

文章编号: (2005)04-0200-06

布洛芬骨架型缓释微丸的研制

崔久锋, 唐 星, 丁婉萍

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 制备布洛芬缓释微丸并优化其处方与工艺。**方法** 以圆整度和释放度为评价指标, 分别对工艺因素(挤出速度、滚圆速度及滚圆时间) 和处方因素(微晶纤维素与低取代羟丙基纤维素的比例、润湿剂的用量) 进行单因素考察, 在单因素考察的基础上进行正交优化试验, 确定布洛芬骨架型缓释微丸的处方工艺。**结果** 优化条件所得微丸外观圆整, 粒子大小分布均匀, 具有明显的缓释特性。**结论** 该方法可行、通过以上处方和工艺可以制备无需包衣的骨架型缓释微丸。

关键词: 药剂学; 骨架型缓释微丸; 挤出滚圆法; 布洛芬

中图分类号: R94

文献标识码: A

布洛芬 (ibuprofen, Ib), 化学名为 2-(4-异丁基苯基)丙酸, 属丙酸衍生物, 是可逆性环氧酶抑制剂。服药后胃肠道能被很好的吸收, 与血浆蛋白的结合很强, 主要通过肝脏代谢成各种代谢产物, 由肾脏排泄出体外^[1], 是临床常用的非甾体解热、镇痛、抗炎药, 《中华人民共和国药典》已收载其缓释胶囊, 每 12 h 给药 1 次。有很多关于布洛芬缓释微丸的报道, 国外有挤出滚圆, 但需包衣或通过熔融法等工艺^[2, 3]; 国内有无母核生产工艺^[4], 即用缓释黏合剂制丸芯, 并在丸芯上包缓释包衣液制得。作者用挤出滚圆法制备 Ib 缓释微丸, 无需包衣, 具有工艺简单, 生产成本低廉等优点。

缓释微丸属多剂量剂型, 将药物分隔在多个隔室中, 与单剂量剂型相比, 具有较好的疗效、重现性和较小的不良反应发生率。挤出滚圆法是集制粒、挤压、滚圆和干燥为一体的多步骤制备微丸的方法, 主要用于缓控释多单元释药微丸的制备, 与其他制备微丸方法相比具有生产能力大、设备费用低、颗粒直径由筛板孔径决定容易控制、载药量高、流动性好、粉尘低污染、粒径分布均一、脆碎度小、硬度高、易于包衣和产品分装等优点^[5]。

1 仪器与试药

WL350 离心式制丸机(温州市制药设备厂), 标准检验筛(浙江省上虞县纱筛厂), CJY-300 脆碎度测定仪(上海黄海药检仪器厂), Phs-25 型酸度计(上海伟业仪器厂), RCZ-8B 型药物溶出仪(天津大学无线电厂), WFZ800-D2 型紫外-可见分光光度计(北京第二光学仪器厂)。

布洛芬(山东新华制药有限公司), 微晶纤维素(MCC, 常熟药用辅料厂), 山嵛酸甘油酯(ATO888, 上海卡乐康包衣技术有限公司), 低取代羟丙基纤维素(L-HPC, 常熟药用辅料厂), 聚维酮(PVP, 营口药用辅料厂)。

2 方法与结果

收稿日期: 2005-04-12

作者简介: 崔久锋(1973-), 男(汉族), 辽宁大连人, 在读硕士; 唐星(1964-), 男(汉族), 陕西商县人, 教授, 博士生导师, 主要从事缓控释制剂的研究与开发, Tel. 024 - 23980343, Fax. 024-23911736, E-mail tangpharm@sina.com。

2.1 含量测定

药物含量测定采用紫外分光光度法,检测波长为 263 nm(辅料在此无吸收),溶剂为磷酸盐缓冲液(pH 值为 6.0)。标准曲线为 $\rho = 1.6088A + 0.0038$, $r = 0.9998$, Ib 在 50~400 mg·L⁻¹内,质量浓度(ρ)与吸收度值(A)的线性关系良好。

2.2 体外释放度测定

取自制缓释微丸,照《中华人民共和国药典》2000 年版(附录 XD 第一法)测定溶出度,以磷酸盐缓冲液 900 mL (pH 值为 6.0)作溶出介质,转篮转速为 30 r·min⁻¹,依法操作。经在给定的时间取样 5 mL,过滤,同时补充相同温度相同体积的介质。样品于 263 nm 处测定吸光度,分别计算出不同时间的累积释放量。

2.3 缓释微丸的制备

将过 100 目筛的主药及辅料(MCC、L-HPC)按处方配比混匀,加适量蒸馏水作为润湿剂制备湿物料,经挤出机筛板(孔径 0.6 mm)挤出,棒状物料置滚圆机内调节转速和滚圆时间,使颗粒完全滚圆。取出微丸烘干,筛分出 32~40 目间微丸进行粉体学和释放度的考察。

