

文章编号:(2003)02-0040-05

对乙酰氨基酚包衣缓释微丸的制备和体外释放研究

蔡翠芳¹, 包宇², 毕殿洲¹

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 东北制药总厂制剂销售处, 辽宁 沈阳 110026)

摘要: **目的** 以甲基丙烯酸树脂 Eudragit[®]NE30D 作为包衣材料, 制备对乙酰氨基酚包衣缓释微丸。**方法** 采用滚动凝聚法制备了对乙酰氨基酚素丸, 采用包衣锅滚转法对素丸进行包衣制备缓释微丸。用释放度测定法考察影响药物释放的各种影响因素。**结果** 包衣增重和致孔剂用量是影响药物释放的关键因素, 所制微丸具有明显的缓释特性。**结论** 以甲基丙烯酸树脂 Eudragit[®]NE30D 作为包衣材料所得缓释微丸符合 12 h 缓释要求。

关键词: 药剂学; 包衣缓释微丸; 滚动凝聚法; 对乙酰氨基酚; 水分散体; 甲基丙烯酸树脂

中图分类号: R 943 **文献标识码:** A

对乙酰氨基酚(又名扑热息痛、acetaminophen)为临床常用解热镇痛药, 近年来, 出现了以对乙酰氨基酚的许多复方制剂及新剂型^[1], 有注射剂、泡腾颗粒、分散片^[2]、HPMC 骨架缓释片^[3]、咀嚼片、冲剂、散剂、滴剂^[4]等, 缓释剂型有骨架片剂^[5]包衣水分散体微丸^[6]和微囊化^[7]3 种。缓释微丸在缓控释领域显示了独特的优越性, 迄今被公认为是较理想的缓释剂型之一, 其控制药物释放通常采用将微丸包衣或制备骨架微丸。作者根据主药含量及缓控释剂型需要, 制备了包衣缓释微丸。目前常用的包衣系统有聚合物有机溶剂包衣液和聚合物水分散体包衣液, 随着控制废气排放及劳动保护等法规的颁布, 有毒甚至致癌衣层溶剂残留的检查, 聚合物水分散体包衣越来越受国外药政和环保重视。目前使用最多的两大类包衣材料为甲基丙烯酸树脂类水分散体(Rohm Pharma 公司 Eudragit 系列)和乙基纤维素水分散体(FMC 公司 Aquacoat 及 Colorcon 公司 Surelease)。选择甲基丙烯酸树脂 Eudragit[®]NE30D 为含固量 300 g·L⁻¹的水分散体, 它与其他几种水分散体性能有明显差异^[8], 突出表现在 MFT(最低成膜温度)最低为 5℃, 即常温下即可成膜。

1 仪器与试药

UV9100 型分光光度计(北京瑞利分析仪器厂); RCD-3 型药物溶出度测定仪(上海黄海药检仪器厂); 挤出滚圆机(华东理工大学); XT86 型实验用小型包衣机(上海黄海药检仪器厂); Eudragit[®]NE30D(德国罗姆公司); Eudragit[®]RL 型粉末(德国罗姆公司); 对乙酰氨基酚(山东潍坊制药厂); 其他试药均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 素丸的制备

称取对乙酰氨基酚药物粉末适量, 加入 5%(φ)RL 醇液(Eudragit[®]RL 型粉末的乙醇溶液)制软

收稿日期: 2003-03-25

作者简介: 蔡翠芳(1974-), 女(汉族), 山东庆云人, 助教, 主要从事药剂学研究, Tel:(024)23843711-3785, E-mail: caicuifang@163.com。

材, 过 20 目筛制得湿颗粒, 随即投入转动的糖衣机中 $25 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 封口滚动 70 min 取出, 于 60°C 烘箱中干燥 1 h, 过筛取 18~24 目微丸包衣。

2.2 缓释微丸的制备

包衣液配制: 向 NE30D 固体分散体 ($\rho = 300 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 中加入蒸馏水稀释至适宜浓度 ($\rho = 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), 混合均匀。

称取 20 g 素丸, 置于实验用小型包衣锅中滚转, 转速 $45 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 间歇喷入包衣液, 每喷一次包衣液后, 应使溶剂完全挥干, 包衣锅温度始终维持 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 。如此反复操作至包衣完成。将此微丸与 $w = 0.2\%$ 的微粉硅胶混匀, 置于 40°C 烘箱中熟化 12 h。

2.3 释放度测定

取自制缓释微丸, 照《中国药典》2000 年版溶出度测定法(附录 XC 第 2 法), 以蒸馏水 900 mL 为溶剂, 转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 依法操作, 定时取溶出液 5 mL 滤过, 并及时补加 5 mL 蒸馏水, 在 242 nm 处测定吸收度, 分别计算出对乙酰氨基酚在不同时间的累积释放量。

2.4 影响因素考察

2.4.1 包衣温度对包衣微丸释药速率的影响

用电吹风调节包衣温度, 分别在 $16 \sim 25$ 、 $30 \sim 40$ 、 $40 \sim 50^\circ\text{C}$ 下对素丸包衣测定体外释放度, 结果见图 1。

