

挤出滚圆法制备泻心汤中黄连效应组
分速释微丸的处方工艺研究

谢燕, 胡勇, 马越鸣*, 张宁
(上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

[摘要] 目的: 应用挤出滚圆法制备黄连效应组分微丸, 研究中药微丸制备的新工艺。方法: 在考察黄连效应组分物理性质的基础上, 用新型的挤出滚圆造粒机制备黄连效应组分微丸, 采用单因素试验优化制剂处方及工艺条件, 评价了微丸的粉体学性质、收率和体外溶出度。结果: 用挤出滚圆法制备的黄连效应组分微丸在 15 min 内体外溶出均达 85% 以上, 且圆整度好, 收率高。结论: 用挤出滚圆法可制备中药微丸, 该工艺简便易行, 制得的微丸圆整度好, 收率高, 体外释药迅速。

[关键词] 黄连效应组分; 挤出滚圆法; 微丸; 速释

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010) 16-0008-05

Formulation and Process Optimization of Coptis Effect Components
Pellets Prepared by Extrusion-spheronization

XIE Yan, HU Yong, MA Yue-ming*, ZHANG Ning
(College of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare Coptis effect components pellets by extrusion-spheronization and study the formulation and new technology process. **Method:** Based on the physical characters of Coptis effect components, the fast-release pellets of Coptis effect components were prepared by extrusion-spheronization. The formulation and process were studied by direct comparison. Then their characters were evaluated such as powder properties, yield, dissolution etc. **Result:** The active components could release more than 85% in 15 minutes and the pellets presented perfect sphericity and high yield. **Conclusion:** Extrusion-spheronization was suitable to produce Chinese herbal medicine pellets. The preparation process was simple and feasible. The spherical degree and yield were high, and active components could release quickly in vitro

[Key words] Coptis effect components; extrusion-spheronization; pellets; fast-release

泻心汤源自汉·张仲景的《金匱要略》, 由大黄、黄芩、黄连 3 味药组成, 能够泻火解毒, 燥湿泻痞。主治邪热壅滞心下, 气机痞塞证。是中医临床

治疗心胃热邪内炽证的常用方剂^[1, 2]。现代药学研究^[3]表明, 泻心汤在煎煮过程中, 黄连的生物碱与大黄中的蒽醌类化合物发生反应, 形成大分子复合物而使含量降低, 从而影响药效的发挥; 本课题组对泻心汤的药动学研究^[4]表明, 泻心汤配伍(黄连和大黄)可能使黄芩中黄芩苷和汉黄芩苷的吸收减少、暴露水平降低, 其中黄连的影响更明显。因此, 在开发泻心汤新制剂的过程中, 有必要将黄连单独提取有效成分后, 选择合适剂型避免泻心汤中各类成分间的相互作用。

微丸是多单元型给药系统, 每个给药剂量通常

[收稿日期] 20100709(002)
[基金项目] 上海科委中药现代化资助项目(09dz1971700)
[第一作者] 谢燕, 博士研究生, 专业方向: 中药新药研发, Tel: 021-51322044, E-mail: rosexie_2004@163.com
[通讯作者] * 马越鸣, 博士生导师, 教授, 从事中药药理及药代动力学研究, Tel: 021-51322386, E-mail: mayueming_117@126.com

含几十或几百个微丸, 释药行为是各个微丸的总和, 具有适合包衣、在体内的分布面积大、生物利用度高、肠道刺激小等^[5]特点, 可有效的避免中药复方中药物的相互干扰。本文在黄连效应组分提取、纯化的基础上, 根据效应组分的物理性质及粉体学性质, 采用挤出滚圆法制备了黄连效应组分速释微丸, 考察关键工艺参数对制剂的影响, 并对黄连效应组分速释微丸进行体外评价, 为泻心汤复方释药系统的深入研究提供基础, 为中药微丸的适宜性研究提供借鉴。

1 材料

球形微丸造粒机 (华东理工大学化工机械研究所), 101A-3 型电热鼓风干燥箱 (上海卓驰仪器有限公司), FA2004N 型电子天平 (上海精密科学仪器有限公司), Rc-806 药物溶出度仪 (天津天大天发科技仪器有限公司), Agilent8453 紫外可见分光光度计, CJY-300B 型片剂脆碎度测试仪 (上海黄海药检仪器有限公司), TB-1 000 型粉体综合特性测试仪 (清华大学粉体技术开发部和丹东市百特仪器有限公司联合研制), ZJ 型应变控制式直剪仪 (南京土壤仪器厂有限公司)