2.4 工艺的单因素考察

2.4.1 挤出机挤出速度的影响

将湿物料置于轴式单螺纹挤出装置的漏斗上,于 15、30、45 r·min⁻¹下挤出,然后置滚圆机中,滚圆速度为 300 r·min⁻¹,滚圆 10 min 后收集微丸,将微丸置烘箱 40 °C 烘干。考察挤出速度对湿物料的表面状态、挤出时间和微丸质量的影响。结果表明,挤出速度为 15 r·min⁻¹时,一定物料需要挤出的时间过长,产生摩擦热量多,使挤出物的热塑性过大呈弯曲状,无法进行滚圆操作;当挤出速度在 30 r·min⁻¹和 45 r·min⁻¹时对微丸的质量没有明显影响。

2.4.2 滚圆速度的影响

在其他制备工艺一致的条件下,考察挤出物在 150、300、450 r·min⁻¹的滚圆速度下,对微丸进行质量评价。研究发现,滚圆速度对粒径分布影响显著,当滚圆速度增大时,微丸的粒径分布变宽且粒径变大;当滚圆速度控制在 300 r·min⁻¹时,目标粒径 32~40 目的微丸产率最高;当滚圆速度 150 r·min⁻¹时,微丸呈棒状,外观较差,且微丸的流动性相对于其他两条件也稍差。在本实验条件下,微丸的脆碎度均较小。

2.4.3 滚圆时间的影响

在挤出机速度为 30 r·min⁻¹,滚圆速度 300 r·min⁻¹条件下,分别考察滚圆时间 5、10、15 min 对微丸制备结果的影响。研究发现,滚圆时间对粒径和圆整度有明显影响。滚圆时间为 5 min 时,挤出物仅形成哑铃形;当滚圆时间延长至 10 min 时,微丸的粒径主要分布在 32~40 目,且圆整度变好;但当滚圆时间为 15 min 时,出现更多的小粒径微丸,随着滚圆时间的延长微丸的脆碎度减小。

2.5 处方单因素考察实验

2.5.1 处方中辅料种类对微丸的影响

选择质量分数为 20% MCC、20% L-HPC、20% PVP、20% ATO888 为辅料，80% 主药于辅料中，用水制粒湿度适中，考察不同辅料对挤出和滚圆后微丸外观以及药物释放的影响，结果见表 1 和图 1。结果表明，辅料中应含有适量的 MCC 以保证湿物料有一定的弹性和塑性，L-HPC、PVP、ATO888 的加入降低物料的塑性和弹性，成球性变差，当不用 MCC 时不利于成球，提示 MCC 是成球促进剂。

由释放度结果可知：L-HPC、PVP 的加入均比单用惰性的 MCC 制得的微丸药物释放得快，而 ATO888 则使药物释放变得更慢。另由溶出过程的观察可知，用 MCC 作赋形剂时，溶出结束后，微丸仍保持原来的球形，而只用 L-HPC、PVP、ATO888 作赋形剂时，微丸散开，提示 MCC 可构成骨架结构微丸，通过溶出前（图 2）后（图 3）电镜扫描图亦可以说明这一点。

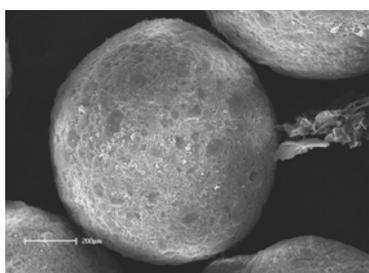


Fig.2 SEM of pre-dissolution

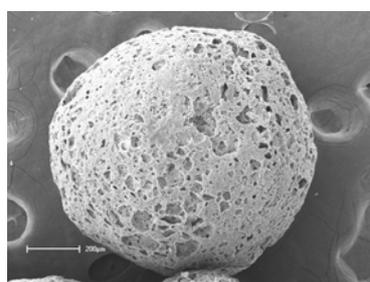


Fig.3 SEM of post-dissolution

Table 1 The effect on appearance of different excipients

Excipients	w/ %	Extrudate	Spheronization
MCC	20	Unbent	Spheroids
L-HPC	20	Curly	Spheroids and Short rods
PVP	20	Curly	Longer rods
ATO888	20	Curly	Longer rods

