

释药机制的初步探讨：膜控微丸的释药方式主要有 3 种^[11]：①药物通过高分子包衣膜渗透扩散；②药物通过膜上水性通道扩散；③以上两者的结合。膜控微丸的释药往往不止一种方式，本实验在包衣材料中加入了致孔剂，所以药物释放不仅通过包衣材料的连续相溶解扩散，也通过致孔剂溶解形成的微孔进行扩散。目前缓控释制剂药物释放曲线拟合的常用模型有零级释放模型、一级释放模型、Higuchi 方程和 Ritger-Peppas 方程^[12]，将数据按上述模型进行方程拟合，发现其在以上 4 种释放介质中释药动力学均接近于一级释放模型。

缓释包衣微丸的药物释放不仅受包衣聚合物材料性质的影响，而且也会因胃肠道的各种环境因素有所不同^[13]。胃肠道的生理 pH 一般为 1~8，且变化连续，胃肠蠕动也有很大的个体差异，所以本实验选择了不同的转速及不同的 pH 溶出介质来模拟胃肠道的生理状态^[14]。实验结果表明，自制制剂与市售制剂的体外表征在不同介质中相似度都非常高，但体内的生物等效性仍需进一步研究。

REFERENCES

- [1] ZUCKERMAN J M, QAMAR F, BONO B R. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycyclines (tigecycline) [J]. *Med Clin North Am*, 2011, 95(4): 761-791.
- [2] LOHITNAVY M, LOHITNAVY O, WITTAYA-AREEKUL S, et al. Average bioequivalence of clarithromycin immediate released tablet formulations in healthy male volunteers [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, 29(6): 653-659.
- [3] GUAN H Y, HUANG H, OU Y G. Preparation, *in vivo* and *in*

- vitro* study of dipyridamole-loaded sustained-release dripping pills [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2008, 39(1): 32-36.
- [4] XING J X, LIU Y P, LIU X R, et al. Prepare clarithromycin pellets by extrusion-spheronization and optimize the process [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2011, 28(13): 1334-1337.
- [5] HUANG J J, XIE J, HUANG C Y, et al. Study and research application of membrane control pellets [J]. *Pharm Clin Res*(药学与临床研究), 2011, 19(1): 42-46.
- [6] MOORE J W, FLANNER H H. Mathematical comparison of dissolution profiles [J]. *Pharm Tech*, 1996, 20(6): 64-74.
- [7] CHAVANPATIL M D, JAIN P, CHAUDHARI S, et al. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin [J]. *Int J Pharm*, 2006, 316(1/2): 86-92.
- [8] PAN X, LIU Y, XIAO Y J, et al. Preparation and quality evaluation of a novel multi-unit dosage form by compaction of enteric pellets [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2010, 19(4): 313-318.
- [9] PAN X, CHEN M, HAN K, et al. Novel compaction techniques with pellet-containing granules [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(3): 436-442.
- [10] HAN K, JIANG S P, CHEN B, et al. Preparation of doxycycline hyclate modified-release pellets [J]. *Chin J Antibiot*(中国抗生素杂志), 2009, 34(4): 241-244.
- [11] BAI X F, ZHONG D F, GAO X D. *Biopharmaceutical Analysis*(体内药物分析) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002, 143.
- [12] JIANG X H. *Introduction to Drug Evaluation Methods*(药物评价方法简介) [M]. Chengdu: Sichuan University Press, 2005, 57-60.
- [13] XU L S, LUO Y F, JIA F, et al. Preparation and *in vitro-in vivo* evaluation of none gastric resident dipyridamole(DIP) sustained-release pellets with enhanced bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2012, 422(1/2): 9-16.
- [14] LIU Y, SUN Y, SUN J, et al. Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of sustained-release venlafaxine hydrochloride pellets [J]. *Int J Pharm*, 2012, 426(1/2): 21-28.

