

挤出滚圆-流化床包衣法制备决明子微丸的研究

李娅¹, 张霞¹, 郑传莉², 侯延辉¹, 张立明^{1*} (1.宁夏医科大学药学院 宁夏回药现代化工程技术研究中心, 银川 750004; 2.宁夏医科大学附属医院药剂科, 银川 750004)

摘要: 目的 考察并优化挤出滚圆-流化床包衣法制备决明子醇提取物微丸的工艺条件。方法 采用 L₉(3⁴)正交设计实验优化制剂工艺条件制备决明子醇提取物微丸, 考察微丸的粉体学性质, 流化制粒包衣机将微丸包衣, 并测定体外溶出度。结果 以 MCC 为主要辅料, 载药量 40%, 挤出频率 30 Hz, 滚圆频率 50 Hz, 滚圆时间 4 min, 经流化床包衣制得的决明子醇提取物微丸, 圆整度、流动性、体外释放度均较理想。结论 应用挤出滚圆-流化床包衣法制备决明子醇提取物微丸, 其工艺简便, 成品质量好。

关键词: 决明子微丸; 挤出滚圆法; 流化床包衣; 溶出度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2011)11-1010-04

Study on the Preparation of *Cassia torae* Pellets by Extrusion-Spheronization and Fluid Bed Coating Technology

LI Ya¹, ZHANG Xia¹, ZHEN Chuanli², HOU Yanhui¹, ZHANG Liming^{1*} (1.College of Pharmacy, Ning Xia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2.Affiliated Hospital Ning Xia Medical University, Yinchuan 750004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the process conditions of *Cassia torae* pellets by extrusion-spheronization and fluid bed coating technology. **METHODS** L₉(3⁴)orthogonal design was used to obtain optimal process conditions of *Cassia torae* pellets by extrusion-spheronization technology. Micromeritics of the pellets was determined. The pellets were coated by fluid bed coating technology. Their dissolution profiles were tested *in vitro*. **RESULTS** The optimal formulation and process condition of *Cassia torae* pellets prepared by extrusion-spheronization were as follows: MCC as the main excipient, 40% drug loading, spheronization velocity being 50 Hz; spheronization time being 4 minutes, extrusion velocity being 30 Hz. The obtained pellets were round, smooth and even. The cumulative drug release *in vitro* was more than 99% within 60 minutes. **CONCLUSION** The process of preparing *Cassia torae* pellets by extrusion-spheronization and fluid bed coating machines was simple and quick with excellent quality and yield of pellets.

KEY WORDS: *Cassia torae* pellets; extrusion-spheronization; fluid bed coating technology; dissolution *in vitro*

决明子是豆科植物决明(*Cassia obtusifolia*L.)或小决明(*C. tora*L.)的成熟干燥种子,为常用中药,具有抑菌、降脂降压和抗氧化、抗突变的功能^[1]。蒽醌类化合物是其主要功效成分。微丸(pellets)是指直径约 1 mm、通常不超过 2.5 mm 的小球形口服剂型,是多单元剂型,与片剂相比,具有在胃肠道中分布面积大,生物利用度较高的特点^[1]。将决明子的醇提取物(主要有效成分为蒽醌类物质)制备成微丸,具有有效成分含量高、服用方便等优点。本研究采用挤出-滚圆法、以微晶纤维素(MCC)为主要辅料制备微丸,应用流化床包衣技术将微丸包衣,并对微丸的制备及溶出度进行了评价。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

WL350 离心式制丸机(温州市制药设备厂);标准筛(浙江五四筛厂);202-2 型电热恒温干燥箱(上海市实验仪器总厂);XJT 流化制粒包衣机(深圳信谊特);RCZ-8A 型智慧药物溶出仪(天津市鑫洲科技有限公司);UV - 2550 紫外-可见分光光度计(日本岛津)。

1.2 试剂

决明子醇提取物浸膏粉末(自制, 大黄素含量 0.15%);微晶纤维素(安徽山河药用辅料有限公司);微粉硅胶(青岛诚凯化工有限公司);欧巴代

基金项目: 宁夏回族自治区科技攻关项目(宁科计字[2009]232-15)

