

骨架型别嘌醇缓释微丸的制备及其质量评价

刘晓阳^{1*}, 叶尔江²(1.本溪钢铁(集团)总医院, 辽宁本溪 117000; 2.新疆武警总队医院, 乌鲁木齐 830091)

中图分类号 R971¹;R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4277-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.19

摘要 目的:优化骨架型别嘌醇缓释微丸的处方及制备工艺,并对其进行质量评价。方法:采用挤出滚圆法制备微丸;以得率为指标,考察骨架材料、致孔剂、崩解剂及制备工艺过程的滚圆速度和滚圆时间对释放度的影响,并验证处方;以圆整度及粒度分布、流动性、脆碎度为指标,对其进行质量考察。结果:优化的处方以微晶纤维素(MCC)为骨架材料,以乳糖为致孔剂,交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,控制滚圆速度为50 Hz,滚圆时间为20 min。通过调节MCC、乳糖和崩解剂的配伍使用,可以起到调节药物释放的作用,得到释放度符合要求的微丸。验证试验所得微丸的平均圆整度为10.2°,粒度分布在22~26目最多,占95.63%;平均休止角为23.15°,流动性良好;脆碎度为0.08%;其他各项质量指标良好。结论:所选处方及制备工艺合理、可行,所制备微丸质量良好。

关键词 骨架型;别嘌醇;微丸;制备;质量评价;处方;挤出滚圆法

Preparation and Quality Evaluation of Matrix Type Allopurinol Sustained-release Pellets

LIU Xiao-yang¹, YE Er-jiang²(1.Benxi Iron & Steel General Hospital, Liaoning Benxi 117000, China; 2.Xinjiang Armed Police General Hospital, Urumqi 830091, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation and preparation technology of matrix type Allopurinol sustained-release pellets, and to evaluate the quality of it. METHODS: The extrusion-spheronisation method was applied to prepare the pellets. The effects of matrix materials, diluents, disintegrants, spheronization speed and spheronization time on release rate of pellets were investigated with yield as index, and validation test of prescription was conducted. The quality of product was assessed through investigating sphericity, size distribution, flexibility and friability. RESULTS: The optimized formulation was as follows: microcrystalline cellulose (MCC), lactose and croscarmellose sodium as matrix material, diluents and disintegrants; spheronization speed of 50 Hz, spheronization time of 20 min. By adjusting the proportion of MCC, lactose and croscarmellose sodium, drug release could be adjusted, and yield and release rate of pellets met the release requirement. Validation test showed sphericity of 10.2°; particle size of 22-26 mesh, accounting for 95.63%; angle of repose of 23.15°, with sound flexibility; friability of 0.08%; other quality indexes were satisfactory. CONCLUSIONS: The formulation and preparation technology are reasonable and feasible, and the quality of prepared pellets is satisfactory.

KEY WORDS Matrix type; Allopurinol; Pellets; Preparation; Quality evaluation; Formulation; Extrusion-spheronisation method

痛风是一种发病率较高的疾病,受种族、饮食、饮酒、职业、环境和受教育程度等多因素影响。欧美地区痛风的患病率为0.2%~1.7%。在我国,近年来痛风的患病率呈上升趋势,我国普通人群患病率约1.14%^[1]。别嘌醇(Allopurinol, ALL)是目前治疗痛风 and 防治痛风性肾病的首选药物。国内已有的别嘌醇上市产品多为普通片和缓释片,存在给药频繁和吸收差异性大的问题^[2]。

微丸是指直径在0.5~1.5 mm,一般不超过2.5 mm的球形或类球形制剂。与其他口服制剂相比微丸具有以下优点:服用后广泛、均匀地分布在胃肠道,在胃肠表面分布面积大,从而提高生物利用度;缓控释微丸的释药规律较片剂重现性好,个别微丸不至于对整个制剂的释药行为产生严重影响;可将不同释药速率的微丸按比例装成胶囊,以满足不同的需要;由不同微丸组成的复方胶囊,有较好的稳定性,减少了药物之间的相互作用^[3]。本文以体外释放度为指标,对骨架型别嘌醇缓释微丸的处方和制备工艺进行了详细的考察,以期减少别嘌醇副作用,降低血药浓度波动幅度,增加患者用药安全性。

*主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0414-2215177。
E-mail: xiaoyangbjmu@163.com