收稿日期：2012-03-05

盐酸青藤碱滴丸的制备工艺及质量研究

李盈蕾, 金鑫(淮海工学院化学工程学院, 江苏 连云港 222005)

摘要：目的 优选盐酸青藤碱滴丸的最佳制备工艺并控制其质量。方法 以滴丸的溶散时限、硬度、成型情况作为综合评定指标，对药液温度、基质配比(PEG4000：PEG6000)、药物与基质的比例、及滴制过程中滴速进行正交实验设计，优选滴丸最佳制备工艺。采用高效液相色谱法测定盐酸青藤碱滴丸中盐酸青藤碱的含量。结果 最佳制备工艺为药液温度为 75 ℃，PEG4000：PEG6000 为 1：4，药物基质比为 1：3，滴速为 60 滴·min⁻¹，冷凝液为二甲硅油。盐酸青藤碱在 0.2~1.0 μg·mL⁻¹ 内呈良好的线性关系，*r*=0.999 5，平均回收率为 99.3%，RSD 为 1.2%。结论 本试验制得的滴丸溶散时限、外观及九重均符合质量要求，制备方法简便可行。含量测定方法操作简便、专属性强、重复性好、结果准确可靠，可用于盐酸青藤碱滴丸的质量控制。

关键词：盐酸青藤碱滴丸；制备工艺；质量控制

中图分类号：R283.6

文献标志码：A

文章编号：1007-7693(2013)01-0147-04

基金项目：淮海工学院大学生实验室创新项目(2011)；江苏省海洋生物技术重点实验室开放课题(2008HS012)

作者简介：李盈蕾，女，硕士，讲师 Tel: (0518)85895252 E-mail: li-yinglei@hotmail.com

Study on Preparation Technology and Quality Control of Sinomenine Hydrochloride Dripping Pills

LI Yinglei, JIN Xin(Department of Chemical Engineering Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize preparation technology and to establish a method for quality control of sinomenine hydrochloride dripping pills. **METHODS** Orthogonal test was applied to optimize the preparation with the choice of the drug temperature, the proportion of two substrates (PEG4000 : PEG6000), the proportion of substrate to drug, and dropping speed. Sinomenine hydrochloride in dripping pills was determined by HPLC. **RESULTS** The optimum preparation was as follows, drug solution temperature 75 °C, the ratio of PEG4000 to PEG6000 (1 : 4) and drug to substrate (1 : 3). Dimethicone was refrigerant with 60 dropping per minute. For sinomenine hydrochloride, the linear range was 0.2–1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($r=0.9995$), and the average recovery was 99.3%, RSD was 1.2%. **CONCLUSION** The pills can be produced through this process with the simple and reliable method. The determination method is simple, specific, reproducible and accurate, which can be applied to the quality control for the sinomenine hydrochloride dripping pills.

KEY WORDS: Sinomenine hydrochloride dripping pills; preparation technology; quality control

类风湿关节炎是一种常见的慢性炎性关节疾病。据初步调查我国的患病率为 0.3%，它可见于任何年龄，以 20~40 岁居多。类风湿关节炎的关节受累表现为红、肿、热、痛及功能障碍^[1]。此外，还有类风湿结节、血管炎、心、肺、肝脏及眼部受累等关节外表现^[2]。目前类风湿关节炎的临床治疗药物主要为改善病情抗风湿药(DMARDs)。但这类药物使用至出现临床疗效需数周至数月，时间较长，且都具有不良反应，如肝肾损害、骨髓抑制等^[3]。

青藤碱是从青风藤中提取的单体生物碱，临床多用其盐酸盐，具有抗炎、免疫抑制、镇痛、降血压、抗心律失常等药理作用。临床使用含青藤碱类制剂现已有正清风痛宁片、盐酸青藤碱注射液、毛青藤总碱片等，治疗类风湿性关节炎等各种风湿病以及心律失常取得了较好的疗效^[4-5]。但相关传统剂型存在生物利用度低、胃肠道不良反应严重等缺点，因此青藤碱的新型制剂研究受到了广泛的关注^[6]。

