

文章编号: (2005)04-0184-06

## 对乙酰氨基酚缓释微丸的制备与体外释放度考察

王志会<sup>1</sup>, 孙英华<sup>1</sup>, 孙进<sup>1</sup>, 张育<sup>2</sup>, 顾大江<sup>2</sup>, 何仲贵<sup>1</sup>

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 石家庄制药集团 欧意药业有限公司, 河北 石家庄 050051)

**摘要:** **目的** 制备对乙酰氨基酚缓释微丸, 并进行释放度考察。**方法** 采用粉末层积法以离心造粒技术制备载药微丸, 以丙烯酸树脂 Eudragit NE30D 为包衣液包覆缓释衣层, 制成膜控缓释微丸, 考察聚合物增重、后处理方法及致孔剂等因素对缓释微丸释放度的影响。**结果** 致孔剂可改善缓释微丸的时滞现象, 药物释放速度随膜厚及后处理时间的增加而变慢。**结论** 对乙酰氨基酚缓释微丸具有较好的释药性能, 是一种较理想的口服缓释制剂。

**关键词** 药剂学; 缓释微丸; 离心造粒; 对乙酰氨基酚

**中图分类号:** R943

**文献标识码:** A

对乙酰氨基酚 (paracetamol) 为苯胺类解热镇痛药, 是非那西丁在体内的活性代谢产物。通过对下丘脑体温调节中枢产生作用, 升高痛阈而达到退热目的。临床用于感冒发热、(偏)头痛、关节痛、神经痛、肌肉痛及痛经等。对胃肠道刺激小, 对血小板及凝血机制无影响。口服吸收迅速, 但其半衰期较短, 需口服 3、4 次才能维持药效, 而使血药浓度产生“峰谷”现象, 如果使用缓控释制剂, 可使体内有效血药浓度平稳且持久, 具有延长药物的治疗作用、降低不良反应、减少服用次数等特点。而在缓控释领域中, 缓释微丸实现了由一个单元向多单元释药体系的发展, 近年成为人们关注的焦点。微丸是指直径约为 0.5~1.5 mm 的小球状口服剂型, 每个给药剂量通常包含几十或几百个微丸。与传统单元型给药系统相比, 具有释药规律的重现性和一致性较好、方便制备复方制剂等优点<sup>[1]</sup>。作者以对乙酰氨基酚为模型药物, 制得缓释包衣微丸, 初步考察了处方和工艺因素对药物释放的影响。

### 1 材料与仪器

对乙酰氨基酚 (沈阳市第一制药厂), 微晶纤维素 (常熟市药用辅料厂), Eudragit NE30D (德国罗姆公司), 1 250 目滑石粉 (桂林滑石制品有限公司), 聚乙二醇 6000 (沈阳新西试剂厂), 聚乙烯吡咯烷酮 K30 (天津远航化学品有限公司), 羟丙基甲基纤维素 (HPMC, 60RTS, 肥城瑞泰精细化工有限公司)。

BZJ-360M II 型包衣造粒机 (北京天民高科技开发公司), ZRS-4 型智能溶出试验仪 (天津大学无线电厂), 标准检验筛 (浙江省上虞标准筛厂), WFZ800 紫外可见分光光度计 (北京第二光学仪器厂)。

### 2 方法与结果

**收稿日期:** 2005-04-29

**作者简介:** 王志会(1971-), 男(汉族), 河北石家庄人, 在读硕士, 目前在石家庄制药集团工作; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 博士生导师, 主要从事药剂学研究, **Tel.** 024-23986320, **E-mail** hezhgui@mail.sy.ln.cn.

## 2.1 载药微丸的制备

### 2.1.1 微晶纤维素空白丸核的制备

称取微晶纤维素 300 g 置离心包衣造粒机离心室内, 以水为黏合剂, 主机转速为  $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 调节喷气压力  $0.1 \sim 0.3 \text{ MPa}$ , 鼓风流量为  $300 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , 喷气流量  $10 \sim 20 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。喷浆流量随造粒时间而变化, 最初 2 min 大流量喷浆, 喷浆泵的转速为  $25 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 使微晶纤维素粉末在短时间内被润湿, 避免粉尘飞扬; 然后控制中等速度的喷浆流量, 喷浆泵的转速为  $15 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 持续操作一段时间并开始供粉, 控制粉浆比 (1:1), 完成离心造粒的起模长大过程。结束后开启出料口, 取出成品, 室温晾至近干, 再于  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  烘箱中烘干, 筛分 40~50 目粒径的丸核备用。

