

2002, 32: 615.

- [7] Huang C Z, Li Y F, Hu X L. Principle of resonance light-scattering and its application to biochemical analysis [J]. *Chin J Anal Chem* (分析化学), 1998, 26(12): 1508-1514.
- [8] Zou J M, Jiang Z L, Wang L S. Resonance scattering spectral on determination of berberine [J]. *Chin J Anal Chem* (分析化学), 2003, 31(3): 315.
- [9] Jiang Z L, Liu S P. Resonance scattering spectral study of

GdS nanoparticles [J]. *Chin J Anal Chem* (分析化学), 2003, 31(3): 315-317.

- [10] Jiang Z L, Liu S P, Jiang H L. On the fluorescence quenching and resonance scattering behaviour of $(Au_4-RDB)_n$ association nanoparticle system [J]. *Chin J Appl Chem* (应用化学), 2002, 19(12): 1133-1136.
- [11] Li Y. *The Life and Health* (生命与健康) [M]. Beijing: Science Press, 1998.

灯盏花素缓释微丸制备工艺与处方优化的研究

陈大为, 张彦青, 邹艳霜, 李淑斌, 赵秀丽*
(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 考察灯盏花素缓释微丸的制备工艺和最优处方, 并对释药机制进行探讨。方法 利用挤出滚圆法制备骨架型微丸, 采用单因素考察和正交设计筛选最优处方, 通过方程拟合探讨释药机制。结果 所得微丸的制备工艺简单, 微丸大小均匀, 载药量大且药物含量均匀, 能达到缓释 12 h 的试验设计要求; 释药机制以药物扩散为主, 兼有骨架溶蚀。结论 利用挤出滚圆法制备灯盏花素缓释微丸方法简单, 适于工业化生产。

关键词: 灯盏花素; 缓释微丸; 制备工艺; 处方优化; 挤出滚圆法; 释药机制

中图分类号: R286.02; R283.6 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)11-0990-04

Preparation and formulation optimization of Breviscapin Sustained-release Pellets

CHEN Da-wei, ZHANG Yan-qing, ZOU Yan-shuang, LI Shu-bin, ZHAO Xiu-li
(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract Object To investigate the preparation technique and optimal formulation of Breviscapin Sustained-release Pellets (BSP) and the release mechanism of breviscapin from the pellets. **Methods** BSP was prepared by extrusion-spheronization method. Based on the studies of influential factors, optimal formulation modified to release drug over 12 h was obtained by the orthogonal design. And release mechanism of breviscapin from BSP was established by equation fitting. **Results** Prepared BSP has such advantages as simple technique, uniformity in diameters and high loading with even contents. They can release drug for 12 h. And the release of breviscapin could be mainly controlled by diffusion associated with slight erosion. **Conclusion** Extrusion-spheronization method is simple for the preparation of BSP, and useful for the large-scale production.

Key words breviscapin; sustained-release pellet; preparation technology; formulation optimization; extrusion-spheronization method; release mechanism

灯盏花素是由灯盏细辛中提取的黄酮类成分, 主要为灯盏花甲素和灯盏花乙素, 其中灯盏花乙素含量占 95% 以上。临床证明, 灯盏花素可以增加脑血流量、降低脑血管阻力、提高血脑屏障的通透性以及对抗由二磷酸腺苷引起的血小板凝集作用等^[1]。

缓释微丸能增加药物与胃肠道的接触面积, 提高生物利用度; 受消化道输送食物节律的影响小, 在体内的吸收具有良好的重现性; 且可减少给药次数, 提高病人顺应性, 尤其是那些需要长期服药的心脑

血管病人。因此制备灯盏花素缓释微丸具有重要的治疗意义和广阔的市场前景。

挤出滚圆技术是目前国际上较为广泛应用的制丸方法之一, 生产效率高, 劳动强度小, 能适合工业化生产的需要^[2]。本实验以挤出滚圆法制备了以乙基纤维素和硬脂酸等疏水性材料为骨架的缓释微丸。在单因素考察的基础上, 采用正交试验优化处方, 并对微丸的体外释放动力学及其释药机制进行了探讨。

