

## · 制剂与质量 ·

## 葛根芩连微丸中指标成分的体外同步释放研究

李青坡, 游 剑, 王永圣, 赵 颖, 杨 蕾, 崔福德\*

(沈阳药科大学 药剂教研室, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** 目的 使葛根芩连速释微丸中理化性质差异较大的各指标性成分葛根素、黄芩苷、小檗碱和甘草酸能达到同步释放。方法 考察适宜的提高难溶性成分溶出速率的方法, 在此基础上制备葛根芩连速释微丸, 采用相似因子( $f_2$ )法统计分析释放曲线。结果 黄芩苷、小檗碱、甘草酸与葛根素释放度的 $f_2$ 值分别为 52.27、56.13 和 75.1。结论 4 种指标性成分葛根素、黄芩苷、小檗碱和甘草酸基本达到同步释放。

**关键词:** 葛根芩连微丸; 挤出滚圆法; 体外释放

中图分类号: R283.6; R286.02 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2006)01-0040-05

## Simultaneous release of index components in Gegen Qinlian Pellets

LI Qing-po, YOU Jian, WANG Yong-sheng, ZHAO Ying, YANG Lei, CUI Fu-de

(Department of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract: Objective** To obtain the same release rate of four index components with significant difference of physicochemical characters, puerarin, baicalin, berberine and glycyrrhizin in Gegen Qinlian Pellets.

**Methods** Studies on improving the release rate of less soluble components in Gegen Qinlian Pellets were carried out and the parameters were optimized. The release profiles were analyzed by simulating factor ( $f_2$ ).

**Results** The  $f_2$  values for baicalin, berberine and glycyrrhizin vs puerarin were 52.27, 56.13, and 75.1, respectively. **Conclusion** The result shows that the same release rate of four index components in Gegen Qinlian Pellets is obtained.

**Key words:** Gegen Qinlian Pellets; extrusion-spheronization; *in vitro* release

葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连、甘草 4 味中药组成, 具有解肌清热、止泻止痢的功效, 用以治疗太阳表邪内陷所致肠热下痢症, 现代临床用于成人及小儿病毒性、细菌性腹泻, 发热, 恶心呕吐等症。由于 4 种指标性成分的理化性质差异较大, 研究中以提取物和微晶纤维素(MCC)挤出滚圆制备葛根芩连微丸, 在溶出实验中其溶出速率存在很大差异<sup>[1]</sup>。黄芩苷和小檗碱相对而言较葛根素和甘草酸溶解度低, 溶出速率较慢, 该释药情况不利于复方中药发挥疗效。本实验先对 4 味中药分别制备微丸, 考察简单易行且增加辅料较少的提高难溶性成分溶出速率的方法, 在此基础上制备葛根芩连速释微丸, 考察复方中药中理化性质差异显著的 4 种指标性成分葛根素、黄芩苷、小檗碱和甘草酸是否能达到同步释放, 以保持原方用药的整体性, 发挥方剂整体的疗效。

## 1 材料与仪器

葛根提取物、黄芩提取物、黄连提取物和甘草提取物均为自制; 葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱和甘草

酸铵对照品均购自中国药品生物制品检定所; 微晶纤维素(MCC PH101)、交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol), 日本旭化成株式会社; 乳糖(lactose)、十二烷基硫酸钠(SDS), 天津博迪化工有限公司。甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯; 高效液相色谱法所用水为重蒸水, 其他用水为蒸馏水。

高效液相色谱仪(配备 SPD—M 10A<sub>vp</sub> 型二极管阵列检测器, LC—10A T<sub>vp</sub> 型泵, CTO—10A S<sub>vp</sub> 型温控柱温箱, CLASS—V P 型色谱工作站), 日本岛津仪器公司; 色谱柱: Diamonsil™ C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 硅胶键合相色谱柱, 迪马公司生产; 挤出滚圆造粒机, 上海华东理工大学化工机械研究所; ZRD6—B 型药物溶出度仪, 上海黄海药检仪器厂。

## 2 方法与结果

2.1 葛根速释微丸的制备及溶出度测定: 葛根提取物(占总量约 70%), 分别加入不同量的 Ac-Di-Sol 作为崩解剂, 其他以 MCC 为填充剂, 挤出滚圆法制

