

文章编号: (2008) 04-0162-09

## 含有尼美舒利固体分散体的速释微丸的制备及性质考察

孙彦辉, 李三鸣, 董 阳, 王寒明, 刘薇娜, 李 刚

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** **目的** 制备含有尼美舒利固体分散体的速释微丸制剂, 并探讨其释药特征。**方法** 采用熔融法将尼美舒利与 PEG6000 混合制备固体分散体, 用差示热扫描 (DSC) 与扫描电子显微镜 (SEM) 对药物固体分散体进行表征, 研究药物在载体中的存在状态; 并以固体分散体为原料, 用挤出-滚圆技术制备速释微丸, 同时考察常用辅料对微丸释药的影响, 通过对微丸的平面临界角、堆密度、及脆碎度等粉体学性质和表观形态评价微丸的质量。**结果** 所制备的微丸平面临界角为  $13.2^\circ$ 、堆密度为  $0.85 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、产率为  $80.6\%$  及脆碎度为  $0.67\%$ , 药物迅速释放效果良好。**结论** 以尼美舒利固体分散体为药物所制备的速释微丸收率高、圆整度好、硬度适宜, 并且能显著改善尼美舒利的体外溶出特征。

**关键词:** 药剂学; 速释微丸; 挤出滚圆; 尼美舒利; 固体分散体

**中图分类号:** R94

**文献标志码:** A

尼美舒利 (nimesulide, NIM), 化学名称为 4-硝基-2-苯氧基-甲磺酰苯胺, 是一种新型的非甾体类解热镇痛药, 且是第一个选择性环氧化酶 2 (COX-2) 抑制剂<sup>[1]</sup>。其抗炎、镇痛、解热作用强于阿司匹林与扑热息痛, 且胃肠道耐受性良好, 是新一代高选择性、强效、安全的解热镇痛药<sup>[2-4]</sup>, 结构式如图 1。

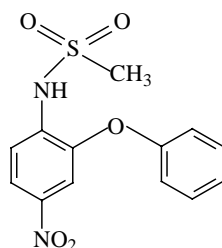


Fig.1 Structure of nimesulide

尼美舒利是水难溶性药物, 其生物利用度低, 作者结合挤出-滚圆造粒技术, 利用尼美舒利固体分散体为原料制备其速释微丸, 以期望改善尼美舒利的溶解性和提高其生物利用度。

微丸 (pellet) 系指一种粒径为  $0.25 \sim 2.5 \text{ mm}$  的微球形或类球形的剂量分散型剂型, 口服后可以广泛均匀地分布在胃肠道<sup>[5]</sup>, 与由一个单元组成的单剂量剂型相比, 具有外形美观、流动性好、释药稳定、生物利用度较高及局部刺激性小等优点<sup>[6]</sup>。目前, 微丸的制备方法主要有旋转-滚动制丸法、挤出-滚圆制丸法、离心-流化床制丸法、喷雾制丸法、离心造粒法及液中制丸法等。其中, 挤出-

**收稿日期:** 2008-04-22

**作者简介:** 孙彦辉(1980-), 男(满族), 辽宁桓仁人, 硕士研究生, E-mail woshisunyanhui@163.com; 李三鸣(1957-), 男(汉族), 辽宁开原人, 教授, 博士, 主要从事药物制剂及新型给药系统机理研究, Tel. 024- 23986258, E-mail li\_sanming@sina.com。

滚圆技术是目前国际上较为广泛的制丸方法之一,该技术生产效率高,劳动强度小,能适合工业化大生产的需要<sup>[7]</sup>,但挤出-滚圆方法所制备的微丸可形成骨架结构,崩解缓慢甚至不崩解,药物释放比较缓慢,特别是对水难溶性药物更是如此<sup>[8]</sup>。

采用不同的处方,微丸按释放速度主要有速释微丸和缓释或控释微丸。其中速释微丸是药物与一般辅料制成的具有较快释药速度的微丸,速释型微丸处方中常加入一定量的崩解剂或表面活性剂,也可采用固体分散体与辅料直接制备微丸,以保证微丸的快速崩解和药物溶出。而固体分散技术(solid dispersion, SD)是将难溶性药物与适宜载体形成固体分散体,由于载体材料的抑晶作用,此时药物以微晶态、无定型态、胶体分散态或分子分散态存在,具有很大的分散度,同时由于载体材料增加了药物的可润湿性,从而在与胃肠液接触后,加快药物的溶出速度,促进药物的吸收<sup>[9]</sup>。

