

## 双氯芬酸钠肠溶微丸型片剂的研制

祁小乐<sup>1</sup>, 朱家璧<sup>1\*</sup>, 陈盛君<sup>2</sup>

(1. 中国药科大学 药剂研究所, 江苏 南京 210038; 2. 南京师范大学 超分子材料及应用重点实验室, 江苏 南京 210009)

**摘要:** 本文制备了双氯芬酸钠肠溶微丸型片剂。以丙烯酸树脂 Eudragit® NE30D 和 Eudragit® L30D-55 不同比例的混合物作为衣膜材料, 对不同粒径大小的双氯芬酸钠速释丸芯进行不同增重水平的包衣, 并与不同压缩特性和用量比例的缓冲微丸混合, 压片。所得的双氯芬酸钠肠溶微丸型片剂在人工胃液中 2 h 内累积释放百分数 < 10%, 在人工肠液中 1 h 内累积释放百分数为 (83 ± 2.42)%。结果表明 Eudragit® NE30D 与 Eudragit® L30D-55 以一定比例混合制备得到适合压片的肠溶微丸, 硬脂酸制备的缓冲微丸可用于微丸型片剂的制备。

**关键词:** 肠溶微丸; 微丸压片; 释药行为; 丙烯酸树脂

**中图分类号:** R943.4      **文献标识码:** A      **文章编号:** 0513-4870(2008)01-0097-05

## Preparation of tablets containing enteric-coated diclofenac sodium pellets

QI Xiao-le<sup>1</sup>, ZHU Jia-bi<sup>1\*</sup>, CHEN Sheng-jun<sup>2</sup>

(1. Pharmaceutical Research Institute, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China;

2. Key Laboratory of Super Molecular Material and Technology, Nanjing Normal University, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** Fluidized-bed manufactured enteric-coated diclofenac sodium pellets were compressed into tablets. The blend of two aqueous acrylic resins dispersion in different ratios, Eudragit® NE30D and Eudragit® L30D-55, were used to prepare enteric-coated diclofenac sodium pellets of different particle sizes and coating level. The cushioning pellets with different properties and these enteric-coated pellets were compressed into tablets in different proportions. The drug release of the tablets containing these pellets would be lower than 10% in 2 h in simulated gastric fluid, but reach (83 ± 2.42)% in 1 h in simulated enteric fluid. The mixture of Eudragit® NE30D and Eudragit® L30D-55 could be used to prepare enteric pellets which are suitable for compression. The cushioning pellets which were composed of stearic acid/microcrystalline cellulose (4:1, w/w) could avoid rupture of the coating of pellets during the compression.

**Key words:** coating pellet; compaction of pellet; release profile; acrylic resin

双氯芬酸钠 (diclofenac sodium, DS) 是第 3 代强效的非甾体消炎镇痛药物, 其主要的副作用是胃肠道刺激性<sup>[1]</sup>。采用制剂学手段将其制备成肠溶制剂以提高其生物利用度<sup>[2]</sup>及患者的顺应性。普通肠溶片属于单元型制剂。近年来, 随着多单元剂型的发展, 其优势逐渐明显。在胃肠道分布均匀, 降低了因局部药物过浓所带来的刺激性或不良

反应<sup>[3]</sup>; 在胃肠道内的转运一般受食物输送节律的影响少, 个体内和个体间差异少<sup>[4]</sup>。现有上市的多单元制剂的最终剂型以小单元填充胶囊为主。而多单元型片剂可降低灌装胶囊而带来的高成本并解决胶囊剂无法分剂量的问题, 随着衣膜材料<sup>[5,6]</sup>及直接用于压片的辅料的发展<sup>[7-9]</sup>, 越来越被普遍接受。其中储库型肠溶微丸研究较多, 目前已有少数产品上市, 分别为奥美拉唑多单元微丸系统 (omeprazol multiple unit pellet system, Antra® MUPS) 及酒石酸美托洛尔缓释多单元片剂 (metoprolol succinate extended release multiple unit tablet, Beloc® ZOK)<sup>[10]</sup>。

收稿日期: 2007-09-18.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30672549).