\* 收稿日期: 2005-03-30

\* 通讯作者 崔福德 Tel: (024) 23986355

备葛根微丸。基本工艺参数和溶出度的测定方法见文献报道<sup>[1]</sup>, 溶出曲线见图 1。可知随着崩解剂的加入, 葛根素的溶出速率增大, 当加入崩解剂大于 3% 时, 60 min 累积释放度在 90% 以上。

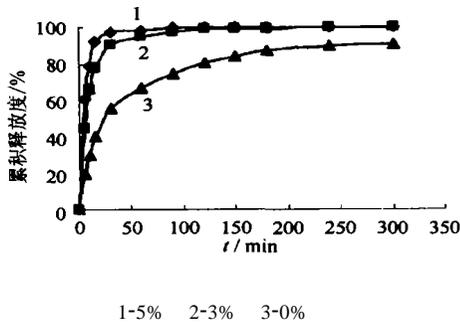


图 1 崩解剂 Ac-Di-Sol 对葛根微丸释放的影响

Fig. 1 Effect of Ac-Di-Sol on dissolution of Gegen Pellets

## 2.2 黄芩速释微丸的制备及溶出度测定

2.2.1 混合方式对黄芩微丸释放的影响: 将黄芩提取物(70%)与 MCC(30%) 分别采用以下 3 种方式混合: 直接混合: 将黄芩提取物与 MCC 搅拌混合均匀。 研磨混合: 将黄芩提取物置于研钵中研磨, 等量递增法逐步加于 MCC 中, 研磨充分。 溶剂研磨混合: 将黄芩提取物加入 10 倍量 70% 乙醇超声溶解后, 逐步加入 MCC 中, 边加边研磨至充分, 减压干燥, 挤出滚圆制备微丸, 溶出曲线见图 2。结果表明溶出速率溶剂研磨混合 > 研磨混合 > 直接混合。

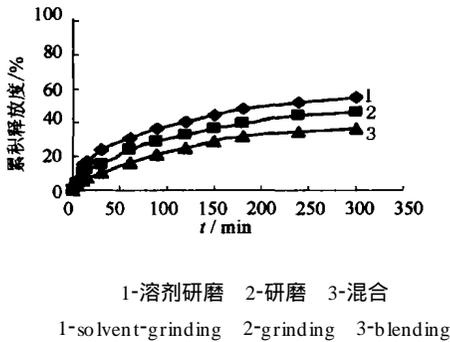


图 2 混合方式对黄芩微丸释放的影响

Fig. 2 Effect of mixing procedure on dissolution of Huangqin Pellets

2.2.2 乳糖对释放的影响: 在处方中加入一定量的水溶性物质辅助药物释放完全。乳糖有辅助小丸成形作用, 同时由于易溶于水, 故可加速药物释放。将黄芩提取物(70%) 分别加入 3%、5% 乳糖研磨混合均匀, 再与 MCC 混合, 挤出滚圆, 制备微丸, 测定体外释放度, 结果见图 3。可见乳糖能增强黄芩苷的溶出。

2.2.3 SDS 对释放的影响: 表面活性剂能增强难溶性药物的润湿情况, 改善药物的溶出。将黄芩提取

物(70%) 与 MCC(30%) 直接混合, 分别加入相当于 0.3%、0.5% SDS, 挤出滚圆制备微丸, 测定溶出度, 结果见图 4。表明 SDS 能增加药物的溶出。

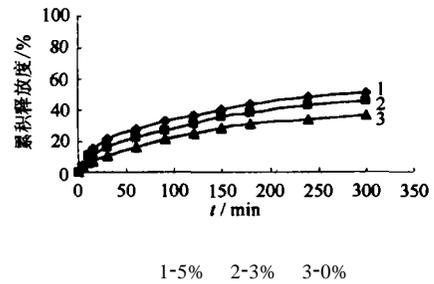


图 3 乳糖对黄芩微丸释放的影响

Fig. 3 Effect of lactose on dissolution of Huangqin Pellets

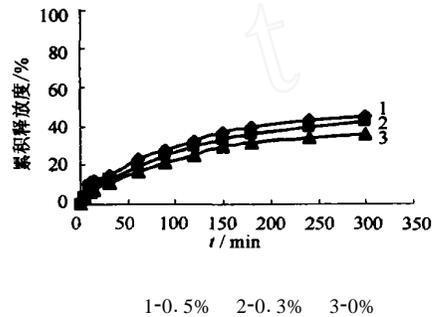


图 4 SDS 对黄芩微丸释放的影响

Fig. 4 Effect of SDS on dissolution of Huangqin Pellets

2.2.4 崩解剂对释放的影响: 黄芩提取物(70%), 分别加入 3%、5% Ac-Di-Sol 作为崩解剂, 其他以 MCC 为填充剂, 挤出滚圆, 制备微丸, 测定体外释放度, 结果见图 5。可见崩解剂的加入能显著增加黄芩苷的溶出。