* 收稿日期: 2003-03-25

作者简介: 陈大为 (1959-), 男, 辽宁省海城市人, 沈阳药科大学药学院院长, 药剂学教授, 博士生导师, 主要从事口服固体新剂型的研究。
Tel (024) 23843771-3687 E-mail: cdw2002yd@sina.com

1 材料和仪器

灯盏花素对照品(中国药品生物制品检定所);灯盏花素原料药(云南雅阁臣药业有限公司);微晶纤维素(MCC,上海医药工业研究院);乙基纤维素(EC,英国卡乐康公司上海办事处);硬脂酸(SA,沈阳市东兴试剂厂);其他试剂均为分析纯

ZRD-6B型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂);WFZ8-800紫外可见分光光度仪(北京第二光学仪器厂);挤出滚圆造粒机(上海华东理工大学化工机械研究所)

2 方法和结果

2.1 微丸的制备工艺:将药物和辅料按处方量过筛混匀,加入适量的水制成具有一定黏弹性和塑性的软材;将所得软材经挤成细条后再移至滚圆机中滚成球形,干燥熟化即得。

2.2 含量测定方法的建立

2.2.1 吸收波长的选择:称取灯盏花素对照品适量,用0.1 mol/L HCl或pH 6.8的磷酸盐缓冲液(PBS)溶解并稀释成一定浓度的溶液,在200~400 nm波长进行扫描。结果药物在0.1 mol/L HCl或pH 6.8的PBS中均在336 nm处有最大吸收。将微丸所用辅料按处方比例用0.1 mol/L HCl或pH 6.8 PBS稀释后滤过,在200~400 nm波长进行扫描,结果所用辅料在药物最大吸收波长处没有吸收,表明辅料对药物含量测定没有干扰。

2.2.2 标准曲线的制备:精密称定105℃干燥至恒重的灯盏花素对照品约10 mg,置于100 mL量瓶中,用pH 6.8 PBS溶解并稀释至刻度。精密吸取该溶液1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0 mL,分别置于25 mL量瓶中,用pH 6.8 PBS稀释至刻度,摇匀。以pH 6.8 PBS为对照,在336 nm处测定吸光度(A)值以浓度(C)对A进行线性回归,得标准曲线方程: $C = 21.45A - 0.160$, $r = 0.9999$,线性范围为16~64 ng/mL。由于灯盏花素在酸中的溶解度太小,故采用标准对照法定量酸中药物含量。

2.3 释放度的测定方法

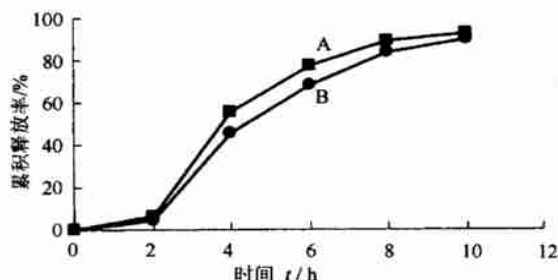
2.3.1 释放条件:篮法。转速为100 r/min,温度为(37±0.5)℃,溶出介质为900 mL的0.1 mol/L HCl或pH 6.8 PBS

2.3.2 测定方法:精密称取微丸适量,置于转篮中。在上述释放条件下,前2 h以0.1 mol/L HCl为释放介质,其后以pH 6.8 PBS为释放介质。在预定时间间隔内取样5 mL(同时补充同温同体积的新鲜介质),立即用0.8 μm微孔滤膜滤过,取续滤液以溶

出介质为空白对照,在336 nm处测定A值,按标准曲线方程求算对应浓度和累积释放百分率

2.4 处方的单因素考察

2.4.1 EC含量对药物释放的影响:分别选用用量为20%和30%的EC作为阻滞剂(黏度为45 Pa·s),MCC作为赋形剂制备微丸,分别测定不同时间的累积释药百分率,结果见图1可见,只选用一定量的EC作为阻滞剂虽具有缓释作用,但最初释药过快,而12 h时药物又不能完全释放

