

熔融高速搅拌法制备双氯芬酸钠缓释胶囊的研究

孟祥磊, 王洪光(青岛科技大学药学院, 山东 青岛 266042)

摘要: 目的 研究熔融高速搅拌法制备双氯芬酸钠缓释胶囊及其体外释药行为。方法 采用 KJZ-10 型熔融高速搅拌制粒机制备含药微丸, 以微丸体外释放度为指标, 考察处方工艺因素对微丸体外释放度的影响, 通过释放度曲线药动力学拟合确定微丸缓释机制。结果 双氯芬酸钠微丸体外释放行为符合 Higuchi 方程 $Y=35.43t^{1/2}-16.1523$ ($r=0.9988$), 释药机制主要是骨架溶蚀和扩散释放。结论 该技术制备的双氯芬酸钠缓释微丸具有较好的释药性能及良好的缓释效果。

关键词: 熔融法; 缓释胶囊; 骨架溶蚀; 双氯芬酸钠

中图分类号: R943.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)08-0641-04

Studies on Preparation of Diclofenac Sodium Sustained-release Capsules by High-shear Melt Agglomeration

MENG Xianglei, WANG Hongguang (Department of Pharmacy, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare diclofenac sodium sustained-release pellets by high-shear melt agglomeration technology and study its *in vitro* drug release. **METHODS** Drug-contained pellets were prepared in a high-shear granulator, and the influencing factors of formulation and technique on pellets releasing profile were investigated and the mechanism of drug releasing from pellets was also studied. **RESULTS** The release of the drug from pellet was in accordance with Higuchi equation: $Y=35.43t^{1/2}-16.1523$ ($r=0.9988$). The mechanism of diclofenac sodium releasing from pellets was matrix erosion and diffusion. **CONCLUSION** The diclofenac sodium sustained-release pellets made by this technique provided a rather good sustained-release profile.

KEY WORDS: melt agglomeration; sustained-release capsule; matrix erosion; diclofenac sodium

双氯芬酸钠, 又名双氯灭痛, 是一种强效非甾体类消炎药。临床上用于治疗风湿, 类风湿性关节炎, 神经炎以及各种原因引起的发热。由于其半衰期仅为 1~2 h^[1], 普通制剂(25 mg 规格)需每天服用 3 次, 且一半药物在肝脏被首过代谢, 制成缓释剂型, 可有效解决上述问题。目前国内外已有市售的双氯芬酸钠缓释胶囊, 但大多是膜缓释类型, 骨架缓释微丸尚未见报道^[2]。本实验探索用熔融高速搅拌制备骨架型缓释胶囊, 并对其体外释药影响因素进行研究。

1 仪器与试剂

KJZ-10 型熔融高速搅拌制粒(上海信谊制药厂), YP202N 电子天平(上海精密仪器厂), ZRS-12G 型溶出仪(天津市天大发科技有限公司), T6 型紫外分光光度计(上海普析通用仪器有限责任公司)。

固体石蜡(烟台华威公司), 单硬脂酸甘油酯(山东莘县科利恒油脂化学厂, 化学纯), 淀粉(湖北展望公司), 双氯芬酸钠胶囊(规格: 50 mg, ciba 公司), 双氯芬酸钠(河南东泰制药公司, 批号: 201104, 纯度: 98.5%), 硬脂酸(天津博迪化工, 化学纯), 双

作者简介: 孟祥磊, 男, 硕士生 Tel: 13791998004 E-mail: mengxianglei0501@126.com

氯芬酸钠标准品(上海生物工程公司, 批号: 2000309, 纯度: 99.7%)。

2 方法和结果

2.1 双氯芬酸钠缓释胶囊的制备

2.1.1 工艺原理 熔融法是采用低熔点的辅料(如各种蜡类、硬脂酸、十八醇、聚乙二醇等)作黏合剂, 与药物及其他辅料一同置于高速搅拌制粒机内加热(通过夹层水浴锅或摩擦升温)、搅拌至熔融, 利用熔融液体的高表面塑性及搅拌的剪切力可获得大小分布较为均匀的微丸^[3-4]。其工作示意图见图 1。

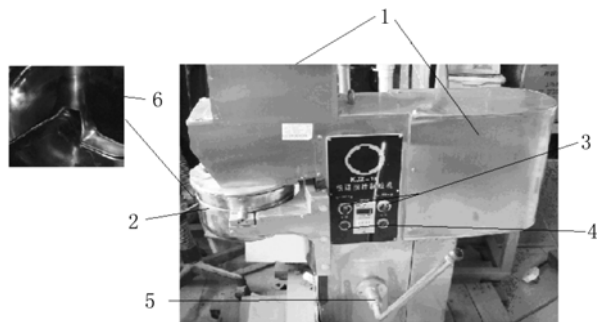


图 1 KJZ-10 型熔融高速搅拌制粒示意图

1-电机; 2-熔融制粒锅; 3-转速调节按钮; 4-电源开关; 5-升降调节器; 6-搅拌桨

Fig 1 The schematic diagram of KJZ-10 melt granulator

1-motor; 2-granulation pan; 3-rotation regulator; 4-power; 5-lift regulator; 6-agitator

2.1.2 双氯芬酸钠胶囊的制备 将固体石蜡粉碎, 过 20 目筛, 取筛下细粉与处方量的主药及淀粉过筛, 混合均匀, 置于已经预热的高速搅拌制粒锅内, 启动搅拌桨, 桨速开始为 $300 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 待有黏合剂开始熔融时, 搅拌桨转速调至 $800 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。水浴初始温度为 55°C , 每 4 min 升 1°C 直至 60°C , 保持恒温。待微丸完全成型后, 停止加热、继续搅动 2 min, 将微丸取出, 冷却, 过 16 目筛, 填入胶囊, 即得。微丸的表面特征见图 2。