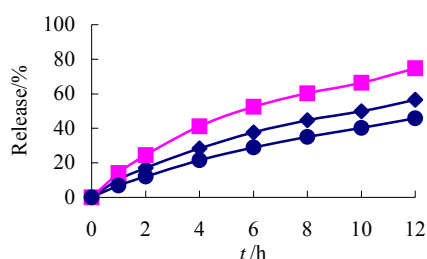


Fig.1 Release profiles of acetaminophen from sustained-released pellets coated at different temperature

◆ — $30 \sim 40$; ■ — $40 \sim 50$; ● — $16 \sim 20$

结果表明: 在 $16 \sim 20^\circ\text{C}$ 下包衣, 微丸释药较慢。由于 NE30D 成膜温度较低 (MFT 为 5°C), 在此条件下能有效降低粘连, 顺利完成包衣, 形成衣膜光滑完整。温度升高, 微丸粘连增加, 易使衣膜破损; 同时, 水分蒸发加速, 干燥过快, 阻止了变形所需毛细管压的产生, 也会产生不连续的膜而使衣膜易脱落, 导致释药加快。所以, 选择包衣温度在 $16 \sim 20^\circ\text{C}$ 间较为适宜。

2.4.2 熟化温度对包衣微丸释药速率的影响

将包衣微丸分别在 40 、 60 、 80°C 下熟化 12 h, 测定体外释放度, 结果见图 2。

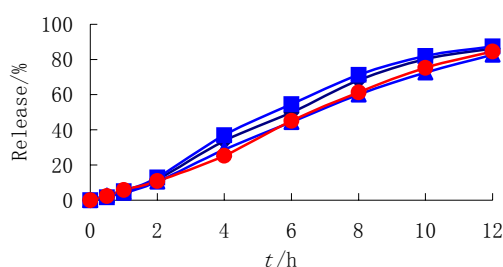


Fig.2 Release profiles of acetaminophen from coated pellets under different curing temperatures

◆—no curing ; ■— 40°C, 12 h ; ▲— 60°C, 12 h ; ●— 80°C, 12 h

不同温度下熟化 12 h 及未熟化的包衣微丸释药无明显差异。主要是因为 Eudragit[®]NE 30D 的 MFT 为 5°C，在常温下，即可完成聚结过程，可以形成完整衣膜，所以升温熟化对 Eudragit[®]NE 30D 影响不大。

2.4.3 聚合物的浓度

水分散体中聚合物的常用质量浓度为 80~200 g·L⁻¹。Eudragit[®]NE 30D 中聚合物的质量浓度为 300 g·L⁻¹，为选择适当的包衣液浓度，将 NE30D 稀释成聚合物质量浓度(ρ)为 60、120、240 g·L⁻¹ 的溶液，分别对素丸包衣，测定体外释放度，结果见图 3。

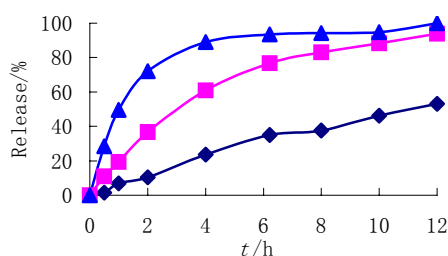


Fig.3 Release of acetaminophen coated with different concentration of NE30D

◆— 60 g·L⁻¹ ; ■— 120 g·L⁻¹ ; ▲— 240 g·L⁻¹

从图 3 可以看出，随包衣液质量浓度增加，微丸释放加快，可能是因为 240 g·L⁻¹ 包衣液较粘，喷雾器易堵。包衣时喷出的雾滴较大，使微丸的表面成膜不均匀，结构粗糙。不同浓度包衣液制备的包衣微丸释放均匀度各点平均 RSD 分别为：60 g·L⁻¹ 时 1.7%，120 g·L⁻¹ 时 3.1%，240 g·L⁻¹ 时 4.7%。兼顾包衣均匀度和生产周期，选择 100 g·L⁻¹ 的包衣液。

2.4.4 致孔剂的用量

向包衣液中，分别加入相当于聚合物含量的 (w) 10%、30%、50% 致孔剂乳糖，对素丸包衣，使其包衣增重相同，测定释放度，结果如图 4。

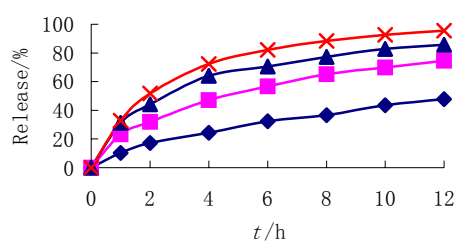


Fig.4 Release profiles of acetaminophen from sustained-release pellets coated with coating liquid containing different amount of lactose