## 1 仪器及试药

UV-260 紫外-可见分光光度计(日本岛津株式会社),UV-9100 紫外-可见分光光度计(北京瑞利光学仪器厂),Zrd6B 型药物溶出仪(天津大学无线电厂),挤出-滚圆造粒机(华东理工大学化工机械研究所),电子天平(沈阳龙腾电子称量仪器有限公司),标准检验筛(浙江省上虞县宏兴仪器厂),差示热扫描仪(DSC-7 Series, Peakin-Elmer Co., Norwalk, 美国),扫描电子显微镜(日本岛津 SHIMADZU SSX-550 SUPERSCAN)。

尼美舒利(天津药物研究院药业公司,纯度质量分数为99.8%),微晶纤维素(MCC,湖州展望制药有限公司),其他试剂(分析纯,市售)。

## 2 方法

### 2.1 检测波长的确定

精确称取干燥的NIM,置于50 mL量瓶中,用pH值为8.0硼砂-磷酸缓冲溶液定容至刻度,超声均匀,置于UV-9100紫外-可见分光光度计,在200~400 nm波长内进行扫描,结果NIM在393 nm 波长处有最大吸收,且在此波长处上述载体对测定无干扰。故确定检测波长为393 nm。

### 2.2 标准曲线的绘制

精确称取105 干燥至质量恒定的尼美舒利9.4 mg,置于100 mL量瓶内,用上述缓冲液定容至刻度,超声均匀,得质量浓度为94 mg·L<sup>-1</sup>作为贮备液。分别精密吸取1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0 mL 贮备液置于10 mL量瓶中,用缓冲液定容至刻度,超声均匀,得系列质量浓度的溶液。在最大吸收波长处,以缓冲溶液作标准对照,测定吸光度(A),回归分析得标准曲线 $A = 5.23 \times 10^{-2} \rho - 5.70 \times 10^{-3}$ ,  $r = 0.9999$  ( $n=7$ ),在1.9~13.2 mg·L<sup>-1</sup>内,质量浓度与吸光度线性关系良好。并取上述高、中、低3个质量浓度溶液,室温放置24 h后进行稳定性试验测定,并进行精密密度、回收率等方法学验证考察。结果表明吸光度(A)无变化,表明溶液在24 h内稳定,并符合方法学实验要求。

### 2.3 尼美舒利固体分散体的制备及考察

#### 2.3.1 固体分散体的制备

采用熔融法制备尼美舒利-聚乙二醇6000固体分散体,按NIM与PEG6000质量比为1:3精确称取

NIM与PEG6000, 先将载体置于80 ℃水浴上, 用洁净玻璃棒均匀搅拌, 待其完全熔融后, 加入已称量好的NIM, 机械搅拌使混均匀。然后, 迅速置于-20 ℃冷冻固化, 固化8 h后将产品置于真空干燥箱中, 干燥约为12 h后, 用小型超微粉碎机进行粉碎, 再过0.2 mm (80目) 筛, 得NIM-PEG6000固体分散体, 置于干燥器皿中待用。

### 2.3.2 固体分散体的溶出度特性

采用转篮法。转速为100 r·min<sup>-1</sup>, 温度为(37±0.5) ℃, 溶出介质: 以pH值为8.0磷酸-硼砂缓冲溶液为溶出介质。取贮存于干燥器皿中的固体分散体, 精确称量NIM含量相当于100 mg的固体分散体, 分别放于洁净干燥的绸布袋内, 并置装有900 mL溶出介质的溶出杯中, 分别以5、10、20、30、40、50、60、70 min定时定位取样5 mL, 同时补加5 mL空白缓冲溶液。经用0.45 μm微孔滤膜快速滤过, 弃去初滤液, 以缓冲溶液为参考对照液, 进行测定, 计算药物浓度及同时间累积释放度, 绘制时间-溶出度曲线。