作者简介: 李娅, 女, 在读研究生 Tel: 15296900112 E-mail: liya201206@163.com *通信作者: 张立明, 男, 硕士, 副教授
Tel: (0951)6980188 E-mail: nyzlm@163.com

薄膜包衣预混剂(上海卡乐康包衣技术有限公司); 大黄素(天津一方科技有限公司, 含量 98%); 蒸馏水; 醋酸镁结晶、硫酸、甲醇、乙醇均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 微丸处方工艺研究

2.1.1 稀释剂的选择 以 MCC 作为主要辅料制备决明子醇提物微丸。决明子醇提物浸膏粉末有较大的黏性, 为降低物料的黏性和润湿度, 加入微粉硅胶进行调节。根据预试验的结果, MCC 与微粉硅胶的比例是 1.5 : 1。

2.1.2 载药量的考察 分别考察 30%, 40%, 50% 三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 50% 时圆整度低, 多为棒状; 载药量 30% 和 40% 时, 微丸外观圆整, 硬度良好, 最终选择决明子醇提物微丸的载药量为 40%。结果见表 1。

表 1 决明子微丸载药量的考察

Tab 1 Influence of different drug-loadings to preparation of *Cassia torae* pellets

载药量/%	微丸状态	收率/%	圆整度/度
30	粒度均匀, 圆整度好的球形颗粒	88.4	15.0
40	粒度均匀, 圆整度好的球形颗粒	81.5	15.8
50	多呈棒状	70.3	16.3

2.1.3 润湿黏合剂种类及用量的选择 决明子醇提物黏性较大, 以不同载药量制备微丸时, 制成的软材本着“捏之成团, 松之不散”的标准, 以不同浓度的乙醇和水作为润湿黏合剂制软材并进行比较, 最终选择以 50%乙醇为润湿黏合剂进行微丸制备。

2.2 微丸工艺因素研究

2.2.1 考察指标 收率采用中国药典 2010 年版二部的筛析法, 即收集通过 18~24 目筛孔的小丸, 除以物料总的投入量, 得小丸在目标粒径下的收率。

圆整度采用测定微丸的平面临界角, 即将一定量微丸置一平板上, 将平板一侧抬起, 测量在微丸开始滚动前倾斜平面与水平面的夹角(φ), 该角越小, 微丸的圆整度越好。

2.2.2 工艺条件的优化^[2] 经多次预实验后获知, 影响挤出滚圆制丸工艺的 3 个主要因素为: ①挤出频率; ②滚圆频率; ③滚圆时间。本研究选用三因素三水平按 $L_9(3^4)$ 设计正交试验作工艺条件的优化筛选, 因素水平见表 2。按“2.1”项下筛选的最佳处方为前提制备微丸。在其他条件基本

一致的情况下, 挤出转速、滚圆转速、滚圆时间对成丸影响的主次顺序为滚圆频率 > 滚圆时间 > 挤出频率。从正交结果分析, 最优化条件为 $A_3B_1C_2$, 即挤出频率为 30Hz, 滚圆频率 50Hz, 滚圆时间为 4 min, 结果见表 3。

表 2 正交实验因素水平表

Tab 2 Factors and levels for orthogonal test

水平因素	挤出频率 A/ Hz	滚圆频率 B/ Hz	滚圆时间 C/min
1	20	50	2
2	25	60	4
3	30	70	6

表 3 正交实验结果分析表

Tab 3 Orthogonal design and experiments results

实验号	A	B	C	2 Φ (圆整度)/°	f(收率)/%	f-2 Φ 加权综合评分
1	1	1	1	37.84	86.3	48.46
2	1	2	2	37.32	80.9	43.58
3	1	3	3	30.04	65.8	35.76
4	2	1	2	30.60	83.2	52.60
5	2	2	3	36.84	77.6	40.76
6	2	3	1	40.56	72.7	32.14
7	3	1	3	34.84	83.9	49.06
8	3	2	1	40.56	80.4	39.84
9	3	3	2	39.54	79.5	39.96
均值 k1	42.60	50.04	40.15			
均值 k2	41.83	41.39	45.38			
均值 k3	42.95	35.95	41.86			
极差 R	1.12	14.09	5.23			

