目(2006J0116)

作者简介: 李 丹(1976—), 女, 辽宁抚顺人, 硕士, 主管药师, 跟从导师主要从事药剂学方面的研究。

Tel.: (024) 81309455 E-mail: lidanjerry@126.com

\* 通讯作者 宋洪涛 Tel.: (0591) 22859459 Fax: (0591) 83712298 E-mail: sohoto@vip.sohu.com

salvianolic acid B and borneol, notoginseng saponin and borneol was 66.9, 69.0, and 58.0, respectively. The release profiles of various compositions from Compound Danshen Sustained-release Capsula showed obvious sustained-release characteristic and no significant difference between them. **Conclusion** The results indicated that the multiparticulate time-controlled release technology made it possible that various components with extremely different physicochemical properties in sustained-release formulations of traditional Chinese medicinal compound recipe could get to release synchronously while sustained-releasing. That complies with the organic whole conception of compound compatibility of traditional Chinese medicinal compound recipe.

**Key words:** Compound Danshen Sustained-release Capsula; double-film coating; multiparticulate time-controlled release technology

复方丹参片由丹参、三七和冰片 3 味中药组成,具有活血化瘀、理气止痛之功效,临床广泛用于冠心病等心血管疾病的防治,疗效确切<sup>[1]</sup>。复方中药中的成分相当复杂,各成分的物理化学性质差异很大,采用现行常规化学药品缓释制剂的制备方法,很难使复方中药的各成分在缓释的同时达到同步释放,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。与复方丹参片相比,复方丹参缓释胶囊的药效更加温和而持久,达到了预期的缓释效果<sup>[2]</sup>。本实验以复方丹参片为模型药物,将处方药材提取精制后采用挤出滚圆法制成同步速释微丸,然后采用双层膜包衣技术制成系列具有不同释药时滞的定时释药微丸<sup>[3]</sup>,将其按一定比例混合后装入胶囊制成复方丹参缓释制剂,在体外可于不同时间依次释药,从而使理化性质不同的各成分在缓释的同时达到了同步释放。

## 1 仪器与试剂

LC—10A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),UV—9100 型紫外可见分光光度计(北京瑞利分析仪器公司),GC—9A 型气相色谱仪(日本岛津株式会社),ZRD6—A 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂),挤出滚圆造粒机(上海华东理工大学化工机械研究所),JHQ—2 微型沸腾颗粒包衣机(沈阳药科大学制药厂)。

复方丹参同步释放微丸(本实验室自制),丹酚酸 B、三七总皂苷、冰片、萘对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为 111562-200302、870-200001、110703-200322、110810-200205);羟丙基甲基纤维素(HPMC,黏度 5 mPa·s,山东肥城瑞泰精细化工有限公司),十二烷基硫酸钠(SDS,浙江豪森制药有限公司),交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP,德国 JRS 公司),羧甲基淀粉钠(CMS-Na,德国 JRS 公司),低取代羟丙基纤维素(L-HPC,营口奥达药用辅料厂),乙基纤维素(EC,黏度 45 mPa·s,上海 Colorcon 包

衣技术有限公司),甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂为分析纯。

## 2 方法与结果

2.1 丸芯的制备及定量方法的建立:参考本实验室前期已报道的挤出滚圆法制备复方丹参同步释放微丸。分别采用高效液相色谱法、紫外分光光度法和气相色谱法测定制剂中丹酚酸 B、三七总皂苷和冰片,并计算体外释放度<sup>[4]</sup>。

2.2 溶胀层包衣溶液的配制:将一定量羟丙基甲基纤维素(HPMC)溶于水配成溶液后,加入一定量崩解剂和十二烷基硫酸钠(SDS)搅拌至均匀,即得。

2.3 控释层包衣溶液的配制:将乙基纤维素(EC)溶于 90%乙醇中,使其质量浓度为 2%,然后加入质量分数为 2%的微粉化滑石粉和体积分数为 0.2%的邻苯二甲酸二乙酯,搅拌均匀,即得。

2.4 定时释药包衣微丸的制备:将丸芯(20~30 目)置于微型流化床中,吹风机调节频率为 30 Hz,喷气压力 0.20 MPa,喷液包衣方式为底喷,溶胀层包衣液喷液速率为 1.0 mL/min,包衣温度为(38±2)℃,控释层包衣液喷液速率为 1.0 mL/min,包衣温度为(30±2)℃。以溶胀层包衣液作为内层包衣液,控释层包衣液作为外包衣液,在连续搅拌下进行包衣。每次包衣后经流化干燥 10 min,包衣完成后置 40℃烘箱内干燥熟化 4 h,即得。

