

• 制剂与质量 •

挤出滚圆法制备复方丹参速释微丸

李 丹^{1,2,3}, 宋洪涛^{1*}, 陈大为², 初 阳², 刘 任², 杨 锐²

(1. 南京军区福州总医院 药学科, 福建 福州 350025; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016;

3. 沈阳医学院奉天医院, 辽宁 沈阳 110024)

摘 要:目的 制备复方丹参速释微丸,使理化性质差异较大的各成分达到同步释放。方法 采用挤出滚圆法制备复方丹参速释微丸,以丹酚酸 B、三七总皂苷和冰片为体外溶出考察的指标性成分,对微丸中加入的崩解剂种类、用量,黏合剂和表面活性剂的用量进行了筛选,并采用正交试验设计对方进行了优化。结果 在处方中加入 20% 泡腾崩解剂、5% 羧甲基淀粉钠(CMS-Na)和 2% 十二烷基硫酸钠(SDS)后,复方丹参速释微丸中冰片的溶出效率增加,且 3 种指标成分基本达到了同步快速释放。结论 通过加入复合崩解剂,可以使采用挤出滚圆法制备的微丸迅速崩解,从而使复方丹参速释微丸中理化性质差异较大的各成分达到同步释放。

关键词:复方丹参速释微丸;挤出滚圆法;同步释放**中图分类号:**R286.2; R286.06**文献标识码:**A**文章编号:**0253-2670(2007)01-0036-05

Preparation of compound Danshen immediate-release pellets by extrusion-spheronization method

LI Dan^{1,2,3}, SONG Hong-tao¹, CHEN Da-wei², CHU Yang², LIU Ren², YANG Rui²

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

Abstract: Objective To prepare compound Danshen immediate-release pellets and obtain the synchronous release rate of components with significant difference of physicochemical properties. **Methods** Compound Danshen immediate-release pellets were prepared by extrusion-spheronization method and the type and amount of the disintegrating agents, adhesive agent, and SDS used in the pellets were screened by regarding salvianolic acid B, PNS, and *Borneolum* as the three index components of release *in vitro*. Then the preparation formula was optimized by using orthogonal design. **Results** The dissolution efficiency (DE) of *Borneolum* in compound Danshen immediate-release pellets was increased, and the three index components were released synchronistically through adding in 20% effervescent disintegrating agents, 5% CMS-Na, and 2% SDS. **Conclusion** The result shows that the same release rate in immediate-release of the three index components with very different physico-chemical properties of compound Danshen pellets which were prepared by extrusion-spheronization is obtained through adding complex disintegrating agents.

Key words: compound Danshen immediate-release pellets; extrusion-spheronization; synchronous release

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。复方丹参速释微丸通过包衣制成缓释制剂,可以提高患者服药顺应性。目前微丸的制备方法有很多,如旋转-滚动制丸法、流化床法、离心造粒法、挤出滚圆法、喷雾制丸法、熔融法、振动喷嘴装置法和液中制粒法等。在这些方法

中挤出滚圆法和离心造粒技术是目前国际上制剂工业较为广泛应用的制丸方法。采用离心造粒法制得的微丸可以崩解,挤出滚圆法制得的微丸圆整度和流动性更好,粒度分布更集中,且微丸硬度大、脆碎度小、密度大,活性成分的量均匀^[1]。但挤出滚圆法制备微丸,可形成骨架结构,崩解缓慢甚至不崩解,

收稿日期:2006-08-25**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(30200363)**作者简介:**李 丹(1976—),女,硕士,辽宁抚顺人,主管药师,主要从事药剂学方面的研究。

Tel:13066569757 E-mail:lidanjerry@126.com

*** 通讯作者** 宋洪涛 Tel:(0591)83707254 E-mail:sohoto@vip.sohu.com

药物释放比较缓慢,特别是对于水难溶性药物更是如此^[2]。复方丹参速释微丸中丹参和三七精制物水溶性好,冰片水溶性差,因此3味药物的释放很难同步,从而影响了复方中药中各成分的相互协同作用。本实验在制备冰片 β -环糊精的基础上,以挤出滚圆法制成复方丹参速释微丸,采用正交试验优化处方,使3种指标成分达到同步释放,为进一步包衣制备复方丹参缓释制剂奠定基础。