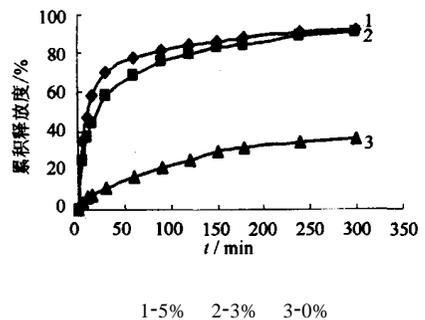


图 5 崩解剂 Ac-Di-Sol 对黄芩微丸释放的影响

Fig. 5 Effect of Ac-Di-Sol on dissolution of Huangqin Pellets

2.2.5 黄芩速释微丸的制备和溶出考察: 黄芩提取物(70%) 与 3% 乳糖混合均匀, 加 10 倍量 70% 乙醇超声溶解, 逐步加入 22% 的 MCC 中, 边加边研磨, 减压干燥后, 加入 5% 崩解剂 Ac-Di-Sol 混合均匀, 0.5% SDS 溶入黏合剂中加入, 挤出滚圆制得黄芩微丸。溶出度考察结果见图 6。表明 45 min 累积溶

出 80% 以上。

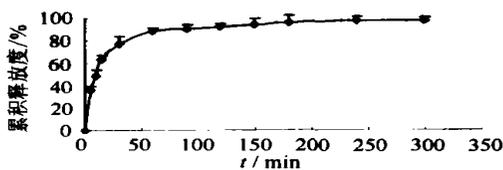
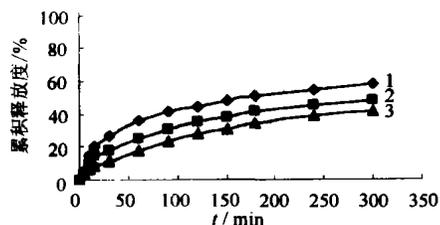


图 6 黄芩微丸的释放曲线 (n= 6)

Fig. 6 Dissolution of Huangqin Pellets (n= 6)

### 2.3 黄连速释微丸的制备

2.3.1 混合方式对黄连微丸释放的影响: 将黄连提取物(70%)与MCC(30%)分别采用 直接混合: 将黄连提取物与MCC 搅拌混合均匀。 研磨混合: 将黄连提取物置于研钵中研磨, 等量递增法逐步加入MCC 中, 研磨充分。 溶剂研磨混合: 将黄连提取物加入 10 倍量 80 热水溶解后, 逐步加入MCC 中, 边加边研磨至充分, 50 减压干燥, 备用。 将上述 3 种物料分别挤出滚圆制备微丸, 测定溶出度, 结果见图 7。表明溶出速率溶剂研磨混合> 研磨混合> 直接混合。



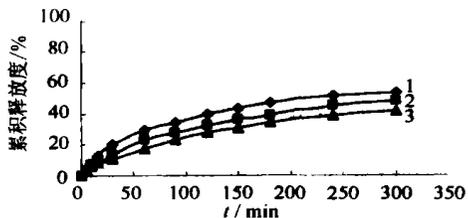
1-溶剂研磨 2-研磨 3-混合

1-solvent grinding 2-grinding 3-blending

图 7 混合方式对黄连微丸释放的影响

Fig. 7 Effect of mixing procedure on dissolution of Huanglian Pellets

2.3.2 乳糖对释放的影响: 将黄连提取物(70%)分别加入 3%、5% 的乳糖加 5 倍量热水溶解, 干燥, 再与MCC 混合, 挤出滚圆, 制备微丸, 测定体外释放度, 结果见图 8。可见乳糖能增强黄连提取物的溶出。

