

离子型高分子材料在草乌甲素掩味释药工艺研究中的应用*

侯代松, 余振南, 郭冬梅, 丁江生[△]

(云南省药物研究所/云南白药集团创新研发中心/云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室, 云南 昆明 650111)

摘要: **目的** 降低草乌甲素的麻感并调控草乌甲素在人体内的释放。**方法** 采用离子型高分子材料对草乌甲素进行包埋并运用正交实验进行工艺优化。**结果** 最优组合为: 0.43% (w/w) 草乌甲素、99.9% 乙醇、20min 搅拌时间、12% (w/w) 聚丙烯酸树脂 II。当溶出时间达到 2h 时, 草乌甲素复合物中的草乌甲素在 pH1.2 人工胃液和 pH7.0 人工唾液作为溶媒介质时的释放度在 2% 以下, 在 pH6.8 人工肠液中的释放度为 43%。**结论** 利用离子型聚合物包合草乌甲素是一种有效降低其麻感的方式, 并为草乌甲素在片剂和口腔速溶膜中的应用提供了很好的参考。

关键词: 离子型高分子材料; 草乌甲素; 正交实验; 累积释放度

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)04-0087-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.04.021

提高患者的服药顺应性是一些药物在处方设计时遇到的重要挑战之一。尤其对于中药而言, 改善口服药物的苦感、麻感、涩感等不良味道在可接受的程度范围内, 显得尤为重要^[1-2]。

口服制剂中常用的掩味方法有包衣、制成前药、添加矫味剂、环糊精包合、微囊化、离子交换树脂吸附等。掩味机制大体可以分为 4 类: 第 1 类通过降低味蕾对苦感、麻感等异味的敏感性来掩盖药物的味道; 第 2 类是降低味蕾和药物的接触时间来掩盖药物的味道; 第 3 类是可逆性暂时麻痹味蕾以达到掩盖药物味道的目的; 第 4 类是对药物进行结构修饰或者制成无味前药以达到掩盖药物味道的目的^[3-7]。

草乌甲素是一种具有抗炎、镇痛及免疫调节作用的现代植物药, 同时因其良好的安全性使其广泛应用于风湿免疫疾病、慢性疼痛以及各种原因导致的慢性疼痛, 然而草乌甲素强烈的麻感限制了其广泛应用^[8-16]。

聚丙烯酸树脂 II 作为一种薄膜包衣材料被广泛应用于医药领域^[17-18], 然而聚丙烯酸树脂 II 在草乌甲素包合、掩味和缓释中的应用国内还未见报道。本

研究针对这种情况, 根据草乌甲素的性质运用离子型高分子材料对草乌甲素进行掩味处理, 采用正交试验方法对其进行优化, 再将掩味后的样品进行不同实验条件下药物释放度的考察以此来评价掩味效果的优劣, 本研究为草乌甲素在口服固体制剂中的应用提供了新的思路。

1 仪器

高效液相色谱仪 (Agilent1260, Agilent 公司); 电子天平 (Sartorius, CPA225D, Max220 g, d=0.01mg, d=0.1mg); 电子天平 (Sartorius, BSA224S-CW, Max220 g, d=0.1mg); 电子天平 (METTLER TOLEDO, PL6001-S, Max6100 g, d=0.1g); 溶出自动取样仪 (Agilent708-DS, Agilent 公司); IKA 套装搅拌器 (艾卡广州仪器设备有限公司); IKA 控温磁力搅拌器 (RET Basic, 艾卡广州仪器设备有限公司)。

2 主要原材料

草乌甲素 (含量质量分数为 97%, 昆明制药集团有限公司)、聚丙烯酸树脂 II (安徽山河药用辅料股份有限公司, 药用级)、盐酸 (国药集团化学试剂有限公司, 化学纯)。

* 基金项目: 云南省科技领军人才 (2014HA001)

收稿日期: 2017-07-18

作者简介: 侯代松 (1985-), 男, 山东泰安人, 博士, 工程师, 主要从事制药工程研究。

[△]通信作者: 丁江生, E-mail: jsding@163.com

3 实验方法

3.1 质量评定方法

根据前期预实验结果可知乙醇浓度会影响草乌甲素复合物的杂质峰,因此选取杂质峰、包封率共同作为质量评定指标,具体标准见表 1。

表 1 草乌甲素复合物质量评定方法

评价指标	90~100 分	70~90 分	40~70 分	0~40 分
杂质峰	没有杂质峰或者可以忽略不计	杂质峰较少且峰面积较小	杂质峰较多且峰面积较小	杂质峰较多且峰面积较大
包封率	>90%	70%~90%	40%~70%	0%~40%