1 仪器与试药

丹参提取物(自制);三七提取物(自制);冰片 β -环糊精包合物(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);微晶纤维素(江苏常熟化工有限公司);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);十二烷基硫酸钠(SDS,浙江豪森制药有限公司);甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂为分析纯。

高效液相色谱仪(日本岛津公司);SC1100型色谱工作站;UV—9100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;FID检测器;C—R4A型数据处理机(日本岛津公司);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)。

2 方法与结果

2.1 各指标成分体外溶出测定方法的建立及体外溶出性评价

2.1.1 丹酚酸B的HPLC法测定:色谱条件^[3]:色谱柱为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:乙腈-1%冰醋酸水溶液(25:75);检测波长:286 nm;体积流量:0.8 mL/min;柱温:室温;进样量:20 μ L。按《中国药典》2005年版二部溶出度测定法第三法取样,测定,计算丹酚酸B的累积释放率。

2.1.2 三七总皂苷释放度的UV法测定:按《中国药典》2005年版二部溶出度测定法第三法取样。样品移入已净化处理过的D101型大孔吸附树脂柱,用水冲洗至无多糖反应后再用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5 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适量,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℃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^[4],计算三七总皂苷的累积释放率。

2.1.3 冰片溶出度的GC法测定^[4]:色谱条件:固定液:10% PEG-20M;担体:Chromosorb wAw-DMCS 80~100目;柱:螺旋形玻璃柱(3 m×2.6 mm);柱温:145℃;气化室温度:210℃;检测器:FID;检测温度:210℃;氮气压力:100 kPa;氢气压力:70 kPa;空气压力:50 kPa。按《中国药典》2005年版二部溶出度测定法第三法,在密闭条件取样。精密吸取供试品溶液0.7 mL,精密加入萘醋酸乙酯溶液(0.02 mg/mL)0.3 mL,涡旋混匀5 min,离心(5 000 r/min)10 min,吸取上清液1 μ L测定,计算冰片的累积释放率。

2.1.4 体外溶出相关性的评价:采用相似因子(f_2)^[5]法评价复方丹参速释微丸中3种指标成分的释放度差异。 f_2 值在50~100时,两种药物的释放度相似, f_2 值越接近100,相似程度越大。

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n W_i (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

式中 R_i 为对照制剂 t 时间的累积释药率; T_i 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 $W_i=1.0$)。

2.1.5 体外溶出效率的评价:采用复方丹参速释微丸中3种指标成分的溶出效率(dissolution efficiency, DE)^[6]来比较它们溶出的速度与程度。DE值越接近100说明药物释放的越快,溶出程度也越高。

$$DE = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100}} \times 100\%$$

其中 $\int_0^t y \cdot dt$ 为某一时间点溶出曲线下面积, y_{100} 为这同一时间点药物溶出100%时的溶出曲线上的矩形面积,此时时间点的DE记作DE'

2.2 复方丹参微丸的制备:分别称取提取物原料(按复方丹参片处方比例分别称取丹参提取物、三七提取物和冰片 β -环糊精包合物,以下同)10%,加入微晶纤维素(MCC)等辅料至足量,加入适量黏合剂制软材后,置入挤出滚圆造粒机制备微丸,将所得微丸于40℃烘箱中烘干4 h,筛取18~24目微丸即得。工艺参数如下:挤出转速30 r/min,滚圆机频率为50 Hz,滚圆时间为5 min。