## 2.5 相关因素对药物释放的影响

2.5.1 溶胀层中崩解剂的种类对药物释放的影响:分别用羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)和交联羧甲基纤维素钠(CC-Na)作为溶胀层材料(质量浓度均为 3%),HPMC 和 SDS 质量分数分别为 2%、1%。以复方丹参同步释放微丸为丸心进行包衣。溶胀层包衣增重为 20%,控释层包衣增重为 20%,制备包衣微丸,熟化 4 h 后以三七总皂苷为指标进行累积释放度测定,结果见图 1。结果表明,4

种崩解剂都具有较强的溶胀能力,但只有以 *L*-HPC 为溶胀材料制备的微丸以脉冲形式释放,在溶出介质中可见大量飘浮的控释层包衣薄膜,呈乳白色小球状,上有一裂口,扒开裂口后发现其内部微丸已消失。因此试验选用 *L*-HPC 作为溶胀层包衣材料。

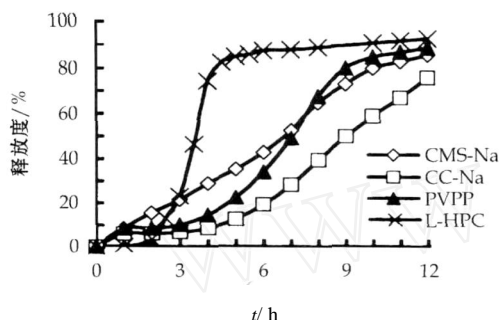


图 1 溶胀层中崩解剂的种类对药物释放的影响

Fig. 1 Effects of disintegrating agent in swelling layer on drug release

2. 5. 2 溶胀层包衣液中 SDS 质量分数对药物释放的影响:固定 *L*-HPC 质量分数为 3%, HPMC 质量分数为 2%, 改变溶胀层包衣液中 SDS 质量分数分别为 0%、1%、2%、3%, 溶胀层包衣增重 24%, 控释层包衣增重 20%, 制备包衣微丸, 熟化后进行释放度测定, 结果见图 2。结果表明, SDS 的加入会一定程度的促进药物的释放, 但质量分数大于 1% 后, 药物释放增加不明显, 因此试验选用 1% SDS。

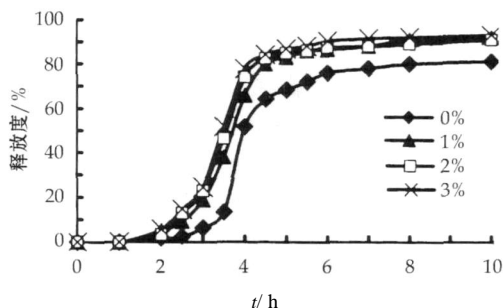


图 2 溶胀层包衣液中 SDS 质量分数对药物释放的影响

Fig. 2 Effects of concentration of SDS in swelling layer on drug release

2. 5. 3 溶胀层增重对微丸释放的影响:以 3% *L*-HPC、2% HPMC 和 1% SDS 作为溶胀层包衣材料, 改变溶胀层包衣增重分别为 8%、12%、16%、20%、24%, 控释层包衣增重均为 20%, 制备包衣微丸, 熟化后进行释放度测定, 结果见图 3。结果表明, 若要达到药物脉冲释放, 溶胀层必须要达到一定的增重。当溶胀层增重为 8% 时, 药物释放缓慢呈现缓释, 且药物释放不完全, 10 h 内只能释放 40%。当溶胀层增重为 12% 时, 药物呈现脉冲释放, 时滞为 3 h, 随后 3 h 内药物累积释放达到 80% 以上。当

