

• 制剂与质量 •

盐酸青藤碱 κ -卡拉胶/魔芋胶骨架片的制备和释药机制的研究

张 瑜, 王 玲, 杜才伟

(河南大学药学院药物研究所, 河南 开封 475004)

摘 要:目的 研究影响盐酸青藤碱 κ -卡拉胶/魔芋胶骨架片体外释药机制的处方和工艺因素。方法 采用粉末直接压片和湿法制粒压片制备盐酸青藤碱 κ -卡拉胶/魔芋胶骨架片, 考察 κ -卡拉胶与魔芋胶配比, 骨架材料用量, 填充剂种类, 片剂大小, 压片工艺, 压片压力对骨架片体外释药机制的影响。结果 盐酸青藤碱 κ -卡拉胶/魔芋胶骨架片的释药机制为药物扩散和骨架溶蚀协同作用; 随 κ -卡拉胶与魔芋胶配比中 κ -卡拉胶用量降低, 骨架材料用量降低, 填充剂水溶性降低, 片剂直径增加, 压片压力降低, 骨架片释药机制中扩散释放所占比重增加; 压片工艺对骨架片药物释放机理影响不大。结论 κ -卡拉胶与魔芋胶复配可作为载体材料使用延缓盐酸青藤碱 κ -卡拉胶/魔芋胶骨架片中药物释放; κ -卡拉胶与魔芋胶配比, 骨架材料用量, 填充剂种类, 片剂直径和压片力为影响骨架片释药机制的主要因素。

关键词: 盐酸青藤碱; κ -卡拉胶; 魔芋胶; 骨架片; 体外释药机制

中图分类号: R284.2; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)11-1728-05

Preparation of sinomenine hydrochloride κ -carrageenan /konjac glucomannan
matrix tablets and study on its *in vitro* release mechanism

ZHANG Yu, WANG Ling, DU Cai-wei

(Institute of Materia Medica, College of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475004, China)

Abstract: Objective To study the formulation and preparation factors influencing *in vitro* release mechanism of drug from κ -carrageenan/konjac glucomannan hydrophilic matrix tablets. **Methods** The matrix tablets containing sinomenine hydrochloride as a model drug were obtained by direct compression method or wet granulation technique. The effects of the ratios of κ -carrageenan/konjac glucomannan, the amount of matrix materials, the kinds of diluent agent, tablet size, preparation method, and compressing pressure on release mechanism of the matrix tablets were studied by evaluating the n value in the Peppas equation. **Results** The release mechanism of the matrix tablets was non-Fickian release that coupled diffusion and erosion model. With a decrease in the ratio of κ -carrageenan/konjac glucomannan, a decrease in the amount of matrix materials, a decrease in the water-solubility of diluent agents, an increase in tablet size, and a decrease in compressing pressure, the ratio of drug diffusion was increased. Preparation method had little influence on drug release mechanism. **Conclusion** Drug could be slowly released from the matrix tablets containing κ -carrageenan/konjac glucomannan as matrix material, the main factors influencing drug release mechanism are the ratio of κ -carrageenan/konjac glucomannan, the amount of matrix materials, the kinds of diluent agent, tablet size, and compressing pressure.

Key words: sinomenine hydrochloride; κ -carrageenan; konjac glucomannan; matrix tablets; *in vitro* release mechanism

盐酸青藤碱是从防己科植物青风藤中提取生物碱盐酸盐, 易溶于水, 可用于类风湿性关节炎的治疗, 但其半衰期短, 需长期口服给药^[1]。 κ -卡拉胶是

从麒麟菜等红藻中提取的一种由 β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-半乳糖-4-硫酸基和 α -(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-内醚-D-半乳糖交替共聚而成的多糖, 魔芋胶是从天南星科魔芋属魔芋中

