

挤出滚圆法制备克拉霉素微丸及工艺优化

邢静娴¹, 刘燕鹏¹, 柳晓蕊¹, 江桂生², 吴传斌^{1*} (1.中山大学药学院, 中山大学药物制剂工程研究开发中心, 广东省高校创新药物制剂工程技术研究中心, 广州 510006; 2.广州中山医药有限公司, 广州 510006)

摘要: 目的 制备克拉霉素含药微丸, 并对制备处方及工艺进行筛选。方法 采用挤出滚圆技术制备微丸, 对方剂和工艺进行分析及筛选。结果 根据优选的处方和工艺制备的克拉霉素含药微丸, 成型性好、收率高、体外溶出完全。结论 利用挤出滚圆法制备克拉霉素微丸, 简单易行, 制备的微丸质量好, 值得进一步开发研究。

关键词: 克拉霉素; 微丸; 挤出滚圆技术; 粉体学性质; 正交设计

中图分类号: R943.41 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2011)13-1334-04

克拉霉素(clarithromycin)化学名: 6-O-甲基红霉素, 对常见革兰氏阳性菌、部分革兰氏阴性菌、厌氧菌等均具有良好的抗菌活性。临床上用于肺炎、支气管炎、扁桃体炎等呼吸道感染的治疗及联合用药治疗溃疡病等疾病^[1-2]。

随着现代医药工业的发展, 以微丸制剂为代表的多单元给药系统以其独特的优越性, 逐渐成为目前国际制药工业的研究热点之一。近年来, 微丸的制备方法除了较为传统的包衣锅制备以外, 还出现了新型、高效的制备方法: 离心造粒机、流化床设备、旋转剪切制粒机及挤出滚圆制丸机等等。而挤出滚圆法具有生产能力强、制粒种类广泛、制备的微丸粒径分布窄、含量均匀等特点。本试验采用挤出滚圆法制备微丸, 并采用正交法对方剂进行优化, 为制备克拉霉素微丸提供了简单易行, 符合工业生产的方法。

1 材料和仪器

1.1 材料

克拉霉素(广州东阳光药业有限公司, 批号: 20080816); 微晶纤维素 PH101(microcrystalline cellulose, MCC, 湖州展望药业有限公司, 批号: 20071120); 乳糖(lactose, 荷兰DMV国际有限公司, 批号: 20060213); 药用糊精(dextrin, 湖州展望药业有限公司, 批号: 20090112); 羟丙甲基纤维素(hydroxymethyl propylcellulose, HPMC, 上海卡乐康公司, 批号: 20091201), 十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS, 天津市福晨化学试剂厂, 批

号: 20081122)。

1.2 仪器

E-100, S-250挤出滚圆机(重庆英格造粒干燥设备有限公司); EL204电子天平(METTLER TOLEDO公司); DHG-9240A电热恒温鼓风干燥箱(上海伯欣仪器有限公司); BT-1000综合粉体测定仪(丹东百特仪器有限公司); ZRS-8G智能溶出实验仪(天津北洋有限公司); CBM-10 A vp plus高效液相色谱仪(日本岛津公司); X-BridgeTM Shield RP₁₈高效液相色谱柱(美国Waters公司)。

2 方法和结果

2.1 微丸制备工艺

克拉霉素 50 g, 乳糖 10 g, 糊精 15 g, MCC 25 g 均通过 100 目筛, 混合均匀, 加入一定量的 5% HPMC 黏合剂不断揉合制成湿度适宜的软材, 加入挤出机中, 经挤出筛板(0.8 mm)挤成细条状, 细条光滑、易断且不黏连, 长度为 2~3 cm, 将其置于滚圆机内, 调节滚圆转速及滚圆时间, 制得微丸。置于 40 °C 鼓风干燥箱内 8 h 恒温干燥, 取出筛分后, 将所得到的 18~24 目的微丸用于工艺评价。

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件与含量测定方法 参照中国药典 2010 版^[3]克拉霉素胶囊含量检测方法。色谱柱: X-Bridge C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 9.11 g 加水稀释到 1 000 mL, 加三乙胺 2 mL, 用磷酸调到 pH 5.5)-乙腈(60:40); 柱温: 40 °C; 流速: 1.0 mL·min⁻¹;