滴丸的制备具有设备简单，易操作，生产周期短，生产过程简单，成本低，节约原材料和辅助材料等许多优点；且其质量稳定，含量准确；溶出快，高效速效；生物利用度高，便于携带、贮存、服用^[7-9]。目前市场上还没有青藤碱滴丸的制剂，故开发青藤碱滴丸具有很好的现实意义。

1 仪器与材料

1.1 材料与试剂

盐酸青藤碱(西安艾沃生物科技有限公司，药用级)；青藤碱对照品(中国药品生物研究所，纯度：99%，批号：0774-200206)。所用化学试剂均为国产分析纯。

1.2 仪器

DWJ-2000S5 滴丸试验机(烟台百药泰中药科技发展有限公司)；ZB-1C 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂)；DPYD-A 型滴丸片剂硬度测定仪(上海铭翔药检仪器有限公司)；LC 2010A HT 高效液相色谱仪(日本岛津)；UV-250 型紫外分光光度计(日本岛津)；JB/T 5374-1991 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]

2 方法与结果

2.1 正交试验优化滴丸工艺

取盐酸青藤碱适量，根据参考相关文献资料^[10]及预实验结果，选用 PEG4000 与 PEG6000 混合作为基质、二甲基硅油作为冷却剂、滴口内外径为 0.25/0.4 mm、冷却柱长度为 85.5 cm、冷却剂温度为 10 °C、滴距为 6 cm。把对滴丸质量影响较显著的药液温度、2 种基质比例、药物基质比例及滴速作为考察因素并根据预实验结果设计了盐酸青藤碱滴丸处方优选正交实验因素水平表，见表 1。以滴丸的硬度、成型情况、溶散时限为考察指标综合评定，滴丸硬度以硬度测定仪测定，溶散时间测定同文献^[8]，按 2010 药典二部崩解时间检查法测定。鉴于对滴丸的质量影响程度不同，综合评定中，滴丸的硬度占总评的 30%，成型情况占 20%，溶散时限占 50%。评分标准见表 2，实验结果见表 3 和表 4。

表 1 因素水平表

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A	B	C	D
1	药液温度/°C 65	PEG4000 : PEG6000 1 : 1	药物 : 基质 1 : 3	滴速/滴·min ⁻¹ 50
2	70	1 : 2	1 : 5	60
3	75	1 : 4	1 : 7	70

表 2 滴丸质量评分标准

Tab 2 Test quality standard of sinomenine hydrochloride dripping pills

指标	1分	2分	3分	4分	5分
成型情况	不规则	扁圆	椭圆形	类椭圆形	圆球形
硬度	30 N 变形	30 N 略有变形	50 N 变形	50 N 略有变形	不变形
溶散时限/min	≥10	9~10	8~9	7~8	≤7

表 3 正交实验安排

Tab 3 Results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

序号	A	B	C	D	成型情况	硬度	溶散时限	综合评定
1	1	1	1	1	4	3	2	2.7
2	1	2	2	2	5	4	3	3.7
3	1	3	3	3	3	3	4	3.5
4	2	1	2	3	3	3	2	2.5
5	2	2	3	1	5	4	3	3.7
6	2	3	1	2	4	4	5	4.5
7	3	1	3	2	4	3	3	3.2
8	3	2	1	3	3	3	4	3.5
9	3	3	2	1	5	3	5	4.4
K_1	3.30	2.80	3.57	3.60				
K_2	3.57	3.63	3.53	3.80				
K_3	3.70	4.13	3.47	3.16				
R	0.40	1.33	0.10	0.63				

表 4 方差分析

Tab 4 Analysis of variance

因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值	显著性
A	0.249	2	15.563	19.000	
B	2.722	2	170.125	19.000	$P<0.05$
C	0.016	2	1.000	19.000	
D	0.629	2	39.313	19.000	$P<0.05$
误差	0.020	2			