## 2.4 尼美舒利固体分散体的物相鉴定

### 2.4.1 差示扫描量热法 (DSC)

将尼美舒利原料药和 PEG6000 质量比为 1 : 3 的固体分散体分别进行 DSC 测试。铝坩样品池放入大约 10 mg 的样品, 扫描速度 5 ℃·min<sup>-1</sup>, 扫描范围 20 ~ 200 ℃。

### 2.4.2 扫描电镜条件及方法

SSX-550扫描电镜, 高压10.00 kV, 样品均匀干撒于贴有导电胶带样品座上, 喷金约5 min, 用洁净的镊子取出, 置于电镜测试仪器内, 打开计算机程序进行测试。

## 2.5 挤出-滚圆法制备速释微丸

### 2.5.1 丸芯的制备

尼美舒利固体分散体与辅料过 0.15 mm (100 目) 筛, 混匀, 加适量润湿剂制成软料, 经挤出机筛板 (孔径 0.8 mm) 挤成直径相等的条状, 置于滚圆机内, 根据预实验所确定的制备工艺参数调节滚圆机转速和滚圆时间, 通过摩擦力使条状物完全滚圆。取出微丸于 40 ℃ 烘干。筛分后, 以 0.63 ~ 0.83 mm (18 ~ 24 目) 的微丸进行工艺评价。

### 2.5.2 处方的单因素考察

作者分别对黏合剂用量、载药量及预处方中微晶纤维素 (MCC)、崩解剂 (交联羧甲基淀粉钠) 等辅料分别进行单因素考察, 得出最佳处方。

### 2.5.3 粉体学性质

按“2.5.2”条所得最佳处方, 在优化的工艺条件下制备 3 批样品, 分别对其粉体学性质及溶出度进行测定。

### 2.5.4 电子扫描电镜验证

根据“2.4.2”条方法, 对“2.5.3”条下所制备的微丸进行微观表现特征考察, 并进行拍照。

## 3 结果

### 3.1 固体分散体及原料药的溶出度

尼美舒利固体分散体及原料药的溶出度结果见图2。

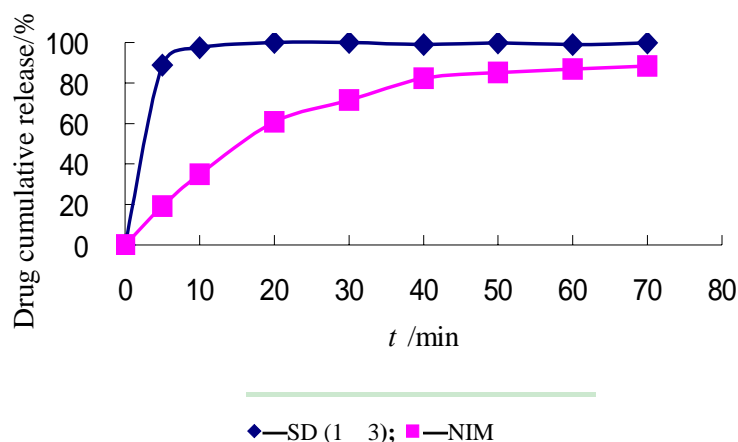


Fig. 2 Dissolution profiles of nimesulide raw material and its solid dispersion

由图2结果表明,以PEG6000为载体,采用熔融法制备NIM-PEG固体分散体,尼美舒利固体分散体的溶出百分率远高于尼美舒利原料药,显著地提高了尼美舒利的溶出度。