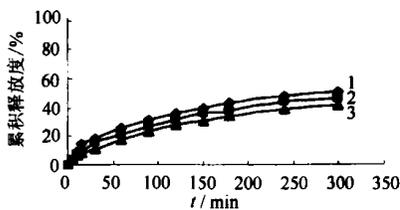


1-5% 2-3% 3-0%

图 8 乳糖对黄连微丸释放的影响

Fig. 8 Effect of lactose on dissolution of Huanglian Pellets

2.3.3 SDS 对释放的影响: 将黄连提取物(70%)与MCC(30%)直接混合, 分别加入相当于 0.3%、0.5% SDS, 挤出滚圆制备微丸, 测定溶出度, 结果见图 9。表明 SDS 能增强黄连提取物的溶出。

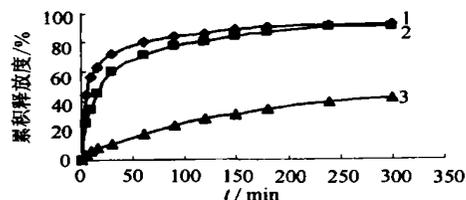


1-0.5% 2-0.3% 3-0%

图 9 SDS 对黄连微丸释放的影响

Fig. 9 Effect of SDS on dissolution of Huanglian Pellets

2.3.4 崩解剂对释放的影响: 分别加入相当于聚合物的量 3%、5% 的Ac-Di-So1 作为崩解剂, 进行挤出滚圆, 制备微丸, 测定体外释放度, 结果见图 10。



1-5% 2-3% 3-0%

图 10 崩解剂Ac-Di-So1对黄连微丸释放的影响

Fig. 10 Effect of Ac-Di-So1 on dissolution of Huanglian Pellets

2.3.5 黄连速释微丸的制备和溶出考察: 黄连提取物(70%)与 3% 乳糖混合均匀, 加 10 倍量 80 热水溶解, 逐步加入 22% 的MCC 中, 边加边研磨充分。50 减压干燥后, 加入 5% 崩解剂Ac-Di-So1, 混合均匀, 0.5% SDS 溶于黏合剂中加入, 挤出滚圆制得黄连微丸。溶出度考察结果见图 11, 表明 45 m in 累积溶出达 80% 以上。

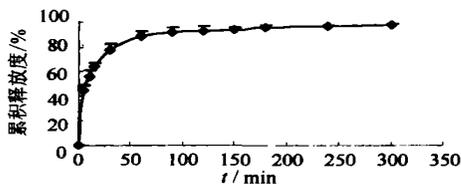


图 11 黄连微丸的释放曲线 (n= 6)

Fig. 11 Dissolution of Huanglian Pellets (n= 6)

2.4 甘草速释微丸的制备及溶出度测定: 甘草提取物(70%), 分别加入 3%、5% 不同量的Ac-Di-So1 作为崩解剂, 其他以MCC 为填充剂, 制备甘草微丸, 测定溶出度, 结果见图12。可知随着崩解剂的加入

甘草总酸的溶出增加,当崩解剂为 3% 时,60 min 累积释放量 90% 以上。

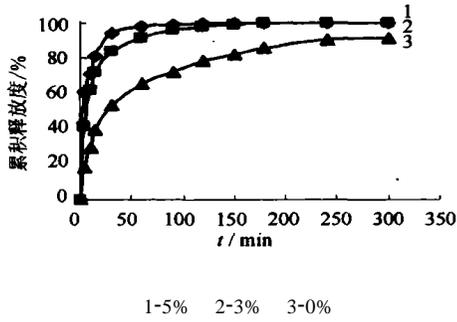


图 12 崩解剂 Ac-Di-Sol 对甘草微丸释放的影响  
Fig. 12 Effect of Ac-Di-Sol on dissolution of Gancao Pellets

2.5 葛根芩连速释微丸的制备及体外溶出相关性

2.5.1 制备: 提取物原料 70%, MCC 21%, 乳糖 4%, Ac-Di-Sol 5%, SDS 0.5%。按葛根芩连处方比例分别称取葛根、黄芩、黄连和甘草提取物。将黄芩提取物与 2% 乳糖混合,加 10 倍量 70% 乙醇溶解,逐步加入 11% MCC 中,边加边研磨充分,减压干燥;将黄连提取物与 2% 乳糖混合,加 10 倍量 80 热水溶解,逐步加入 10% MCC 中,边加边研磨充分,减压干燥。将葛根提取物、黄芩提取物、黄连提取物、甘草提取物和 5% 崩解剂混合均匀,0.5% SDS 在黏合剂中加入,挤出滚圆制备微丸。结果表明微丸圆整度较好,收率在 90% 以上,且粒度分布较窄。溶出度考察,结果见图 13,可见 4 种成分溶出曲线基本接近。