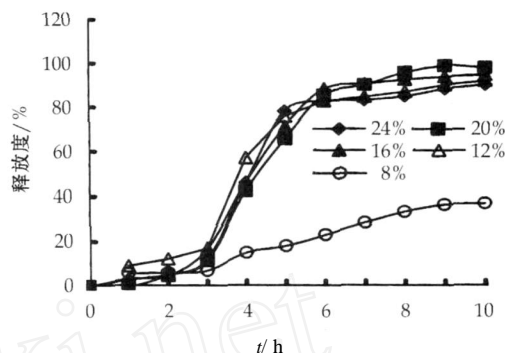


图 3 溶胀层增重对微丸释放的影响

Fig. 3 Effects of coating load of swelling layer on drug release

溶胀层增重继续增加时, 药物释放方式没有大的改变, 因此试验选用溶胀层增重 12%。

2. 5. 4 控释层增重对微丸释放的影响:保持溶胀层包衣增重为 12%, 以控释层包衣液为外包衣液进行包衣, 改变控释层包衣增重, 使其增重分别为 8%、12%、16%、20%、24%、26%、28%, 制备包衣微丸, 进行释放度测定, 结果见图 4。结果表明, 随着控释层包衣增重的增加, 包衣微丸的释药时滞逐渐增加, 当控释层包衣增重为 28% 时, 微丸不再呈现脉冲释放而为缓释。控释层增重为 8%、12%、16%、20%、24%、26% 的包衣微丸, 其释药时滞分别约为 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 h。控释层包衣增重对释药时滞有非常显著的影响。

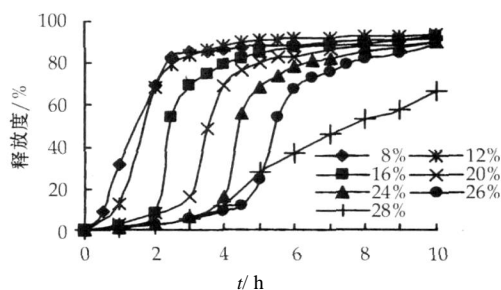


图 4 控释层增重对微丸释放的影响

Fig. 4 Effects of coating load of controlled layer on drug release

2. 5. 5 溶出介质 pH 值对药物释放的影响:取溶胀层包衣增重为 12%, 控释层包衣增重为 16% 的包衣微丸, 分别在蒸馏水、0.1 mol/L HCl 溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和模拟人体胃肠道 pH 变化条件下 (在 0.1 mol/L HCl 溶液中 2 h, 然后调 pH 值为 6.8) 进行释放度试验, 结果见图 5。结果表明, 包衣微丸在蒸馏水、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和模拟人体胃肠道 pH 值变化条件下的释放度曲线无显著性差异, 但在 0.1 mol/L HCl 溶液中的释药时滞略有延长, 而且释药速率稍有减缓。

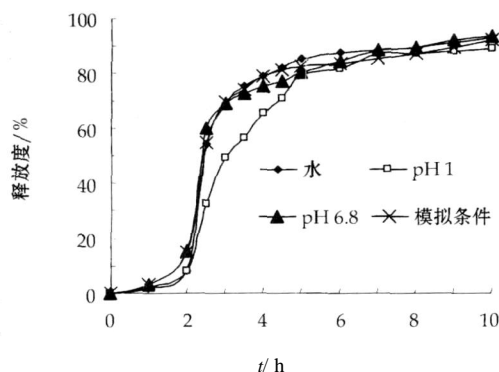


图 5 溶出介质 pH 值对药物释放的影响

Fig. 5 Effects of pH values of dissolution media on drug release

2. 5. 6 溶出仪转速对药物释放的影响:取溶胀层包衣增重为 12 %,控释层包衣增重为 16 % 的包衣微丸,以蒸馏水为溶出介质,分别在转速为 100、75、50 r/min 条件下进行释放度试验,结果见图 6。结果表明,随着转速的增加,包衣微丸的释药时滞稍有缩短,释药速率稍有加快。

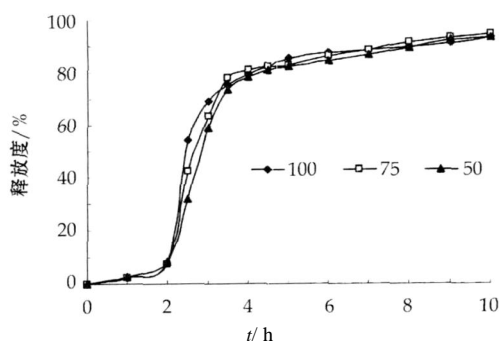


图 6 溶出仪转速对药物释放的影响

Fig. 6 Effects of dissolution rotational speed on drug release

2. 6 复方丹参缓释胶囊的制备:分别等量称取控释层包衣增重分别为 0 %、8 %、16 %、20 %、24 %、26 % 的包衣微丸,混合均匀,装入硬胶囊中,即制得复方丹参缓释胶囊。