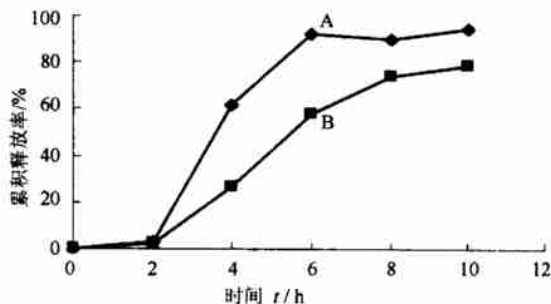


A-20% EC B-60% EC

图1 微丸中EC用量对灯盏花素释放的影响 ($n=3$)

Fig. 1 Effect of EC content on releasing of breviscapin from BSP ($n=3$)

2.4.2 SA含量对药物释放的影响:分别选用用量为40%和80%的溶蚀性骨架材料SA作为阻滞剂,MCC作为赋形剂制备微丸,并于80℃热处理2 h后,分别测定不同时间的累积释药百分率,结果见图2可见,硬脂酸具有一定的缓释效果,但含量较低时释药过快,而较高含量虽然较慢却不完全。可以通过调整SA含量并合用其他骨架材料的方法达到设计要求。



A-40% SA B-80% SA

图2 微丸中硬脂酸用量对灯盏花素释放的影响 ($n=3$)

Fig. 2 Effect of SA content on releasing of breviscapin from BSP ($n=3$)

2.4.3 SA与EC比例对药物释放的影响:分别选取SA与EC的比例为1:1, 2:1, 3:1, MCC作为赋形剂(用量为20%)制备微丸,40℃干燥2 h后,80℃热处理2 h,分别测定不同时间的累积释药百

分率,结果见图 3 可见,选用 SA 与 EC 共同作为阻滞剂能够达到缓释的目的 兼顾辅料的挤出成丸性,选择 SA 与 EC 的比较在 1.5∶1~2.5∶1

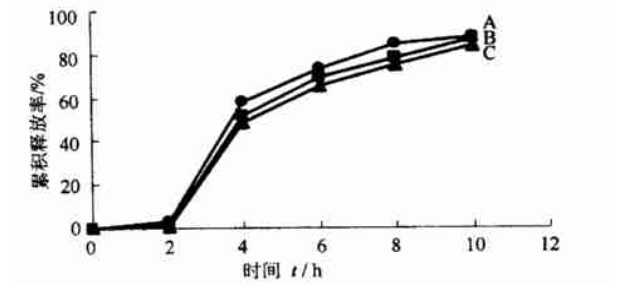


图 3 微丸中 SA 和 EC 比例对灯盏花素释放的影响 (n=3)

Fig. 3 Effect of SA:EC on releasing of breviscapin from BSP (n=3)

2.4.4 MCC 含量对药物释放的影响:固定 SA 和 EC 比例为 2∶1,分别选用用量为 10%,20% 和 30% 的 MCC 制备微丸,40℃干燥 2 h 后,80℃热处理 2 h,分别测定不同时间的累积释药百分率,结果见图 4 可见,随 MCC 含量的增加,释药速率加快 为满足试验设计要求,选择 MCC 含量为 20%~25%。

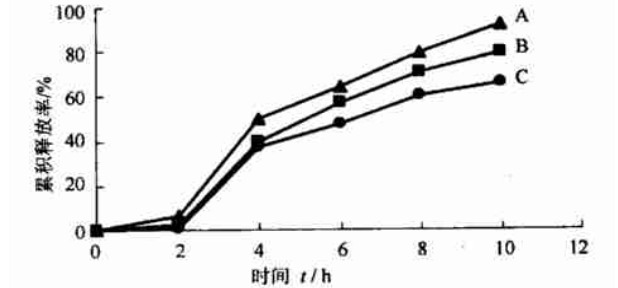


图 4 微丸中 MCC 用量对灯盏花素释放的影响 (n=3)

Fig. 4 Effect of MCC content on releasing of breviscapin from BSP (n=3)

2.4.5 EC 黏度对药物释放的影响:固定 MCC 用量为 20%,SA 和 EC 比例为 2∶1,分别选择黏度为 10,20 和 45 Pa·s 的 EC 制备微丸,40℃干燥 2 h 后,80℃热处理 2 h,分别测定不同时间的累积释药百分率,结果见图 5 可见,各种黏度的 EC 均具有一定程度的缓释作用。