小檗碱 (纯度 98.2%) MO60714 (常州亚邦制药有限公司), 黄连效应组分 (总生物碱: 76.67%, 自制), 微晶纤维素 (MCC) PH-101NF PI09820281 (美国 FMC; 上海昌为医药辅料技术有限公司), PVPP (CL-SF) 75885368 E0 (BASF 公司赠送), CCNa (德国 JRS; 上海风鸿医药), 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黄连效应组分的物理性质考察

2.1.1 表观溶解度的测定 选择水, 20%, 40%, 60%, 80%, 95% 乙醇 10 mL 为溶剂, 分别加入过量的黄连效应组分, 于 (37 ± 0.5) °C 的水浴振荡器中 (频率为 120 次·min⁻¹) 振荡 24 h。滤过, 吸取续滤液 2 mL 于已恒重的蒸发皿中, 挥去溶剂, 105 °C 恒重, 精密称重。计算每 mL 溶液溶解固体的量, 即为药物的表观溶解度。结果见图 1。

结果表明, 黄连效应组分的表观溶解度随乙醇体积分数的增大而减小, 黄连效应组分在水中表观溶解度最大, 表明该效应组分有很强的亲水性。

2.1.2 吸湿曲线的测定 精密称取样品 1 g, 平摊于称量瓶中, 于干燥器中放置 12 h 以上脱湿平衡后精密称重, 置于恒温恒湿箱中 (25 °C, 相对湿度

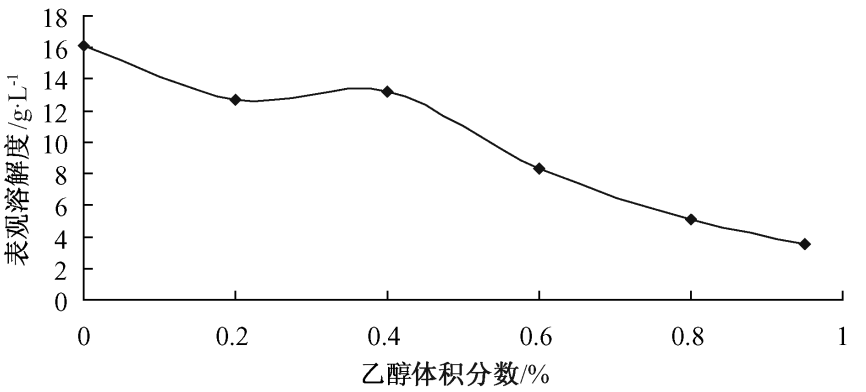


图 1 黄连效应组分表观溶解度

75%)。分别于 0.5, 1, 2, 4, 8, 10, 24, 34, 48, 72, 96, 120 h, 精密称重并按公式 (1) 计算吸湿率, 绘制吸湿曲线, 结果见图 2。

吸湿率 = (吸湿后样品质量 - 吸湿前样品质量) / 吸湿前样品质量 × 100% (1)

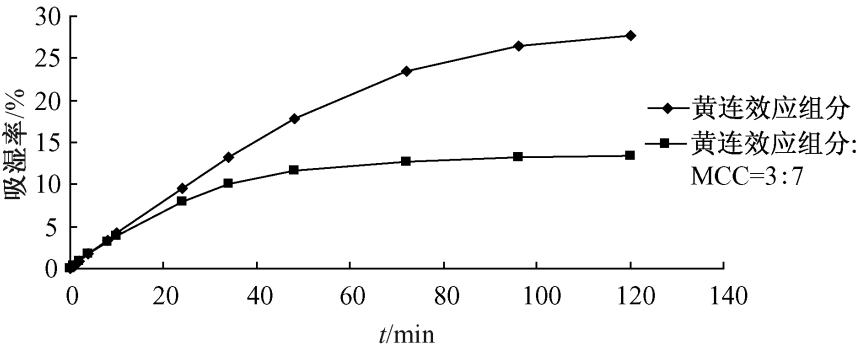


图 2 黄连效应组分吸湿曲线

由图 2 可看出, 黄连效应组分的吸湿性能较黄连效应组分与微晶纤维素的混合物强, 由此表明, 黄连效应组分具有较强的亲水性特征, 而微晶纤维素的加入能使其亲水性能得到明显改善。