2.3 处方因素考察

2.3.1 不加崩解剂微丸溶出效率的考察:将 10% 的提取物原料与 90% 的 MCC 混合均匀,以 70% 乙醇作黏合剂,制备微丸。按体外溶出测定方法测定 3 种指标成分的累积释放率,见图 1。结果表明,丹酚酸 B 和三七总皂苷的 DE^{15} 分别为 28% 和 27%,释放 80% 以上需要 45 min,但冰片 45 min 之内释放小于 15%, DE^{15} 仅为 5.5%;丹酚酸 B 和三七总皂苷的 f_2 值为 73.9,丹酚酸 B 和冰片的 f_2 值为 21.0,三七总皂苷和冰片的 f_2 值为 22.7。丹酚酸 B 与三七总皂苷溶出效率高于冰片,3 个成分的体外溶出相关性差,不能达到同步释放。

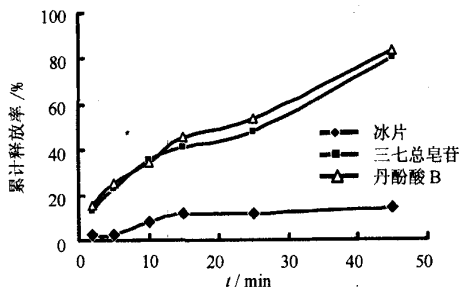


图 1 微丸中冰片、三七总皂苷和丹酚酸 B 的溶出度

Fig. 1 Dissolution rate of *Borneolum*, PNS, and salvianolic acid B in pellets

2.3.2 溶胀型崩解剂的种类对溶出效率的影响:分别选用 PVPP 5%、CMS-Na 5%、L-HPC 5% 作为崩解剂,其他原辅料及实验方法同 2.2 项。结果表明崩解剂的加入可以不同程度地增加指标成分的溶出效率,其影响程度 CMS-Na>PVPP>L-HPC。但对于增加冰片的溶出效率都不明显,其中只有加入 CMS-Na 时冰片的 DE^{15} 略有增加,为 6.6%。冰片与三七总皂苷和冰片与丹酚酸 B 的 f_2 值都在 20 左右,远小于 50。冰片的溶出结果见图 2,3 个成分的溶出相关性见表 1。

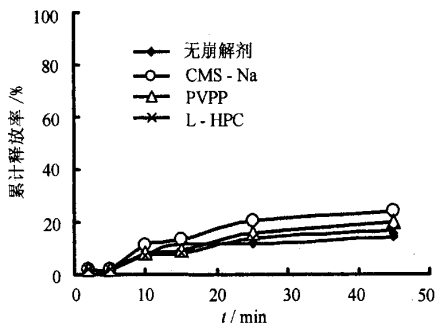


图 2 崩解剂的种类对微丸中冰片溶出度的影响

Fig. 2 Effect of disintegrating agent types on dissolution rate of *Borneolum* in pellets

表 1 崩解剂种类对溶出数据 f_2 值的影响

Table 1 Effect of disintegrating agent types on f_2 values of dissolution data

崩解剂	f_2		
	冰片与三七总皂苷	冰片与丹酚酸 B	三七总皂苷与丹酚酸 B
CMS-Na	23.5	21.3	71.2
PVPP	21.8	19.8	71.3
L-HPC	22.9	21.5	73.5

2.3.3 泡腾崩解剂的加入对溶出效率的影响:分别选用泡腾崩解剂(柠檬酸与 Na_2CO_3 质量比为 11:9,以下同)10%、20%、30%,其他原辅料及实验方法同 2.2 项。结果见图 3、4。泡腾崩解剂的加入能显著增加冰片溶出效率,同时也使丹酚酸 B 和三七总皂苷的溶出效率略有增加;随泡腾崩解剂用量的增加溶出效率增加,但大于 20% 增加不明显。当泡腾崩解剂用量为 20% 时,丹酚酸 B、三七总皂苷和冰片 DE^{15} 分别为 52.0%、50.6%、39.3%;冰片与三七总皂苷的 f_2 值为 43.6,冰片与丹酚酸 B 的 f_2 值为 41.6,三七总皂苷与丹酚酸 B 的 f_2 值为 89.1,仍然不能满足 3 个成分同步释放的要求。