收稿日期: 2009-03-12

作者简介: 张 瑜(1972—), 男, 浙江湖州人, 副教授, 博士, 从事中西药物新型给药系统的研究。

Tel: 13569537621 E-mail: zy1219@henu.edu.cn

提取的一种由分子比1:1.6左右的葡萄糖和甘露糖残基通过 β -1,4糖苷键连接而成的多糖。两种材料均具有亲水形成凝胶的特性。与目前常用的亲水凝胶骨架材料如HPMC等相比,两种材料未经化学修饰、来源广泛、价格低,作为添加剂已广泛用于食品等行业,安全性高,并且两者之间具有协同凝胶化作用,可提高所形成凝胶的强度,减少材料用量^[2~4]。因此本研究选择盐酸青藤碱为水溶性模型药物,将 κ -卡拉胶和魔芋胶复配作为载体材料制备骨架片,测定其体外释放度,并采用Peppas方程进行释药数据拟合,探讨处方和工艺因素对其释药机制的影响,为 κ -卡拉胶和魔芋胶复配作为载体材料用于缓、控释骨架片的制备提供思路和参考。

1 仪器与试剂

754E紫外分光光度计(天津市拓普仪器有限公司);RCZ-8A智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂);17冲旋转式压片机(上海天和制药机械厂);78X片剂四用测定仪(上海黄海制药厂)。

盐酸青藤碱(西安赛邦医药科技有限公司,质量分数>98%);魔芋胶(黏度16 000 mPa·s,成都协力魔芋科学种植加工园有限公司); κ -卡拉胶(CKC101,黏度 ≥ 50 mPa·s,成都协力魔芋科学种植加工园有限公司);Eudragit L100(德国罗姆公司);乳糖(上海华茂药业有限公司);淀粉(安徽山河药用辅料有限公司);其他辅料均为药用级。

2 方法和结果

2.1 骨架片制备

2.1.1 粉末直接压片:将处方量的盐酸青藤碱与 κ -卡拉胶、魔芋胶等辅料混合均匀,粉末直接压片(片质量250 mg,其中含盐酸青藤碱60 mg)。除进行片剂的大小考察外,其他因素考察时,片剂直径均为8 mm。

2.1.2 湿法制粒压片:将处方量的盐酸青藤碱与 κ -卡拉胶、魔芋胶等辅料混合均匀,加入适量10%聚乙烯吡咯酮乙醇溶液制软材,过30目筛制粒,50℃干燥,整粒,加入1%滑石粉,混匀,压片(片质量250 mg,其中含盐酸青藤碱60 mg)。除进行不同压片工艺考察外,其他影响因素考察时,骨架片制备均采用湿法制粒压片。

2.2 体外释放度测定方法的建立

2.2.1 标准曲线的制备:精密称取适量盐酸青藤碱,以脱气新鲜纯化水为介质,配制质量浓度分别为3.11、6.22、12.44、24.88、49.76、62.2 mg/L的溶液,在265 nm波长处测定吸光度。以吸光度(A)对

质量浓度(C)进行线性回归,得回归方程为 $A = 0.0136C + 0.0004$, $r = 0.9999$,表明在释放介质中,盐酸青藤碱的吸光度与其质量浓度的线性关系良好。

2.2.2 回收率试验:精密称取盐酸青藤碱和相应处方量辅料粉末,用释放介质配成3.42、16.17、57.74 mg/L溶液,测定吸光度,计算得平均回收率为 $(101.1 \pm 0.86)\%$,表明辅料不干扰盐酸青藤碱的测定。

2.3 骨架片的体外释放度测定和数据处理:取骨架片,按《中国药典》2005年版释放度测定法中第一法操作,释放介质为500 mL脱气纯化水,温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转速100 r/min,于规定时间取样5 mL(同时补充同温等量的纯化水),适当稀释后在265 nm波长处测定吸光度,同时制得含盐酸青藤碱约25 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,依法测定吸光度,以外标法计算盐酸青藤碱的量,计算药物累积释放率。

$$\text{累积释放率} = (M_n + \sum_{i=1}^{n-1} M_i \times 5/500) \times 100 / M \times 100\%$$

M_i 为某一取样时间,测得介质中盐酸青藤碱的量(mg), M 为制剂中原有盐酸青藤碱量(mg)