2. 7 复方丹参缓释胶囊中丹酚酸 B、三七总皂苷和冰片的体外释放曲线:在模拟人体胃肠道 pH 值变化条件下进行丹酚酸 B、三七总皂苷和冰片的释放度试验,结果见图 7。结果表明,在模拟人体胃肠道 pH 值变化条件下,丹酚酸 B 和三七总皂苷的  $f_2$  值为 66.9,丹酚酸 B 和冰片的  $f_2$  值为 69.0,三七总皂苷与冰片的  $f_2$  值为 58.0,表明三者在模拟人体胃肠道 pH 值条件下能够同步释放且三者均呈现出明显的缓释特征。

### 3 讨论

在以前的研究中,笔者曾采用 pH 依赖型的多元定位释药技术制备成了复方中药的缓释制

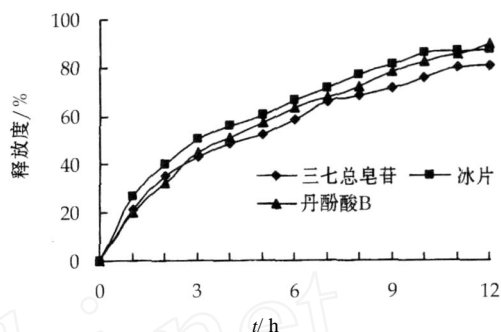


图 7 复方丹参缓释胶囊中三七总皂苷、丹酚酸 B 和冰片的体外释放曲线

Fig. 7 Release curve of notoginseng saponin, salvianolic acid B, and borneolum from Compound Danshen Sustained-release Capsula

剂<sup>[5-7]</sup>,该技术是依靠人体胃肠道不同区段 pH 值的差异与制剂在胃肠道转运时间的不同设计而成,但由于人体胃肠道的转运时间个体差异较大,特别是胃排空时间个体差异巨大,十二指肠转运时间过短,致使该技术存在着一定缺陷。本实验采用多元定时释药技术中的双层膜时控-崩解原理尝试制备了复方中药缓释制剂。

双层膜时控-崩解原理就是对微丸进行溶胀层和控释层双层包衣,内包衣层为水溶胀性材料,外包衣层为惰性高分子材料,水透过外包衣层而引起内包衣层溶胀至一定程度后,致使外层膜破裂而触发药物的释放。

通过对 L-HPC、CMS-Na、PVPP、CC-Na、CMC-Ca 的考察结果表明,L-HPC 吸水后的溶胀度较大,而膨胀压明显高于其他几种,使用 L medium-HPC 作为内包衣溶胀层材料可以达到预期的定时释药效果,因此本实验使用 L-HPC 作为内包衣层的溶胀性材料。在溶胀层中加入适当的 SDS,不仅可有效消除静电吸附现象,而且当水分渗入内包衣层后,可以加快水的渗透速率,从而使溶胀层可以更快地达到并超过临界溶胀压,导致外膜破裂,药物迅速释放。溶胀层厚度的增加可促使微丸吸水后外包衣层的破裂,药物释放速率加快,但当溶胀层达到一定厚度后,再增加其厚度对药物的释放影响不大。

控释层的厚度对微丸吸水后外包衣层的破裂具有显著影响,随着控释层厚度的增加,释药时滞明显延长,释药速率明显下降。当控释层增重超过 28 % 后,包衣微丸不再呈现时控-崩解释药模式,而是呈现缓释,此时控释层过厚,溶胀层吸水膨胀也不能将控释层胀破而使药物达到迅速释放,而是使控释层

形成孔隙,药物释放呈现膜控模式,达不到中药中多组分同步缓释的目的。

溶出仪转速对微丸的释药有一定影响,随着转速的增加,包衣微丸的释药时滞有所缩短,释药速率有所加快。溶出介质的pH值对药物的释放亦有一定影响,这主要是由于酸碱条件影响了溶胀层中SDS的解离而造成的,在酸性条件下,释药时滞延长,释药速率减小;而在碱性介质中,释药时滞缩短,释药速率大大加快。考虑到制剂服用后在胃中的滞留时间只有2h左右,估计pH值对微丸体内的释药不会产生太大影响,在模拟人体胃肠道pH值变化条件下的试验也初步证明了这一点。

