

• 制剂与质量 •

多元定位释药技术制备舒胸缓释胶囊的研究

宋洪涛¹, 郭涛², 康鲁平¹, 姜鹏¹, 陈大为³, 何仲贵³

(1. 南京军区福州总医院 药剂科, 福建 福州 350025; 2. 沈阳军区总医院 药剂科, 辽宁 沈阳 110016;

3. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 采用多元定位释药技术制备舒胸缓释胶囊。方法 将处方药材精制后制备成舒胸微丸, 然后分别采用 HPMC、Eudragit L30D-55、Eudragit L100-Eudragit S100 混合物(1:5)制备成3种包衣微丸, 并按一定比例混合装入胶囊中。结果 HPMC 包衣微丸在任何 pH 值条件下均可释药, Eudragit L30D-55 包衣微丸在 pH \geq 5.5 时开始释药, Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) 包衣微丸在 pH \geq 6.8 时开始释药。由3种包衣微丸混合制备而成的缓释胶囊, 在模拟人体胃肠道 pH 变化条件下, 呈现出一种 pH 依赖型梯度缓释特征, 而且处方中的主要成分三七总皂苷、红花黄色素、阿魏酸、川芎嗪的释放度差异无显著性。结论 采用定位释药技术制备而成的舒胸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:舒胸缓释胶囊; 微丸; 多元定位释药技术

中图分类号: R283.3; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)07-0993-06

Shuxiong Sustained-release Capsule prepared by multiparticulate site-controlled release technique

SONG Hong-tao¹, GUO Tao², KANG Lu-ping¹, JIANG Peng¹, CHEN Da-wei³, HE Zhong-gui³

(1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China;

2. Department of Pharmacy, The General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016,

China; 3. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To prepare Shuxiong Sustained-release Capsule by multiparticulate site-controlled release technique. **Methods** First, Shuxiong pellets were prepared with the refined medicinal materials containing in the recipe of Shuxiong Tablets. Then, three kinds of coated pellets were prepared by HPMC, Eudragit L-30D-55, and Eudragit L100-Eudragit S100 combinations (1:5) as coater, respectively. Finally, Shuxiong Sustained-release Capsules were developed by encapsulating the above three kinds of coated pellets as certain ratio in hard gelatin capsules. **Results** The three kinds of pellets coated with HPMC, Eudragit L-30D-55 and Eudragit L100-Eudragit S100 combinations (1:5) could dissolve in any pH condition water, at pH value 5.5 or above and at pH value 6.8 or higher, respectively. The release profiles of notoginseng saponin, safflower yellow, ferulic acid, and tetramethylpyzine from Shuxiong Sustained-release Capsules showed a characteristic of pH-dependent gradient-release in the simulated gastrointestinal pH conditions and no significant difference among them. **Conclusion** The results indicate that the multiparticulate site-controlled release technique makes it possible that various components with extremely different physicochemical properties in sustained-release formulations of traditional Chinese medicinal compound recipe could release synchronously while sustained-releasing. That complies with the whole conception of formulated compatibility of traditional Chinese medicinal compound recipe.

Key words: Shuxiong Sustained-release Capsule; pellets; multiparticulate site-controlled release technique

复方中药缓释制剂的研究已引起越来越多的关注, 但至今未见有产品上市, 其主要原因除体内药动

学研究存在很大难度外, 如何使处方中各成分在缓释的同时达到同步释放, 以期与中医用药的整体观

收稿日期: 2005-01-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30200363); 辽宁省博士启动基金资助项目(2001102042)

作者简介: 宋洪涛(1968—), 男, 山东肥城人, 博士, 副主任药师, 主要从事药剂学方面的研究。

Tel: (0591) 83707254 E-mail: sohoto@sohu.com

相吻合,亦是研究的难点之一。目前,化学药物口服缓控释固体制剂采用的基本技术是通过控制药物分子在穿过系统和周围介质屏障时的扩散作用或溶出作用,使药物按预先设计的速率从系统中释放,如膜控释药系统、骨架型释药系统等。对于此类释药系统中的复方药物,水溶性药物的释药速率必然大于脂溶性药物,欲使每一种药物都达到同步释放,其制备难度是非常大的,特别是对于复方中药制剂,由于其成分庞杂,理化性质差异巨大,若使所有成分都达到同步缓释,用常规缓释制剂技术几乎是无法实现的。