采用Peppas方程对骨架片体外释药数据进行拟合,根据方程中释药指数 n 值探讨处方和工艺因素对其释药机制的影响^[5]。

$$\text{Peppas 方程 } (M_t/M_\infty = kt^n)$$

M_t/M_∞ 为平均累积释药率,单位为%; t 为释药时间,单位为h

2.4 影响骨架片体外释药机制的处方和工艺因素考察

2.4.1 骨架材料配比的影响:固定处方其他辅料,以 κ -卡拉胶与魔芋胶质量配比分别为100:0、75:25、50:50、25:75、0:100混合物为骨架材料(用量均为片质量的30%),制备骨架片,测定其体外释放度,并进行释药数据拟合。骨架片的释药曲线见图1,数据拟合结果见表1。结果表明, κ -卡拉胶和魔芋胶单独作为骨架材料使用,药物的缓释效果不理想,其中 κ -卡拉胶水化形成凝胶速度快,前期药物缓释明显,但其凝胶强度弱,易溶蚀,释药后期缓释效果差(3 h左右药物基本释放完全);而魔芋胶水化形成凝胶速度慢,前期药物释放过多,但其凝胶强度大,不易溶蚀,释药后期缓释效果明显,这与文献报道一致^[5]。两种材料复配使用时,整个释药过程均具有良好缓释效果。随着材料中 κ -卡拉胶配比增加,释药机制中溶蚀释放所占比重增加,因为 κ -卡拉胶形成的凝胶易溶蚀。

2.4.2 骨架材料用量的影响:固定处方其他辅料,

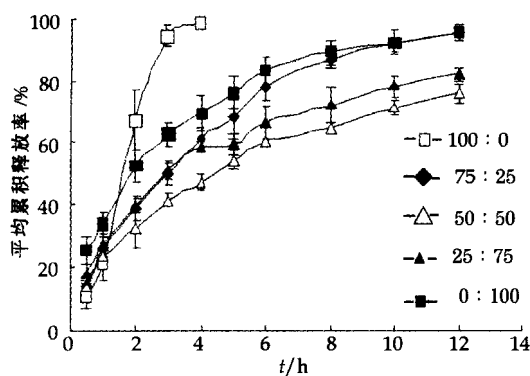


图 1 不同骨架材料 κ -卡拉胶与魔芋胶配比制得骨架片的释药曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 1 Release curves of drug form matrix tablets with different ratios of κ -carrageenan/konjac glucomannan ($\bar{x} \pm s, n=3$)

表 1 骨架片处方和工艺因素对其体外药物释放数据拟合结果的影响

Table 1 Effects of formulation and preparation factors on kinetics of drug from κ -carrageenan/konjac glucomannan matrix tablets

因素	水平	Peppas 方程	n	R^2
κ -卡拉胶与魔芋比例	100 : 0	$\ln (M_t/M_\infty) = 1.3148 \times \ln t + 3.2193$	1.3148	0.9793
	75 : 25	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.6714 \times \ln t + 3.1767$	0.6714	0.9937
	50 : 50	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.5700 \times \ln t + 3.0588$	0.5700	0.9865
	25 : 75	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.5303 \times \ln t + 3.2869$	0.5303	0.9907
	0 : 100	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.5059 \times \ln t + 3.5642$	0.5059	0.9938
骨架材料用量	20%	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.5410 \times \ln t + 3.6142$	0.5410	0.9931
	30%	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.6714 \times \ln t + 3.1767$	0.6714	0.9937
	40%	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.7664 \times \ln t + 2.7012$	0.7664	0.9901
	40%	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.7664 \times \ln t + 2.7012$	0.7664	0.9901
填充剂种类	淀粉	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.5340 \times \ln t + 2.9696$	0.5340	0.9976
	Eudragit L100	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.5678 \times \ln t + 2.7296$	0.5678	0.9979
	乳糖	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.6714 \times \ln t + 3.1767$	0.6714	0.9937
压片工艺	直接压片	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.6438 \times \ln t + 3.1812$	0.6438	0.9955
	湿法	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.6714 \times \ln t + 3.1767$	0.6714	0.9937
片剂大小	7 mm	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.7214 \times \ln t + 3.1670$	0.7214	0.9894
	8 mm	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.6714 \times \ln t + 3.1767$	0.6714	0.9937
	9 mm	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.5180 \times \ln t + 3.4084$	0.5180	0.9951
压片压力	(5 $\pm$ 1) kg	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.6114 \times \ln t + 3.2766$	0.6114	0.9961
	(7 $\pm$ 1) kg	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.6714 \times \ln t + 3.1767$	0.6714	0.9937
	(9 $\pm$ 1) kg	$\ln (M_t/M_\infty) = 0.7137 \times \ln t + 3.0119$	0.7137	0.9902