2.1.3 黏度测定 采用应变控制式直剪仪测定粉体的黏聚力, 以表征粉体的黏度。分别选择不同的垂直压力: 50, 100, 200, 300, 400 kPa, 施加水平力进行剪切, 读表获得破坏时剪应力。根据库仑定律以垂直压力为横坐标、以破坏时的剪应力为纵坐标进行直线回归, 从而求得样品的抗剪强度参数: 黏聚力。结果见表 1。

表 1 粉体黏聚力测定结果 (n = 3)

粉体	回归方程	相关系数	黏聚力 / kN
黄连效应组分	$Y = 0.3658X + 14.685$	0.9935	14.685
黄连效应组分 - MCC (3:7)	$Y = 0.3705X + 11.116$	0.9991	11.116

以上结果表明, 黄连效应组分具有一定黏性, 微晶纤维素的加入可在一定程度上降低黄连效应组分的黏性。

2.1.4 休止角的测定 采用固定漏斗法测定, 休止角越小, 粉体的流动性越好。取样品适量, 使其自由通过玻璃漏斗落在平面上, 直到堆成最大直径的圆锥体为止。测量圆锥体直径 D, 高度 H, 由方程 $\tan \alpha$

= 2H/D, 计算休止角 α 重复测 3 次, 求平均值。黄连效应组分粉末及加入微晶纤维素后的休止角为 41. 04 °和 42. 22 °; 均略小于 45 °; 表明黄连效应组分的粉末流动性较差, 微晶纤维素的加入也不能使粉体流动性得到改善。

2. 2 微丸处方因素的研究

2. 2. 1 稀释剂的选择 微晶纤维素(MCC) 是挤出滚圆技术中最重要的辅料, 被认为是一种成球促进剂。乳糖、微粉硅胶等具有辅助成丸的作用。与其他辅料相比, 由 MCC 制得的微丸硬度大、堆密度大、表面光滑、圆整度好。因此根据文献及预试验的结果, 选择以 MCC 作为辅料制备的黄连效应组分微丸, 成型性较好。

2. 2. 2 载药量的考察 分别考察 20% , 30% , 40% 3 种载药量制备所得微丸圆整度及收率, 并观察其制备现象, 制备总量为 40 g 结果载药量 20% 和 30% 时, 微丸外观圆整, 硬度良好, 40% 时圆整度低, 多为棒状。见表 2。

表 2 载药量的考察

载药量 / %	收率 / %	φ/ °
20	70. 78	13. 67
30	67. 45	16. 33
40	62. 28	23. 00

本着在圆整度良好的前提下尽可能增加载药量的原则, 我们选择黄连效应组分微丸的载药量为 30% 。

2. 2. 3 崩解剂的选择 选择交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP) 、交联羧甲基淀粉钠(CCNa) 为崩解剂, 考察崩解剂对黄连效应组分速释微丸溶出度的影响, 结果见表 3。

表 3 崩解剂对小檗碱溶出度的影响

崩解剂种类	20 min 溶出度 / %
不加崩解剂	85. 56
交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)	86. 58
交联羧甲基淀粉钠(CCNa)	87. 89

结果表明, 加与不加崩解剂所得的黄连效应组分微丸在 20 min 均能达到完全释放, 因此, 选择不加崩解剂制备黄连效应组分速释微丸。

2. 2. 4 润湿剂种类及用量的选择 在挤出滚圆法制备微丸时, 常用的润湿剂为水或稀乙醇。一般而言, 药物为水溶性且黏度不太大时, 首选水为润湿剂。若药物有一定黏性, 为了降低黏性, 应使用稀乙

醇为润湿剂。黄连效应组分在不同载药量制备微丸时, 以稀乙醇和水作为润湿剂制得软材差异不大, 在 30% 载药量时均可制得圆整度较好的微丸, 考虑节约成本, 选择以水为润湿剂进行微丸制备。