舒胸片由三七、红花和川芎 3 味药材组成,具有活血、祛瘀、止痛之功效^[1],临床用于治疗心肌缺血引起的心绞痛、胸闷及心肌梗死疗效确切。本实验以舒胸片为模型药物,将处方药材提取精制后制成微丸剂,然后依据人体胃肠道的自然 pH 值变化情况,以低黏度羟丙基甲基纤维素(HPMC)和 pH 依赖型包衣材料甲基丙烯酸树脂进行包衣,尝试采用多元定位释药技术开展了复方中药缓释制剂的研究。

1 仪器与材料

510 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司),UV-2501 型紫外分光光度计(日本岛津),BZJ-360M 型包衣造粒机(北京天民高科技开发公司),BM8-100L 型高速乳化机(上海威宇机电制造有限公司),微型流化床包衣机(沈阳药科大学),ZRD6-A 型智能药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂)。

三七、红花、川芎药材(沈阳市药材公司),三七总皂苷、阿魏酸、盐酸川芎嗪对照品(中国药品生物制品检定所),红花黄色素对照品(Sigma 公司),60RT-5 型羟丙基甲基纤维素(HPMC,相当于《美国药典》2910 型 HPMC,黏度 5 mPa·s,肥城瑞泰精细化工有限公司),Eudragit L30D-55 型、Eudragit L100 型、Eudragit S100 型甲基丙烯酸树脂(德国 Röhm 公司),柠檬酸三乙酯(TEC,英国 Lancaster 公司),微晶纤维素(江苏常熟药用辅料厂),甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 舒胸微丸的制备:舒胸微丸处方为三七总皂苷 10%,红花黄色素 30%,川芎总酚 10%,微晶纤维素 50%。以微晶纤维素为填充剂,3% HPMC(黏度 5 mPa·s)水溶液为黏合剂,采用包衣造粒机制备了舒胸微丸,工艺参数为:主机转速 200 r/min,鼓风流量为 10×20 L/min,喷气流量 15 L/min,喷气压力 0.5 MPa,喷浆泵转速 14 r/min,供粉机转速为 18 r/min。最后,载药微丸在 50℃烘箱中烘干 2 h,

筛取 20~30 目微丸备用。

2.2 包衣溶液的制备

2.2.1 HPMC 包衣溶液制备:取 HPMC 粉末 80 g,加入 300 mL 预热至 80~90℃蒸馏水中,搅拌 2 h,然后加入 700 mL 冷蒸馏水,混匀,冷却后备用。

2.2.2 Eudragit L30D-55 水分散体包衣溶液的制备:包衣溶液处方为 Eudragit L30D-55 26.5%,柠檬酸三乙酯(TEC) 0.8%,微粉化滑石粉 4.0%,蒸馏水 68.7%。将 TEC、滑石粉加入适量水中,用高速乳化机使之匀化。使用前搅拌加至 Eudragit L30D-55 水分散体中,经 0.25 mm 筛网滤过,即得(该包衣液中含聚合物 8%)。

2.2.3 Eudragit L100-S100 水分散体包衣溶液的制备:Eudragit S100 水分散体处方为 Eudragit S100 8%,TEC 4%,1 mol/L NH₃ 4.06%,滑石粉 2.64%,蒸馏水 81.3%。Eudragit L100 水分散体处方为 Eudragit L100 8%,TEC 4%,1 mol/L NH₃ 2.71%,滑石粉 4%,蒸馏水 81.3%。分别按上述处方,在搅拌下将 Eudragit S100 或 Eudragit L100 粉末加入至适量水中,确保粉末快速润湿和分散,以避免结块。搅拌 5 min,通过蠕动泵输送加入氨溶液。继续搅拌 60 min。最后同法加入增塑剂 TEC,再搅拌 1 h。将滑石粉在剩余量的水中用高速乳化机高速匀化,搅拌加入上述分散体,再用 0.25 mm 筛网滤过。聚合物分散体分别配制后,将 Eudragit L100 和 Eudragit S100 分散体按 1:5 的比例进行混合,混合顺序为:将 Eudragit S100 分散体缓慢加入 Eudragit L100 分散体中。