2.3 微丸的制备

通过以上对方剂及工艺的考察, 得到了决明子醇提物微丸的最佳工艺为按 4 : 6 的比例称取决明子醇提物冻干粉和辅料(微晶纤维素和微粉硅胶, 比例是 1.5 : 1), 过 60 目筛混匀, 加入大约与物料量相等的 50%乙醇作为润湿黏合剂, 不断捏合, 制成软材; 经挤出机筛板(孔径为 0.9 mm)在 30 Hz 挤出速度下挤成直径相同、光滑致密的细条状物; 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, 60 °C 干燥 10 h, 筛分, 取 18~24 目微丸, 即得。

2.4 微丸的粉体学性质考察^[3]

2.4.1 圆整度 以平面临界角考察微丸的圆整度, 角度越小, 微丸的圆整度就越好。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 。结果见表 4。

2.4.2 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 4。

2.4.3 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, 按公式 $Fr=(10-W)/10 \times 100\%$ 计算脆碎度 Fr。结果见表 4。

表 4 决明子醇提物丸芯粉体学性质

批号	圆整度/度	堆密度/ $g \cdot L^{-1}$	脆碎度/%	收率/%
10070905	15.377	0.775	0.321	81.377
10070906	14.935	0.754	0.345	81.098
10070907	15.231	0.749	0.310	80.745
平均值	15.182	0.759	0.325	81.073
RSD	0.015	0.018	0.055	0.004

结果表明, 微丸的圆整度比较好, 硬度适宜, 并且粒度分布较窄, 收率在 80% 以上, 可进一步进行包衣。

2.5 微丸包衣

选取欧巴代薄膜包衣预混剂为包衣材料, 以蒸馏水作为分散体。包衣液的配制: 在搅拌的蒸馏水中缓慢加入包衣预混剂, 加完后再搅拌约 45 min, 包衣液浓度 16%。取通过 18~24 目药筛的微丸置于 XJT 流化制粒包衣机内进行包衣。包衣参数: 鼓风流量 $127 L \cdot min^{-1}$, 雾化气压力 0.18 mPa, 包衣液流量 $0.9 mL \cdot min^{-1}$, 流化温度 $30 \text{ } ^\circ C$ 。考虑经济原则, 采用包衣增重 5%。

2.6 包衣微丸的体外溶出度实验

以自身对照法测定包衣决明子微丸中有效成分总蒽醌的溶出度。

2.6.1 标准曲线的绘制^[4] 精密称取大黄素 ($105 \text{ } ^\circ C$ 干燥至恒重) 8.24 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解, 定容至刻度。吸取上述溶液 1 mL 置 10 mL 量瓶中, 用 0.5% 醋酸镁-甲醇溶液定至刻度, 作为对照溶液。分别制成浓度为 0.016 48, 0.010 99, 0.007 32, 0.004 88, 0.003 26 $g \cdot L^{-1}$ 的系列溶液, 分别于 510 nm 下测定吸光度, 以浓度为横坐标, 吸光度为纵坐标, 进行线性回归, 绘制标准曲线为: $Y=44.199X+0.006 3$, $r=0.999 8 (n=3)$ 。结果表明, 大黄素标准品溶液在 0.016 48~0.003 26 $g \cdot L^{-1}$ 浓度范围内, 线性关系良好。

2.6.2 溶出度实验 取决明子醇提物包衣微丸 1 g, 参照中国药典 2010 年版二部附录 XC 第一法^[5], 以脱气的蒸馏水 900 mL 为溶出介质, 温度为 $(37 \pm 0.5) \text{ } ^\circ C$, 转速 $100 r \cdot min^{-1}$, 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, 60, 90, 120 min, 取样 10 mL, 同时补充同温等量的溶出介质, 经 $0.8 \text{ } \mu m$ 微孔滤膜滤过,

