

挤出滚圆法制备间尼索地平-磺丁醚- β -环糊精微丸及其质量评价

齐晓丹, 王伟, 田珊(河北医科大学药学院药剂学教研室, 石家庄 050017)

摘要: 目的 制备具有较高水溶性的间尼索地平微丸。方法 以磺丁醚- β -环糊精(SBE- β -CD)为成丸辅料, 羟丙基纤维素乙醇溶液为黏合剂, 采用挤出滚圆法制备间尼索地平微丸, 对影响成球的关键参数挤出速度、滚圆转速进行筛选优化, 对微丸体外释放进行评价, 并对微丸进行粉体学性质的考察。结果 制得的间尼索地平微丸水中溶出度高, 圆整度好, 收率可达 70%, 各项粉体学性质较为理想。结论 以 SBE- β -CD 为成丸辅料, 采用挤出滚圆法制备高水溶性的间尼索地平微丸在工艺上是可行的, 对难溶性药物微丸的制备具有一定借鉴作用。

关键词: 挤出滚圆; 间尼索地平; 磺丁醚- β -环糊精; 微丸; 体外溶出; 粉体学

中图分类号: R943.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)01-0060-04

Preparation and Quality Evaluation of m-Nisoldipine-Sulfobutyl Ether- β -Cyclodextrins Pellets by Extrusion-Spheronization Method

QI Xiaodan, WANG Wei, TIAN Shan(Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare high solubility m-nisoldipine pellets. **METHODS** The m-nisoldipine-sulfobutyl ether (SBE)- β -cyclodextrins (CD) pellets were prepared by extrusion-spheronization, ethanol solvent with hydroxypropyl cellulose as a binder. The effects of key parameters on spheronization process were the proportion of extrusion speed and spheronisation speed, which were investigated to obtain optimal formulation. *In vitro* release of pellets and micromeritics of pellets were evaluated. **RESULTS** m-Nisoldipine pellets have good water soluble property, presented perfect sphericity and yield over 70%. **CONCLUSION** The m-nisoldipine-SBE- β -CD pellets are successfully prepared by extrusion-spheronization. It presents a method for poor water soluble drugs pellets.

KEY WORDS: extrusion-spheronization; m-nisoldipine; sulfobutyl ether- β -cyclodextrins; pellets; *in vitro* release; micromeritics

间尼索地平(m-Nis)化学名称: 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二羧酸甲酯异丁酯, 为尼索地平的同分异构体, 系河北医科大学药学院合成的新分子实体药物。通过结构改造, m-Nis 对光稳定性明显改善。药效学研究^[1-4]表明, m-Nis 具有与尼索地平相似的药理作用, 且其对血管选择性高, 对动脉收缩的抑制作用强, 降压作用持续时间长, 而对心肌的负性变力作用弱, 有望成为一个更理想的抗高血压新药。

但 m-Nis 不溶于水, 溶出度低, 影响了口服后体内生物利用度, 所以提高药物的水溶性是保证其发挥药效的前提, 而在口服制剂中, 水溶性环糊精可以增加难溶性药物溶出的速度和程度, 从而提高生物利用度^[5]。在环糊精及其衍生物中, 磺丁醚- β -环糊精(SBE- β -CD)具有水溶性好、肾毒性

低及溶血性小等优点, 是性能优良的药用辅料。作为最适合药剂应用的环糊精^[6], 国内外对 SBE- β -CD 研究非常活跃^[7]。

随着制剂技术的发展, 释药体系由一个单元(如: 片剂)向多单元(如: 微丸)释药体系发展。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。采用挤出滚圆技术制备微丸时, 常用微晶纤维素作为成丸辅料, 虽然微晶纤维素的成丸性非常好, 但是对于难溶性药物来说, 溶出度难以达到要求, 而 SBE- β -CD 对于这类药物无疑是一种非常理想的辅料, 目前国内尚无用挤出滚圆法制备环糊精微丸的报道。