\* 通讯作者 Tel: 86-25-85338217,

E-mail: Zhujiabi001@yahoo.com

本文采用 Eudragit® NE30D 与 Eudragit® L30D-55 的混合包衣材料制备适合于微丸压片技术的 DS 肠溶微丸,并选择合适的辅料制备成缓冲微丸与其混合压片,以达到压片前后微丸释药行为不变的目的,制备符合肠溶制剂要求的 DS 微丸型片剂。

## 材料与方 法

**仪器** 挤出滚圆造粒机(沈阳药科大学制药厂); ZRS-4 型智能溶出仪(天津大学无线电厂); 752 紫外分光光度计(上海第三仪器分析厂); 小型流化床包衣机(沈阳药科大学制药厂); 智能压片机(MiNi PRESS-II SIF, 印度 Karnavati Engineering)。

**材料** 双氯芬酸钠原料药(铁岭天德制药有限公司); 微晶纤维素(Avicel® PH101, 美国 ISP 公司); 丙烯酸树脂(Eudragit® NE30D, Eudragit® L30D-55, 德国 Degussa 公司); 羧甲基淀粉钠(德国 JRS 公司); 乳糖(Granulac® 200, 德国 Meggle 公司); 硬脂酸(南京化学试剂厂); 磷酸二氢钙(上海化学试剂厂)。

**DS 速释丸芯的制备** 为保证在 pH 6.8 的人工肠液中所制备的 DS 肠溶微丸,当肠溶衣膜破裂时,丸芯中药物不受衣膜性质的影响而迅速溶出,从而达到肠溶制剂在人工肠液中 1 h 内累计释放百分数大于 70% 的要求,考虑制备 DS 速释丸芯。以微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)作为填充剂,2% 十二烷基硫酸钠(sodium dodecylsulphate, SLS)溶液作为润湿剂,分别以低取代的羟丙基纤维素(low-substituted hydroxypropyl cellulose, L-HPC)、羧甲基淀粉钠(sodium carboxymethyl starch, CMS-Na)、交联聚维酮(crospovidone, PVPP)、硫酸钡(barium sulfate, BaSO<sub>4</sub>)、碳酸钙(calcium carbonate, CaCO<sub>3</sub>)作为崩解剂,采用挤出滚圆法制备 DS 速释丸芯,于 60 °C 烘箱干燥 12 h,筛分法得到 0.45 ~ 0.6 mm 的丸芯,收集,称重,计算收率,并测定其释放度。按《中国药典》2005 版附录规定,称取适量微丸,置转篮中,释放介质 900 mL,转速 100 r · min<sup>-1</sup>, 介质温度为(37.0 ± 0.5) °C。分别于 2、5、8、10、20 min 取样 5 mL,0.8 μm 微孔滤膜过滤,并即时补加同温介质 5 mL,样品溶液在 276 nm 处测定吸收度,计算药物累积释放百分数。

### DS 速释丸芯的包衣

Eudragit® NE30D/L30D-55 对药物释放的影响 选用 Eudragit® L30D-55 为肠溶衣膜材料,柠檬酸三乙酯为增塑剂,滑石粉为抗粘剂,加入 Eudragit®

NE30D 改善衣膜韧性。选择粒径为 0.45 ~ 0.6 mm 的 DS 速释丸芯,分别以不同比例的 Eudragit® NE30D/L30D-55 (20/80、30/70、40/60、60/40, w/w), 包衣增重均为 10% (w/w), 配制包衣液,采用流化床包衣制备 DS 肠溶微丸。工艺参数为: 鼓风频率 30 Hz, 热风温度 25 ~ 30 °C, 包衣液流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 物化压力 0.8 MPa。按《中国药典》2005 版附录规定,称取适量微丸,置转篮中,转速为 100 r · min<sup>-1</sup>, 介质温度为(37.0 ± 0.5) °C, 先采用人工胃液(pH 2.0)为释放介质,即 0.1 mol · L<sup>-1</sup> HCl 溶液 750 mL, 2 h 后,加入 0.2 mol · L<sup>-1</sup> 磷酸钠溶液 250 mL, 模拟人工肠液(pH 6.8), 分别测定其在人工胃液中 2 h 内及人工肠液中 1 h 内的累积释放百分数。实验结果采用双样本均值单测 *t* 检验。

