

文章编号: (2008)01-0014-05

离心造粒法制备左旋泮托拉唑钠肠溶微丸

张春叶¹, 王东凯¹, 姚建美¹, 崔文奇¹, 张翠霞¹, 王庆河², 程卯生²

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学 制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016)

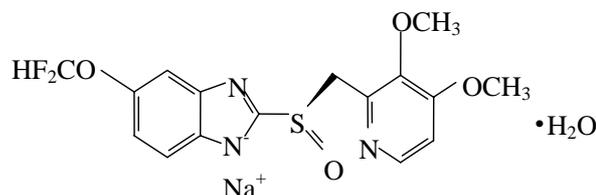
摘要: **目的** 制备左旋泮托拉唑钠肠溶微丸。**方法** 采用离心造粒法及流化床包衣法制备左旋泮托拉唑钠肠溶微丸。**结果** 制备的左旋泮托拉唑钠肠溶微丸在 pH=1.2 的盐酸溶液中 2 h 的释放大于 10%, 在 pH=6.8 的磷酸盐缓冲液中 45 min 的释放大于 75%。**结论** 离心造粒法制备左旋泮托拉唑钠肠溶微丸的工艺可行、质量可靠。

关键词: 药剂学; 左旋泮托拉唑钠; 肠溶微丸; 离心造粒; 流化床

中图分类号: R943.4

文献标志码: A

泮托拉唑(pantoprazole)是新一代质子泵抑制剂, 化学名为(一)-5-二氟甲氧基-2-[(3, 4-二甲氧基-2-吡啶基-甲基)亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠一水合物。其抗溃疡作用优于雷尼替丁, 与奥美拉唑相似, 但与其他药物的相互作用低于奥美拉唑和兰索拉唑。左旋泮托拉唑钠是泮托拉唑钠的左旋单体, 具有比泮托拉唑钠消旋体更强的药理作用。



(一)-pantoprazole sodium

由于泮托拉唑钠在酸性条件下不稳定, 易被胃酸降解, 因此需将其制成肠溶制剂^[1]。普通肠溶胶囊是依靠囊壳的肠溶特性来实现的, 其稳定性受囊壳老化程度的影响, 而肠溶微丸是由多个小丸组成的多元体系, 能使药物的稳定性提高。个别小丸在制备上的失误或缺陷不致于对制剂整体的释药行为产生影响, 肠溶微丸在胃肠道分布面积大, 刺激性小, 有利于维持血药浓度的平稳, 血药浓度的波动较小, 提高了用药的安全性, 患者的顺应性较好。本文作者采用离心造粒法制备左旋泮托拉唑钠微丸, 并用流化床包衣机进行肠溶包衣。

1 仪器与试剂

JBZ-300 型离心造粒机、JHQ-100 型流化沸腾颗粒包衣机为辽宁医联新药研究所生产。RCZ-6B 药物溶出度仪由上海黄海药检仪器厂生产。LC-10AT 高效液相色谱仪为(岛津 SPD-10A 紫外检测器、LC-10A 泵、7725i 进样阀)岛津仪器(苏州)有限公司生产。

收稿日期: 2007-04-16

作者简介: 张春叶(1980-), 女(汉族), 吉林通化人, 硕士研究生, Tel. 024-23986310, E-mail chunye_zhang@163.com; 王东凯(1962-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 副教授, 主要从事药物新剂型研究, Tel. 024-23986310, E-mail wangdksy@126.com。

左旋洋托拉唑钠对照品由沈阳药科大学制药工程学院精制(含量 99.7%，批号：20041207)。左旋洋托拉唑钠原料由沈阳药科大学制药工程学院提供(批号：20041215)。微晶纤维素为上海运宏化工制剂辅料技术有限公司产品。羟丙甲纤维素(HPMC)、欧巴代 03K、雅可宜 93F 均为卡乐康公司产品。

2 实验方法

2.1 空白丸芯的制备

取微晶纤维素 300 g 置于离心造粒机中，搅拌刀的位置调至使物料在造粒机中呈涡旋回流状态，调节喷枪使雾化面积最大。设定主机转速为 $150\sim 200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、鼓风流量为 $400\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 、喷气流量为 $15\sim 20\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 、喷气压力为 $0.5\sim 0.6\text{ MPa}$ 。以水为黏合剂，喷浆由快到慢，成核后供粉，调节供粉速度与喷浆速度平衡，完成空白丸的长大过程，取出，室温晾至近干， $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 干燥 4 h，得到直径为 28~32 目的空白丸芯^[2]。

2.2 载药素丸的制备

将 28~32 目空白丸芯置于离心造粒机中，左旋洋托拉唑钠、微晶纤维素过筛混合均匀，加到造粒机的饲料器中，设定主机转速 $100\sim 150\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、鼓风流量 $400\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 、喷气流量 $15\sim 20\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 、喷气压力 $0.5\sim 0.6\text{ MPa}$ 。以质量分数为 3% 的羟丙甲纤维素水溶液为黏合剂，喷液速度 $3\sim 6\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ，供粉机转速 $10\sim 20\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，使药粉均匀层积于母核上。待供粉完毕，取出，室温晾至近干， $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 干燥 4 h，得到载药素丸^[3]。