2.3 舒胸微丸的包衣:用微型流化床包衣机,以底喷方式进行包衣。喷气压力 0.2 MPa,恒流泵 60 r/min,出口温度 32~35℃。包衣液在包衣操作时应不断搅拌。包衣完成后,继续在流化床内流化干燥 5 min,再置 40℃烘箱内烘干 2 h。HPMC 包衣质量增加分别为 2%、4%;Eudragit L30D-55 包衣质量增加分别为 20%、30%、40%;Eudragit L100-Eudragit S100 包衣质量增加分别为 24%、36%、48%。

2.4 包衣微丸中红花黄色素、阿魏酸和川芎嗪、三七总皂苷的测定

2.4.1 红花黄色素的测定:取舒胸包衣微丸适量,研细,精密称取粉末 50 mg,加水 100 mL,超声处理 30 min,滤过,收集续滤液,于 401 nm 波长处测定吸光度(A)值,计算质量分数。

2.4.2 阿魏酸和川芎嗪的测定:采用高效液相色谱法。色谱条件:色谱柱:Kromasil C₁₈(200 mm×4.6

mm, 10 μ m, 天津天和色谱仪器有限公司); 流动相: 甲醇-0.5%冰醋酸(40:60, 用三乙胺调节 pH 值为 4.9); 体积流量: 1.0 mL/min; 检测波长: 280 nm; 柱温: 室温; 进样量: 10 μ L。取舒胸包衣微丸适量, 研细, 精密称取粉末 500 mg, 加甲醇 100 mL, 超声处理 30 min, 滤过, 收集续滤液, 进样测定峰面积, 计算其质量分数。

2.4.3 三七总皂苷的测定: 取舒胸包衣微丸适量, 研细, 精密称取粉末 500 mg, 加甲醇 100 mL, 超声处理 30 min, 滤过, 滤液蒸干, 残渣用 10 mL 水溶解, 移入 D₁₀₁型大孔吸附树脂柱上, 加水冲洗至无多糖反应为止, 再用 70%乙醇洗脱, 收集洗脱液, 蒸干, 残渣加甲醇使溶解, 定量转移至 25 mL 量瓶内, 并稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。精密吸取供试品溶液 40 μ L, 置于具塞磨口试管中, 低温挥去溶剂, 加入 5%香草醛-冰醋酸溶液 0.2 mL, 高氯酸 0.8 mL, 于水浴 60 $^{\circ}$ C 保温 15 min, 取出, 置冰浴中冷却 2~3 min, 再加入冰醋酸 5 mL, 摇匀, 随行试剂空白, 于 560 nm 波长处测定吸光度(A)值, 计算其质量分数。

2.5 释放度的测定

2.5.1 红花黄色素的释放度测定: 按《中国药典》2000年版二部溶出度测定法第二法装置, 释放介质 900 mL, 温度(37 \pm 0.5) $^{\circ}$ C, 转速 100 r/min, 分别于设定时间经 0.8 μ m 的微孔滤膜滤过取样, 取样量为 5.0 mL, 同时补加 5.0 mL 同温介质。样品溶液于 401 nm 波长处测定吸光度值, 以样品中实际量为 100%, 计算红花黄色素的累积释放率。

为研究包衣量对红花黄色素释放度的影响, 将 HPMC 包衣微丸置入 0.1 mol/L HCl 中进行释放度试验; 将不同包衣量的 Eudragit L30D-55 包衣微丸在 0.1 mol/L HCl 中试验 2 h 后, 置 pH 6.6 磷酸盐缓冲液中继续试验 2 h; 将不同包衣量 Eudragit L100-Eudragit S100(1:5)包衣微丸在 0.1 mol/L HCl 中试验 2 h 后, 置 pH 6.6 磷酸盐缓冲液中继续试验 2 h, 最后在 pH 7.5 磷酸盐缓冲液中试验 3 h。