本实验以 SBE- β -CD 为成丸辅料, 采用挤出滚圆法制备间尼索地平微丸, 并对水中溶出度及粉

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(C2010000488)

作者简介: 齐晓丹, 女, 硕士, 讲师 Tel: (0311)86265591

E-mail: dzihwt@sina.com

体学性质进行考察。

1 材料与仪器

间尼索地平(091203)、SBE- β -CD(091010)均由河北医科大学药物化学教研室提供;球形微丸造粒机(华东理工大学);JB-A 脆碎度测试仪(天津市鑫洲科技有限公司);DS-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市黄峪子华仪器公司制造);ZRS-8G 溶出试验仪(天津市鑫洲科技有限公司);T6 新世纪紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);GI-99TI 体视显微镜(桂林光学仪器厂);万能视频成像装置 LY-WN-HP SUPER CCD(成都励扬精密机电有限公司)。

2 方法与结果

2.1 m-Nis-环糊精微丸的制备及工艺优化

将 m-Nis 粉碎,过 80 目筛,与 SBE- β -CD 混和均匀,以 1% 高取代羟丙基纤维素无水乙醇溶液为黏合剂,制得湿度适宜并有一定黏性的软材。

调节球形微丸造粒机的挤出速度和滚圆速度,将上述制得的软材进行挤出-滚圆。所得的微丸于 60 °C 干燥,取出,称重,即得微丸总重量 $W_{\text{总}}$ 。取 14~24 目筛之间的微丸,称重,即 W 。收率= $W/W_{\text{总}} \times 100\%$,以收率和外观为指标优化工艺参数,见表 1。

表 1 微丸的制备工艺参数

Tab 1 The technical parameters to prepare pellets

挤出速度	滚圆速度			
速度	30 Hz	40 Hz	50 Hz→30 Hz	60 Hz→30 Hz
30 Hz	均为棒	均为棒	少量球形物	少量球形物
45 Hz	少量球形物	少量球形物	丸型圆整,收率59.6%	丸型圆整,收率70.3%

适宜的挤出速度是微丸成型的先决条件,同时也影响微丸的释药速率。试验发现,挤出速度过快,物料较疏松,形成的条状湿物料直径不相等,导致微丸圆整度不好,堆密度降低。反之,挤出速度过慢,则耗时太长,且物料在圆筒内反复挤压造成无水乙醇挥发干燥,也会影响微丸圆

整度,故选择挤出速度为 45 Hz。

滚圆机提供适宜的剪切力,使条状物料变形为圆球状,可以看出滚圆速度是影响微丸圆整度和收率的关键因素。试验发现,滚圆速度过快,剪切力太大,物料由于离心力作用,被甩成细粉,附着于圆筒壁,造成收率太低;滚圆速度过慢,则剪切力不够,微丸圆整度低,成细棒状。因此在本试验中选择的滚圆速度为开始 60 Hz,快速将挤出条打断,随后迅速调为 30 Hz,滚圆时间约为 5 min,使物料靠摩擦力成丸。

2.2 溶解度及体外溶出度测定

2.2.1 标准曲线制备 精密称取 m-Nis 于 100 mL 的量瓶中,用无水乙醇溶解并定容至刻度。分别精密量取适量上述储备液于 10 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,得浓度分别为 0.1, 0.45, 0.90, 1.8, 3.6, 7.2 和 14.4 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准溶液。在 237 nm 处分别测量其吸光度^[8],以浓度为横坐标,吸光度为纵坐标,即得标准曲线: $A=568.97C-0.0136$ ($r=0.9967$)。

2.2.2 溶解度测定 在 25 °C 条件下,以水作为介质,分别将 m-Nis 原料药和药物-环糊精微丸分次加入并搅拌至饱和。将得到的饱和溶液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后取续滤液经稀释后在 237 nm 处测定其吸光度,再根据标准曲线分别计算水中溶解度。