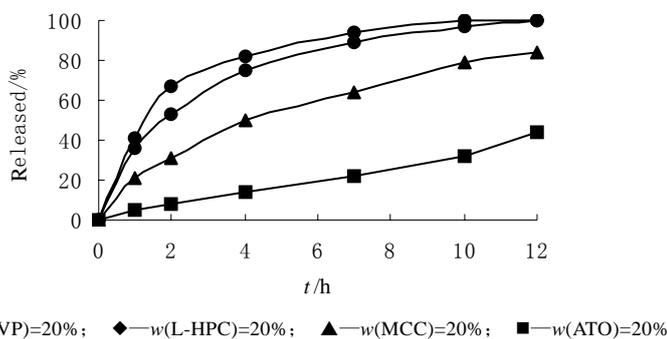


Fig.1 The dissolution curve of different excipients

2.5.2 处方中 MCC 与 L-HPC 不同比例的影响

固定处方中其主药的量，考察 MCC 与 L-HPC 质量比分别为 19 : 1、15 : 5、10 : 10 对微丸外观和药物释放的影响。结果表明，随着 L-HPC 用量的增加，物料弹塑性均减小，微丸质量变差，当 MCC 与 L-HPC 质量比增至 10 : 10 时，挤出物不能滚圆成球形，微丸呈棒状颗粒。增加 L-HPC

的量使药物释放加快。

2.5.3 润湿剂种类和用量的影响

分别用体积分数为95%、50%的乙醇、水为润湿剂考察对微丸质量的影响。用体积分数为95%、50%的乙醇作润湿剂时,挤出物呈现“鲨鱼皮”状,经滚圆后,微丸均有大量的细粉出现,原因是乙醇黏性小,不足以使物料间有足够的黏性以克服滚圆转盘的剪切力,造成细粉的产生。故选择以水为润湿剂制备微丸,分别用40、50、60、70 mL水制粒后制备微丸。结果表明,水分量对微丸的制备有明显影响。当水量为40 mL时,滚圆结果为棒状颗粒,脆碎度大;水量增大时,微丸粒径变大,圆整度提高,脆碎度减小;当加水量过大,挤出物之间发生粘连,且制得的微丸粒径分布不均。

2.6 正交设计优化处方及工艺

根据单因素考察实验结果,控制MCC与L-HPC质量比约在19:1~10:10内,并兼顾水的用量,使实验操作可控,各条件主药量相同。选定MCC与L-HPC的质量比(A)、滚圆时间(B)、滚圆速度(C)、加水量(D)4因素,每个因素选定3个水平,见表2。

Table 2 Factors and Levels

Levels	A[m(MCC):m(L-HPC)]	B(t/min)	C[n/(r·min ⁻¹)]	D(V/mL)
1	19:1	5	150	40
2	15:5	10	300	50
3	10:10	15	450	60

按L₉(3⁴)正交设计表安排试验(表3)。以微丸的累积释放度(y₁)和圆整度(y₂)为评价指标,采用综合加权评分法对工艺进行优化^[6]。重点考察4个时间点(1、2、4、7 h)的累积释放度,分别以市售布洛芬缓释胶囊4个时间点的释放度25%、40%、65%和85%为标准,采用综合 $y_1 = |y_1(1\text{ h}) - 25\%| + |y_1(2\text{ h}) - 40\%| + |y_1(4\text{ h}) - 65\%| + |y_1(7\text{ h}) - 85\%|$ 。y₁得分越低,表明与所选的标准趋势越接近;圆整度(y₂)越差扣分越多。

根据本研究目的,指标微丸的累积释放度(y₁)要比圆整度(y₂)重要,权重系数分别取为0.6和0.4。为在统一标准下加权评分,分别将两项最好的指标都定为100分,具体做法如下:

a. 将y₁转化为分数,y₁越小越好,将结果最好的第5号试验定为100分,宜用公式 $y_1' = 106.3 - y_1$,将各号试验的累积综合值转化为分数,如第1号试验: $y_1' = 106.3 - 35.2 = 71.1$,余类推。

b. 将圆整度(y₂)转化为分数,y₂扣分越少越好,将结果最好的第3号试验定为100分,宜用公式 $y_2' = 101 - y_2$,将各号试验的累积综合值转化为分数,如第1号试验: $y_2' = 101 - 8 = 93$,余类推。

c. 加权求和。根据确定的权重,对2个单项分数加权求和。用公式 $y = 0.6 y_1' + 0.4 y_2'$ 求出各号试验的综合评分,记入表中综合评分一列。按单指标作直观分析,得到表下综合评分栏。由极差R_j的大小可以看出,各因素对累积释放度和圆整度的影响大小顺序为A > B > D > C,取各因素