1 材料

1.1 仪器

UV-7504型紫外-可见分光光度计(上海精科仪器有限公司); ZRS-8B型智能溶出度仪(天大天发科技有限公司); JSF1-WL355型离心式制丸机(北京中西远大科技有限公司); FA-1104电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司); 烘箱(余姚市远东数控仪器厂)。

1.2 药品与试剂

别嘌醇(江苏康希制药有限公司,批号:100105,纯度:>98.0%); 别嘌醇对照品[本溪钢铁(集团)总医院自制,纯度:99.8%]; PH101型微晶纤维素(MCC,批号:0802015)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na,批号:090301)、低取代羟丙纤维素(L-HPC,批号:110205)均来自湖州展望药业有限公司; 交联羧甲基纤维素钠(CMC-Na,美国FMC公司,批号:100503); 卡波姆974(湖北海泊元生物化工有限公司,批号:090105); 乳糖(上海华门科技实业有限公司,批号:080510); 山嵛酸甘油酯ATO888(四川西普化工股份有限公司,批号:100305); 羟丙基甲基纤维素E5(HPMC E5,石家庄优甫化工有限公司,批号:090905)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

称取处方量的主药和辅料,混合均匀;向混匀后的干粉中加入适量黏合剂,边加边混匀至有适度的黏弹性和塑性;调节螺旋浆转速,软材经挤压机挤出,挤出物表面光滑,在重力作用下呈弯曲条状或经切割断裂成不规则长度的短棒;挤出物立即移至滚圆机,在摩擦力、离心力作用下挤出物先断裂成许多长度与直径比在1.0~1.2的小段,调节离心机转速,依靠软材自身的黏结力和凝聚力滚制成球形;滚圆后将小丸放入40℃的烘箱中干燥约12h,过筛取20~30目之间微丸,即得。

2.2 释放度测定方法

参照别嘌醇缓释胶囊标准,确定释放度测定方法^[4];取骨架型别嘌醇缓释微丸,照释放度测定方法,采用溶出度测定法第二法(浆法)的装置,以0.1 mol/L盐酸溶液900 ml为溶出介质,转速为75 r/min,依法操作。经1、4、8 h分别取溶液10 ml滤过,并及时在操作容器中补充上述溶剂10 ml;精密量取续滤液4 ml于50 ml量瓶中,加盐酸溶液(9→1 000)稀释至刻度,摇匀,按分光光度法,在250 nm波长处分别测定吸光度。另精密称取别嘌醇对照品20.0 mg,置于100 ml量瓶中,加0.2%氢氧化钠溶液溶解,用水稀释定容至刻度;精密吸取2.5 ml置于50 ml量瓶中,加0.1 mol/L盐酸溶液稀释至刻度,摇匀。同法测定吸光度,分别计算出每粒微丸在不同时间的累积释放度。结果别嘌醇缓释微丸(相当于别嘌醇250 mg)在1、4、8 h的累积释放度应分别为相应标示量的40%以下、40%~75%和75%以上。

2.3 处方选择

2.3.1 骨架材料。骨架型微丸一般由药物、骨架材料和致孔剂组成。药物均匀地分散于骨架材料中,通过在外层溶液中逐渐溶解、扩散出骨架,此过程是在外部溶液与固体药物之间的界面持续进行,使得固体药物从骨架中持续释放。不同的骨架类型有不同的释放机制,因此笔者以得率为指标对卡波姆974亲水凝胶骨架材料、山嵛酸甘油酯ATO888蜡质骨架材料及MCC水不溶性骨架材料进行考察。含不同骨架材料的处方比较见表1(表中“-”表示无)。

表1 含不同骨架材料的处方比较

Tab 1 Comparison of formulations with different framework materials

处方	别嘌醇, g	MCC, g	卡波姆974, g	山嵛酸甘油酯ATO888, g	水, ml	得率, %
处方1	100	30	-	-	50	86.6
处方2	100	-	30	-	50	40.3
处方3	100	-	-	30	50	85.3

卡波姆974是新型的凝胶基质,具有高亲水性、引湿性和黏稠度。制备微丸的过程中,制得软材具有较大黏性,挤出时呈较长条状,不易滚圆,收率很低,所得小丸多呈哑铃型或不规则短棒。而以山嵛酸甘油酯ATO888为骨架材料时,由于其具有较强的疏水性,小丸外观皱缩,圆整度不好,细粉较多。而以MCC为骨架材料时,制得的微丸外观良好,且得率较高,故选择MCC为骨架材料进行后续研究。