**衣膜增重水平对药物释放的影响** 选择粒径为 0.45 ~ 0.6 mm 的 DS 速释丸芯, Eudragit® NE30D/L30D-55 为 30/70 (w/w), 包衣增重分别为 10%、15%、20% (w/w), 配制包衣液,采用流化床包衣制备 DS 肠溶微丸。按以上所述方法测定其释放度, 并进行 *t* 检验。

**丸芯粒径对药物释放的影响** 选择粒径为 0.45 ~ 0.6 mm 及 0.6 ~ 0.8 mm 的 DS 速释丸芯, Eudragit® NE30D/L30D-55 为 30/70 (w/w), 包衣增重为 10% (w/w), 配制包衣液,采用流化床包衣制备 DS 肠溶微丸。按以上所述方法测定其释放度, 并进行 *t* 检验。

**肠溶微丸中 DS 含量测定** 取适量包衣微丸,置于研钵内充分研细,精密称取适量(约相当于 DS 60 mg)于 100 mL 量瓶中,加入 0.2 mol · L<sup>-1</sup> NaOH 溶液溶解,超声 15 min,待温度下降至室温,加 0.2 mol · L<sup>-1</sup> NaOH 溶液定容。摇匀后采用 0.8 μm 微孔滤膜过滤,精密移取续滤液 2 mL 至 100 mL 量瓶中,用蒸馏水稀释定容,以蒸馏水为空白,测定 276 nm 处吸收度值,计算得到微丸中药物含量。

### DS 肠溶微丸型片剂的制备

**不同性质缓冲微丸对药物释放的影响** 分别以 MCC、乳糖(lactose, Lac)、磷酸二氢钙(dicalcium phosphate dehydrate, DCP)、硬脂酸(stearic acid, SA)采用挤出滚圆法制备辅料微丸,由于其在压片过程中对 DS 肠溶微丸起到缓冲保护作用,因此称其为缓冲微丸(cushioning pellets, CuP)。将 DS 肠溶微丸(coating pellets, CoP)及不同缓冲微丸,以相同比例 CoP/CuP (30/70, w/w) 混合均匀,并加入 10% (w/w) CMS-Na 作崩解剂,0.5% (w/w) 硬脂酸

镁作润滑剂。在相同压力下(1 500 kg)采用智能压片机压制直径为 11 mm 的片剂,按“DS 速释丸芯的包衣”项下所述方法,测定片剂的释放度。

不同肠溶微丸与缓冲微丸的重量比例(CoP/CuP,  $w/w$ )对药物释放的影响 将 DS 肠溶微丸(CoP)与 MCC/SA 组成的缓冲微丸,分别以不同比例 CoP/CuP(30/70, 50/50, 70/30, 90/10,  $w/w$ )混合均匀,按以上所述方法压片,并测定片剂的释放度。

## 结果与讨论

### 1 DS 速释丸芯的制备

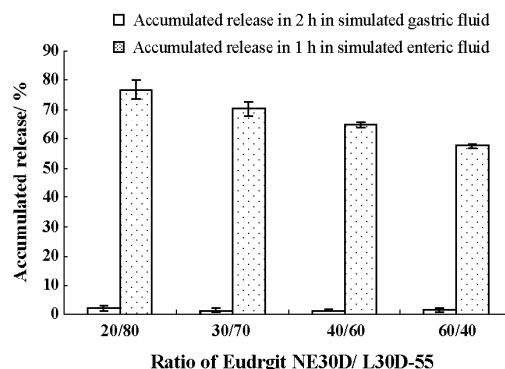
以 L-HPC 作为崩解剂的处方释放最快,但其收率最低,见表 1。以  $\text{CaCO}_3$  及 CMS-Na 作为崩解剂的处方释放完全时所需时间均为  $(5 \pm 0.2)$  min, CMS-Na 收率最高,为  $(34.194 \pm 3.7)\%$ 。综合考虑,确定以 CMS-Na 作为 DS 速释丸芯的崩解剂。