2.5 正交设计:单因素考察确定了主要辅料种类、用量范围等,在此基础上采用正交设计筛选处方。以 EC 和 SA 为疏水性骨架材料,微晶纤维素 (MCC) 为赋形剂 对 MCC 含量,SA 和 EC 的比例以及 EC 的黏度按 L₄(4³)正交表筛选。L₄(4³)正交试验设计因素和水平见表 1,正交试验结果见表 2

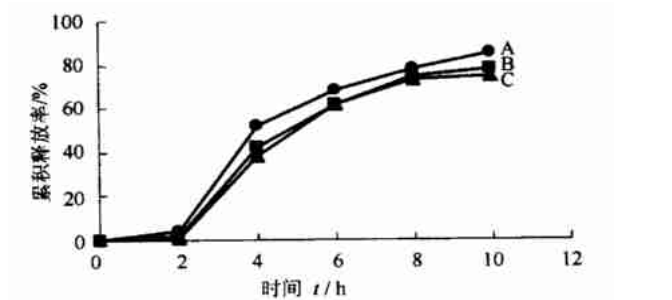


图 5 EC 黏度对微丸中灯盏花素释放的影响 (n=3)

Fig. 5 Effect of EC viscosity on releasing of breviscapin from BSP (n=3)

表 1 正交设计试验的因素和水平表

水 平	因 素		
	A EC黏度 / (Pa·s)	B SA与 EC比例	C MCC用量 %
1	10	1.5∶1	18
2	20	2∶1	21
3	45	2.5∶1	24
4	100	3∶1	27

表 2 正交设计试验的方案和结果

试验号	A	B	C	累积释放率 %		
				Q ₃	Q ₆	Q ₁₂
1	1	1	1	25.2	59.6	84.7
2	1	2	2	29.7	69.3	94.4
3	1	3	3	30.1	69.0	94.8
4	1	4	4	22.8	58.2	87.6
5	2	1	2	29.7	61.3	87.3
6	2	2	1	25.5	62.9	90.4
7	2	3	4	20.3	57.1	91.9
8	2	4	3	19.3	55.0	88.3
9	3	1	4	24.9	57.1	82.4
10	3	2	1	30.2	68.3	93.9
11	3	3	2	25.5	63.1	90.1
12	3	4	3	17.6	45.9	71.8
13	4	1	4	19.3	46.8	72.1
14	4	2	3	25.4	59.3	90.9
15	4	3	2	9.9	32.0	58.7
16	4	4	1	12.0	47.7	72.4

其中 Q₃,Q₆,Q₁₂为灯盏花素在 3、6 和 12 h 时的累积释放量
Q₃, Q₆ and Q₁₂ indicate accumulative release of breviscapin in 3, 6 and 12 h

为兼顾各项指标,本实验采用综合评分法对正交试验结果进行分析。以综合评分 $P=|Q_3-30|+|Q_6-70|+|Q_{12}-95|$ 为指标,得分越低,表明与所定的标准越接近,因素的水平数越佳。结果见表 3 可见,各因素对释放影响的顺序为: A> B> C,各因素最优水平组合为: A₁B₂C₃,即: EC 黏度为 10 Pa·s,SA 和 EC 比例为 2∶1,MCC 用量为 24%。3 批最优处方释药曲线见图 6

表 3 正交设计试验结果的计算和分析
Table 3 Calculation and analysis of orthogonal test

		A	B	C
$Q_3 - 30$	I	12.3	20.9	31.8
	II	25.2	9.5	33.1
	III	22.1	34.3	20.5
	IV	53.4	48.3	27.7
$Q_3 - 70$	I	23.9	55.2	46.7
	II	43.8	20.2	71.6
	III	45.7	59.0	39.6
	IV	94.2	73.2	49.7
$Q_3 - 95$	I	18.5	53.5	42.5
	II	22.2	10.2	67.8
	III	41.9	44.6	23.7
	IV	85.9	59.9	34.6
P	I _P	54.7	129.6	120.8
	II _P	91.2	39.8	172.4
	III _P	109.7	137.7	83.7
	IV _P	233.5	181.5	112.0
R_j		178.9	121.7	89.6