由于润湿剂的加入量也受实验室温度、湿度的影响, 故实际加入量只是根据软材的性状、挤出物的性状和经验判断。初步试验结果表明: 当润湿剂的用量与物料量的比值接近 1 : 1 时, 制成的微丸颗粒圆整度好, 表面光滑, 收率较高。

2. 3 微丸工艺因素的研究

2. 3. 1 挤出速度的考察 挤出速度是影响挤出物料质量的重要因素, 理想的挤出物料应光滑致密、色泽均一。在一定挤出速度范围内, 挤出速度大, 可提高生产效率。本试验以挤出物性质、微丸的圆整度及得率为指标, 选择 40, 32, 23 Hz 3 种不同挤出频率进行考察, 结果见表 4。

表 4 不同挤出速度的影响

挤出频率 / Hz	挤出物性质	平面临界角 / °	得率 / %	堆密度 / g · mL ⁻¹
40	疏松, 有鳞片状	16. 32	65. 73	0. 822
32	疏松	17. 28	72. 39	0. 806
25	致密、均一	14. 50	78. 24	0. 783
20	不易挤出	20. 49	59. 40	0. 775

以上结果表明, 挤出速度太快, 挤出物料过紧, 表面粗糙呈鳞片状, 导致微丸圆整度不高, 并且温度升高现象严重, 不利于物料性质的稳定, 且温度升高造成软材中水分丧失, 成形性变差; 而挤出速度慢, 则耗时太长, 生产效率低下。因此, 本试验选择了 25H_z 作为挤出速度。

2. 3. 2 滚圆速度的考察 滚圆速度为条状物料提供剪切力和离心力, 使之变为圆球状。滚圆速度的大小直接影响微丸的成形, 本文考察了 30, 40, 50 Hz 3 种滚圆速度对微丸成形的影响。结果见表 5。

表 5 不同滚圆速度的影响

滚圆频率 / Hz	外观	平面临界角 / °	得率 / %	堆密度 / g · mL ⁻¹
30	短棒, 呈哑铃状	28. 71	65. 28	0. 773
40	呈哑铃状	16. 37	72. 36	0. 789
50	光滑的球形	15. 62	78. 91	0. 778

表 5 中结果显示, 滚圆速度较低, 剪切力不够, 难以将物料打断成丸, 故短棒或哑铃状较多, 而随着滚圆度的增加, 剪切力能够在物料进入滚圆锅的瞬

间将其打断并滚圆成光滑的球状。综合考虑各评判指标,选择滚圆速度为 50 Hz 进行微丸的制备。

2.3.3 滚圆时间的考察 在一定范围内滚圆时间延长,微丸圆整度越好,但时间过长,则微丸粒径增大,或发生黏连,理想范围内小丸的收率降低;滚圆时间过短,物料来不及塑变成球形,微丸圆整度差。本文分别考察滚圆时间为 2, 4, 6 min 对微丸成形性的影响。结果见表 6。

表 6 不同滚圆时间的影响

滚圆时间 / min	平面临界角 / °	得率 / %	堆密度 / g·mL ⁻¹
2	27. 12	48. 15	0. 778
4	17. 35	75. 69	0. 808
6	16. 48	78. 05	0. 786

由表 6 可知,黄连效应组分速释微丸在 2 min 后即可滚圆成丸,但因 2 min 时间过短,微丸中的水分来不及散去,取出后成形的微丸易相互堆压而变形,当滚圆时间在 4 min 时,微丸具有适当硬度,不易变形,因此,本文选择滚圆时间为 4 ~6min 来制备黄连效应组分速释微丸。

2.4 微丸的制备 通过以上对方剂及工艺的考察,得到了黄连效应组分微丸的最佳工艺为按 3 :7 的比例称取黄连效应组分和微晶纤维素,混匀,加入物料量 50% 的水作为润湿黏合剂,不断捏合,制成软材;经挤出机筛板(孔径 0.8 mm)在 25 Hz 挤出速度下挤成直径相同、光滑致密的条状物;选择滚圆频率 50 Hz,将条状物料迅速投入高速旋转的滚圆机内,滚圆 4 min;取出微丸,70 °C 干燥 2 h,筛分,取 32 ~ 40 目微丸,即得。