2.3 载药微丸包隔离衣

按照卡乐康公司提供的产品说明书配制欧巴代 03K 的乙醇溶液，取载药素丸 40 g 置于流化床包衣机中，预热 2 min，设定鼓风流量 $380\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 、喷浆速度 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、喷气压力 $0.1\sim 0.2\text{ MPa}$ ，温度控制在 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，喷雾包衣。包衣完毕，继续在包衣锅中吹风 5 min，取出，得载药包隔离衣微丸。

2.4 微丸的肠溶包衣

按照卡乐康公司提供的产品说明书配制雅可宜 93F 的水分散体，取包隔离衣的微丸 40 g 置于流化床包衣机中，预热 2 min，设定鼓风流量 $400\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 、喷浆速度 $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、喷气压力 $0.1\sim 0.2\text{ MPa}$ ，温度控制在 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，喷雾包衣。包衣完毕，继续在包衣锅中吹风 10 min，取出，即得肠溶包衣微丸^[4]。

2.5 释放度的测定

2.5.1 测定法

参照释放度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 X D 第二法)测定。采用溶出度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 X C 第一法)的装置，以 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液(900 mL)为释放介质，转速为 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，依法操作，溶出 2 h 时，立即将转篮升出液面，取此时的溶液 10 mL，作为酸性条件下的供试品溶液。弃去上述容器中的酸溶液，随即在操作容器中加入 900 mL 预热至 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的磷酸盐缓冲液($0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液和 $0.2\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的磷酸钠溶液按 3:1 的体积混合均匀，调 $\text{pH}=6.8$)，同时将转篮浸入磷酸盐缓冲液中，继续依法操作，于 45 min 时，取溶液作为磷酸盐缓冲液中的供试品溶液。

2.5.2 溶液配制方法

取上步得到的酸性条件下的供试品溶液, 过滤, 取续滤液 6 mL, 加入 $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的磷酸钠溶液 2.0 mL, 混匀, 得供试品溶液 I。

取上步得到的磷酸盐缓冲液中的供试品溶液, 过滤, 精密量取续滤液 8 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加上述磷酸盐缓冲液稀释至刻度, 摇匀, 得供试品溶液 II。

精密称取左旋泮托拉唑钠对照品适量, 加上述磷酸盐缓冲液使其溶解, 并稀释制成质量浓度为 $16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 作为对照品溶液。

分别量取供试品溶液 I、供试品溶液 II、对照品溶液, 以磷酸盐缓冲液为空白, 按照紫外-可见分光光度法(中国药典 2005 年版二部附录 A), 在 288 nm 波长处测定吸收度, 并计算出每粒微丸的释放量。

3 结果与讨论

3.1 供粉稀释剂的选择

左旋泮托拉唑对酸、水、光的稳定性均较差, 因此对辅料要求较高。分别选用微晶纤维素、乳糖、甘露醇等作为稀释剂进行研究。结果显示, 用甘露醇作稀释剂, 由于甘露醇的针晶形态不利于供粉载药, 制备的微丸脆碎度、粒径分布及产率等均较差; 以乳糖为稀释剂制得的微丸外观好、表面光滑圆整, 但流动性不好, 影响供粉效果; 选用药物-微晶纤维素(质量比 1:1)供粉, 制得的微丸粒度分布窄、圆整度高、含量均匀。

3.2 黏合剂的选择

分别用蒸馏水、质量分数为 3% 的聚维酮(PVP)乙醇溶液(用质量分数 75% 的乙醇配制)、质量分数为 3% 的聚维酮水溶液、质量分数为 3% 的羟丙甲纤维素(HPMC)水溶液为黏合剂进行考察, 结果发现, 用水或质量分数 75% 的乙醇配制的 PVP 溶液作为黏合剂, 由于黏合剂黏性低, 不易于载药, 得到的微丸粒度分布不均匀、圆整度差、脆碎度不合格, 同时, 由于聚维酮具有引湿性, 而左旋泮托拉唑钠对水敏感, 故制备的微丸稳定性差; 用质量分数为 3% 的羟丙甲纤维素水溶液制备的微丸粒度分布、圆整度、脆碎度均合格, 且稳定性良好^[3]。

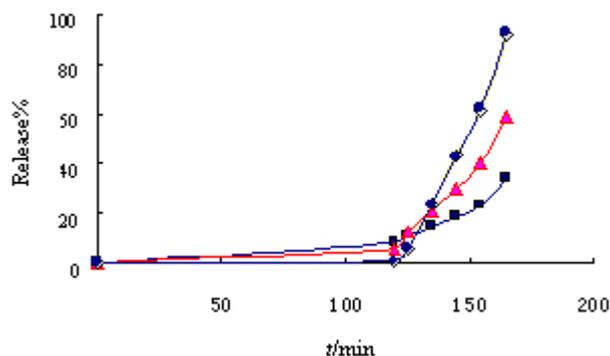
3.3 隔离衣材料的确定

由于左旋泮托拉唑遇酸不稳定, 而肠溶衣材料又都是酸性高分子材料, 故微丸包肠溶衣之前需要先包中性隔离衣。卡乐康公司的欧巴代 03K 是专用的中性隔离衣材料, 配制方法简单、省时, 在流化床包衣工艺中性质稳定。实验结果表明, 当隔离衣增重达素丸质量的 8% 时, 既能达到保护目的, 又不影响药物的释放。采用流化床包衣, 能够减少粘连, 包衣均匀, 但如包衣量过大易产生静电, 影响包衣效果。可采取增加环境湿度或在小丸中加入微粉硅胶等抗黏剂的方法加以解决。