解,造成骨架凝胶强度减弱,溶蚀加剧(实验中发现释放度测定 10 h 时,骨架片已溶蚀不成型);淀粉和 Eudragit L100 作为填充剂时,药物释放慢,因为两者均在释放介质中不溶解,可维持骨架凝胶强度,不易溶蚀,两者相比,淀粉具有溶胀性,有利于形成药物扩散通道,药物释放略快;释药机制中溶蚀释放所占比重随填充剂水溶性增加而增加,与 Eudragit L100 相比,具有溶胀性的淀粉有利于形成药物扩散通道,释药机制中扩散释放所占比重略有增加。填充剂种类对骨架片的药物释放影响较大,在处方设计中可通过其种类选择,调节骨架片的释药特性。

2.4.4 压片工艺的影响:固定骨架片处方组成,分

以 κ -卡拉胶与魔芋胶混合物(质量配比为 75 : 25)为骨架材料(用量分别为片质量的 20%、30%、40%),用淀粉调整片质量不变,制备骨架片,测定其体外释放度并进行释药数据拟合,骨架片的释药曲线见图 2,数据拟合结果见表 1。结果表明,随着骨架材料用量增加,其水化形成的释药阻滞凝胶层增厚,药物扩散通道延长,影响药物扩散释放,药物释放减慢,释药机制中骨架溶蚀释放所占比重增加。

2.4.3 填充剂种类的影响:固定处方其他辅料,分别用淀粉、Eudragit L100 代替乳糖作为填充剂(用量均为片质量的 20%),制备骨架片,测定其体外释放度,并进行释药数据拟合。骨架片的释药曲线见图 3,数据拟合结果见表 1。结果表明,乳糖作为填充剂时,药物释放快,因为乳糖在释放介质中可溶

别采用粉末直接压片法和湿法制粒压片法制备骨架片,测定其体外释放度并进行释药数据拟合。骨架片的释药曲线见图 4,数据拟合结果见表 1。结果表明,压片工艺对骨架片的药物释放和释药机制影响不大,提示在生产中可根据原、辅料性质及具体生产条件,选择合适的压片工艺进行骨架片的制备。

2.4.5 片剂大小的影响:固定骨架片处方组成,分别制备不同大小分别为 7、8、9 mm 的骨架片,测定其体外释放度并进行释药数据拟合。骨架片的释药曲线见图 5,数据拟合结果见表 1。结果表明,骨架片直径对药物释放影响不大,但释药机制中扩散释放所占比重随骨架片直径增加而增加,因为随骨架

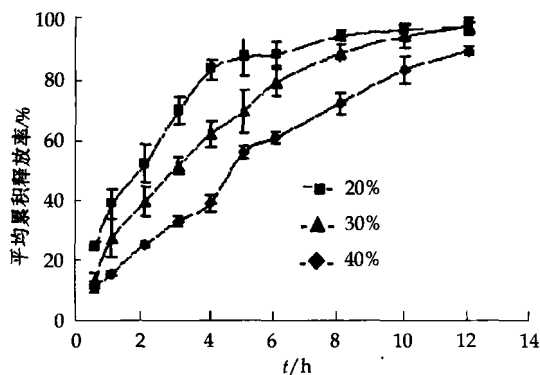


图 2 不同骨架材料用量制得骨架片的释药曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 Release curves of drug form matrix tablets with different amounts of matrix materials ($\bar{x} \pm s, n=3$)

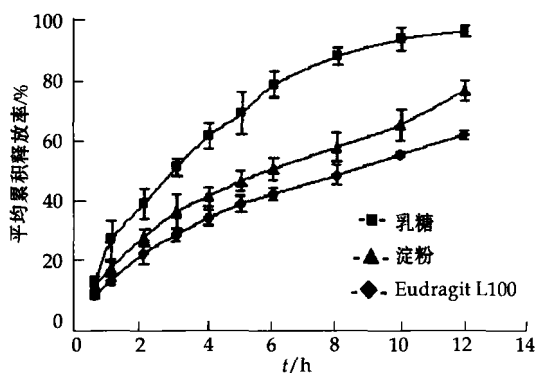


图 3 不同填充剂制得骨架片的释药曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Release curves of drug form matrix tablets with different kinds of diluent agent ($\bar{x} \pm s, n=3$)