### 2.1.2 载药微丸的制备

采用粉末层积法制备载药微丸, 即以干燥药物粉末喷加黏合剂, 层积在丸核上。参照“2.1.1”条制备工艺, 称取空白丸核 300 g (40~50 目) 置离心包衣造粒机离心室内, 将适量对乙酰氨基酚粉末 (过 80 目筛) 置加料斗内供粉, 以  $15 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  羟丙甲基纤维素水溶液为黏合剂。开动离心包衣造粒机, 参数如下: 主机转速  $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 鼓风流量为  $300 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , 喷气压力  $0.1 \sim 0.3 \text{ MPa}$ , 喷气流量  $12 \sim 18 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , 喷浆泵转速  $10 \sim 15 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 供粉转速  $10 \sim 20 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。至粉末全部层积在母核上为止, 得到载药量质量分数为 80% 的载药微丸。抛光 2 min, 结束后开启出料口, 取出成品, 此道工序成品收率可达 90% 以上。室温晾干后, 筛出 20~24 目的微丸备用。

## 2.2 包衣缓释微丸的制备

### 2.2.1 包衣液处方

将抗黏剂滑石粉 (质量为聚合物固含物的 30%) 和致孔剂加入水中, 搅匀, 将上述混悬液慢慢倒入 Eudragit NE30D 中, 再加水稀释至包衣液聚合物固含物质量浓度为  $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 搅匀。在包衣过程中持续搅拌。

### 2.2.2 包衣

将 300 g 载药微丸置于离心包衣造粒机离心室内, 主机转速  $150 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 喷入包衣液, 喷浆泵转速  $5 \sim 10 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 控制微丸温度在  $28 \text{ }^\circ\text{C}$  以下, 并保持包衣过程中微丸不粘结, 直到制成具有一定包衣增重的微丸, 此道工序成品收率可达 98% 以上。取出后加入少量滑石粉以防粘连, 置于烘箱中热处理。

## 2.3 对乙酰氨基酚缓释微丸的含量测定

取缓释微丸约 3 g, 研细, 精密称取适量 (约相当于对乙酰氨基酚 40 mg), 置 250 mL 量瓶中, 加  $4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液 50 mL 及水 50 mL, 振摇 15 min, 加水至刻度, 摇匀, 用  $0.45 \text{ } \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 精密量取续滤液 5.0 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加  $4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液 10 mL, 加水至刻度, 摇匀, 在 257 nm 波长处测定吸收度。以同法制得每 1 mL 中约含  $8 \text{ } \mu\text{g}$  对乙酰氨基酚溶液作为对照溶液, 测定吸收度, 计算制剂中对乙酰氨基酚的含量。

## 2.4 对乙酰氨基酚缓释微丸的体外释放度测定

### 2.4.1 标准曲线绘制

取对乙酰氨基酚对照品约 40 mg, 精密称定, 置 250 mL 量瓶中, 加  $4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液 50 mL 及水 50 mL, 振摇 15 min, 加水至刻度, 摇匀, 用  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 制得质量浓度约为  $160 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的贮备液。精密量取贮备液 2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加  $4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液 10 mL, 加水至刻度, 测定吸收度, 以吸收度  $A$  为纵坐标、对照品质量浓度  $\rho$  ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 为横坐标进行线性回归, 回归方程为  $A=0.0732\rho-0.0014$ ,  $r=0.9993$ , 结果表明对乙酰氨基酚在  $3.24\sim 11.34 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  内呈良好的线性关系。

#### 2.4.2 方法回收率测定

精密量取“2.4.1”条下贮备液 3.0、5.0、7.0 mL 置于 100 mL 量瓶中, 同时加入处方比例的辅料, 加  $0.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液适量, 超声处理 10 min, 取出放冷至室温, 以  $0.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液定容, 以  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液。以“2.3”条下的对照溶液作对照, 在 257 nm 波长处测定吸收度, 计算回收率。结果回收率分别为 100.9%、100.4%、100.3%, RSD 分别为 1.14%、0.68%、0.65%。

#### 2.4.3 对乙酰氨基酚缓释微丸的体外释放度测定

取约相当于对乙酰氨基酚 0.5 g 的缓释微丸 6 份, 精密称定, 照《中华人民共和国药典》2000 年版二部附录 XC 第一法装置, 以稀盐酸 24 mL 加水至 1 000 mL 为溶出介质, 转速为  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 依法操作, 分别于 1、2、3、4、6、8、10、12 h 取样, 每次 5 mL, 滤过, 精密量取续滤液 1 mL, 加  $0.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液稀释至 50 mL, 摇匀, 在 257 nm 波长处测定吸收度。以“2.3”条下的对照溶液作对照, 同法测定吸收度, 计算对乙酰氨基酚累计释药百分率。