为研究释放介质 pH 值对红花黄色素释放度的影响, 将包衣质量增加 2% 的 HPMC 包衣微丸分别置于 0.1 mol/L HCl, pH 2.5 和 5.0 磷酸盐缓冲液中试验 2 h; 将包衣质量增加 30% 的 Eudragit L30D-55 包衣微丸分别置入 pH 5.0、6.1、6.6、7.2 磷酸盐缓冲液中试验 2 h; 将包衣质量增加 36% 的 Eudragit L100-Eudragit S100(1:5)包衣微丸分别置入 pH 6.6、6.8、7.0、7.2、7.5、7.8 磷酸盐缓冲液

中试验 3 h。

2.5.2 阿魏酸和川芎嗪的释放度测定: 实验装置及方法同 2.5.1 项。吸取样品溶液进行 HPLC 分析。以样品中实际量为 100%, 计算阿魏酸和川芎嗪的累积释放率。

2.5.3 三七总皂苷的释放度测定: 实验装置及方法同 2.5.1 项。精密吸取样品溶液 3 mL 过已净化处理过的 D₁₀₁型大孔吸附树脂柱, 用水冲洗后再用 70%乙醇洗脱, 收集洗脱液, 蒸干, 残渣按照三七总皂苷的测定方法进行 UV 测定。以样品中实际量为 100%, 计算三七总皂苷的累积释放率。

2.5.4 在模拟人体胃肠道 pH 变化条件下包衣微丸中红花黄色素、三七总皂苷、阿魏酸和川芎嗪的释放度测定: 分别称取 HPMC 包衣微丸(包衣质量增加 2%)、Eudragit L30D-55 包衣微丸(包衣质量增加 30%)、Eudragit L100-Eudragit S100(1:5)包衣微丸(包衣质量增加 36%)各适量, 装入硬胶囊中, 每个胶囊中含上述 3 种微丸的质量比例分别为 30%、30%、40%, 然后在模拟人体胃肠道 pH 值变化条件下进行红花黄色素、阿魏酸、川芎嗪和三七总皂苷释放度的考察。对红花黄色素、阿魏酸和川芎嗪, 依次在 pH 1.2 条件下试验 2 h, 在 pH 6.6 条件下试验 2 h, 在 pH 7.5 条件下试验 3 h, 分别对应微丸在胃、十二指肠和小肠转运时的 pH 值变化。对三七总皂苷, 依次在 pH 5.0 条件下试验 2 h, 在 pH 6.6 条件下试验 2 h, 在 pH 7.5 条件下试验 3 h, 分别对应微丸在胃、十二指肠和小肠转运时的 pH 值变化。

3 结果

3.1 包衣量对药物释放的影响: HPMC 包衣量对微丸中红花黄色素的释放速率影响不大(图 1)。Eudragit L30D-55 包衣量对微丸中红花黄色素的释放速率影响较大(图 2), 包衣量为 20% 时微丸在 0.1 mol/L HCl 溶液中 2 h 内红花黄色素的释药超过 5%, 当包衣质量增加达 30% 以上时, 微丸在 0.1 mol/L HCl 溶液中 2 h 内几乎不释药。Eudragit L100-Eudragit S100(1:5)包衣量对微丸中红花黄色素的释放速率也有较大影响(图 3), 包衣量为 24% 时微丸在 0.1 mol/L HCl 3 h 和 pH 6.6 磷酸盐缓冲溶液中 2 h 红花黄色素的释药超过 5%, 当包衣质量增加达 36% 以上时, 微丸在 0.1 mol/L HCl 3 h 和 pH 6.6 磷酸盐缓冲溶液中 2 h 几乎不释药。