**Table 1** Influence of the type of disintegrator on the yield and release profile ( $n = 3$ )

Disintegrator	Yield/%	Time when release 100% (in water)/min
PVPP	$22.076 \pm 1.3$	$10 \pm 0.3$
$\text{BaSO}_4$	$25.695 \pm 0.5$	$8 \pm 0.5$
$\text{CaCO}_3$	$18.949 \pm 1.2$	$5 \pm 0.2$
CMS-Na	$34.194 \pm 3.7$	$5 \pm 0.1$
L-HPC	$16.705 \pm 2.3$	$2 \pm 0.3$

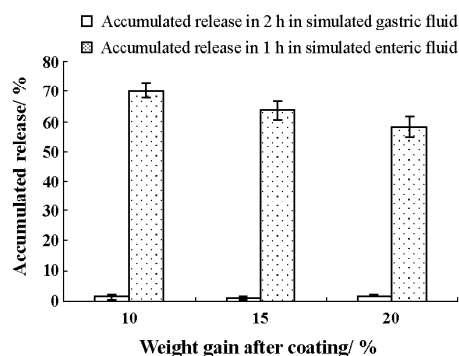
### 2 DS 速释丸芯的包衣

**2.1 Eudragit® NE30D/L30D-55 对药物释放的影响** 对于不同重量比(20/80, 30/70, 40/60, 60/40,  $w/w$ )的 Eudragit® NE30D/L30D-55 作为包衣材料,在相同大小丸芯粒径(0.45 ~ 0.6 mm)及相同包衣增重比例(10%,  $w/w$ )的前提下,随着 NE30D 成分在包衣液中比重的增加,肠溶微丸在 pH 2.0 的人工胃液中 2 h 内的累积释放百分数基本相同,且均小于 10%;而在 pH 6.8 的人工肠液中 1 h 内的累积释放百分数逐渐降低( $P$  均小于 0.05),如图 1 所示。由于 Eudragit® NE30D 是一种非 pH 依赖型缓释包衣材料,其加入会导致微丸衣膜在人工肠液中不能迅速溶解,使药物释放减慢。因此,选择合适重量比例的 Eudragit® NE30D/L30D-55 混合包衣液可保证衣膜韧性,同时也使微丸符合肠溶制剂的释放要求。



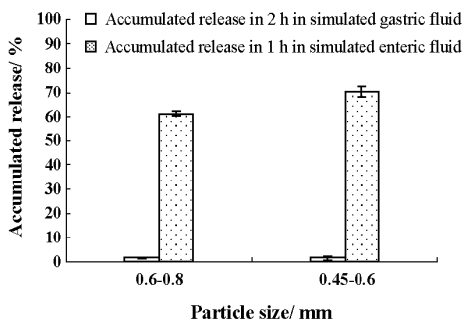
**Figure 1** Influence of the ratio of NE30D/L30D-55 ( $w/w$ ) on the accumulated drug release of the pellets in simulated gastric fluid (pH 2.0) and simulated enteric fluid (pH 6.8) (size 0.45 - 0.6 mm, coating level 10%,  $n = 3$ )

**2.2 衣膜增重水平对药物释放的影响** 对于不同包衣增重(10%, 15%, 20%,  $w/w$ ),在相同大小丸芯粒径(0.45 ~ 0.6 mm)及相同 Eudragit® NE30D/L30D-55 比例(30/70,  $w/w$ )的前提下,包衣增重为 15% 及 20% 的肠溶微丸与包衣增重为 10% 的肠溶微丸相比,在 pH 2.0 的人工胃液中 2 h 内的累积释放百分数基本相同,且均小于 10%;而在 pH 6.8 的人工肠液中 1 h 内的累积释放百分数逐渐降低( $P$  均小于 0.05),如图 2 所示。随着包衣增重百分比增加,衣膜越厚,药物扩散透过衣膜的时间延长,释放减慢。

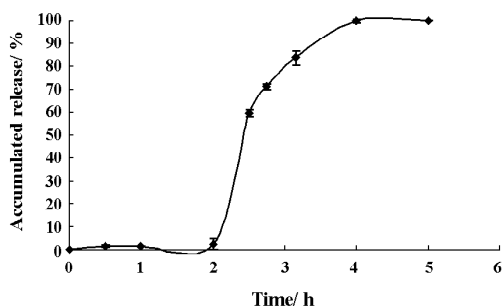


**Figure 2** Influence of the weight gain after coating on the accumulated drug release of the pellets in simulated gastric fluid (pH 2.0) and simulated enteric fluid (pH 6.8) (size 0.45 - 0.6 mm, Eudragit® NE30D/L30D-55, 30/70,  $n = 3$ )