◆—0%; ■—10%; ▲—30%; ×—50%

在包衣液处方中加入 $w=10\%$ 的乳糖后, 微丸的释药速率明显提高, 这主要是乳糖从中溶解后沥出, 形成可供药物通过的孔道。随着乳糖加入量的增加, 微丸的释药速率加快。主要是因为不溶性膜材表面可供药物通过的孔道增加, 易于药物的溶解及溶出。可以看出, 在包衣液中加入致孔剂可以明显改变药物的释药速率, 本实验致孔剂用量采用 $w=10\%$ 。

2.4.5 包衣增重

采用相同的工艺及包衣液处方对素丸包衣, 衣层增重 (w) 分别为 5%、7.5%、10%、15%、20%、25%, 测定释放度, 结果见图 5。

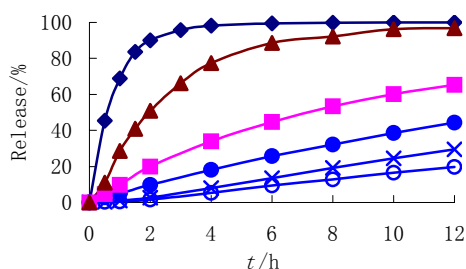


Fig.5 Release profiles of acetaminophen from sustained-release pellets with different coating level

◆—5%; ■—10%; ×—20%; ▲—7.5%; ●—15%; ○—25%

由图 5 可见: 包衣增重为 5% 时, 2 h 累积释药量达 86%, 为 7.5% 时, 6 h 释药量已超过 80% 均不能满足缓释要求; 当衣层增重在 10%~25% 时, 释放曲线成为一条直线, 随衣层增重的增加, 释放速度呈下降趋势, 明显改变药物的释药速率, 较适宜的用量为 10%。

3 讨论

3.1 释药机制

制备一系列不同包衣量的包衣微丸, 测定其释放度。将微丸的释放度按零级释放模型 ($Q=a+bt$); 一级释放模型 ($\ln(100-Q)=a+bt$); Higuchi 模型 ($Q=a+bt^{1/2}$) 拟合, 结果包衣缓释微丸的体外释放符合一级过程。这主要由于在释药初始阶段, 包衣微丸中的药物溶解形成饱和溶液, 以恒速释药; 在释药后期, 药物浓度达不到饱和状态时, 释药速度下降, 呈现一级动力学过程。

3.2 水分散体成膜机制

水分散液包衣时,当水分蒸发时,聚合物胶粒浓集,沉积在底物上,包衣操作完成后,胶乳粒子的聚结是不完全的,为获得一连续均匀的具缓释作用的膜,需采用熟化步骤使衣膜完全聚结,环绕在胶粒外的水膜缩小,从而产生高的毛细管力和表面张力,驱使胶粒更紧密地聚在一起,变形而相互合并,当胶粒间的界面消失,则聚合形成连续而均匀的包衣膜。

3.3 体外释放影响因素

影响缓释微丸释放的因素很多,显著影响本制剂的是:包衣温度,聚合物浓度,衣层厚度和致孔剂用量等,可采用优化实验对4因素进行进一步的优化。

参考文献:

- [1] 李健和,许树梧.对乙酰氨基酚制剂的研究概况[J].药学情报通讯,1993,11(4):34-36.
- [2] 罗云,马红斌,蔡鸿生.扑热息痛分散片制备及质量控制[J].现代应用药学,1996,13(3):34-35.
- [3] 裴元英,陈御石,郑玲妹,等.对乙酰氨基酚 HPMC 骨架片药物释放影响因素[J].中国药学杂志,1997,32(5):281-284.
- [4] 梁文权,凌庆风,曹国建,等.扑热息痛小儿滴剂的研究[J].现代应用药学,1991,8(3):25-27.
- [5] 陈庆华.用骨架包埋工艺制备对乙酰氨基酚咀嚼片[J].中国药科大学学报,1988,19:14-16.
- [6] 褚术铃.醋氨酚包衣颗粒研究[J].药学报,1988,23(8):623-625.
- [7] 陈庆华,于书文.对乙酰氨基酚乙基纤维素微囊的制备及其特性研究[J].中国医药工业杂志,1990,21(7):300-303.
- [8] Christoph Schmidt, Roland Bodmeier. Incorporation of polymeric nanoparticles into solid dosage forms[J]. Journal of Controlled Release,1999,57:115-125.

Studies on the preparation and *in vitro* release of acetaminophen sustained-release pellets coated with Eudragit[®]NE30D

CAI Cui-fang¹, BAO Yu², BI Dian-zhou¹

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. The Northeast General Pharmaceutical Factory Sales Department, Shenyang 110026, China)

Abstract: **Objective** To prepare sustained-release pellets coated with Eudragit[®]NE30D. **Methods** The effects of process variables and formulation variables on pellets drug release were investigated. **Results** The sustained-release coated pellets had a marked sustained-release property. **Conclusions** it is possible to prepare sustained-release pellets coated with aqueous dispersion Eudragit[®]NE30D.

Key words: pharmaceuticals; rolling-cohesion spheronisation; coated sustained-release pellets; acetaminophen; aqueous dispersion; Eudragit[®]NE30D