2.2.3 溶出度测定 取 m-Nis 原料药及微丸,采用溶出度测定法第二法的装置,原料药以去离子水 900 mL 为介质,微丸分别以去离子水、pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为介质,转速为 100 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$,依法操作,经 10, 20, 30, 40, 50 和 60 min 时,取溶液 5 mL,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过(同时补充等量空白介质),取续滤液用紫外分光光度法,以溶出介质为空白,于 237 nm 处测定吸光度(SBE- β -CD 在此波长处无吸收),代入标准曲线方程,计算累计溶出度。结果见图 1。

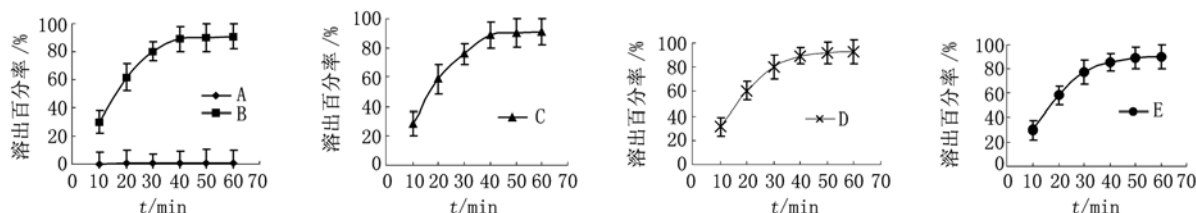


图 1 m-Nis 原料药及微丸溶出曲线($n=6$)

A-m-Nis原料药; B-微丸-水; C-微丸-pH 1.0盐酸溶液; D-微丸-pH 4.5醋酸盐缓冲液; E-微丸-pH 6.8磷酸盐缓冲液

Fig 1 Dissolution profiles of pure m-nisoldipine and pellets($n=6$)

A-m-Nis; B-pellets-water; C-pellets-pH 1.0 hydrochloric acid solution; D-pellets-pH 4.5 acetate buffer solution; E-pellets-pH 6.8 phosphate buffer solution

结果分析, 原料药和环糊精微丸在水中溶解度分别为 $(0.172 \pm 0.098) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(40.320 \pm 0.105) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。由溶出速率曲线可知, m-Nis 原料药在水中几乎不溶, 而以 SBE- β -CD 为辅料制备的微丸能迅速溶出, 1 h 内可溶出 90% 的药物, 而与介质 pH 无关。

2.3 粉体学性质考察

2.3.1 圆整度 以纵横比(aspect ratio, AR)^[9-11]来评价微丸的圆整度, AR 值与 1 越接近说明微丸的圆整度越好, 有研究认为 $\text{AR} \leq 1.2$ 是可接受的微丸圆整度范围。微丸几何学参数的获取如下: 从所制得的上述微丸中随机选取 50 个微丸, 置于载玻片上, 调节显微镜, 从一个随机角度获得微丸清晰的二维投影影像, 采用软件测算出每个微丸二维投影影像的投影最长直径(d_{max})、最短直径(d_{min})。微丸形状参数的计算公式: $\text{AR} = d_{\text{max}}/d_{\text{min}}$ 。

2.3.2 堆密度 将定量微丸缓缓通过玻璃漏斗倾倒入量筒中, 在桌面上轻敲至体积不再减小为止, 测定其容积(即堆容积), 按公式[堆密度(ρ)=质量(m)/堆容积(v)]计算微丸的堆密度。

2.3.3 脆碎度 取质量为 m_1 的微丸, 精密称定, 置于脆碎度测定仪中, 以转速为 $25 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 旋转 4 min 后, 取出微丸, 用 80 目筛进行筛分, 称量留在筛网上微丸的质量 m_2 , 利用下式计算微丸的脆碎度: $\text{Fr}(\%) = (m_1 - m_2)/m_1 \times 100\%$ 。