3.4 肠溶衣材料的确定

目前常用的肠溶衣材料大都为聚丙烯酸树脂类化合物, 大多数肠溶衣材料都需加入增塑剂、抗黏剂、抗静电剂等, 且包衣后需老化, 给生产带来不便。卡乐康公司的雅克宜 93F19255 是专用的微丸肠溶衣材料, 属预混粉末, 直接加水配制即可, 包衣均匀, 不易粘连, 包衣后不需老化, 工艺省

时省力。研究表明, 肠溶衣增重达包隔离衣丸质量的 25% 时, 微丸耐酸性和在磷酸盐缓冲液中的释放度均符合要求。考察结果见图 1。由图可知, 当包衣增重不够时, 微丸的耐酸性差, 并且在 pH=6.8 的缓冲液中释放缓慢, 这是由于盐酸溶液的酸根离子与包衣材料结合, 使微丸“胶化”, 阻碍了药物在 pH=6.8 的缓冲液中的释放度。



■ coating level 15%; ▲ coating level 20%; ◇ coating level 25%; ● coating level 30%

Fig.1 Effect of coating level on release behavior

3.5 稳定性考察

将制得的微丸遮光、密闭, 置于(25±2) °C、相对湿度为 60%±10%的条件下, 分别于 0、90、180 d 取样, 按质量标准中规定的方法检查, 测定左旋泮托拉唑钠的含量, 测定结果见表 1。长期实验结果表明, 制得的左旋泮托拉唑钠肠溶微丸质量稳定, 采用离心造粒法制备肠溶微丸, 设备简单、收率高、可工业化生产, 被广泛认为是较为新型和优越的制备微丸技术

Table 1 Results of stability test of the samples(n=3)

Batch	t/d	Appearance	Release/%		(+)-pantoprazole sodium/%	Related substances/%	Content/%
			pH=1.2	pH=6.8			
060401	0	light yellow	0.55	93.61	0.24	0.47	99.65
	90	light yellow	0.93	94.46	0.26	0.49	99.39
	180	light yellow	0.82	93.95	0.28	0.54	99.46
060402	0	light yellow	0.32	94.67	0.25	0.37	100.86
	90	light yellow	0.90	94.84	0.27	0.41	99.99
	180	light yellow	0.95	92.84	0.28	0.49	100.16
060403	0	light yellow	0.45	93.74	0.22	0.45	100.38
	90	light yellow	0.71	95.00	0.31	0.49	99.29
	180	light yellow	0.76	92.44	0.26	0.58	99.85

参考文献:

- [1] 刘淑萍, 王东凯, 王坤, 等. 左旋泮托拉唑钠肠溶片的制备及其稳定性考察[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(1): 41-43.
- [2] 陶秀梅, 唐星, 陈鹏. 离心造粒法制备利巴韦林缓释微丸[J]. 中国药学杂志, 2004, 39(12): 925-926.

- [3] 胡海洋, 宋华先, 陈大为, 等. 奥美拉唑肠溶微丸的制备及其处方优化[J]. 中国药学杂志, 2003, 38(10): 780-781.
- [4] 支冰芳, 郭林群, 孔茵. 挤出-滚圆和流化床法制备硫普罗宁肠溶微丸的研究[J]. 医药导报, 2006, 25(9): 942-944.

Preparation of (-)-pantoprazole sodium enteric-coated pellets by centrifugal granulation technology

ZHANG Chun-ye¹, WANG Dong-kai¹, YAO Jian-mei¹, CUI Wei-qi¹, ZHANG Cui-xia¹, WANG Qing-he², CHENG Mao-sheng²

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Objective** To prepare the (-)-pantoprazole sodium enteric-coated pellets. **Methods** The (-)-pantoprazole sodium enteric-coated pellets were prepared by centrifugal granulation and fluid-bed coating method. **Results** In the first 2 h, the (-)-pantoprazole sodium enteric-coated pellets released less than 10% in pH=1.2 hydrochloric acid solution and then released more than 75% in pH=6.8 phosphoric buffer within 45 min. **Conclusions** The preparation of (-)-pantoprazole sodium enteric-coated pellets is feasible and the quality of the pellets is reliable.

Key words: pharmaceuticals; (-)-pantoprazole sodium; enteric-coated pellets; centrifugal granulation; fluid-bed coating

(本篇责任编辑: 秦 昕)