2.5 微丸的粉体学性质考察

2.5.1 圆整度 以平面临界角和休止角考察微丸的圆整度,两者的角度越小,微丸的圆整度越好。平面临界角的测量:取 15 g 微丸置于一平板上,将平板一侧抬起,在微丸突然滚落时,测量倾斜平面与水平面的夹角即为平面临界角 ϕ 休止角的测量:取 20 g 微丸,小心倒入在一定高度固定的漏斗中,微丸便流入下面的表面皿内,流出完毕,测量微丸的堆积高度(H)和锥底半径(r),计算 $\text{tg } \theta = H/r$ 。 θ 即为休止角。结果见表 7。

2.5.2 堆密度 称取 20 g 微丸,轻轻倒入 100 mL 的量筒内,然后从 5 cm 高处反复落下,直到体积不再变化,记录体积数,计算堆密度(Tap density, TD)。结果见表 7。

2.5.3 吸湿性 精密称取本品 1 g 于称量瓶中,置于 RH75%、25 °C 环境中放置 24 h 后,称重,考察吸湿率。结果见图 3。

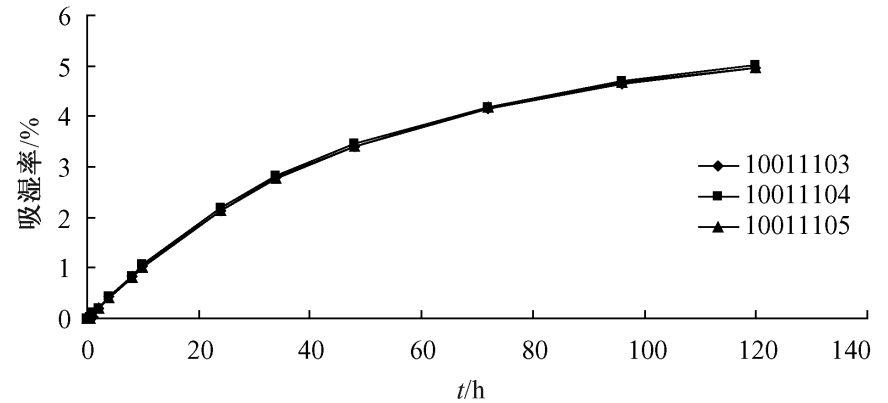


图 3 黄连效应组分微丸吸湿性

2.5.4 脆碎度 称取微丸 10 g 置于脆碎度测定仪中,4 min 旋转 100 转后,取出微丸,用 30 目筛筛分,称量留在筛网上的微丸质量 W ,按式(2)计算脆碎度 Fr 。结果见表 7。

$$Fr = \frac{10 - W}{10} \times 100\% \tag{2}$$

表 7 黄连效应组分丸芯粉体学性质

批号	$\phi/^\circ$	$\theta/^\circ$	堆密度 / g·L ⁻¹	$Fr/\%$	收率 / %
10011103	8. 666 7	15. 333 3	0. 8 01 7	0. 059 0	81. 315 7
10011104	9. 666 7	15. 666 7	0. 802 0	0. 054 0	80. 423 3
10011105	8. 666 7	15. 000 0	0. 795 3	0. 062 3	80. 913 2
平均值	9. 000 3	15. 333 3	0. 796 7	0. 058 4	80. 866 7
RSD	0. 064 1	0. 021 8	0. 004 7	0. 071 9	0. 005 6

以上结果表明 2 种微丸圆整度较好,硬度适宜,且粒度分布较窄,收率在 80% 以上,可直接装入胶囊应用,也适于进一步包衣。

2.6 微丸的体外溶出度实验

2.6.1 标准曲线的绘制 精密称取盐酸小檗碱约 25 mg,于 50 mL 量瓶中,加入少量去离子水,80 °C 水浴 30 min,放冷后以去离子水定容至刻度,移取 2 mL 于 50 mL 量瓶中,以去离子水稀释并定容至刻度。分别吸取 1, 2, 3, 4, 5 mL 于 10 mL 量瓶中,以去离子水定容至刻度,于 263 nm 下测定吸光度,以浓度为横坐标,吸光度为纵坐标,绘制标准曲线为: $Y = 14. 174x + 0. 074 6$ ($r^2 = 0. 999 9$)。