微丸的二维投影图见图2, 各项粉体学性质结果见表2。

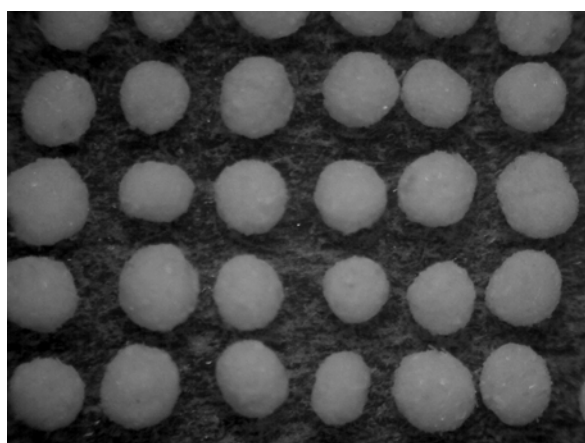


图2 m-Nis-SBE- β -CD 微丸二维投影

Fig 2 Two-dimensional graphics of m-nisoldipine-SBE- β -CD pellets

表2 m-Nis 微丸粉体学性质

Tab 2 Micromeritic properties of m-nisoldipine pellets

批号	AR	$\rho/\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	Fr/%
1	1.09 ± 0.064	0.428	0.27
2	1.07 ± 0.059	0.429	0.20
3	1.06 ± 0.062	0.435	0.19

结果分析, 微丸的密度影响包衣和胶囊充填时的流动性和流化状态, 密度过大, 在使用流化床包衣时难以呈现均匀的流化状态, 而密度过小造成填充体积大, 影响患者服用的顺应性。同时丸芯要求有低脆碎度和高硬度, 以便经受随后的包衣和包装过程, 目前, 中国药典还没有标准的测试方法来评价微丸脆碎度, 因此本试验参照片剂的脆碎度测试方法, 以减失重量 $<1\%$ 为标准。由上述结果可知, SBE- β -CD 的成球性良好, 制得的微丸批次间的差异小, 有适宜的堆密度, 收率、圆整度、脆碎度均比较理想。

3 讨论

SBE- β -CD 的水溶解度极大 [$>80 \text{ g} \cdot (100 \text{ mL})^{-1}$], 且遇水黏性很强, 如用水作为润湿剂, 会使环糊精形成极黏的团状物, 无法挤出, 因此用无水乙醇作为润湿剂制备微丸。

目前国内对于微丸圆整度的评价方法主要是通过测定微丸的平面临界角, 但是平面临界角只是通过微丸流动性来间接反映微丸的圆整度, 而且影响其测定结果的因素较多^[12]。现在一般采用计算机辅助的成像分析法评价微丸的大小和形状。常见的形状参数有形状因子, AR, 投影圆形性、圆形性^[9-11]等。比较可知, AR 值的测定较方便, 直观, 计算较简单^[13]。

在试验中发现, 黏合剂的用量对微丸的成型性有很大的影响。用量过大时, 挤出条较长, 滚圆速度设为最大值都不易将其打断, 所得产品成短棒状; 用量过小时, 挤出条较短且散, 所得产品有较多粉末, 收率较低, 球的硬度也较小, 脆碎度不易合格。因此经预实验, 将黏合剂浓度定为 1%, 环糊精与黏合剂比例为每 300 mg 用量为 10 mL。

SBE- β -CD 作为一种新型药用辅料, 具有更好的安全性, 更强的增溶与包合能力及更优的稳定性, 已有文献报道一些难溶性抗癫痫药、抗癌药、抗真菌药经 SBE- β -CD 包合后可提高水溶性和稳定性, 进而提高其体内生物利用度^[14-19]。目前辉瑞公司已成功开发以 SBE- β -CD 作为包合材料的抗精