2.3.2 致孔剂。乳糖是易溶于水的小分子物质,常用作难溶性药物骨架制剂中的致孔剂,调节药物释放。我们以得率和

释放度为指标,以HPMC E5作为黏合剂、CMS-Na作为崩解剂,考察乳糖用量对微丸释药的影响。含不同用量乳糖的处方比较见表2,乳糖用量对微丸释放的影响见图1。

表2 含不同量乳糖的处方比较

Tab 2 Comparison of formulations with different amount of lactose

处方	别嘌醇, g	MCC, g	乳糖, g	CMS-Na, g	HPMC E5, ml	得率, %
处方4	100	30	12	5	39	82.7
处方5	100	30	8	5	39	88.1
处方6	100	30	6	5	39	84.6
处方7	100	30	4	5	39	89.1

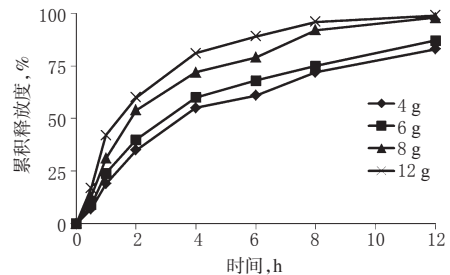


图1 乳糖用量对微丸释放的影响

Fig 1 Effects of amount of lactose on the release of pellets

由图1可见,乳糖的用量对别嘌醇微丸的释放度有明显的促进作用。因为乳糖是水溶性材料,遇水性介质溶解后,在小丸中留下孔道,可提高孔隙率,促进药物的扩散。其中,乳糖用量为8 g时制备的别嘌醇缓释微丸释放度符合标准。在此基础上对崩解剂的种类和用量进行考察。

2.3.3 崩解剂。崩解剂具有能够促进药物后期释放的作用,根据药物释放度的要求筛选合适的崩解剂尤为重要。含有不同崩解剂的微丸处方比较见表2,不同崩解剂对微丸释放的影响见图2。

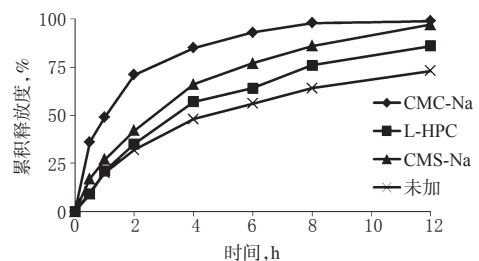


图2 不同崩解剂对微丸释放的影响

Fig 2 Effects of different disintegrations on release profile of pellets

由图2可见,崩解剂极大促进了药物的释放。其中加入CMC-Na后,微丸有突释现象产生;加入L-HPC后,药物的前期和后期释放均加快。相对而言,CMS-Na对微丸的后期释放有更明显的促进作用。因此,选择CMS-Na作为崩解剂,微丸释放度符合标准。

2.4 工艺的优化

2.4.1 滚圆速度的优化。滚圆过程是将条状物切断并在转盘内进行高度旋转。转盘是一种有特殊凹凸槽的圆盘,颗粒在圆盘上受摩擦力和离心力的作用,最终颗粒墩圆成型。因此,滚圆速度对微丸的释放度和成型性有很大影响。我们考察了3种不同滚圆速度对微丸释放度的影响,结果见图3。

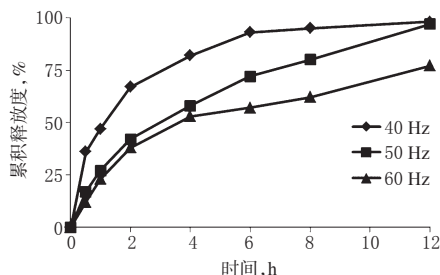


图3 滚圆速度对微丸释放的影响

Fig 3 Effects of spheronisation speeds on release profile of pellets

由图3可见,滚圆速度越大,剪切力越大,颗粒间的摩擦力越大,微丸骨架越密实,释放也随之变慢;速度越小,微丸硬度小,释药变快。经考察选择滚圆速度为50 Hz较合适。

2.4.2 滚圆时间的优化。滚圆时间决定了微丸在转盘内墩圆成型的过程。时间太短,短圆柱颗粒来不及压缩成球形微丸,物料密实度亦不够,对产率和释放度均有影响;时间越久,颗粒圆整度越好,粒径亦分布均匀,产率提高,但是物料结合力变大,对难溶性药物的释放度有影响。考察不同滚圆时间对微丸释放的影响,结果见图4。