### 3.2 差示扫描量热(DSC)结果

尼美舒利固体分散体及原料药的差示扫描量热结果见图3。

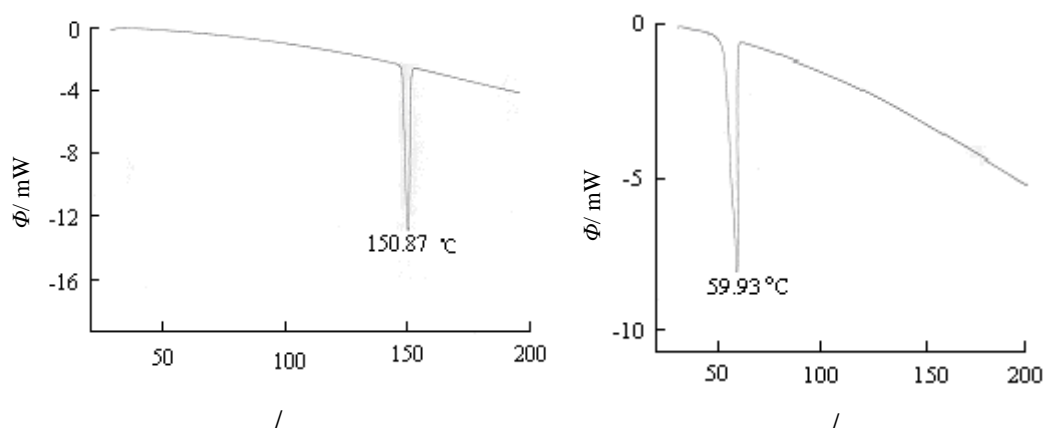


Fig. 3 DSC analysis of nimesulide raw material and its solid dispersion [ $m(\text{NIM}) : m(\text{PEG6000}) = 1 : 3$ ]

结果表明,在尼美舒利原药的DSC曲线中,在150.9 °C存在吸热峰,为尼美舒利的熔点峰。而在NIM与PEG6000质量比为1:3的固体分散体的DSC曲线中,该温度左右的吸热峰已完全消失,提示PEG6000质量分数为75%的固体分散体中不存在药物的结晶,药物可能以无定型存在于固体分散体中。

### 3.3 电子扫描电镜(SEM)鉴定结果

图4为尼美舒利、PEG6000及尼美舒利固体分散体的电镜扫描结果。

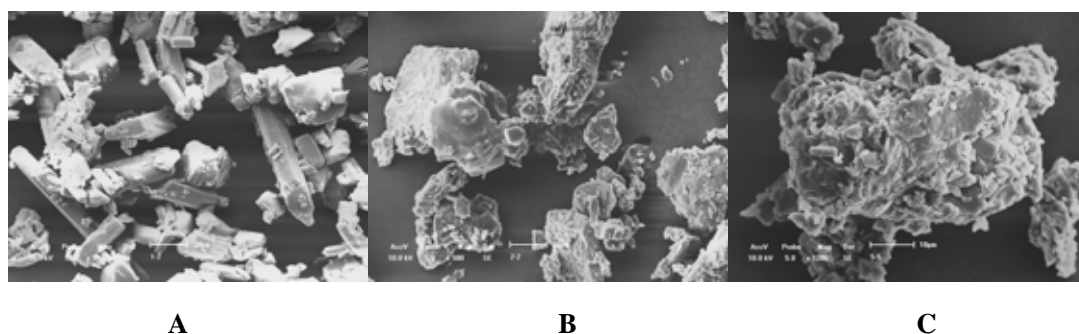


Fig. 4 SEM photographs of nimesulide(A), PEG6000(B) and solid dispersion(C)

由图4可看出,尼美舒利原料具有片状及柱状晶体,结晶形态清晰,立体感强;而在固体分散体中,则不存在尼美舒利晶体,尼美舒利与PEG6000载体经历了共熔过程,尼美舒利结晶已被载体所完全抑制。因此,SEM结果进一步说明尼美舒利可能以无定型存在于固体分散体中。

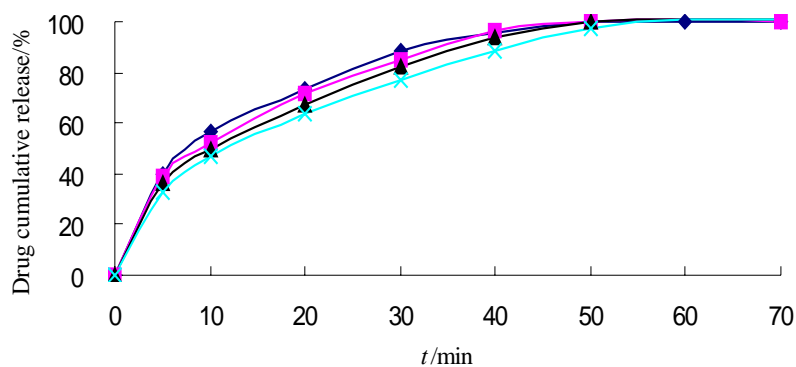
### 3.4 速释微丸的处方考察

#### 3.4.1 黏合剂的考察

本实验采用无水乙醇为黏合剂,使其用量与物料质量成各种比例制备微丸。结果表明,只有当其质量比约为1:1时,挤出的条状颗粒湿度适中,容易滚制成粒径均匀、圆整度好的微丸。