### 2.5 释放度影响因素考察

#### 2.5.1 包衣增重的影响

对同一批素丸进行包衣, 使包衣液聚合物增重分别为 5%、7%、9%,  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  热处理 24 h 后测定体外释放度, 结果见图 1。

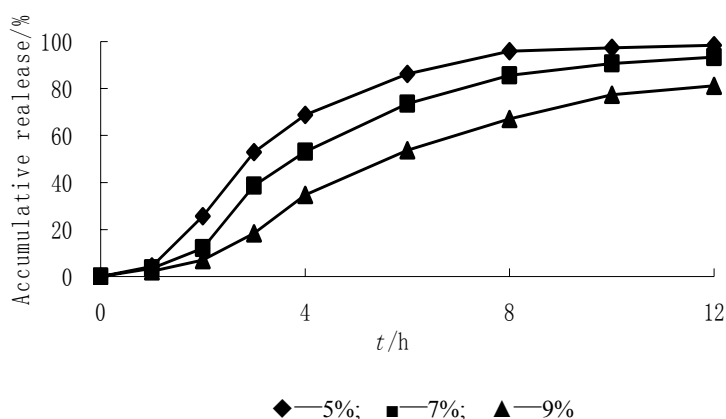


Fig. 1 Release profiles of paracetamol from pellets coated with different level of Eudragit NE30D

由图 1 可知, 随着包衣量增加, 药物释放减慢, 3 种包衣水平下均出现时滞现象, 当包衣增重为 7% 时具有较好的缓释特性。

### 2.5.2 致孔剂用量的影响

水分散体包衣材料单独包衣有时会产生较明显的时滞,为促进药物释放,常常在包衣配方中加入一定量水溶性物质作为致孔剂,如 PEG6000、HPMC、PVP K30 等,作者选用 PVP K30 为致孔剂,在包衣液中,分别加入相当于聚合物质量的 5%、10%、15% 的 PVP K30,对同一批载药微丸进行包衣,并使包衣增重相同,40 °C 热处理 24 h 后测定体外释放度,结果见图 2。

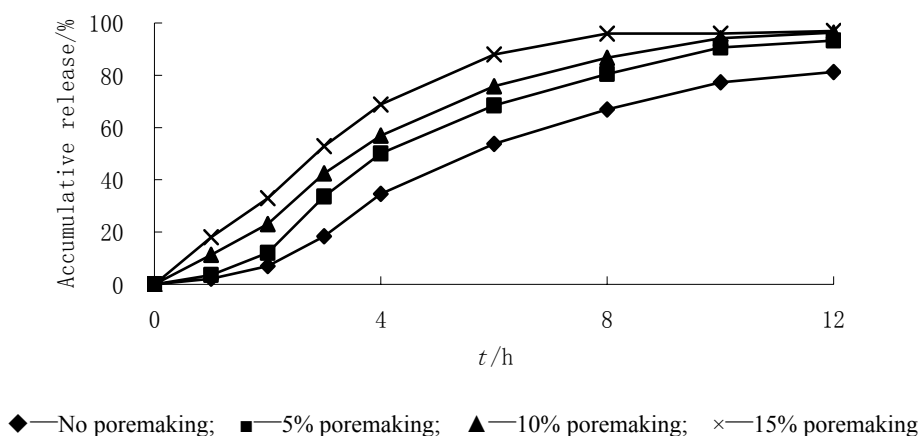


Fig. 2 Effect of poremaking agent on release profiles of paracetamol from pellets coated with different level of Eudragit NE30D

由图 2 可知,随着 PVP K30 用量的增加,时滞逐渐减小,药物释放逐渐增快,到 15% 时,8 h 即释放完全,已不满足缓释微丸释放度要求,最终选择 PVP K30 用量为相当于聚合物质量的 10%。

### 2.5.3 热处理时间的影响

水分散体包衣操作完成后,包衣材料中胶粒的聚结是不完全的,为使微丸覆盖一层连续均匀的缓释膜,需热处理促进衣膜进一步愈合(curing)。一般认为热处理温度大于最低成膜温度( $t_{MFT}$ ) 10 °C,方可形成理想的衣膜<sup>[2]</sup>。考虑到 Eudragit NE30D 的  $t_{MFT}$  仅为 5 °C,作者以 40 °C 进行热处理,不同热处理时间后的体外释放度情况见图 3。