当溶胀层处方及用量固定后,通过控制控释层的厚度,可使包衣微丸在预期的不同时间定时释药,将几种控释层增重不同的包衣微丸混合后,在溶出介质中,各种包衣微丸可以在不同时间依次释药,从而在整体上呈现出一种缓释特征。由于微丸是一个破裂后所含药物全部迅速释放,所以可以使制剂

中理化性质不同的各种药物在缓释的同时达到同步释药,从而遵循了中医用药的整体观,达到了预期目的。其体内药物动力学特征尚有待于进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 周燕霞,李元波.复方丹参研究概况[J].江苏中医药,2007,39(7):65-67.
- [2] 李丹,宋洪涛,初阳,等.复方丹参缓释胶囊在犬体内的药动学研究[J].中草药,2009,40(3):402-404.
- [3] Song H T, Zhang Q, Wang H J, et al. Preparation of the traditional Chinese medicine compound recipe Shuxiong sustained-release capsule by using multiparticulate time-controlled explosion technology [J]. *Pharmazie*, 2007, 62(5): 372-377.
- [4] 李丹,宋洪涛,陈大为,等.挤出滚圆法制备复方丹参速释微丸[J].中草药,2007,38(1):36-40.
- [5] Song H T, Guo T, Zhang R H, et al. Preparation of the traditional Chinese medicine Compound recipe heart-protecting musk pH-dependent gradient-release pellets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28:1261-1273.
- [6] 宋洪涛,郭涛,康鲁平,等.多元定位释药技术制备舒胸缓释胶囊的研究[J].中草药,2005,36(7):993-998.
- [7] 杨冬丽,于叶玲,唐星,等.复方丹参pH依赖性延迟释药微丸在家犬体内的药效动力学[J].药学学报,2005,40(12):1075-1079.

## 荆芥内酯纳米粒冻干粉末的制备工艺及质量研究

张丽<sup>1</sup>,孙娥<sup>2</sup>,丁安伟<sup>1\*</sup>,陈艺文<sup>1</sup>

(1.南京中医药大学 江苏省方剂研究重点实验室,江苏 南京 210029; 2.江苏省中医药研究院,江苏 南京 210028)

**摘要:**目的 制备荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末,并探讨其工艺与质量评价标准。方法 以外观、色泽、再分散性为指标,优选支架剂的种类和浓度及冻干工艺;并对该冻干粉末的外观、再分散性、pH值、纳米粒的形态、粒径分布、多分散系数、质量分数、包封率及载药量等质量评价指标进行考察。结果 10%甘露醇作为支架剂可以较好地防止纳米粒的聚集,优化的冻干工艺为-45℃预冻10h,升温至-25℃维持5h,再升温至-5℃维持2h,再升温至10℃维持2h,最后升温至30℃维持6h。冻干粉末的外观和分散性良好,平均pH值为6.25,纳米粒平均粒径为80.2nm,多分散系数为0.0248,包封率为52.17%,载药量为28.73%。结论 荆芥内酯纳米粒冻干粉末制备工艺简便、重复性好;所选用的质量评价方法适用于该冻干粉末,可有效反映其性质。

**关键词:**荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒;冻干粉末;冷冻干燥

中图分类号:R284.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)04-0548-06

### Preparation technology and quality assay of schizonepetolide polylactic-co-glycolic acid nanoparticles lyophilized powder

ZHANG Li<sup>1</sup>, SUN E<sup>2</sup>, DING An-wei<sup>1</sup>, CHEN Yi-wen<sup>1</sup>

(1.Jiangsu Key Laboratory for TCM Formula Research, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2.Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

**Abstract:** **Objective** To study the preparation technology and quality assay of schizonepetolide polylactic-co-glycolic acid nanoparticles (SCH-PLGA-NP) lyophilized powder. **Methods** The parameters of lyophilizing process were optimized. In addition, the types, concentration, and lyophilizing technology of

\* 收稿日期:2008-06-07

基金项目:江苏省高校自然科学基金项目(02KJ A360001);江苏省研究生创新工程资助项目(xm04-76)

作者简介:张丽(1971—),女,辽宁大连人,副教授,博士,主要研究方向为中药分析。E-mail: zhangliguanxiong@163.com

\*通讯作者 丁安伟 E-mail: awding 105@163.com