基金项目: 广东省高校创新药物制剂工程技术研究中心建设项目(GCZX-A0801)

作者简介: 邢静娴, 女, 硕士生 Tel: (020)39943060 E-mail: 343797955@qq.com
Tel: (020)39943060 E-mail: cbwu2000@yahoo.com

*通信作者: 吴传斌, 男, 博导, 教授

检测波长: 210 nm; 进样量: 20 μL 。

精密称取克拉霉素对照品适量, 加流动相溶液制成约含克拉霉素 $0.40 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 作为对照品溶液; 精密称取克拉霉素微丸细粉适量(约相当于克拉霉素 20 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加流动相使溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。分别量取对照品溶液、供试品溶液 20 μL , 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 计算含药量。

2.2.2 标准曲线的制备 取克拉霉素 0.098 78 g, 用流动相配制成 $1.976 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液作为储备液。精密量取 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 mL 加入 20 mL 量瓶, 用流动相稀释定容。取 20 μL 注入高效液相色谱仪中, 按“2.2.1”项下条件进行测定。以克拉霉素峰面积 A 为纵坐标, 浓度 C 为横坐标, 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得克拉霉素在 $98.78\sim 889.2 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性良好, 回归方程为 $A=114.9.8C+431.9.8(r=0.9998, n=8)$ 。

2.3 溶出度试验

参照中国药典 2010 版克拉霉素胶囊测定溶出度方法, 取本品, 照溶出度测定法(附录 XC 第二法), 以醋酸盐缓冲液(pH 5.0)(取 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 醋酸钠溶液, 用冰醋酸调节 pH 至 5.0)900 mL 为溶出介质, 转速为 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 按一定的时间间隔取样过滤, 进样 50 μL , 记录色谱图。根据标准曲线方程计算微丸的体外累计溶出度。

2.4 处方因素的考察

2.4.1 载药量的选择 选择良好的黏合剂和润湿剂用于提高物料的保水性和黏性, 是制备圆整度好的含药微丸的关键。主药克拉霉素比例较高, 且是疏水性质, 难以保持水分。当含药量 $>60\%$ 时, 软材黏性差、细粉多、呈球形差、收率偏低; 当含药量 $\leq 40\%$ 时, 软材呈球形好、收率高、粒度均一。通过预实验的筛选, 综合考虑微丸的圆整度、成品收率, 将载药量定为 50% 进行研究。

2.4.2 辅料的选择 MCC 是挤出滚圆工艺中较为理想的辅料。使用 MCC 作为成球材料制备微丸, 具有良好的圆整度、更好的强度和硬度, 不会出现微丸坍塌现象。由于主药的含量较高, 且为疏水性质, 易出现双粒、哑铃形颗粒及结块现象^[4]。因此加入一定处方量的乳糖, 使微丸的保水性增加, 提高药物在溶出介质的释放。

选用糊精作为黏结剂。药用糊精为白色的粉末, 能溶于沸水成黏胶状溶液, 有一定的黏性,

常在制粒中作为填充剂, 还可以作为黏合剂, 用以提高物料的黏性和塑性, 有利于微丸滚圆成型。糊精作为药用辅料的主要优势在于价格低于 MCC, 并能给所制备的微丸带来其独特的药物释放性质^[5]。

糊精比例的筛选以微丸成形性好、收率高为评价指标。以糊精比例 3%, 7%, 12%, 17% 和 21%, 固定微丸载药量、适当调节 MCC、乳糖及其他辅料条件, 加入适量的黏合剂使软材达到适宜的状态, 用于制备微丸。

圆整度以平面临界角(φ)表示, 角度越小, 微丸的圆整度越好。平面临界角(φ)的测量: 取适量微丸置一平板上, 将平板一侧缓慢抬起, 当微丸突然滚动时, 测量倾斜平面与水平面的夹角即为平面临界角。角度越小, 说明微丸的圆整度越好。以微丸的圆整度(以平面临界角 φ 表示)、成品收率(f)及两者的加权综合评分 L 为指标考察载药量对挤出滚圆制丸效果的影响, 筛选理想的载药量^[6](加权综合评分 $L=f-2\varphi$)。结果见表 1。