较高水平的组合, 得到最佳处方工艺组合是 $A_2B_2C_2D_3$ 。

Table 3 Result and analysis of orthogonal experiments

No.	A	B	C	D	$\varphi(y1)/\%$	$\varphi(y2)/\%$	$\varphi(y)/\%$
1	1(19:1)	1(5)	1(150)	1(40)	35.2	8	79.9
2	1(19:1)	2(10)	2(300)	2(50)	19.8	6	89.9
3	1(19:1)	3(15)	3(450)	3(60)	23.2	1	89.9
4	2(15:5)	1	2	3	8.9	7	96.0
5	2(15:5)	2	3	1	6.3	2	99.6
6	2(15:5)	3	1	2	11.9	3	95.8
7	3(10:10)	1	3	2	38.7	4	79.4
8	3(10:10)	2	1	3	21.2	3	90.3
9	3(10:10)	3	2	1	29.2	5	84.7
I _j	259.6	255.3	266.0	264.1			
II _j	291.5	279.8	270.6	265.1			
III _j	254.3	270.4	268.8	276.2			
R _j	37.2/3	24.5/3	4.6/3	12.1/3			
I _j	78.2	82.8	68.3	70.7			
II _j	27.1	47.3	57.9	70.4			
III _j	89.1	64.3	68.2	53.3			
R _j	62.0/3	35.5/3	10.4/3	17.4/3			
I _j	15.0	19.0	14.0	15.0			
II _j	12.0	11.0	18.0	13.0			
III _j	12.0	13.0	7.0	11.0			
R _j	3.0/3	8.0/3	11.0/3	4.0/3			

按此最佳条件进行实验, 微丸圆整度好, 释放度与市售布洛芬缓释胶囊(芬必得)比较, 结果见图 4。

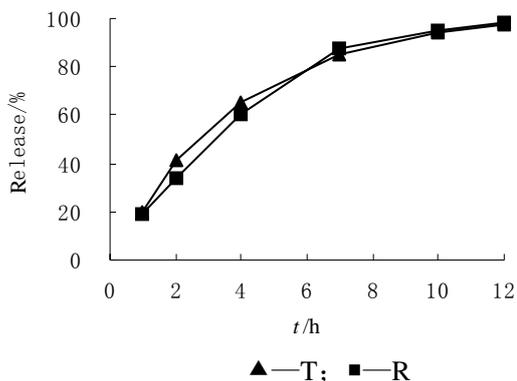


Fig.4 The dissolution curve of commercial capsules (R) and self-made sustained release pellets (T)

3 讨论

以 MCC / L-HPC 为主要辅料制得的微丸其释药过程表现为骨架微丸的释药过程, 是骨架溶蚀和药物扩散的综合效应。骨架微丸遇消化液首先表面润湿, 表面药物向介质中扩散; 同时骨架

溶蚀,水分向丸芯渗透至骨架完全溶蚀,药物全部释放。骨架微丸由于药物溶解度的不同,释放机制也不同,对于水溶性药物主要以药物扩散为主;对水难溶性药物则以骨架溶蚀为主,水溶性成分的加入,可使难溶性药物从以骨架溶蚀为主变为以药物扩散和骨架溶蚀相结合的过程。

本工艺是在实验室设备上进行的,有待于进一步放大试验验证。

参考文献:

- [1] Peter JH. Chirality and nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Drugs*, 1996, 52(Suppl 5): 47-58.
- [2] Dyer AM, Khan KA, Aulton ME. Effect of polymer loading on drug release from film-coated ibuprofen pellets prepared by extrusion-spheronization[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1995(16), 1841-1858.
- [3] Anant R Paradkar, Manish Maheshwar, Anant R Ketkar. Preparation and evaluation of ibuprofen beads by melt solidification technique[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 255: 33-42.
- [4] LU Dan, YOU Xiao-qing, XU Mei-rong. Study of process of ibuprofen sustained-release pellets without core [J]. *Journal of Guang Dong Pharmaceutics(广东药学)*, 1998, (2):15-16.
- [5] PAN Jia-zhen, SUN Xiao-ming, ZHU Da-bing. Preparation of pellets by extrusion-spheronization [J]. *Journal of China Pharmaceutical Industry(中国医药工业杂志)*, 1998, 29 (8): 378-380.
- [6] 张春华, 严云良. 医药数理统计[M]. 北京: 科学出版社, 2001. 191-194.

Preparation of ibuprofen sustained-release pellets by extrusion-spheronisation

CUI Jiu-feng , TANG Xing, DING Wan-ping

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

Abstract : Objective To prepare sustained-release pellets by extrusion-spheronisation with the material of microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropyl cellulose. **Methods** Taking roundness and dissolution as index, the effects of process variables and formulation variables on pellets preparation were investigated. Orthogonal design were used to optimize the experiment conditions. The formulation and preparation process of ibuprofen matrix sustained-release pellets were optimized. **Results** Pellets with good sphericity and appropriate particle distribution were optimized. The results show the pellets have a marked sustained release property. **Conclusions** It is possible to prepare matrix sustained-release pellets by extrusion-spheronisation with microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropyl cellulose without the need to coat the pellets.

Key words: pharmceutics; matrix sustained-release pellets; extrusion-spheronisation; ibuprofen

(本篇责任编辑:赵桂芝)