3.2 正交实验和包封率测定

根据预实验结果选取聚丙烯酸树脂 II 添加量、草乌甲素添加量、乙醇浓度、搅拌时间作为考察因素,并在 3 个水平上考察不同影响因素对草乌甲素包含效果的优劣。

制备工艺:取 80mL 乙醇加入到烧杯中,将烧杯放置在磁力搅拌器上,启动搅拌器,控制速度 120rpm,按照正交实验表中添加量依次加入草乌甲素、聚丙烯酸树脂 II,然后按照正交实验表中设定的搅拌时间继续搅拌,最后将溶液放入真空干燥箱中直至重量恒定。待重量恒定后取出碾磨,过 100 目筛后放入干燥皿中备用。

包封率测定:精密称取新鲜制备的草乌甲素包含样品 1g 于 80mL 烧杯中,加入 20mL 稀盐酸溶液,将烧杯放置在磁力搅拌器上搅拌 30min 后离心取上清液备用,作为游离药物的测定液;精密称取新鲜制备的草乌甲素包含样品 1g 于 80mL 烧杯中,加入 20mL pH6.8 缓冲溶液,将烧杯放置在磁力搅拌器上搅拌,待其完全溶解后停止搅拌,溶液备用,作为药物总量的测定液。分别精密量取 20 μ L 上述两种溶液注入高效液相色谱仪,测定各自药物含量。包封率计算公式如下:

$$\text{包封率} = \frac{W_{\text{总}} - W_{\text{游离}}}{W_{\text{总}}} \times 100\%$$

3.3 草乌甲素复合物检测方法

精密称取新鲜制备的草乌甲素包含样品 1g 于 80mL 烧杯中,加入 20mL pH6.8 缓冲溶液,将烧杯放置在磁力搅拌器上搅拌,待其完全溶解后停止搅拌,溶液备用。精密量取 20 μ L 上述溶液注入高效液相色谱仪,根据如下高效液相色谱条件测定药物含量。

高效液相色谱条件如下:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以 0.2%三乙胺水溶液(用磷酸调节 pH 值至 3.1 ± 0.1)—乙腈(60:40, v/v)为流动相;检测波长为 260nm;流速 0.8mL/min;柱温 20 $^{\circ}$ C;进样量 20 μ L。理论板数按草乌甲素峰面积计算不低于 3000。

3.4 药物释放度测定

为了模拟药物在人体内的释放,因此本研究分别考察了在 pH1.2 人工胃液、pH6.8 人工肠液和 pH7.0 人工唾液作为溶媒介质时草乌甲素包含样品的释放度。

人工肠液和人工胃液的配制:取浓盐酸 16.4mL 加约 800mL 蒸馏水及胃蛋白酶 10g 搅匀后加水定容至 1000mL 即得人工胃液。取磷酸二氢钾 6.8g 加水约 500mL 用 0.4%的氢氧化钠溶液调节 pH 至 6.8,另取胰酶 10g 加水适量溶解将两液混合后加水定容至 1000mL 即得人工肠液。

人工唾液的配制:氯化钠、磷酸二氢钠各 0.5g,氯化钾、氯化钙、尿素各 1g,羧甲基纤维素钠 3g,木糖醇 5g,氟化钠 2.2mg,加蒸馏水至 1L,用氢氧化钠调节 pH 为 7.0 左右。

3.4.1 草乌甲素复合物在人工胃液中的溶出测定方法

采用小杯法(浆法)将 1g 草乌甲素复合物置于盛有 100mL 人工胃液(pH1.2)的溶出杯中于 $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴搅拌,搅拌速度 100rpm 分别于 20、40、60、80、100、120min 时取样测定。

3.4.2 草乌甲素复合物在人工肠液中的溶出测定方法

采用小杯法(浆法)将 1g 草乌甲素复合物置于盛有 100mL 人工胃液(pH6.8)的溶出杯中于 $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴搅拌,搅拌速度 100rpm 分别于 20、40、60、80、100、120min 时取样测定。

3.4.3 草乌甲素复合物在人工唾液中的溶出测定方法

采用小杯法(浆法)将 1g 草乌甲素复合物置于盛有 100mL 人工唾液(pH7.0)的溶出杯中于 $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴搅拌,搅拌速度 100rpm 分别于 20、40、60、80、100、120min 时取样测定。