3.2 释放介质 pH 值对药物释放的影响: 释放介质的 pH 值对 HPMC 包衣微丸中红花黄色素的释放

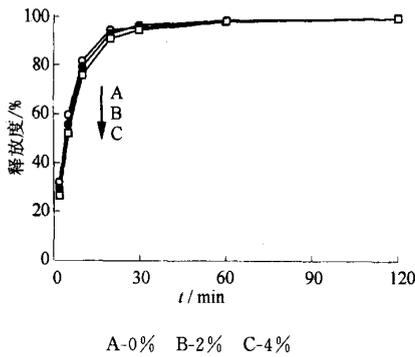


图 1 HPMC 包衣质量增加对红花黄色素释放度的影响
Fig. 1 Effects of coating load of HPMC on dissolution of safflower yellow from coated pellets

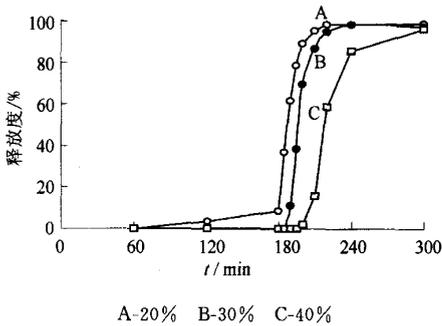


图 2 Eudragit L30D-55 包衣质量增加对红花黄色素释放度的影响(0.1 mol/L HCl 介质中试验 3 h 后在 pH 6.6 磷酸盐缓冲液中试验 2 h)
Fig. 2 Effects of coating load of Eudragit L30D-55 on dissolution of safflower yellow from coated pellets (0.1 mol/L HCl for 3 h and pH 6.6 phosphate buffer for 2 h)

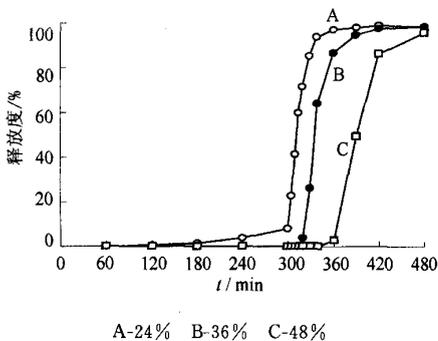


图 3 Eudragit L100-Eudragit S100 (1 : 5) 包衣质量增加对红花黄色素释放度的影响(0.1 mol/L HCl 介质中试验 3 h 后在 pH 6.6 磷酸盐缓冲液中试验 2 h, 最后在 pH 7.5 磷酸盐缓冲液中试验 3 h)
Fig. 3 Effects of coating load of Eudragit L100-Eudragit S100 (1 : 5) on dissolution of safflower yellow from coated pellets (0.1 mol/L HCl for 3 h, pH 6.6 phosphate buffer for 2 h, pH 7.5 phosphate buffer for 3 h)

速率无明显影响(图 4)。释放介质 pH 值对包衣质量增加 30% 的 Eudragit L30D-55 包衣微丸的释药具有显著性影响(图 5), 在 pH 5.0 释放介质中 2 h 内微丸没有释药, 在 pH 6.1 释放介质中, 红花黄色素的释放稍慢于 pH 6.6 和 pH 7.2, 在 pH 6.6 和 pH 7.2 释放介质中红花黄色素的释放差异无显著性。释放介质 pH 值对 36% 包衣质量增加 Eudragit L100-Eudragit S100 (1 : 5) 包衣微丸的释药具有显著性影响(图 6)。包衣微丸在 pH 6.6 释放介质中 3 h 几乎没有释药; 在 pH 6.8 释放介质中 3 h 释药仅 40% 左右; 而在其他 3 种介质中, 随着 pH 的升高, 释药速率逐渐加快。

3.3 在模拟人体胃肠道 pH 变化条件下包衣微丸中红花黄色素、三七总皂苷、阿魏酸和川芎嗪的释放度测定结果; 见图 7。在模拟人体胃肠道 pH 条件下

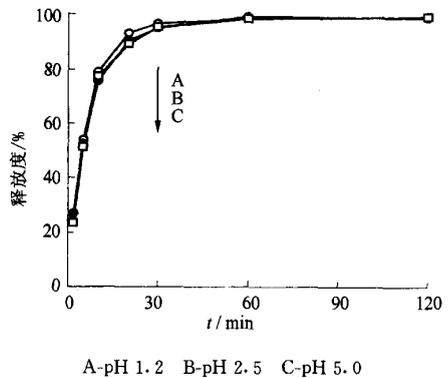


图 4 释放介质 pH 值对 HPMC 包衣微丸(包衣质量增加 2%) 中红花黄色素释放度的影响
Fig. 4 Effects of pH values of dissolution medium on dissolution of safflower yellow from pellets coated with HPMC at 2% coating load