**2.3 丸芯粒径对药物释放的影响** 对于不同粒径大小丸芯(0.45~0.6 mm及0.6~0.8 mm),在相同包衣增重(10%,*w/w*)及相同 Eudragit® NE30D/L30D-55 比例(30/70,*w/w*)的前提下,丸芯粒径为0.6~0.8 mm的肠溶微丸与丸芯粒径为0.45~0.6 mm的肠溶微丸相比,在 pH 2.0 的人工胃液中 2 h 内的累积释放百分数基本相同,且均小于 10%;而在 pH 6.8 的人工肠液中 1 h 内的累积释放百分数逐渐降低(*P*均小于 0.01),如图 3 所示。相同重量的 0.6~0.8 mm 丸芯,比表面积较 0.45~0.6 mm 丸芯小;对于相同的包衣增重,0.6~0.8 mm 丸芯单位面积衣膜增厚较大,故其释放量较 0.45~0.6 mm 的丸芯包衣后降低。



**Figure 3** Influence of the particle size on the accumulated drug release of the pellets in simulated gastric fluid (pH 2.0) and simulated enteric fluid (pH 6.8) (Eudragit® NE30D/L30D-55, 30/70, coating level 10%, *n* = 3)

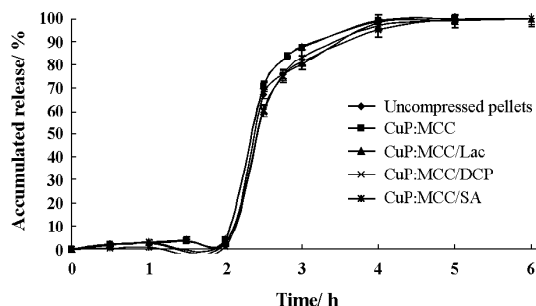


**Figure 4** Drug release from pellets coated with the blend of Eudragit® NE30D and Eudragit® L30D-55 in the ratio of 30/70, coating level 10%, size 0.45-0.6 mm, in simulated gastric fluid (pH 2.0) for 2 h and then in simulated enteric fluid (pH 6.8) (*n* = 3)

**2.4 衣膜处方的确定** 选取 Eudragit® NE30D/L30D-55 比例为 30/70 (*w/w*), 包衣增重比例为 10% (*w/w*), 粒径为 0.45~0.6 mm 的 DS 速释丸芯进行包衣,其释放曲线如图 4 所示。所得的 DS 微丸在 pH 2.0 的人工胃液中 2 h 内的累积释放百分数为(2.5 ± 0.47)%;而在 pH 6.8 的人工肠液中 1 h 内的累积释放百分数为(83 ± 2.42)%。

**3 DS 肠溶微丸型片剂的制备**

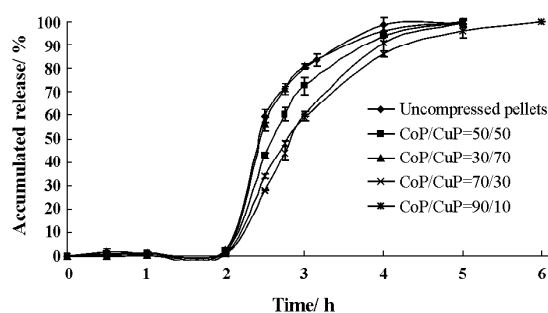
**3.1 不同性质缓冲微丸对药物释放的影响** 结果如图 5 所示,各种不同组成的缓冲微丸在 CoP/CuP 为 30/70 (*w/w*) 的条件下,对含药包衣微丸均起到保护作用,微丸压片前后释放曲线均基本重合。但实验过程中发现,以 MCC 缓冲微丸压制成的片剂不成形,一碰即散。MCC/DCP 及 MCC/Lac 缓冲微丸压制成的片剂硬度分别为(18 ± 3) N 及(26 ± 5) N,片剂表面光滑,能观察到微丸轮廓,说明这两种缓冲微丸压缩成形性良好,缓冲微丸受压后具有一定变形性。而 MCC/SA 缓冲微丸压制成的片剂硬度为(30 ± 4) N,表面光滑,无微丸形状,说明该类缓冲微丸压片具有良好的成形性,而且微丸自身变形性更佳。故选择 MCC/SA 作为缓冲微丸。