神病药Ziprasidone的注射剂并在美国、瑞典上市^[20]。相信随着研究工作的不断深入,将会有更多以SBE- β -CD作为辅料的制剂面世。

REFERENCES

- [1] GAO Y J, LI Y S, FU S X. Effects of m-nisoldipine on rabbit cardiac and vascular preparations in vitro: a comparison with nisoldipine [J]. Chin J Pharmacol Toxicol (中国药理学与毒理学杂志), 1990, 4(1): 21-24.
- [2] GAO Y J, LI Y S, FU S X. Effects of m-nisoldipine and nisoldipine on the hemodynamics and regional blood flow in conscious rabbits[J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 1990, 6(2): 114-117.
- [3] ZHANG Y J, ZHANG G H, ZHANG Y L. Antihypertensive effects of m-nisodipine and nisodipine on spontaneously hypertensive rats[J]. Acta Acad Med Hebei(河北医学院学报), 1994, 15(3): 135-137.
- [4] CHEN X Y, ZHANG W, MIAO Q F. m-Nisoldipine attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension by suppressing 5-HT/ERK MAPK pathway [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43(10): 1011-1018.
- [5] RAJEWSKI R A, STELLA V J. Pharmaceutical applications of cyclodextrin. 2. *In vivo* drug delivery[J]. J Pharm Sci, 1996, 85(11): 1142-1169.
- [6] IRIE T, UEKAMA K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation [J]. J Pharm Sci, 1997, 86(2): 147-162.
- [7] GU F G, GAO Y L, CUI F D. Sulfobutyl ether- β -cyclodextrin-a new excipient and its applications in pharmaceuticals [J]. Chin New Drugs J (中国新药杂志), 2004, 13(1): 15-19.
- [8] WU H, YUAN Z F, ZHANG L T. Quantification of m-nisoldipine [J]. Chin New Drugs J (中国新药杂志), 2006, 15(5): 367-371.
- [9] PODCZEK F, RAHMAN S R, NEWTON J M. Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis[J]. Int J Pharm, 1999, 192(2): 123-138.
- [10] PATCRACKIS P S, KORAKIANITI E S, DALLAS P P, et al. Evaluation and simultaneous optimization of some pellets characteristics using a 3(3) factorial design and the desirability function[J]. Int J Pharm, 2002, 248(1/2): 51-60.
- [11] PODCZEK F, NEWTON J M. A shape factor to characterize the quality of spheroids[J]. Int J Pharm Pharmacol, 1994, 46(2): 82-85.
- [12] LU B. New Techniques and New Dosage Forms of Drugs(药物新剂型与新技术)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998: 301.
- [13] WANG J, ZHOU Y, CAO Z J. Evaluation of pellets sphericity using computer assistant image analysis[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2005, 40(7): 529-531.
- [14] NARISAWA S, STELLA V J. Increased shelf life of fosphenytoin: solubilization of a degradant, phenytoin, through complexation with (SBE)7m- β -CD[J]. J Pharm Sci, 1998, 87(8): 926-930.
- [15] ZHAO L W, LI P, YALKOWSKY S H. Solubilization of fluasterone[J]. J Pharm Sci, 1999, 88(10): 967-969.
- [16] PIEL G, EVRARD B, FILLET M, et al. Development of a non-surfactant parenteral formulation of miconazole by the use of cyclodextrins[J]. Int J Pharm, 1998, 169(1): 15-22.
- [17] MA D Q, RAJEWSKI R A, VELDE D V, et al. Comparative effects of (SBE)7m- β -CD and HP- β -CD on the stability of two anti-neoplastic agents, Melphalan and Carmustine[J]. J Pharm Sci, 2000, 89(2): 275-286.
- [18] DLLO G, CORRE P L, CHOLLET M, et al. Improvement in solubility and dissolution rate of 1,2-dithiol-3-thiones upon complexation with β -cyclodextrin and its hydroxypropyl and sulfobutylether-7derivatives [J]. J Pharm Sci, 1999, 88(9): 889-895.
- [19] RAO V M, NERURKAR M, PINNAMANENI S, et al. Co-solubilization of poorly soluble drugs by micellization and complexation[J]. Int J Pharm, 2006, 319(1/2): 98-106.
- [20] ZHENG X Y, LIAO Q J. Pharmaceutical Frontier Research (药学前沿)[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002: 46-59.