表 1 糊精含量对微丸的影响

Tab 1 Influence of the dextrin on pellet

糊精量/%	平面临界角(φ)°	成品收率(f %)	综合分(L)
3	19.1	61.2	23.2
7	16.3	71.2	39.2
12	18.5	70.1	33.1
17	13.6	85.3	59.3
21	15.2	76.6	46.6

由表 1 可知, 当糊精比例增大到 7% 以上, 微丸的收率可提高到 70% 以上。说明随着糊精作为内加黏结剂, 较好地提高了物料的黏性和可塑性, 成球形增加。平面临界角也随着糊精比例的升高而有所降低, 说明微丸的圆整度有一定的提高。从加权综合评分的结果看出, 17%, 21% 比例的糊精的微丸收率较高, 且圆整度较好。

因此, 根据本次实验的综合加权评价及收率情况考虑, 将糊精比例定为 17% 左右作为制备克拉霉素载药微丸的处方比例。

2.4.3 润湿剂的选择 考虑到克拉霉素的疏水性, 选用低黏度的 5% HPMC 水溶液作为黏合剂, 除了增加物料的黏性以外, 还可以提高其塑性能力。

2.5 工艺因素的考察和优化

影响挤出滚圆法制备微丸性质的因素很多,

但在处方已定的情况下，挤出参数、滚圆参数对微丸性质的影响最大。因此着重对以上因素进行了预实验研究和筛选^[7]。本实验选用3因素3水平按 $L_9(3^4)$ 设计正交试验，作工艺条件的优化筛选。

表2 正交试验表

Tab 2 The table of the orthogonal design

水平	滚圆速度 (A)/r·min ⁻¹	滚圆时间 (B)/min	挤出速度 (C)/r·min ⁻¹
1	650	3	25
2	750	4	35
3	850	5	45

根据表2进行正交设计，安排以下试验，并以平面临界角和收率来评价载药素丸的工艺质量，为方便工艺考察，对其采用加权综合评分，其中评分越高，工艺质量越好。实验结果见表3。

表3 正交实验结果表

Tab 3 The result of orthogonal experiment

序号	因素			评分
	A	B	C	
1	1	1	1	33.9
2	1	2	2	58.3
3	1	3	3	25.3
4	2	1	2	29.8
5	2	2	3	62.6
6	2	3	1	61.7
7	3	1	3	58.9
8	3	2	1	43.2
9	3	3	2	58.9
R ₁	39.2	40.9	46.3	51.8
R ₂	51.2	54.7	49.1	59.6
R ₃	53.7	48.6	48.9	32.8
R _j	14.5	13.8	2.7	26.9

由表3得知：极差的大小反应了该因素对实验指标的影响程度。3种因素对克拉霉素微丸制备的影响大小顺序为滚圆速度>滚圆时间>挤出速度，从正交结果来看最佳比例为滚圆速度850 r·min⁻¹，滚圆时间4 min，挤出速度35 r·min⁻¹。

3 优化后的处方

3.1 克拉霉素微丸的粉体学性质

按优化的处方和工艺制备3批载药量均为50%的微丸，取微丸的脆碎度、堆密度、平面临界角和收率为评价指标。

脆碎度是衡量微丸剥落趋势的指标。测定方法为取定量微丸加玻璃珠一起置脆碎仪中旋转

后，收集并称定细粉量，计算丸核失重百分率。取适量定量微丸使其缓缓通过一玻璃漏斗倾倒入一量筒内，测定微丸的松容积，计算堆密度^[8]。结果见表4。优化处方后的自制克拉霉素微丸的粉体学性质良好，收率达80%以上。

表4 优化处方的微丸粉体学性质(n=3)

Tab 4 The optimal micromeritic properties of pellet(n=3)

批次	脆碎度/%	堆密度/ g·mL ⁻¹	平面临界角/ °	收率/%
A	2.06±0.07	0.73±0.51	15.3±0.33	85.6±0.45
B	1.97±0.08	0.84±0.32	12.2±0.28	86.0±0.15
C	2.21±0.02	0.88±0.12	13.8±0.47	84.3±0.37

3.2 微丸的体外溶出试验

对相同处方，不同批次微丸灌装入胶囊，进行体外溶出试验，观察3批微丸的体外溶出情况。结果不同批次之间的差异性较小，克拉霉素微丸均在90 min内，溶出度在80%以上，结果见图1。