取续滤液, 吸取续滤液 5 mL, 水浴上蒸干, 加 $25 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 的硫酸 20 mL 水解 2 h, 稍冷, 加氯仿 20 mL 继续水解 2 h。放至室温后, 转移至分液漏斗内, 用氯仿洗涤烧瓶, 并入分液漏斗中, 取氯仿层置 100 mL 量瓶中, 酸水层继续用氯仿萃取 3 次(氯仿用量分别为 20, 15, 15 mL), 并入上述 100 mL 量瓶中, 置水浴上挥发干氯仿层, 残渣用 0.5% 醋酸镁-甲醇溶液溶解, 定容至 10 mL 量瓶中, 摇匀, 放置 20 min。以 0.5% 醋酸镁-甲醇溶液为空白, 测定其在 510 nm 处的吸光度值, 代入标准曲线求算溶出率。3 批微丸 45 min 溶出度达 80% 以上, 60 min 溶出度达 95% 以上, 并且 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, 结果见图 1。

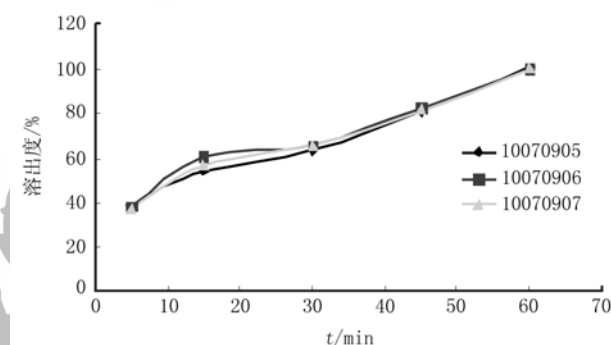


图 1 3 批决明子醇提物包衣微丸溶出度 ($n=3$)

Fig 1 Dissolution curves of active components in pellets ($n=3$)

3 讨论

挤出滚圆技术中最重要的辅料就是微晶纤维素(MCC), 它是一种成球促进剂。乳糖等其他辅料也具有辅助成丸的作用, 但与其他辅料相比, 由 MCC 制得的微丸硬度大、堆密度大、表面光滑、圆整度好。

在挤出滚圆法制备微丸时, 常用的润湿黏合剂为水或不同浓度的乙醇。一般说来, 药物是水溶性并且黏度不太大时, 首选水为润湿黏合剂。若药物有一定黏性, 为了降低黏性, 应使用不同浓度的乙醇为润湿黏合剂。由于润湿黏合剂的加入量也受实验室的温度、湿度的影响, 故实际加入量还要根据软材的性状、挤出物的性状和经验判断。根据文献记载及预试验结果表明: 当润湿黏合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]。

流化床包衣质量更稳定, 衣膜更均匀, 释放更均匀^[6]。使用欧巴代薄膜包衣预混剂进行包衣可

改善药物稳定性和吸湿性,能更好的减少药物刺激性和掩盖其不良味道^[7]。

将决明子提取物用挤出滚圆法制成微丸,圆整度好,大小均匀,具有流动性好,分剂量准确的优点,并且制备工艺简单可靠,易于推广应用,具有较高的实用价值。

REFERENCES

- [1] SUN J, CHEN Z P, YU Y J. Progress of pellets and application in Chinese Medicine preparation[J]. J Jiangxi Coll Tradit Chin Med(江西中医学院学报), 2009, 21(4): 92-95.
- [2] CHEN H, JIA X B, PAN G L, et al. Study on preparation of formula Qi-Qi pellets by extrusion-spheronization and its properties [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2005, 40(21): 1640-1642.
- [3] XIE Y, HU Y, MA Y M, et al. Formulation and Process Optimization of Coptis Effect Components Pellets Prepared by Extrusion-spheronization [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2010, 16(16): 8-12.
- [4] WANG Q, JIANG L, HUANG Y W, et al. Ultrasonic assisted extraction of active components from cassia obtusifolia L [J]. Sci Tech Food Ind(食品工业科技), 2005, 26(8): 126-131.
- [5] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 85-86.
- [6] XU C L, XU X H, HUANG H B, et al. Study on the Improvement of Process Technology of Glipizide Sustained-Release Pellets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2009, 26(12): 1011-1015
- [7] WU Z F, QIU L L, ZHEN Q, et al. Profile of Damp-proofing Strategy of Extraction and Preparation of Traditional Chinese Medicine [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2011, 42(1): 66-69.

收稿日期: 2011-03-25