正交试验结果表明,两种基质比例、及滴速对滴丸质量均有显著性影响,影响程度依次为 $B>D>A>C$,即基质比 $>$ 滴速 $>$ 药液温度 $>$ 药物基质比。结果显示滴丸质量的最佳条件为两种基质比例为 $A_3B_3C_1D_2$,即药液温度为 $75\text{ }^\circ\text{C}$,PEG4000:PEG6000为 $1:4$,药物基质比为 $1:3$,滴速每分钟60滴。

2.2 工艺验证

以此最佳工艺制备3批盐酸青藤碱滴丸,并进行质量检测,结果见表5。

表 5 滴丸验证实验结果

Tab 5 Test and verify results of sinomenine hydrochloride dripping pills

批号	成型情况	硬度	平均丸重	丸重差异 RSD/%	溶散时限
1	5	4	39.5	5.97	7'19"
2	4	5	40.1	6.32	7'57"
3	5	4	39.2	7.19	6'29"

2.3 青藤碱滴丸含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱为岛津 VP-ODS 色谱柱($4.6\text{ mm}\times 150\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$),柱温为 $40\text{ }^\circ\text{C}$;流动相为乙腈-pH9 缓冲盐($30:60$),其中缓冲盐为 0.05% 磷酸二氢钾- 0.05% 磷酸氢二钾- 0.01% 三乙胺($15:100:2$)的混合溶液;流速为 $0.8\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$;检测波长为 262 nm ;进样量为 $10\text{ }\mu\text{L}$ 。理论板数按盐酸青藤碱峰计 ≥ 3000 。色谱图见图1。

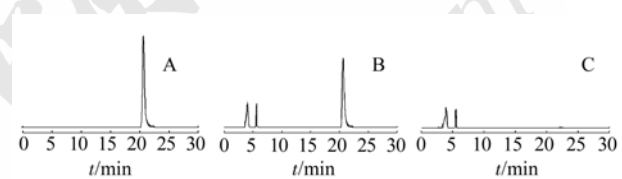


图 1 盐酸青藤碱色谱图

A-对照品; B-供试品; C-阴性对照品

Fig 1 HPLC chromatogram of sinomenine hydrochloride

A-reference; B-sample; C-blank

2.3.2 对照品溶液及标准曲线的制备 精密称取青藤碱对照品 0.1 mg ,置 10 mL 量瓶中,加适量甲醇溶解并稀释至刻度,即得对照品的储备溶液。再精密量取 1 mL 该储备溶液,置 10 mL 量瓶中,制成每 1 mL 含青藤碱 0.001 mg 的对照品溶液。精密吸取对照品溶液一定量按倍数稀释成6种不同浓度的溶液,分别吸取 $10\text{ }\mu\text{L}$,进行HPLC分析。以峰面积与浓度进行线性拟合,得线性方程 $Y=1.166\times 10^9X-11\ 959.667$, $r=0.999\ 5$ 。线性范围: $0.2\sim 1.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.3.3 供试品溶液的制备 取滴丸10粒精密称重,研细,置于三角烧瓶中。取约 30 mg ,精密称定,用甲醇 10 mL 超声提取3次,每次 10 min 。合并3次提取液,过 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜,置于 100 mL 量瓶中,用甲醇补至刻度处,即得。

2.3.4 阴性对照液的制备 取空白基质滴丸适量,按“2.3.3”项下方法制备,即得。

2.3.5 仪器精密度试验 精密吸取对照品溶液 10 μL ,连续进样 6 次,结果盐酸青藤碱峰面积的 RSD 值为 2.48%,表明该仪器精密度良好。

2.3.6 稳定性试验 取同一份供试品溶液,分别于 0, 2, 4, 6, 8 h 进样,结果盐酸青藤碱峰面积的 RSD 值为 1.92%。表明供试品溶液在 8 h 内稳定性良好。

2.3.7 重复性试验 取同一批次滴丸,按“2.3.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,分别测定,结果青藤碱质量分数的 RSD 为 2.10%。表明此方法重复性良好。

2.3.8 加样回收率试验 分别精密称取已知含量的盐酸青藤碱滴丸供试品溶液 9 份,分别精密加入一定量的对照品,按“2.3.3”项下方法处理并测定含量,结果见表 6。

