

澳門大學

摘 要

苦參城時控型結腸定位給藥微丸的製備和體外評價

徐樹明

指導老師：鄭穎 博士

中華醫藥研究院

時控型結腸定位給藥系統是根據藥物在小腸的轉運時間相對固定,約 3-4 小時,受食物的影響較少,所以可利用此特點設計階段控制的藥物轉運系統,使藥物口服後在胃、十二指腸、空腸、回腸前端不釋放,運送到回盲部後而發揮局部或全身治療作用的一種新型定位給藥系統。目前遲釋時控給藥微丸的模型藥物絕大多數為分子量大於 500 的化藥,而分子量小於 300 且水溶性好的藥物的時控釋藥較大分子藥物難實現。苦參城是中藥苦參的小分子水溶性活性成分之一,分子量為 248,水溶性好,具有抗炎、抗菌、抗過敏、鎮靜、免疫抑制以及抗癌等多種藥理作用。本文以苦參城為模型藥物,利用雙層膜控崩解原理,採用流化床包衣技術成功製備了時控釋藥微丸,並進行單因素考察和應用星點設計-效應面法優化其處方,最後對最優處方作了體外質量評價。

本論文主要包括以下內容:

- 1、苦參城的 HPLC 測定方法的建立。通過測定吸收波長、排除輔料對苦參城吸收的干擾等實驗,建立了苦參城體外含量的 HPLC 測定方法,並進行了方法學考察。
- 2、流化床包衣工藝的優化。通過優化投料量、進風量、進風溫度、噴霧壓力等流化床包衣參數,確定了製備苦參城包衣微丸所需包衣材料的包衣工藝。利用微丸的粘連率評價包衣工藝,結果的微丸衣膜均勻、緻密,衣膜厚度符合要求。

3、苦參城時控型結腸定位給藥微丸的製備和單因素考察。採用流化床包衣工藝，選用 HPMC 和乙基纖維素水分散體 Surelease 聯用為溶脹控釋層，以 Surelease 為時控層材料，製備雙層包衣微丸。單因素考察顯示：只有單層 Surelease 衣膜時，雖然能夠延遲藥物釋放，但是不能滿足藥物在釋放時滯後快速釋放的要求；而以低黏度的 HPMC 作為單層溶脹層，Surelease 為時控層，不能同時獲得既有 5 小時時滯又有在 16 小時內釋放完全的效果。固定溶脹控釋層處方為 Surelease:HPMC=3:1(重量比)，增重 50%，通過調整外層 Surelease 時控層增重 (10%~30%)，可以得到 3~8 h 釋放時滯的苦參城結腸定位給藥微丸。

4、運用星點設計-回應面法優化包衣微丸處方，通過 Design-expert 實驗設計軟體進行統計分析。以時控層 Surelease 增重、溶脹控釋層 Surelease-HPMC 增重和質量比為影響微丸釋放的三個主要因素，5 h 和 16 h 的藥物累積釋藥量為效應值，進行 3 因素 2 水準星點設計。通過建立二次多項式數學模型，方差分析，描繪出效應面圖和等高線圖。通過等高線重疊，得到符合苦參城包衣微丸釋放度設計目標的優化區域。在優化區內隨機選擇幾個條件進行試驗驗證，實驗值與處方釋放度預測結果相符。接著通過顯微鏡觀察微丸釋放藥物過程、掃描電鏡考察微丸的包衣質量和數學模型擬合釋藥曲線等方法對優化後的處方進行體外評價。結果表明，本研究製備的包衣微丸釋放藥物符合雙層膜崩解原理，經過約 5 h 小時的釋放時滯後，苦參城以零級動力學方式從微丸中釋放；包衣微丸在 3 個月的加速穩定性實驗中，藥物外觀性狀、主藥含量無顯著變化，但釋藥時滯明顯縮短。

關鍵字：苦參城；時控；結腸定位給藥；微丸；星點設計；乙基纖維素水分散體 (Surelease)