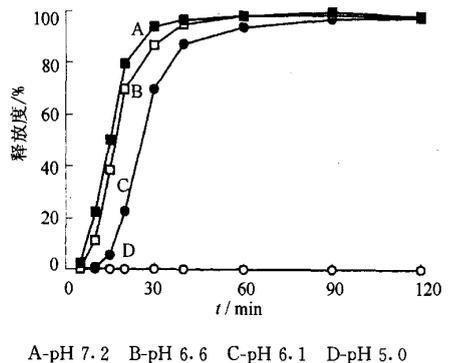


图 5 释放介质 pH 值对 Eudragit L30D-55 包衣微丸(包衣质量增加 30%) 中红花黄色素释放度影响
Fig. 5 Effects of pH values of dissolution medium on dissolution of safflower yellow from pellets coated with Eudragit L30D-55 at 30% coating load

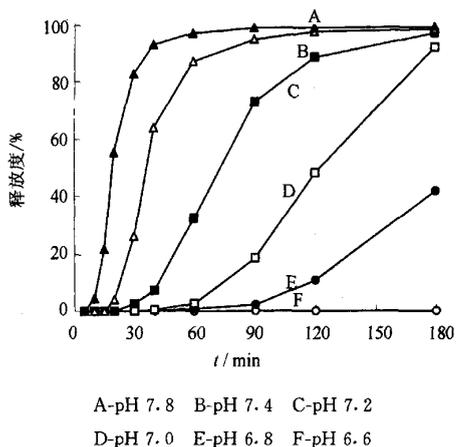
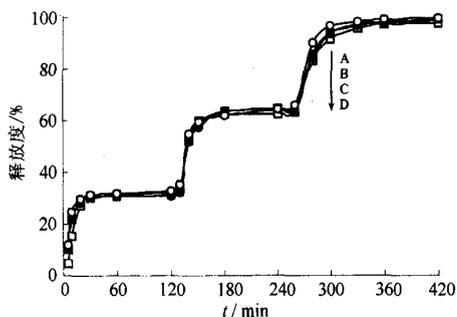


图6 释放介质 pH 值对 Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) 包衣微丸(包衣质量增加 36%) 中红花黄色素释放度的影响

Fig. 6 Effects of pH values of dissolution medium on dissolution of safflower yellow from pellets coated with Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) at 36% coating load



A-红花黄色素 B-三七总皂苷 C-川芎嗪 D-阿魏酸
A-safflower yellow B-notoginseng saponin
C-tetramethylpyzine D-ferulic acid

图7 模拟人体胃肠道 pH 变化条件下包衣微丸中红花黄色素、三七总皂苷、阿魏酸和川芎嗪的释放曲线

Fig. 7 Release curve of safflower yellow, notoginseng saponin, ferulic acid, and tetramethylpyzine from Shuxiong Sustained-release Capsules in simulated gastrointestinal pH conditions

红花黄色素和三七总皂苷的 f_2 值为 94.2, 红花黄色素和阿魏酸的 f_2 值为 80.6, 红花黄色素和川芎嗪的 f_2 值为 86.7, 表明四者在模拟人体胃肠道 pH 条件下释放度差异无显著性。

4 讨论

4.1 文献报道, 人体胃内的 pH 值一般为 1.2~5, 十二指肠 pH 值一般为 6.63±0.53, 空肠 pH 值一般为 7.41±0.36, 回肠 pH 值一般为 7.49±0.46, 结肠 pH 值一般为 6.63±0.67^[2,3]。微丸的平均胃排空时间在禁食状态下一般为 1~3 h, 标准餐后一般