表 6 加样回收率试验结果

Tab 6 Results of recovery tests

已知量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
8.336	6.668	14.861	97.9		
8.341	6.668	14.879	98.1		
8.332	6.668	14.886	98.3		
8.329	8.335	16.669	100.1		
8.345	8.335	16.675	99.9	99.3	1.2
8.339	8.335	16.781	101.3		
8.332	10.002	18.301	99.7		
8.337	10.002	18.335	100.2		
8.328	10.002	18.197	98.7		

2.3.9 滴丸含量测定 分别按照最佳工艺制备滴丸 3 批,并按“2.3.3”项下方法制备供试液,精密吸取供试液 1 mL,加甲醇适量,过 0.45 μm 滤膜,置 100 mL 量瓶中,用甲醇补至刻度处,即得样品溶液。吸取样品溶液 10 μL ,进行 HPLC 分析。测定滴丸中盐酸青藤碱含量,结果见表 7。

表 7 样品含量测定结果($n=2$)

Tab 7 Results of the sample determination($n=2$)

批号	含量/ $\text{mg}\cdot\text{粒}^{-1}$	RSD/%
100906	9.86	0.92
100909	9.91	1.78
100912	9.83	1.89

3 讨论

本实验优选了盐酸青藤碱滴丸的滴制工艺参数,最佳工艺为药液温度为 75 $^{\circ}\text{C}$, PEG4000 : PEG6000 为 1 : 4,药物基质比为 1 : 3,滴速 60 $\text{滴}\cdot\text{min}^{-1}$ 。二甲基硅油作为冷却剂、滴口内外径为 0.25/0.4 mm、冷却柱长度为 85.5 cm、冷却剂温度为 10 $^{\circ}\text{C}$ 、滴距为 6 cm。以此工艺制备 3 批滴丸,经检测滴丸质量稳定,说明该工艺可控可行。

盐酸青藤碱滴丸主要成分单一,即为盐酸青藤碱,本实验选用的 HPLC 条件可以用于滴丸的含量测定。

REFERENCES

- [1] MARTINEZA A, OROZCOB G, VARADE J, et al. Macrophage migration inhibitory factor gene: Influence on rheumatoid arthritis susceptibility [J]. Hum Immunol, 2007, 68(9): 744-747.
- [2] KINNE R W, BRAIER R, STUHLMULLER B, et al. Macrophages in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res, 2000, 2(3): 189-202
- [3] LIU S Y. Antirheumatic drug-induced hepatotoxicity [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol(胃肠病学和肝病学杂志), 2008, 17(8): 622-626.
- [4] HUANG G D, LI J B, HUANG Y H, et al. The clinical study on sinomenine for 100 patients with rheumatoid arthritis [J]. J Emerg Syndromes Tradit Chin Med(中国中医急症), 2007, 16(4): 416-421.
- [5] ZHU S L, CHEN D Z, LI Y, et al. Progress in the study of sinomenine [J]. J Jishou Univ(Nat Sci Ed)(吉首大学学报 自然科学版), 2011, 32(5): 95-100.
- [6] CHU J B, WANG H, LI L A. Studies on preparation and transdermal absorption through rat skin of sinomenine gel [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2009, 26(8): 651-653.
- [7] ZHU S F, REN J H, TANG W, et al. Preparation process of Gentongping dropping pills [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2011, 42(10): 2020-2022.
- [8] ZHANG X R, CUI B, HAO C Y, et al. Optimal process for preparation of Yandeng dripping pills by uniform-design method [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2011, 42(2): 112-114.
- [9] HUANG Z, LI Z Y, ZHONG X M, et al. Study on preparation technology and quality standard of Xuanshen dropping pills [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(8): 724-729.
- [10] YAN H, JIN Y H, YANG F, et al. Study on preparation technology of Liuweidihuang dropping core pills [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2009, 15(12): 35-39.

收稿日期: 2012-05-02