#### 3.4.2 载药量的考察

尼美舒利是用药剂量比较大的药物,而且,本部分速丸制备采取尼美舒利的固体分散体(SD1:3)作为药物,SD在处方中的用量直接关系到成丸的好坏。作者考察了MCC为辅料,SD与其的投料质量比分别为1:8、1:6、1:5及1:4,即SD在处方中含质量分数相应分别为11.1%、14.3%、16.7%及20.0%对微丸中药物累积释放度的影响,结果见图5。



◆— $m(\text{SD})/m(\text{MCC})=1/4$ ; ■— $m(\text{SD})/m(\text{MCC})=1/5$ ; ▲— $m(\text{SD})/m(\text{MCC})=1/6$ ; ×— $m(\text{SD})/m(\text{MCC})=1/8$

Fig. 4 Effect of drug loading on the *in vitro* release of NIM from pellets

通过实验可知,载药量越大初始药物释放越快,药物累积释放量越多,当50 min以后,各种载药比例的药物释放基本趋于相同,在70 min时,各药物释放量均已达到100%,达到完全释放。在同样给药剂量下,如果载药量小,则病人所服用药量不大。故本实验选择SD质量分数为20%,即

速丸中含有 20 % 的尼美舒利固体分散体与 80 % 的微晶纤维素。

### 3.4.3 崩解剂的考察

为了进一步提高速丸的释药速度,在丸芯中加入崩解剂 CMS-Na。处方中含 SD 质量分数为 20 % 不变,改变 MCC、CMS-Na 的比例,结果见图 6。

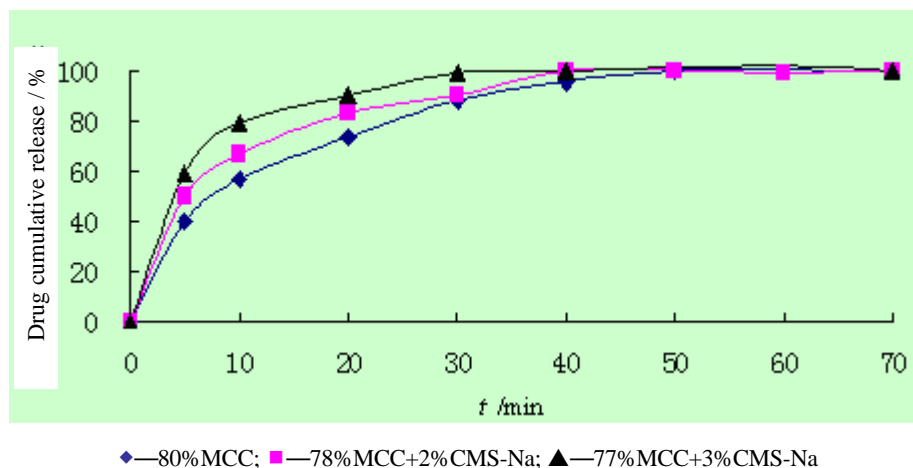


Fig. 5 Effect of CMS-Na amount on the *in vitro* release of NIM from pellets

结果表明,加入 CMS-Na 后释药速率明显变快,且释药速率随着 CMS-Na 比例的增大而加快。在固定 SD 含量的基础上,加入少量的 CMS-Na 后,20 min 其累计释药量就达 85 % 以上。因为 CMS-Na 是一种很好的崩解剂,其在水中的体积膨胀能力很强,当丸芯吸水后,崩解剂体积膨胀,丸芯破裂,更有利于药物的释放。当加入质量分数为 3 % 的崩解剂 CMS-Na 时,体外溶出度试验结果表明,所制备的速释微丸 10 min 药物溶出 80 % 以上,30 min 累积释药量即可达到 100 %,满足对速释微丸的制备标准。