**Figure 5** Influence of the composition of the cushioning pellets on the drug release from tablets compressed from Eudragit® NE30D/L30D-55-coated pellets and MCC, MCC/Lac, MCC/DCP, SA/MCC pellets (CoP/CuP: 30/70, coating level 10%, compression force 1 500 kg) in simulated gastric fluid (pH 2.0) for 2 h and then in simulated enteric fluid (pH 6.8) (*n* = 3)

**3.2 不同肠溶微丸与缓冲微丸的重量比例 (CoP/CuP) 对药物释放的影响** 结果如图 6 所示,当 CoP/CuP 为 30/70 (*w/w*) 时,微丸压片前后释放曲线基本重合,而其他 3 个比例下,压片后微丸的释药行为与压片前相比均有不同程度的减慢,且随着含

药包衣微丸重量比例的增大,释药速率逐渐减慢。分析其原因可能是当 CoP/CuP 为 30/70 ( $w/w$ ) 时,缓冲微丸能够将含药微丸隔开,避免含药微丸衣膜之间直接接触保证衣膜在压片过程中不发生改变,故其释药行为不变。但当含药微丸重量比例增加时,压片过程中衣膜相互接触、融合的几率增加,有可能形成局部骨架,影响丸芯中药物的迅速释放,故释药减慢。



**Figure 6** Influence of the ratio of the coating pellets to the cushioning pellets (CoP/CuP) on the drug release from tablets compressed from Eudragit® NE30D/L30D-55-coated pellets and SA/MCC pellets (coating level 10%, compression force 1 500 kg) in simulated gastric fluid (pH 2.0) for 2 h and then in simulated enteric fluid (pH 6.8) ( $n=3$ )

## 结论

微丸压片技术的难点在于保证含药微丸在压片前后释药行为不发生改变。本研究采用缓释材料 (Eudragit® NE30D) 和肠溶材料 (Eudragit® L30D-55) 的混合物作为薄膜包衣材料,结合 Eudragit® NE30 所制备的微丸衣膜柔韧性好以及 Eudragit® L30D-55 所制备的微丸具有肠溶特性,制备了适合于压片的肠溶微丸。其次,以蜡脂类材料如硬脂酸作为缓冲微丸,在合适的比例下可有效地为含药包

衣微丸提供保护作用,保证压片前后微丸的释药行为不发生改变。

## References

- [1] Guo T, Zheng CL, Song HT, et al. Studies on diclofenac sodium pulsatile release pellets [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2003,38:707-710.
- [2] Rose ME, de Vos D, Guelen PJM, et al. Pharmacokinetics of diclofenac sodium enteric coated tablets and suppositories [J]. Eur J Pharmacol, 1990,183:387-388.
- [3] Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC, et al. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets [J]. Int J Pharm, 1996,143:13-23.
- [4] Debunne A, Vervae C, Mangelings D, et al. Compaction of enteric-coated pellets: influence of formulation and process parameters on tablet properties and *in vivo* evaluation [J]. Eur J Pharm Sci, 2004,22:305-314.
- [5] Dashevsky A, Kolter K, Bodmeier R. Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions [J]. Int J Pharm, 2004,279:19-26.
- [6] Dashevsky A, Kolter K, Bodmeier R. pH-independent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat SR 30 D and the enteric polymer dispersion Kollicoat MAE 30 DP [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004,58:45-49.
- [7] Lundqvist AE, Podczek F, Newton JM. Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1998,46:369-379.
- [8] Tunon A, Borjesson E, Frenning G, et al. Drug release from reservoir pellets compacted with some excipients of different physical properties [J]. Eur J Pharm Sci, 2003,20:469-479.
- [9] Vergote GJ, Kiekens F, Vervae C, et al. Wax beads as cushioning agents during the compression of coated diltiazem pellets [J]. Eur J Pharm Sci, 2002,17:145-151.
- [10] Bodmeier R. Tableting of coated pellets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1997,43:1-8.