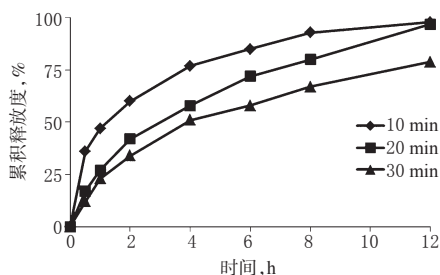


图4 滚圆时间对微丸释放的影响

Fig 4 Effects of spheronisation time on release profile of pellets

由图4可见,滚圆时间越长,滚圆过程中微丸压得越实,微丸的圆整度和流动性越好,释药速度越慢。经考察最优滚圆时间为20 min。

2.5 质量评价

按最后筛选的处方(别嘌醇100 g、MCC 30 g、乳糖8 g、MCS-Na 5g、HPMC E5 39g)及工艺(滚圆速度50 Hz、滚圆时间20 min)制备3批微丸,以圆整度及粒径分布、流动性、脆碎度、释放度为指标,对其进行质量考察。

2.5.1 圆整度及粒径分布。采用简便易行的平面临界稳定性法对圆整度进行评价:称取约1 g微丸于光滑平板上,将其一侧抬起,测定微丸开始滚动前倾斜面与水平面的夹角,连续测定3次,结果平均圆整度为10.2°,表明圆整度良好。采用筛分法测定粒度分布,结果所制备的微丸粒度分布在22~26目者最多,占95.63%,粒径分布范围窄,粒径均匀。

2.5.2 流动性。微丸的休止角可以直接反映微丸的流动性。采用固定漏斗法进行测定:取一定量的微丸,在一定高度下从漏斗上落到较硬平面后,测量微丸的堆积高度(H)和堆积半径(R),以公式 $\tan\alpha=H/R$ 计算休止角 α 。连续测定3次,取均值,得休止角 $\alpha=23.15^\circ$,表明流动性良好。

2.5.3 脆碎度(Fr)。参照2010年版《中国药典》(二部)附录XG片剂脆碎度测定方法进行,以失重百分比为评价指标。取6 g微丸,用吹风机吹去脱落的粉末后,精密测定质量 m_1 ,置于脆碎度测定仪中,4 min旋转100 r后,取出过筛,重新称取微丸质量 m_2 ,采用下式计算Fr: $Fr=(m_1-m_2)/m_1 \times 100\%$ 。连续测定3次,计算结果为0.08%,几乎无损失,表明微丸脆碎度良好。

2.5.4 释放度。按照“2.2”项下方法测定3批样品的累积释放度,结果3批样品在1、4和8 h的累积释放度分别为(24.8±1.2)%、(24.0±3.2)%、(26.3±2.6)%、(63.8±3.2)%、(60.8±7.2)%、(64.1±5.2)%、(84.8±7.2)%、(86.0±6.9)%、(84.9±5.5)% ,均符合要求。

3 讨论

通过对比3种骨架材料,最终选择MCC作为骨架材料。MCC是一种具有纤维状刚性结构的骨架材料,在水溶液中不溶解亦不被溶蚀,只能发生轻微溶胀,是较好的成球促进剂;对于难溶性药物而言,由挤出滚圆法制备的骨架型微丸,药物被包埋并固定在MCC的多孔性纤维结构中,MCC同时具有释放阻滞剂的作用^[5]。

通过调节MCC、乳糖和崩解剂的配伍使用,可以起到调节药物释放的作用,制得释放度较好的骨架型缓释微丸。

挤出滚圆制备微丸的过程中,首先从挤压机出来的条状物料被整齐地切断成圆柱形,其高度与直径大体相等或略长一些。在造粒过程中圆柱体的棱角被墩圆,再被墩成哑铃形,然后墩成椭球形,在滚圆过程中被墩成圆球。在这个工艺过程中,研究发现滚圆速度和滚圆时间对微丸的释放度有较大影响。

参考文献

- [1] 宋薇,刘精东.高尿酸血症和痛风的流行病学及影响因素研究进展[J].江西医药,2013,48(5):459.
- [2] Greenberg LE, Nguyen T, Miller SM. Spected allopurinol induced aseptic meningitis[J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(8):1 007.
- [3] 阳长明,侯世祥,张志荣.缓释与控释小丸的研究进展[J]. *华西药学杂志*, 2001, 16(2):121.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录86.
- [5] O'Connor RE, Schwartz JB. Spheronization II : drug release from drug diluent mixtures[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1985, 11(9/10):1 837.

(收稿日期:2013-06-21 修回日期:2013-09-22)