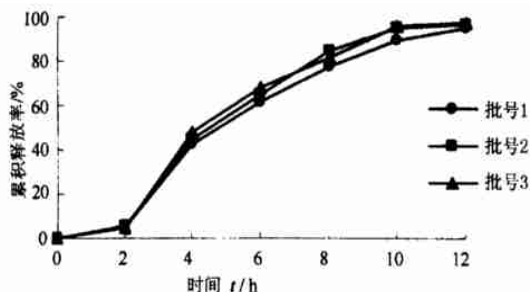


图 6 灯盏花素缓释微丸优化处方释药曲线
Fig. 6 Release curve of breviscapin from BSP of optimal formulation

2.6 灯盏花素缓释微丸释药机制的探讨: 以优选的微丸处方制备的微丸体外释药结果用常见的动力学模型进行拟合, 结果见表 4 可见, 采用的各种模型均具有较好的相关性, 其中 Higuchi 和 Ritger-Peppas 模型明显优于零级和一级模型。根据 ritger-Peppas^[3], 时间项的指数对于圆球形的制剂来讲, 当 $0.43 < n < 0.85$ 时, 药物释放机制为 Non-Fickian

扩散。本试验的释药曲线 n 的平均值为 0.55, 因此可以推断灯盏花素从制备的微丸中以 Non-Fickian 扩散行为释药, 即药物扩散和骨架溶蚀协同作用的结果。观察发现, 微丸释药 12 h 后仍几乎保持完整, 骨架溶蚀速度较慢, 可见药物的扩散机制起着主导的作用。

表 4 微丸中灯盏花素释药模型的拟合结果 ($n = 3$)

Table 4 Model-fitting parameters for releasing of breviscapin from BSP ($n = 3$)

模型	方程	单数
Zero-order	$Q = 7.50t^{0.3243}$	0.9582
First-order	$\ln(100 - Q) = -0.43t^{0.504}$	0.9575
Higuchi	$Q = 33.09t^{1/2} - 0.67$	0.9891
Ritger-Peppas	$\ln Q = 0.55 \ln t - 3.41$	0.9893

3 讨论

3.1 以蜡类材料为基质的骨架系统, 所用蜡为不稳定晶型的混合物, 难以达到缓释目的。而且, 在贮存过程中由于蜡的松密度改变而影响药物的释放稳定性^[4], 因此有必要对之进行加热熟化处理。

3.2 处方中的 SA 经热处理后能在 EC 周围形成致密结构, 有助于达到缓释目的; 而 EC 则能嵌合在 SA 形成的溶蚀性骨架中, 起到加固作用, 同时阻塞部分孔隙使孔道曲率增加, 减缓药物的释放速率。

References

- [1] Qu J, Wang Y M, Lou G A, et al. Determination of scutellarin by LC/MC/MS [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2000, 35(2): 139-142.
- [2] Wang W G, Cui G H. Progress in extrusion-spheronization process for preparation of pellets [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2001, 10(9): 661-664.
- [3] Ritger R L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs [J]. *J Controlled Release*, 1987, 5(1): 23-26.
- [4] Murthy K S. Current perspective on the dissolution stability of solid oral dosage forms [J]. *J Pharm Sci*, 1993, 82(2): 113-126.

牛膝“泛糖”机制研究

梁生旺¹, 王 静², 王淑美¹, 吴明侠¹, 冯 卫生^{1*}

(1. 河南中医学院, 河南 郑州 450008; 2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 对牛膝“泛糖”机制进行研究。方法 采用正交试验研究牛膝“泛糖”的主要影响因素。结果 环境温度是牛膝“泛糖”的主要因素, 其次是相对湿度和药材水分。最佳贮藏条件是环境温度 25℃, 相对湿度 60%, 药材水

* 收稿日期: 2003-03-18

基金项目: “九五”国家科技攻关项目 (99-929-01-06)

作者简介: 梁生旺 (1954-), 男, 教授, 长期从事中药质量控制工作。Tel (0371) 5961380, 5680562