### 3.4.4 速释微丸最佳处方的确定

经过处方考察,确定最佳处方的质量分数为:尼美舒利固体分散体 20 %、MCC 77 % 及 CMS-Na 3 %。

## 3.5 速释微丸粉体学性质及质量考察

按最佳处方制备 3 批样品,对其平面临界角、堆密度、产率、脆碎度等粉体学性质及溶出度进行测定,结果见表 1、图 7、8。

Table 1 Properties of the optimized pellets

Batch	$\varphi$ (sphericity) / °	$\rho$ (bulk density)/(kg·L <sup>-1</sup> )	Yield /%	$F_p$ /%
1	12.8	0.89	80.1	0.67
2	13.2	0.82	81.3	0.70
3	13.7	0.83	80.5	0.65
Mean	13.2	0.85	80.6	0.67

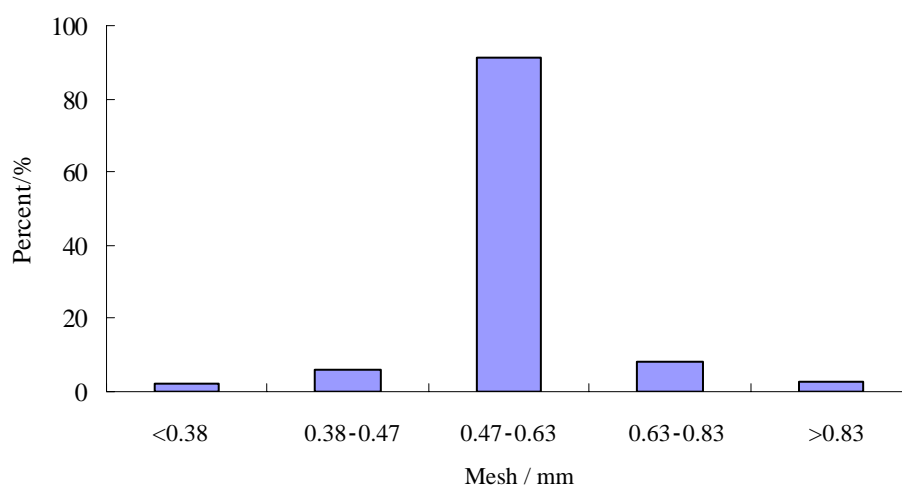


Fig.6 Particle size distribution of NIM pellets

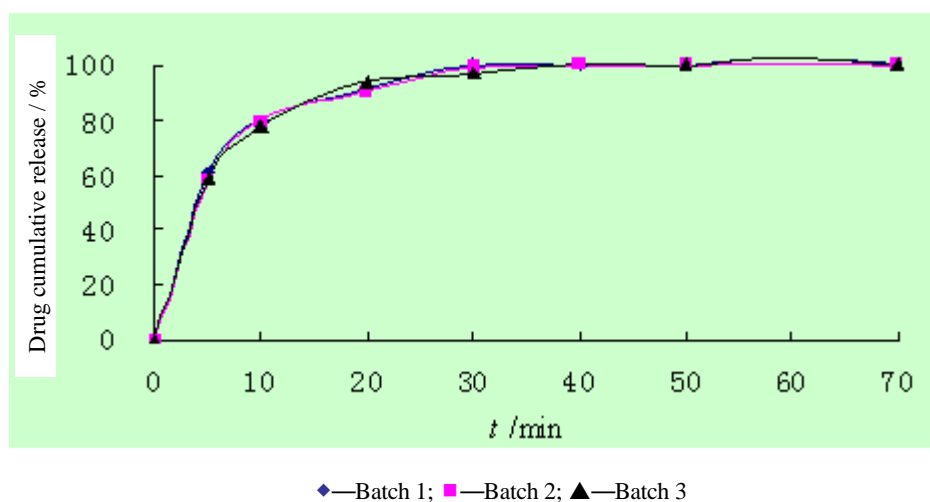


Fig.8 Dissolution profiles of the optimized pellets

由上述结果可知，优化处方和工艺制备的微丸收率高，圆整度好，硬度适宜，微丸中尼美舒利的释放率在30 min内就可达到100%，可满足速释微丸的要求，而且重现性良好、处方及工艺可行。