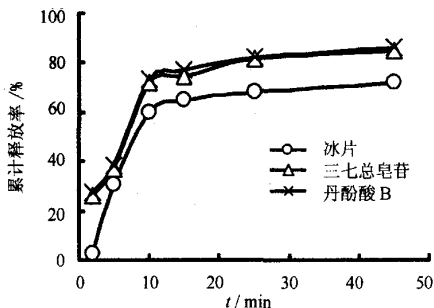


图 3 加入 20% 泡腾崩解剂的微丸中冰片、三七总皂苷和丹酚酸 B 的溶出度

Fig. 3 Dissolution rate of *Borneolum*, PNS, and salvianolic acid B in pellets with adding 20% effervescent disintegrating agents

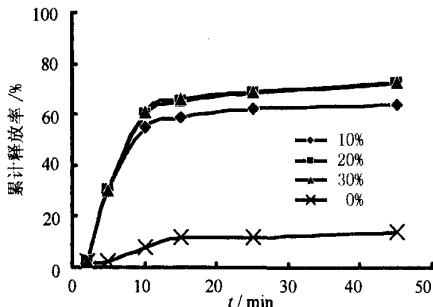


图 4 泡腾崩解剂用量对微丸中冰片溶出度的影响

Fig. 4 Effect of effervescent disintegrating agent amount on dissolution rate of *Borneolum* in pellets

2.3.4 复合崩解剂的使用对溶出效率的影响:处方中加入泡腾崩解剂 20%,改变 CMS-Na 用量分别为 2%、5%、8%,其他原辅料及实验方法同 2.2 项。结果见图 5、6 和表 2。表明复合崩解剂的使用使 3 个成分的溶出效率都有所增加,尤其对冰片的溶出效率增加明显,冰片 DE¹⁵ 分别为 52.0%、58.4%、58.9%;随 CMS-Na 用量增加指标成分的溶出效率增加,当 CMS-Na 的用量超过 5%后,3 个成分的体外溶出相关性良好,大于 5%后增加不明显。

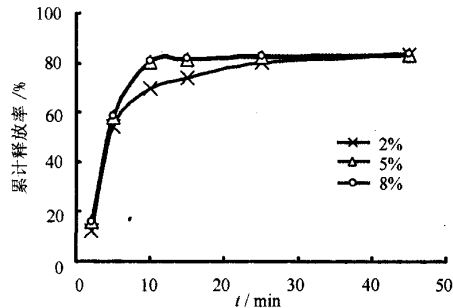


图 5 复合崩解剂的用量对微丸中冰片溶出度的影响
Fig. 5 Effect of compound disintegrating agent amount on dissolution rate of Borneolum in pellets

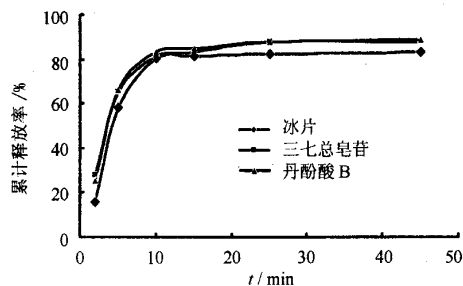


图 6 加入 20% 泡腾崩解剂和 5% CMS-Na 的微丸中冰片、三七总皂苷和丹酚酸 B 的溶出度
Fig. 6 Dissolution rate of Borneolum, PNS, and salvianolic acid B in pellets with adding 20% effervescent disintegrating agents and 5% CMS-Na

表 2 复合崩解剂的用量对微丸中冰片、三七总皂苷和丹酚酸 B 的溶出数据 f_2 值的影响
Table 2 Effect of compound disintegrating agent amount on f_2 values of dissolution data of Borneolum, PNS, and salvianolic acid B in pellets