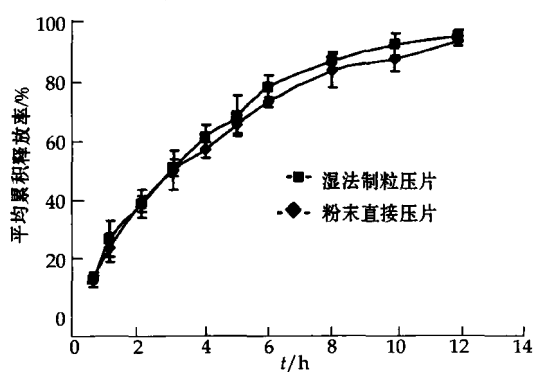


图 4 不同压片工艺制得骨架片的释药曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 4 Release curves of drug form matrix tablets with different preparation methods ($\bar{x} \pm s, n=3$)

片直径增加,其释药面积增加,同时阻滞凝胶层变薄,药物扩散通道缩短,有利于药物扩散释放。

2.4.6 压片压力的影响:固定骨架片处方组成,分别制备硬度分别为 (5 ± 1) 、 (7 ± 1) 、 (9 ± 1) kg 的骨

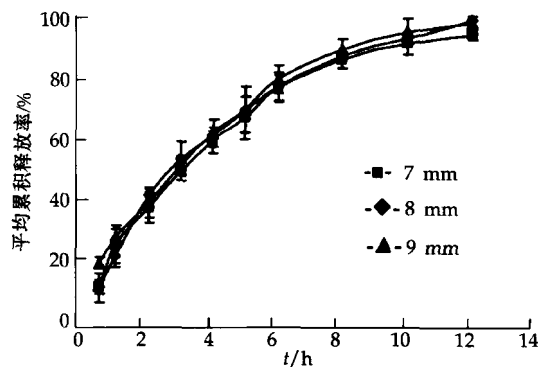


图 5 不同直径骨架片的释药曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 5 Release curves of drug form matrix tablets with different tablet sizes ($\bar{x} \pm s, n=3$)

架片,测定其体外释放度并进行释药数据拟合。骨架片的释药曲线见图 6,数据拟合结果见表 1。结果表明,随着压片压力的增加,药物释放有所减慢,尤其当压力较高时,药物释放变化较明显,释药机制中扩散释放所占比重降低,因为压片压力增加,骨架材料的水化溶胀受到束缚,不易伸展形成扩散孔道,影响药物扩散释放。

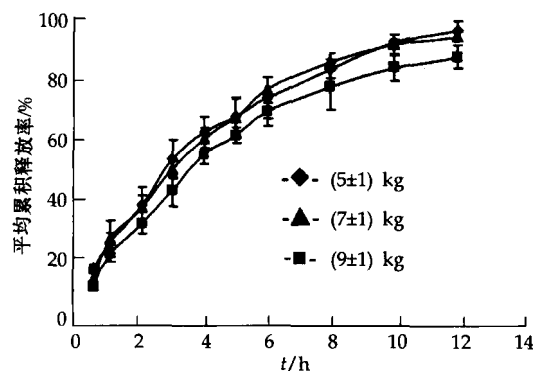


图 6 不同压片压力制得骨架片的释药曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 6 Release curves of drug form matrix tablets with different compressing pressures ($\bar{x} \pm s, n=3$)

3 讨论

κ -卡拉胶和魔芋胶作为天然多糖材料,具有价廉易得,安全性高等优点,研究发现,单独作为骨架材料使用,药物的缓释效果不理想,两者复配使用,在整个释药过程中均具有较好的缓释效果,说明两者复配可作为新型骨架材料用于亲水凝胶缓释骨架片的制备;而且不同配比骨架片的药物缓释效果不同,两者配比为 50 : 50 时,缓释效果最明显,这可能与文献报道 κ -卡拉胶和魔芋胶之间具有协同作用,在一定配比条件下,协同作用强有关,还有待进一步研究证实^[4]。另外研究发现,两种材料复配使用时,骨架材料用量较低(用量为片质量的 20 % 以上)时,