2.6.2 溶出度实验 取黄连效应组分微丸 100 mg,参照中国药典(2010 年版) XC 第一法,以去离子水为溶出介质,温度为 (37 ±0.5) °C,转速 120 r·min⁻¹,温度恒定后,放入微丸,从微丸接触溶出介质时开始计时,于 15, 30, 45 min,取样 10 mL,同时补加同温等量溶出介质,经 0.8 μm 微孔滤膜滤过,取续

滤液,于 263 nm 处测定吸光度,代入标准曲线求算溶出率。结果见图 4。

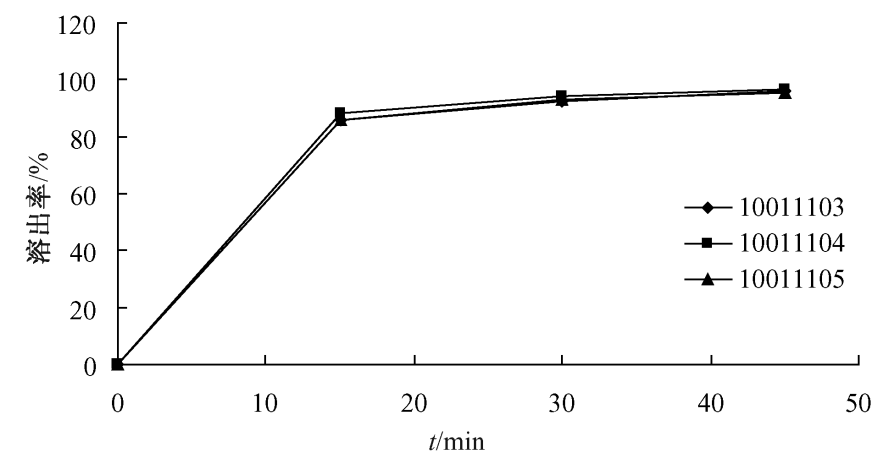


图 4 3 批黄连效应组分微丸溶出度

由图 4 可知,3 批微丸 15 min 的溶出度均达到 85% 以上,45 min 溶出度达 95% 以上,说明 3 批微丸具有明显的速释特征。此外,3 批微丸释药情况十分相似,表明微丸制备工艺合格且效果稳定。

3 讨论

对黄连效应组分的粉体学性质研究表明,黄连效应组分具有亲水性特征,吸湿性强,流动性差,而与微晶纤维素按适宜比例混合后,粉体学性质得到改善,便于制剂成型工艺的研究。预试验结果表明,单用微晶纤维素为赋形剂制得的微丸即可达到速释效果,加入其他赋形剂后圆整度均受到影响,因此,处方中只用微晶纤维素为赋形剂。

本文研究发现,在用挤出滚圆法制备中药提取物微丸时,对中药提取物粉体学性质的研究,有利于在制备过程中赋形剂和润湿剂的选择,赋形剂中微

晶纤维素的成型性最好,且一般不影响有效成分溶出;亲水性强的物料主要以水为润湿剂,而疏水性强的物料则可选择一定比例的乙醇为润湿剂。

中药提取物均或多或少具有一定黏性,因此中药提取物制备微丸一般只用润湿剂即可,而不需使用黏合剂。本文制备黄连效应组分微丸的过程中发现,润湿剂用量受外界环境的影响较大,我们仅凭经验根据外界环境对润湿剂用量进行适宜调整,而润湿剂用量与温度、湿度等外界环境的规律变化还需进行大量数据积累后总结得出。

黄连效应组分微丸的研制过程中发现,软材和滚圆速度是影响黄连效应组分微丸成型的关键因素,适宜的软材通过赋形剂和润湿剂的种类及其用量获得,滚圆速度较高才能得到圆整度较好的微丸。

[参考文献]

[1] 王占玺.张仲景药法研究[M].北京:科学技术出版社,1984:583.

[2] 邓中甲.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2004:101

[3] 马跃平,刘晓秋,陈发奎.泻心汤配方颗粒与标准汤剂的 HPLC 指纹图谱对照研究[J].中成药,2006,28(3):317.

[4] 周慧,马越鸣,石荣,等.大鼠体内泻心汤及其不同配伍黄酮类成分药代动力学的变化规律研究[J].时珍国医国药,2009,20(9):2153.

[5] 刘元江,李高,沈灵佳,等.微丸辅料研究进展[J].医药导报,2009,28(9):1171.

[责任编辑 全燕]