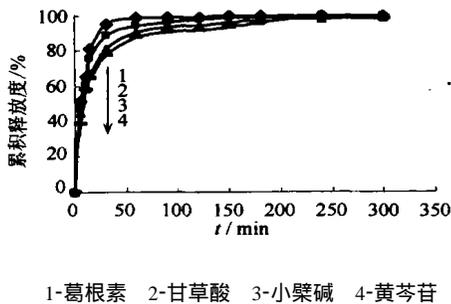


图 13 葛根芩连速释微丸 4 种成分释放曲线  
Fig. 13 Dissolution of four components from Gegen Qinlian Rapid-release Pellets

2.5.2 体外溶出的相关性: 比较某一制剂与参比制剂释放差异或两条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(MDT $_{x\%}$ )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<sup>[2,3]</sup>。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,认为  $f_2$  值在 50~ 100 时两种制剂释放度相似, $f_2$  值越接近 100,相似程度越大。本实验采用  $f_2$  值比较释药曲线差异。计算  $f_2$  的公式如下:

$$f_2 = 501 \lg \{ [1 + 1/n \sum_{i=1}^n W_i (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

式中  $R_t$  为对照制剂  $t$  时间的累积释药率;  $T_t$  为实验制剂  $t$  时间的累积释药率;  $n$  为释放度试验的取样次数;  $W_i$  为权重因子(所有数据点相同对待时  $W_i = 1.0$ )。  $f_2$  值可灵敏地反映出制剂的释放度差异。  $f_2$  值越大,两种制剂的体外释放度越接近,  $f_2 = 100$  时,两种制剂的释放度完全相同。随  $f_2$  值减小,两种制剂的释放度差异增大。结果黄芩苷、黄连素和甘草酸与葛根素的释放曲线  $f_2$  见表 1。结果表明,  $f_2$  值均在 50~ 100,表明该葛根芩连速释微丸中各指标性成分具有良好的释药相关性。

表 1 4 种指标性成分在 pH 6.8 的溶出介质中的释放相似因子

指标性成分	$f_2$
葛根素	100
黄芩苷	52.27
盐酸小檗碱	56.13
甘草酸	75.1

3 讨论

3.1 增加溶出度方法的选择: 增加难溶性药物的溶出度,通常采用制备固体分散体,如采用亲水性高分子聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)和聚乙烯醇(PVA)为载体与难溶性药物形成固体分散体,使药物溶解迅速提高,但药物与辅料用量一般都在 1:4 以上<sup>[4-6]</sup>。而且复方中药的用量原本就大,再增加辅料用量将会出现剂量过大,服用困难的问题,并且这些高分子的加入进一步增加了中药提取物的黏度和韧性,使得运用挤出滚圆制备微丸的难度增加,甚至不能挤出和滚圆。所以实验中选用了简单易行,辅料用量小的增溶方法,考察溶剂-研磨分散法、加崩解剂、表面活性剂等提高溶出度,对葛根、黄芩、黄连和甘草微丸释放的影响,分别制备出黄芩和黄连微丸,结果理想。

3.2 表面分散法对溶出速率的影响: 实验结果表明采用研磨能增加难溶性药物的溶出度。因为乳糖、MCC、改性淀粉等(通常以 MCC 最为常用)在高度分散过程中,这些辅料可与药物形成氢键结合<sup>[7]</sup>,阻止药物粒子的再聚集,而与水接触时,则迅速润湿或崩解,药物随之迅速溶解。药物与 MCC 混合粉碎后

也有类似于环糊精包合物的作用,即 MCC 线性分子借助氢键形成一定几何形状的空腔而包含药物。将黄芩、黄连提取物与亲水性辅料乳糖,用相应的溶剂溶解后,同时与 MCC 进行研磨,待溶剂挥去后,药物则以微晶或分子形式吸附在载体表面,使溶出速率增加。并且乳糖有辅助小丸成型的作用,实验结果表明加入适量的乳糖所制得的微丸有较好的外观和圆整度。