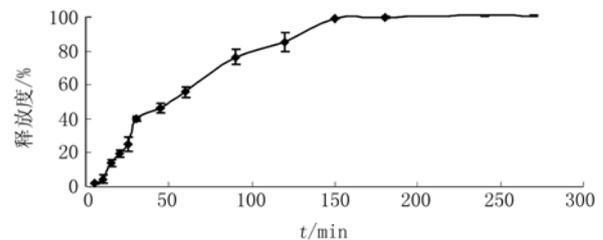


图1 不同批次相同处方的体外溶出度(n=3)

Fig 1 The different batches on drug release(n=3)

4 讨论

在挤出滚圆方法的制备中，水溶性药物主要选择水作为黏合剂；而难溶性药物，择优选不同浓度的乙醇溶液及有黏性的纤维素类作为润湿的黏合剂，用以诱发物料黏性^[9]。在润湿剂方面，考虑到克拉霉素的疏水性，选用低黏度的HPMC作为黏合剂，除了增加物料的黏性以外，还可以提高其塑性能力。

曾使用不同比例的聚乙烯吡咯烷酮作为内加的黏合剂，润湿剂为水。发现挤出物难以形成条状物，产生较多细粉，在挤出筛板内形成大块物料团块堵住筛孔。说明软材黏性差，物料产粉性强，在挤出筛孔出形成了较大的挤出阻力导致难以出料。说明其作为内加的黏合剂，在本处方中诱发黏性力度不够，难以形成适宜的软材。

软材的润湿程度了影响挤出滚圆的实验过程。当黏合剂的加入量不够，物料呈偏干或偏粉状态，就会对微丸的形成带来不良后果。在挤出

过程中, 由于实验器材为单螺旋挤出机, 挤出过程中温度升高产生热, 所制的软材易在挤出机流失水分。若润湿度不够, 软材会在杆中出粉, 结成硬块, 出现出料少, 浪费极大的后果。

曾以工艺条件为滚圆速度 $1\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 滚圆时间 $4\ \text{min}$, 挤出速度 $35\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 下制备含药微丸, 发现微丸在滚圆过程中变大、聚结而黏连成大小不一的团块。表明由于转速过快, 离心力过大, 丸芯水分由里及表溢出从而包裹在微丸表层, 反而使其在滚圆过程中出现粒径变大, 相互黏连的现象。

本试验利用挤出滚圆法较为成功的制备了克拉霉素含药微丸, 为该药物微丸制剂的制备、克拉霉素胶囊的开发提供了技术指导作用。

参考文献

- [1] CAO C Z, WANG W, WANG Y. Process of clarithromycin pellet by extrusion-spheronization method [J]. Strait Pharm J (海峡药学), 2010, 22(5): 29-31.
- [2] QIN L H, LENG W, TANG X. Study on the formulation stability and its influence factors of clarithromycin emulsion for injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(7): 630-634.
- [3] Ch.P(2010)Vol II (中国药典2010年版. 二部) [S]. 2010: 232.
- [4] TANG X. Sustained Drug-release Systems(口服缓控释制剂) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 126-127.
- [5] ALMEIDA P, BLANCO J, OTERO F. Starch-dextrin mixtures as base excipients for extrusion-spheronization pellets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2005, 59(4): 511-521.
- [6] CHENG H X, JIA X B, CHENG Y, et al. Study on extraction process of polysaccharide from sargassum fusiforme by enzymatic treatment [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2006, 31(22): 1862-1865.
- [7] DI Y, JIANG Q W, LI S H, et al. Study on the inference of pellet by extrusion-spheronization method [J]. J China Pharm (中国药房), 2009, 20(19): 1512-1514.
- [8] LIU Y, LIU S Q, DAI Q, et al. Preparation of isosorbide-5-mononitrate pellets by extrusion-spheronization and study on its properties [J]. Acta Acad Med Mil Ter(第三军医大学学报), 2007, 29(11): 1069-1071.
- [9] LIU Y, LIU S Q. Progress in the study on the pellets by extrusion-spheronization method [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2008, 43(6): 401-405.

收稿日期: 2010-09-07