4 实验结果

根据表 2 实验结果可以看出,乙醇浓度和聚丙烯酸树脂 II 对草乌甲素复合物的影响较大,可能和乙醇浓度对杂质的影响以及聚丙烯酸树脂 II 对草乌甲素复合物的释放度的影响有关;草乌甲素复合物的优组合为优组合 0.43%(w/w)草乌甲素、99.9%乙醇、20min 搅拌时间、12%(w/w)聚丙烯酸树脂 II。

表2 正交实验结果分析

试验号	因素				得分
	草乌甲素/ (w/w)	乙醇 浓度	搅拌时 间/min	聚丙烯酸树 脂Ⅱ/(w/w)	
1	0.43%	90%	20	6%	40
2	0.43%	95%	30	12%	70
3	0.43%	99.9%	40	18%	97
4	0.53%	90%	30	18%	30
5	0.53%	95%	40	6%	50
6	0.53%	99.9%	20	12%	93
7	0.63%	90%	40	12%	50
8	0.63%	95%	20	8%	75
9	0.63%	99.9%	30	6%	80
K_1	69.00	40.00	69.33	56.67	
K_2	57.67	65.00	60.00	71.00	
K_3	68.33	90.00	65.67	67.33	
极差 R	11.33	50.00	9.33	14.33	

5 样品制备

根据正交实验得到的最优组合及“3.2”项下草乌甲素复合物的制备工艺进行草乌甲素复合物的制备并测定了该复合物在 pH1.2 人工胃液、pH6.8 人工肠液和 pH7.0 人工唾液作为溶媒介质时草乌甲素的释放度,结果如图 1 所示。

根据图 1 可知,由于聚丙烯酸树脂Ⅱ在 pH7.0 人工唾液和 pH1.2 人工胃液中不溶解进而使包裹在内的草乌甲素几乎不被释放,当释放时间达到 2h 时草乌甲素的累积释放百分率低于 2%,这可能与少量未完全包裹或者包裹在复合物表面的草乌甲素有关;当在 pH6.8 人工肠液中释放时由于聚丙烯酸树脂Ⅱ能够在该条件下缓慢溶解因此草乌甲素也得到了缓

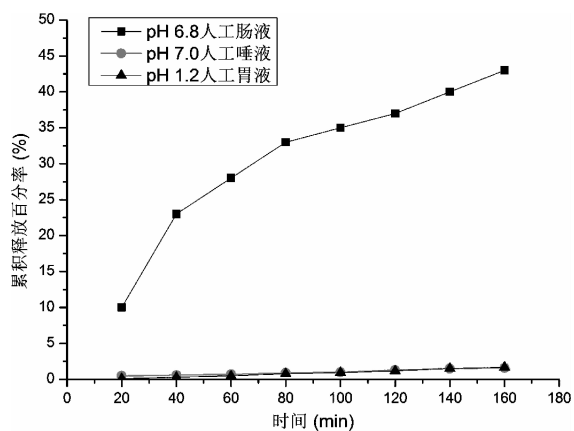


图1 不同溶媒介质条件下草乌甲素的累积释放度

慢释放,当释放时间达到 2h 时,草乌甲素累积释放百分率达到 43%。

6 结论

本研究选取聚丙烯酸树脂Ⅱ添加量、草乌甲素添加量、乙醇浓度、搅拌时间作为考察因素,通过 L₉(3⁴)正交实验优化发现乙醇浓度和聚丙烯酸树脂Ⅱ添加量对草乌甲素复合物的质量有较大影响,通过释放度曲线的考察发现当释放时间达到 2h 时,以 pH1.2 人工胃液和 pH7.0 人工唾液分别作为溶媒介质的实验组的草乌甲素累积释放百分率低于 2%;以 pH6.8 人工肠液作为溶媒介质的实验组的草乌甲素累积释放百分率可以达到 43%。通过三条释放曲线可以看出草乌甲素利用离子型高分子材料包合后,草乌甲素在口腔和胃中几乎不释放,在肠液中会缓慢释放,因此最大程度地避免了和口腔味蕾接触的机会从而使草乌甲素的麻感大大降低。

通过本研究对离子型高分子材料在草乌甲素掩味工艺中的摸索发现,该方法是一种有效降低草乌甲素麻感的方法,为该类药物的掩味工艺提供了一种新的思路。

参考文献:

- [1] 肖璐,易涛,刘颖,等. 银杏叶总黄酮自微乳口腔速溶膜的制备及其性质研究 [J]. 中草药,2011,42(8): 1517-1522.
- [2] 寿虹,陈黎. 药物苦味的掩盖方法研究 [J]. 山东中医杂志,2002,21(5): 302-304.
- [3] 陶涛. 矫味和掩味技术在口服新剂型中的应用 [J]. 上海医药,2011,32(5): 252-255.
- [4] 何燕,聂金媛,黄霁,等. 国内外口服制剂掩味技术的研究进展 [J]. 中国新药杂志,2010,19(8): 671-675.
- [5] 王优杰,冯怡,徐德生. 药物掩味技术的研发进展与应用 [J]. 中国药学杂志,2006,41(19): 1444-1448.
- [6] 王优杰,冯怡,徐德生. 中药复方掩味技术初步研究 [J]. 中国中药杂志,2007,32(13): 1285-1288.
- [7] 廖正根,钟文静,蒋且英,等. 苦味形成机理与中药苦味掩味技术的研究概况 [J]. 时珍国医国药,2008,19(5): 1276-1277.
- [8] 杨杏林,杨大男,杨清锐,等. 草乌甲素的研究进展 [J]. 世界临床药物,2013,34(2): 80-83.
- [9] 张伟,张玲,杨兆祥. HPLC 法测定草乌甲素贴释放度 [J]. 云南中医学院学报,2010,33(3): 21-24.
- [10] 龙丽,赵金霞,贾汝琳,等. 草乌甲素对大鼠佐剂性关

- 节炎的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(1): 16-18.
- [11] 张琴, 杨秋实, 盛剑勇, 等. 草乌甲素对大鼠胃肠黏膜的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(3): 193-198.
- [12] 陆伟根, 陈亭亭, 任德权. 草乌甲素多囊脂质体包封率的测定[J]. 中成药, 2007, 29(6): 825-827.
- [13] Li TF, Fan H, Wang YX. Aconitum-Derived Bulleyaconitine A Exhibits Antihypersensitivity Through Direct Stimulating Dynorphin A Expression in Spinal Microglia [J]. Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society, 2016, 17(5): 530-548.
- [14] Wang CF, Gerner P, Wang SY, et al. Bulleyaconitine A Isolated from Aconitum Plant Displays Long-acting Local Anesthetic Properties In Vitro and In Vivo [J]. Anesthesiology, 2007, 107(1): 82-90.
- [15] Wang CF, Gerner P, Schmidt B, et al. Use of Bulleyaconitine A as an Adjuvant for Prolonged Cutaneous Analgesia in the Rat [J]. Anesthesia & Analgesia, 2008, 107(4): 1397-1405.
- [16] Weng W, Xu H, Huang J, et al. Determination of bulleyaconitine A in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2005, 816(1-2): 315-320.
- [17] 刘羽, 刘燕, 孙备, 等. 采用国产聚丙烯酸树脂 II 制备奥美拉唑肠溶微丸的研究 [J]. 安徽医药, 2009, 13(7): 738-740.
- [18] 陈阳, 王宝华, 伍丹. 聚丙烯酸树脂类辅料在制剂中的应用[J]. 中国药业, 2007, 16(14): 25-27.

(编辑: 徐建平)

Application of Ionic Polymer on Taste-masking and Sustained Release of Bulleyaconitine A

HOU Daisong, SHE Zhennan, GUO Dongmei, DING Jiangsheng

(Yunnan Institute of Materia Medica/Yunnan Bai Yao Group Innovation and R&D Center/Yunnan Province Company Key Laboratory for TCM and Ethnic Drug of New Drug Creation, Kunming 650111, China)

ABSTRACT: **Objective** To lower numb taste of Bulleyaconitine A and slower the release of Bulleyaconitine A in the body. **Methods** Encapsulation of Bulleyaconitine A was done by ionic polymer and the optimal condition was obtained by orthogonal experimental design. **Results** The optimal condition is 0.43% (w/w) Bulleyaconitine A、99.9% alcohol、stirring 20min、12% (w/w) polyacrylic resin II. After 2 hours, the cumulative release rate of Bulleyaconitine A was lower 2% when pH4.0 buffer and water were used as solvent, respectively. While the cumulative release rate of Bulleyaconitine A reached 43% when pH6.8 buffer was used as solvent. **Conclusion** Polymer encapsulation of Bulleyaconitine A is an effective way to lower numb taste of Bulleyaconitine A and it shows good reference on the application of tablets and oral fast dissolving films.

KEY WORDS: ionic polymer; Bulleyaconitine A; orthogonal experimental design; cumulative release rate