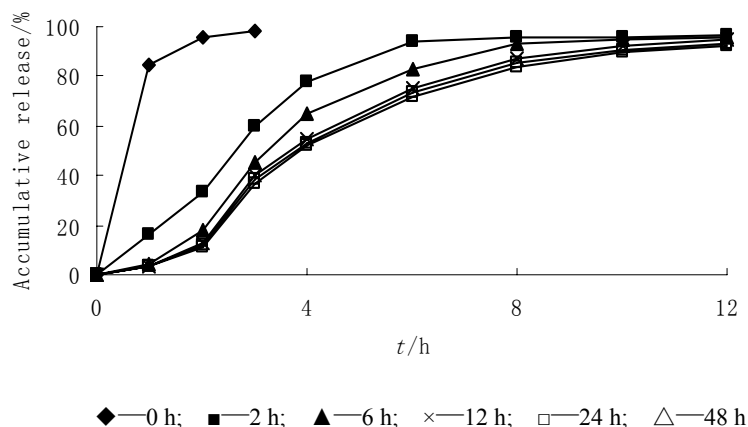


Fig. 3 Effect of curing time on release profiles of paracetamol from coated pellets (40 °C)

由图 3 可知热处理时间增加,药物释放变慢,到 24 h 左右趋于稳定。

### 2.6 药物释放曲线拟合

常用的数学模型有<sup>[3]</sup>: ① 零级释放模型:  $Y=a_1+b_1t$ ; ② 一级释放模型:  $\ln(100-Y)=-a_2+b_2t$ ; ③ Higuchi 方程:  $Y=a_3+b_3t^{1/2}$ ; ④ Ritger-peppas 方程:  $\log Y=a_4+b_4\log t$ 。上述式中,  $Y$  为累积释药量,  $t$  为取样时间,  $a_1\sim a_4$  为常数,  $b_1\sim b_4$  为释药常数。

将处方优化后的对乙酰氨基酚缓释微丸的释放度数据进行上述 4 种模型的拟和, 结果见表 1。

Table 1 Relation coefficient for linear relationship of different model

Model	Zero-order	First-order	Higuchi	Ritger-peppas
Relation coefficient	0.9320	0.9791	0.9584	0.9645

可见其体外释放最接近一级动力学过程。

### 3 讨论

药物自膜控微丸内的释放机制主要有: (1) 药物通过连续的包衣膜的溶解/扩散; (2) 增塑剂通道释药机制; (3) 通过水性孔道的扩散; (4) 渗透压驱动的释放。

根据包衣材料 Eudragit NE30D 的特性, 推测作者制备的膜控微丸通过包衣膜的扩散主要有 2 种机制: 即通过连续包衣膜的溶解/扩散和通过水性孔道的扩散。药物通过连续包衣膜的溶解/扩散, 其释药机理假设包衣膜是一连续均一的相, 其他添加剂皆均匀地分布在此相中, 包衣聚合物膜上层积的胶乳粒子间存在分子大小的孔隙, 药物分子经溶解、分配过程进入并通过连续相。药物通过水性孔道的扩散, 其释药机理认为包衣膜不是均相和连续的膜, 例如添加致孔剂等。当包衣微丸与水性介质接触时, 致孔剂部分溶解或脱落形成了水溶液填充的孔道, 有些可能就是包衣时形成的微孔, 甚至裂隙, 溶解的药物通过这些水性孔道扩散出来。

#### 参考文献:

- [1] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 1998. 289-290.
- [2] Lippold BH, Sutter BK. Parameters controlling drug release from pellets coated with aqueous ethyl cellulose dispersion [J]. Int J pharm, 1989, 54(1): 15-25.
- [3] Judit Dredan, Istvan Antal. Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices[J]. Int J Pharm, 1996, 145(1): 61-65.

## Preparation and drug release study of paracetamol sustained-release pellets

WANG Zhi-hui<sup>1</sup>, SUN Ying-hua<sup>1</sup>, SUN-jin<sup>1</sup>, ZHANG-yu<sup>2</sup>, GU Da-jiang, HE Zhong-gui<sup>1</sup>  
(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Shijiazhuang Pharmaceutical Group Co. Ltd., Shijiazhuang 050051, China)

**Abstract: Objective** To prepare paracetamol sustained-release pellets and study its release characteristics.

**Methods** The centrifugal coating and granulating equipment were used to prepare pellets, with Eudragit NE30D as sustained-release coating material. The effects of the coating level, the amount of poremaking agent and curing time on the paracetamol release rate from paracetamol sustained-release pellets were

studied. **Results** The coating level, the amount of poremaking agent and curing time can alter the drug release rate. **Conclusions** It is indicated that paracetamol sustained-release pellets have a good sustained-release property.

**key words:** pharmaceutics; sustained-release pellets; centrifugation granulating; paracetamol

(本篇责任编辑:赵桂芝)