为 2~4 h; 小肠平均转运时间一般为 3 h 左右, 禁食与否对微丸的小肠转运时间影响不大; 微丸口服后平均结肠到达时间 5~7 h。此外, 微丸比片剂在胃肠道的转运时间有更好的重现性和一致性^[4~6]。为此, 本实验根据人体自然的生理条件, 采用可在不同的 pH 条件下溶解的包衣材料, 制备了 3 种包衣微丸: 水溶性辅料 HPMC 包衣, 以期在胃内崩解释药; Eudragit L30D-55 包衣, 在 pH≥5.5 时溶解, 以期在十二指肠部位崩解释药; Eudragit L100 与 Eudragit S100 的混合物作为包衣材料, 使其在 pH 值≥6.8 时溶解, 以期在空回肠部崩解释药, 由于人小肠 pH 值为 7.49±0.46, 个别人小肠的 pH 值会低于 7.0, 而结肠的 pH 一般在 6.63±0.67, 所以, 单纯采用 Eudragit S100 (pH≥7 时溶解) 包衣可能会造成当微丸通过胃肠时包衣膜不溶解, 出现排丸的现象, 为避免这种现象的发生, 实验采用了 Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) 作为包衣材料^[7,8]。上述 3 种微丸按一定比例混合装入胶囊中, 可制备成一种随着人体胃肠道的转运及胃和不同肠段之间的 pH 差异, 使药物在不同的胃肠道位置梯度释药的制剂。

4.2 甲基丙烯酸聚合物包衣必须达到一定的厚度才能达到良好的抗胃酸作用, 由于测量包衣的厚度过于繁琐, 因此, 实验以包衣质量增加百分数法来粗略估计其包衣厚度。体外释放实验显示, 当 Eudragit L30D-55 包衣质量增加 30%、Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) 包衣质量增加 36% 以上时包衣微丸即显示了良好耐酸性能。

4.3 释放介质的 pH 值对 HPMC 包衣微丸的释药影响不大, 但对于 Eudragit L30D-55 和 Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) 包衣微丸却有着很大影响, 前者在 pH<5.5、后者在 pH<6.8 时几乎不释药, 但在各自的最低溶解 pH 值以上时, pH 不同其释药速率也有较大差异, 这主要是因为不同的 pH 条件下, 包衣膜的溶解速率不同而造成的。

4.4 由于三七总皂苷中的人参皂苷在 0.1 mol/L HCl 溶液中可发生水解^[9], 故在三七总皂苷的溶出度试验中, 对于 HPMC 包衣微丸, 采用的释放介质为 pH 5.0 磷酸盐缓冲液。

4.5 相似因子 (f_2) 是一种较好的区分释放度差异的方法, f_2 值越大, 两种制剂的体外释放度越接近, 随 f_2 值减小, 两制剂的释放度差异增大, 一般认为当 f_2 值在 50~100 时两种制剂释放度相似^[10]。本实验采用 f_2 值比较释药曲线的差异。

通过在模拟人体胃肠道 pH 变化条件下释放实验证明,由于 pH 依赖型梯度释药微丸的溶出是受 pH 控制的,故水溶性的红花黄色素、三七总皂苷与脂溶性的阿魏酸和川芎嗪除在释放开始时有所差异外,在其他时间段的释放是基本同步的,由此也可以推测,舒胸缓释胶囊中性质差异很大的各种成分基本上可以达到同步释放,从而实现最初的设想。

4.6 本实验分别采用 HPMC、丙烯酸水分散体为包衣材料,制备了 3 种包衣微丸,即 HPMC 包衣微丸、Eudragit L30D-55 包衣微丸、Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5)包衣微丸,包衣质量增加(厚度)、释放介质的 pH 值对 HPMC 包衣微丸的体外释药无显著影响,但对 Eudragit L30D-55 包衣微丸、Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5)包衣微丸的体外释药有显著影响。将此 3 种 pH 依赖型释药微丸混合并灌入硬胶囊内,制备了缓释胶囊。体外评价表明,缓释胶囊中的 3 种 pH 依赖型梯度释药微丸可分别在 0.1 mol/L HCl、pH 5.5 以上、pH 6.8 以上的释放介质中释药,呈现出一种 pH 依赖型梯度释药特征。根据人体胃肠道转运及 pH 变化情况可以推测,该缓释胶囊服用后,在体内即可迅速释药又能达到一定的缓释效果,而且理化性质差异大的各种成分基本上可以达到同步释放,遵循了中药制