### 3.6 速释微丸的表观形态观测

图9为尼美舒利速释微丸的电子扫描电镜图。

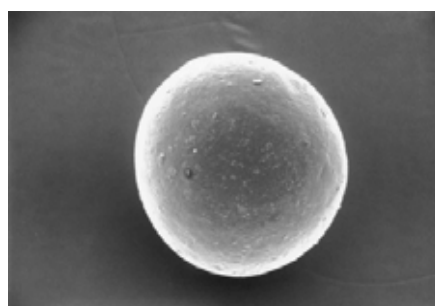


Fig.9 SEM photograph of the nimesulide immediate pellets

由图9可知,所制备的微丸圆整度好,具有外表美观优点,是较为理想的微丸。

## 4 讨论与结论

a. 固体分散体因载体的亲水性,当与水接触时,载体便溶解,药物分散于水中,加快了药物的溶出速率,故采用固体分散技术可以用来提高药物的溶出度,药物能以无定型形式存在于固体分散体中,尼美舒利固体分散体的溶出速率与药物原粉间均有显著性差异,溶出速率也明显大于药物原料药,PEG6000 是制备尼美舒利速释固体分散体的良好载体,且样品的稳定性较好。

b. 采用挤出-滚圆方法,以乙醇为黏合剂、微晶纤维素为骨架材料、以交联羧甲基淀粉钠为崩解剂分别进行单因素考察优化,得出最佳处方。采用最佳处方所制备的微丸圆整度好,硬度适宜,收率高,微丸中尼美舒利的释放率在30 min内就可达到100%,可满足速释微丸的要求,且药物释放的重现性良好。

c. 采用电子扫描电镜对所制备的尼美舒利速释微丸进行微观表观结构观察,照片显示微丸圆整度好、外表美观,是较为理想的速释微丸。

### 参考文献:

- [1] FAMA EY J P. *In vitro* and *in vivo* pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview [J]. *Inflamm Res*, 1997, 46(11): 437.
- [2] SENNA G E, PASSLACQUA G, ANDRI G, et al. Nimesulide in the treatment of patients into lerant of aspirin and other NSAIDs[J]. *Drug-saf*, 1996, 14(2): 94.
- [3] ANDRI L, SENNA G, BETTELI C, et al. Tolerability of nimesulide in aspirin sensitive patients[J]. *Ann-Allergy*, 1994, 72(1): 29.
- [4] TANIGUCHI Y, YOKOYAMA K, ZNUI K, et al. Inhibition of brain cyclooxygenase-2 activity and the antipyretic action of nimesulide [J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 330(23): 221.
- [5] 陆彬. 药剂学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 392-398.
- [6] 唐星. 口服缓控释制剂[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 121-122
- [7] 王文刚, 崔光华. 挤出-滚圆制微丸工艺的进展[J]. *中国新药杂志*, 2001, 10(9): 661-664.
- [8] Chen S J. Progress in sustained and controlled release preparation [J]. *Foreign Med: Sect Pharm*, 2004, 31 (3): 177-183.
- [9] 沈松, 徐希明, 余江南. 难溶性药物的增溶及其缓/控释制剂研究进展[J]. *中国药事*, 2007, 21 (3): 196-200.

## Preparation and characterization of nimesulide immediate-release pellets containing solid dispersions

SUN Yan-hui, LI San-ming, DONG Yang, WANG Han-ming, LIU Wei-na, LI Gang

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)



**Abstract : Objective** To prepare nimesulide immediate-release pellets containing solid dispersions, and characterize drug dissolution property. **Methods** Nimesulide solid dispersion, which was prepared by hot melting method using PEG6000 as the carrier, was characterized by differential scanning calorimetry (DSC) and scanning electron microscopy (SEM). Subsequently, nimesulide immediate-released pellets were prepared by extrusion-spheronization technology using the solid dispersion. The dissolution of nimesulide from the pellets was determined with paddle method. **Results** The nimesulide immediate-released pellets had good quality with high yield. **Conclusion** Dissolution of nimesulide from immediate-released pellets is increased by incorporating solid dispersions.

**Key words** : pharmaceuticals; immediate-released pellet; extrusion-spheronization; nimesulide ; solid dispersion

(责任编辑：赵桂芝)