3.3 崩解剂加入对溶出速率和制剂的影响:以 MCC 作为辅料,由挤出滚圆法制得的微丸的药物释放行为主要取决于主药的溶解度。若主药在介质中溶解度很大,则为速释微丸;若主药在介质中溶解度很小,则会形成骨架型的缓释微丸。而崩解剂的加入打破了骨架形式,使药物迅速释放。实验结果表明,崩解剂的加入对溶出速率的影响最大。崩解剂相对于 MCC 能吸附保留更多的水分,它能使制备“合格”软材的湿度范围变宽,使软材易于制备。另一方面,崩解剂的加入使中药软材的黏度降低,在滚圆中不易黏连。但崩解剂的量过大滚圆时易散不能成球,用量不能超过 10%,但可用黏合剂做适当调整。

3.4 表面活性剂的加入对溶出速率和制剂的影响:表面活性剂能增加润湿性,在固体表面发生定向吸附,改变药物的疏水性,增加药物的溶出。适量加入高 HLB 值的表面活性剂不仅能够有效克服挤出物表面缺陷,而且能减少挤出物与筛网的摩擦力从而显著降低挤出操作时的能耗<sup>[8]</sup>。实验结果表明加入 SDS 后,能克服软材制备过干时,挤出物表面的鳞片,主要由于表面活性剂的润湿性并使成球表面更光滑。

3.5 复方中药体外溶出同步的重要性:中药复方药物的释放行为应该体现复方配伍的整体概念和用药思想,要求作到“同步释放”,才能发挥方剂整体的疗效。只有在体内同步释放,吸收才能达到复方中药相辅相成、相互协同的目的,也才能与历代医家重视的配伍用药规律相吻合,发挥药物的临床治疗效果。如果对于配伍中“相须”、“相使”起协同作用配伍用药者不能同步释放吸收,则会降低其协同作用,降低疗效;对于配伍中“相畏”、“相杀”减轻或消除不良反应配伍者,若不能同步释放,则易出现较强的不良反

应。所以复方中药做到体外溶出同步至关重要。

对于释药系统中的复方中药,水溶性药物的释放速率必然大于脂溶性药物,要想使每一步药物都达到同步释放,其制备难度都非常大,特别对于复方中药,由于其成分复杂,若针对每一种成分制备一种释药系统,最终所有成分达到同步释放,几乎是无法实现的<sup>[9]</sup>。即便可能,例如本实验中分别制备了 4 种微丸,但因为每味药的用量存在很大差异(葛根与甘草用量为 3:1),势必造成混合、装量均匀的困难。本制剂最终作为定位释药制剂,要求药物迅速释放。因此,本实验在单味药速释微丸的基础上,再挤出滚圆制备葛根芩连速释微丸。

释放曲线采用相似因子( $f_2$ )法评价黄芩苷、小檗碱和甘草酸与葛根素的释放情况。它们 $f_2$ 分别为 52.27、56.13 和 75.1,均在 50~100,说明该葛根芩连速释微丸中各指标性成分具有良好的释药相关性,基本上可达到同步释放。

#### References

- [1] Li Q P, You J, Yang L, *et al.* Preparation of Gegen Qinlian pellets by extrusion-spheronization method [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36 (10): 1473-1476.
- [2] Pillay V, Fassihi R. Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method [J]. *J Contr Rel*, 1998, 55: 45-55.
- [3] Polli J E, Reki G S, Augsburger L L, *et al.* Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets [J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86 (6): 690-700.
- [4] Zhuo Y S, Jia Y Y, Shen X Q, *et al.* Studies on preparation and *in vitro* evaluation of puerarin solid dispersions [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2003, 38 (1): 43-45.
- [5] Yang M S, Cui F D, Wang L, *et al.* Preparation and correlation between *in vitro* release and *in vivo* absorption characteristics of sustained release nitrendipine microspheres [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2003, 20 (2): 79-84.
- [6] Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50: 47-60.
- [7] Ping Q H. *Modern Pharmaceutics* (现代药剂学) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2001.
- [8] Umpragn K, Chitropas P, Amarekajm S. Influence of process variables on physical properties of the pellets using extruder and spheronizer [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1999, 25 (1): 45-46.
- [9] Song H T, Guo T, Zhang R H, *et al.* Studies on heart-protecting musk pH dependent gradient-release pellets [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2002, 37 (10): 812-817.