剂复方配伍的整体观和用药思想。

References:

- [1] Ch P (中国药典) [S]. Vol 1. 2000.
- [2] Evans D F, Pye G, Bramley R, et al. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects [J]. *Gut*, 1988, 29, 1035-1041.
- [3] Peter J, Watts, Lisbeth I. Colonic drug delivery [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1997, 23 (9): 893-913.
- [4] Davis S S, Hardy J G, Taylor M J, et al. A comparative study of the gastrointestinal transit of a pellet and tablet formulation [J]. *Int J Pharm*, 1984, 21, 167-177.
- [5] Song H T, Guo T, Zhang R H, et al. Gastrointestinal transit and disintegration of pH-dependent gradient-release Shexiang Baoxin Pellets in volunteers [J]. *Chin Pharm J (中国药杂志)*, 2002, 37 (12): 930-934.
- [6] Abrahamsson B, Alpsten M, Jonsson U E, et al. Gastrointestinal transit of a multiple-unit formulation (metoprolol CR/zok) and a non-disintegrating tablet with the emphasis on colon [J]. *Int J Pharm*, 1996, 140, 229-235.
- [7] Khan M Z, Prebeg Z, Kurjakovic N. A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. I. Manipulation of drug release using Eudragit L100-55 and Eudragit S100 combinations [J]. *J Contr Rel*, 1999, 58 (2), 215-222.
- [8] Khan M Z, Stedul H P, Kurjakovic N. A pH-dependent colon-targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. I. Manipulation of drug release using Eudragit L100 and Eudragit S100 combinations [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, 26 (5), 549-554.
- [9] Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. IV. Decomposition of ginsenoside Rg1 and Rb1 in the digestive tract of rats [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31 (10), 3691-3697.
- [10] Watts P J, Iium L. Mathematical comparison of dissolution profiles [J]. *Pharm Tech*, 1996, 20 (6): 64-74.

五仁醇固体分散体的制备及体外溶出度研究

赵 铁¹, 邱明丰², 张永煜², 王小荣², 陈大为¹, 贾 伟^{2*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 上海交通大学药学院, 上海 200030)

摘要:目的 将五仁醇制成固体分散体,提高五仁醇中有效成分的体外溶出度。方法 采用直接将载体材料溶于五仁醇提取液,然后除去溶剂的方法制备了多种五仁醇固体分散体,以五味子甲素为指标成分,研究并比较了它们的表观溶解度和体外溶出度。结果 配比为 1:3 的五仁醇-聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30)固体分散体中有效成分的表观溶解度比五仁醇胶囊内容物显著提高,达到 5.06 μg/mL(水);溶出介质(水)中分散(包括溶解)的小于 0.22 μm 的药物高达 43.2%。结论 五仁醇-PVP K30 固体分散体能明显提高五仁醇中有效成分的表观溶解度和体外溶出度。

关键词:五仁醇;聚乙烯吡咯烷酮 K30;固体分散体;溶解度;溶出度

中图分类号:R283.3; R286.02

文献标识码:B

文章编号:0253-2670(2005)07-0998-05

Preparation and dissolution of solid dispersion of *Fructus Schisandrae Chinensis* extracts

ZHAO Tie¹, QIU Ming-feng², ZHANG Yong-yu², WANG Xiao-rong², CHEN Da-wei¹, JIA Wei²

(1. College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. College of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

收稿日期:2005-01-20

作者简介:赵 铁(1979—),男,辽宁省铁岭市人,在读硕士研究生,主要从事中药新剂型和新制剂研究。

E-mail: tony790716@hotmail.com

* 通讯作者 贾 伟 Tel: (021) 62932146 Fax: (021) 62932292 E-mail: weijia@sjtu.edu.cn