复合崩解剂	f_2		
	冰片与三七总皂苷	冰片与丹酚酸 B	三七总皂苷与丹酚酸 B
20% 泡腾崩解剂-2% CMS-Na	49.7	48.9	87.6
20% 泡腾崩解剂-5% CMS-Na	60.5	60.6	87.6
20% 泡腾崩解剂-8% CMS-Na	61.7	62.2	87.6

2.3.5 黏合剂种类的选择:由于本实验选用了泡腾崩解剂,兼中药的黏性比较大,所以考虑选用一定体

积分数乙醇做为黏合剂。通过预试验,乙醇体积分数大于 80% 时微丸成形性差,几乎不能形成圆整度很好的小丸且由于乙醇体积分数较高使制软材过程中乙醇挥发较多,不易控制黏合剂的用量,导致制丸的重现性差;当乙醇体积分数小于 60% 时,由于水分过多,在制软材过程中,使泡腾崩解剂失效,不能起到促进药物溶出的作用。综上所述,本实验选用 70% 乙醇为黏合剂。

2.3.6 SDS 的加入及用量选择:在黏合剂中分别加入 1%、2%、3% 的 SDS,其他原辅料及实验方法同 2.3.3 项。结果见表 3。表明随 SDS 用量增加微丸的圆整度和收率都有所增加,但 SDS 用量超过 3% 时,又开始下降,因此本实验选用 2% SDS。

表 3 SDS 的用量对微丸圆整度和收率的影响
Table 3 Effect of SDS amount on sphericity of roundness and yields of pellets

SDS/%	圆整度/(°)	收率/%
1	27.4	51.7
2	16.3	92.3
3	22.3	84.3

2.4 正交试验:根据单因素试验结果,选择对实验结果影响大的 3 个因素黏合剂乙醇的体积分数(A)、泡腾崩解剂的用量(B)和复合崩解剂中 CMS-Na 的用量(C),并对各因素作 3 水平的正交试验,以冰片与丹酚酸 B 溶出曲线的相似因子 $f_2(X_1)$ 和冰片的 DE¹⁵ (X_2) 为评价指标,对微丸的处方进行优化。相似因子 f_2 越高,DE¹⁵ 值越大处方越优。按正交表 $L_9(3^4)$ 设计试验,因素和水平见表 4。

表 4 因素与水平
Table 4 Factors and levels

水平	因素		
	A/%	B/%	C/%
1	60	10	3
2	65	15	4
3	70	20	5

采用综合评分法进行正交试验结果分析, $X = X_1 + X_2$ 。见表 5,极差(R)的大小反映了各因素对指标影响的程度,大小顺序为 $B > A > C$,各因素的最佳水平即为最佳处方组合是 $B_3A_3C_3$ 。由表 6 方差分析结果可知,因素 A、B 各水平间存在着显著性差异,C 各水平间无显著性差异。故选择 $B_3A_3C_3$ 为最佳处方。

2.5 优化结果:按最优处方量分别称取提取物原料、MCC、泡腾崩解剂、CMS-Na 和 SDS,以 70% 乙醇做黏合剂制软材后,置入挤出滚圆造粒机制备 3

表 5 正交试验分析与结果
Table 5 Analysis of orthogonal test

试验号	A	B	C	X ₁	X ₂	X
1	1(60)	1(10)	1(3)	30.1	32.5	62.6
2	1(60)	2(15)	2(4)	34.3	36.3	70.6
3	1(60)	3(20)	3(5)	46.7	44.2	90.9
4	2(65)	1(10)	2(4)	39.7	39.6	80.8
5	2(65)	2(15)	3(5)	44.6	43.6	86.7
6	2(65)	3(20)	1(3)	50.3	48.5	97.3
7	3(70)	1(10)	3(5)	42.1	44.7	85.3
8	3(70)	2(15)	1(3)	48.6	44.1	93.2
9	3(70)	3(20)	2(4)	56.8	53.5	110.8
K ₁	74.700	76.233	84.367			
K ₂	88.267	83.500	87.400			
K ₃	96.433	99.667	87.633			
R	21.733	23.434	3.266			