就可有效延缓药物释放,适于制备药物含量较高的缓释制剂。

骨架片释药数据拟合结果表明,除卡拉胶单独作为骨架材料制得骨架片的释药机制为溶蚀释放,其他不同处方和工艺制得骨架片的释药机制均为扩散和骨架溶蚀协同作用^[5],其中 κ -卡拉胶与魔芋胶配比,骨架材料用量,填充剂种类,片剂直径和压片力是影响盐酸青藤碱骨架片释药机理的主要因素,提示此骨架片处方的优化设计及工业化大生产时,应注意上述各因素条件的选择和控制在控制,确保骨架片释药特性无明显变化,否则释药机理改变,用药时,

受胃肠道生理条件、食物等影响会改变骨架片的体内药物释放和吸收,从而影响疗效。

参考文献:

- [1] 刘强,周莉玲,李锐. 青藤碱的研究概况[J]. 中草药, 1997, 28(4): 247-249.
- [2] 孟凡玲,罗亮,宁辉,等. κ -卡拉胶研究进展[J]. 高分子通报, 2003(5): 49-56.
- [3] 朱广强,张瑜,刘健华,等. 氨茶碱魔芋胶骨架片的体外释放研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(21): 2236-2239.
- [4] 何东保,彭学东,詹东风. 卡拉胶与魔芋葡甘聚糖协同相互作用及其凝胶化的研究[J]. 高分子材料科学与工程, 2001, 17(2): 28-30.
- [5] Peppas N A. Analysis of fickian and nonfickian drug release from polymers [J]. *Pharm Acta Helv*, 1985, 60(4): 110-111.

丹参素微囊的喷雾干燥法制备及其体外释药的研究

房信胜¹, 王建华¹, 穆象山², 周红英¹, 李作凤¹

(1. 山东农业大学农学院, 山东 泰安 271018; 2. 泰安市中医院, 山东 泰安 271000)

摘要:目的 采用喷雾干燥法制备丹参素微囊。方法 以包封率为指标,比较不同囊材的包封情况;以微囊产率为指标,采用二次回归通用旋转组和设计确定喷雾干燥条件;对制备的微囊进行体外释药研究。结果 以PVA作为囊材,囊材与药物比例为3:1,喷雾干燥条件为进风温度190℃,蠕动泵进样速率36 r/min,微囊包封率为85.0%,产率为56.1%,70%以上微囊粒径在6~12 μm 。结论 制备丹参素微囊工艺合理,产品具有一定的缓释效果。

关键词:丹参素微囊;喷雾干燥;体外释放

中图分类号:R284.2; R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)11-1732-04

Preparation of danshensu microcapsules by spray drying and study on its *in vitro* release behavior

FANG Xin-sheng¹, WANG Jian-hua¹, MU Xiang-shan², ZHOU Hong-ying¹, LI Zuo-feng¹

(1. College of Agronomy, Shandong Agricultural University, Taian 271018, China; 2. Taian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taian 271000, China)

Abstract: **Objective** To prepare sustained-release danshensu microcapsules by spray drying. **Methods** Encapsulation efficiency of different coating materials was compared. The spray process was optimized using a central composite design for two variables to obtain microcapsules with microcapsules yield. Furthermore, *in vitro* release of danshensu microcapsules was determined. **Results** PVA was chosen as coating material and the ratio of coating material to core material was 3:1. The inlet air temperature was 190℃, the feed flow rate was 36 r/min, encapsulation efficiency was 85.0%, and microcapsules yield was 56.1%. The particle size of more than 70% microcapsules was between 6—12 μm . **Conclusion** The optimized conditions of spray drying are reasonable, danshensu microcapsules can be used as sustained-release preparation.

Key words: danshensu microcapsule; spray drying; *in vitro* release

收稿日期:2009-01-17

基金项目:山东农业大学青年科技创新基金(23405)

作者简介:房信胜(1974—),男,山东莱芜市人,讲师,硕士,研究方向为中药制剂与质量控制。

Tel:(0538)8242226 E-mail: xinshf@126.com