表 6 方差分析
Table 6 Variance of analysis

因素	离均差平方和	自由度	F 值	显著性
A	723.087	2	31.357	P<0.05
B	863.287	2	37.437	P<0.05
C	19.927	2	0.864	P<0.05

批微丸,其他实验方法及工艺条件同 2.2 项。测定 3 批微丸平均体外溶出累积率(图 7)。3 个成分之间的 f_2 平均值分别为:冰片与三七总皂苷 60.0、冰片与丹酚酸 B 58.9、三七总皂苷与丹酚酸 B87.3。各指标成分的 DE¹⁵平均值分别为:冰片 58.5%、三七总皂苷 63.2%、丹酚酸 B 64.4%。结果表明,优化所得处方制备的微丸 DE 大幅增加可以达到速释,且 3 个成分也能满足同步释放的要求。

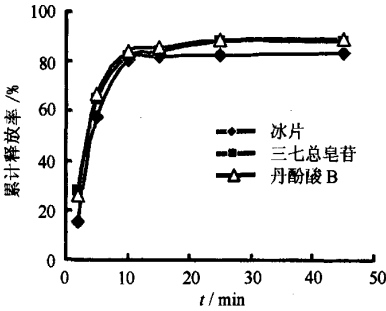


图 7 处方优化后微丸中冰片、三七总皂苷和丹酚酸 B 的溶出度

Fig. 7 Dissolution rate of Borneolum, PNS, and salvianolic acid B in optimized pellets

3 讨论

3.1 由于 MCC 有一定骨架作用,使水溶性不同的

物质释放不同步,故考虑在处方中加入一定量的崩解剂,使微丸迅速崩解打破 MCC 的骨架结构,水溶性性质不同的药物才能达到同步释放。根据实验得知溶胀型崩解剂的加入可以不同程度地增加指标成分的溶出效率,其影响程度为 CMS-Na>PVPP>L-HPC,但对于增加水溶性差的冰片的溶出都不明显。分析可能是溶胀型崩解剂在一定程度上促进了药物的释放,但并没有打破 MCC 的骨架结构。

3.2 泡腾崩解剂的加入大大提高了冰片的溶出效率,分析可能因为泡腾崩解剂使微丸迅速崩解分散成小粒子,打破了微丸整体的骨架结构。但冰片在 15 min 内累积释放仍然小于 65%,说明泡腾崩解剂并不能促进药物从分散开的小粒子中释放,故使用复合崩解剂。加入溶胀型崩解剂 CMS-Na 后促进药物从小粒子中释放,最终保证指标性成分良好的体外溶出相关性。

3.3 本实验选用高体积分数乙醇作为黏合剂,乙醇挥发性较强,如制软材时间过长,会导致乙醇挥发过多,使得黏合剂的加入量不便于控制,且无形中乙醇体积分数降低,导致泡腾崩解剂失效。因此为缩短制软材时间,要尽量减少黏合剂与粉末的浸润时间,考虑加入表面活性剂;同时表面活性剂的加入还能有效克服挤出物表面缺陷,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^[7],使成球表面更光滑。

References:

[1] 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.

[2] Chen S J. Progress in sustained and controlled-release preparation [J]. Foreign Med: Sect Pharm (国外医学:药学分册), 2004, 31(3): 177-183.

[3] Ch P (中国药典) [S]. Vol I. 2005.

[4] Guo T, Song H T, Zhao M H, et al. Studies on preparation and dissolution of Shexiang Baoxin dispersible tablets [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2002, 37(11): 836-841.

[5] Li Q P, You J, Wang Y S, et al. Simultaneous release of index components in Gegen Qinlian Pellets [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2006, 37(1): 40-44.

[6] Khan K A. The concept of dissolution efficiency [J]. J Pharm Pharmacol, 1975, 27: 48-49.

[7] Umpragn K, Chitropas P, Amarekajorm 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.