图 2 微丸表面显微照片图

Fig 2 The schematic diagram of pellets surface

2.2 分析方法

2.2.1 标准曲线的制备 精密称取 105°C 烘至恒重的双氯芬酸钠 100 mg, 用磷酸缓冲液(pH6.8)溶解

并稀释到 250 mL, 分别量取 1, 1.2, 1.5, 1.7, 2.0, 2.5, 3.0 mL 至 50 mL 量瓶中, 磷酸缓冲液(pH6.8)定容至刻度后作为贮备液。准确吸取贮备液制成浓度分别为 5, 20, 50, 80, 100, 120, 150 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的系列标准溶液, 以磷酸缓冲液(pH6.8)为空白对照, 于 275 nm 处测其紫外吸收值 A , 求得回归方程为: $C=0.0309A+1.6 \times 10^{-5}$, $r=0.9999$, 双氯芬酸钠在 $5 \sim 150 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内有良好的线性关系。

2.2.2 精密度试验 分别配制 5.0, 15.0, 25.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 3 个浓度的溶液, 测定日内精密度及 5 d 的日间精密度, 结果见表 1。

表 1 双氯芬酸钠的日内日间精密度

Tab 1 Precision of diclofenac sodium

浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	日内 RSD/%	日间 RSD/%
5.0	1.88	2.38
15.0	1.92	2.43
25.0	1.98	2.54

2.2.3 体外释放度测定 取双氯芬酸钠缓释胶囊 6 粒, 采用中国药典 2005 年版二部附录 X C 第一法的装置, 以 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 900 mL 为释放介质, 温度 37°C , 转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 在设定的时间(2, 6, 12 h)取溶液 5 mL(立即补加预热至 37°C 的同体积介质)滤过, 弃去初滤液, 取续滤液, 用相同的介质定量稀释制成每 1 mL 中约含 15 μg 的溶液, 在 276 nm 的波长处测定吸光度(以释放介质为空白), 另取双氯芬酸钠对照品适量, 同法测定吸光度, 计算累积释放度。

2.3 双氯芬酸钠释放度影响因素考察

2.3.1 黏合剂类型对释放度影响 分别以 20%单硬脂酸甘油酯, 20%石蜡, 20%硬脂酸为黏合剂, 60%淀粉为填充剂制粒, 取 16~40 目粒子做体外释放度实验, 结果见图 3。实验结果表明, 石蜡的阻滞能力大于单硬脂酸甘油酯, 大于硬脂酸。

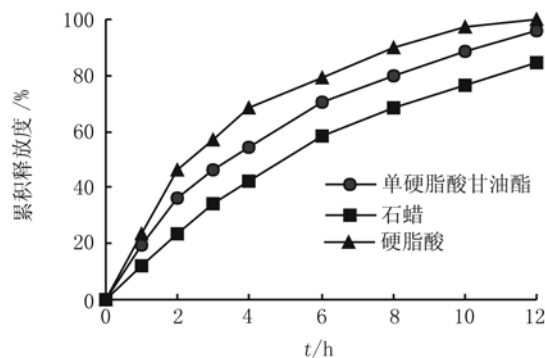


图 3 不同黏合剂对微丸释放度的影响

Fig 3 The affect of different binders on pellet release degree

2.3.2 黏合剂用量对释放度的影响 以处方量 15%, 25%, 35% 的石蜡作溶蚀骨架制备微丸, 测其体外释放度, 结果见图 4。结果表明黏合剂所占的比例越大, 药物的释放越缓慢。黏合剂比例大时, 液相饱和程度大, 成粒快。黏合剂比例过小, 难以均匀成粒, 实验发现, 黏合剂比例不低于 15%。

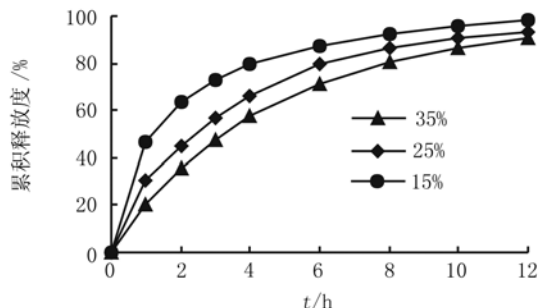


图 4 黏合剂不同用量对微丸释放度的影响

Fig 4 The influence of virous amounts of binder on pellets release degree

2.3.3 温度对释放度的影响 制粒温度当在黏合剂的熔程范围内, 温度太高, 微丸成型快, 粒子结聚合并, 出现团块。温度太低, 黏合剂不能完全熔融, 熔融的黏合剂量相对较少, 造成辅料一部分成粒, 另一部分仍是粉末。在 57 °C, 60 °C 下制备微丸, 测定不同时间的累计释放度, 结果见图 5。

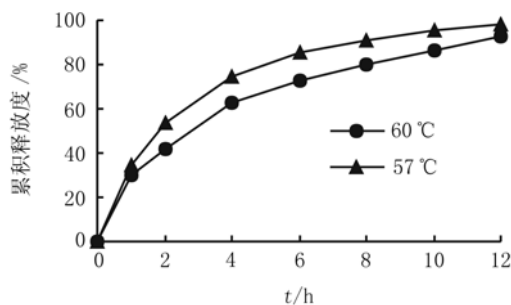


图 5 不同温度对累积释放度的影响

Fig 5 The affect of different temperature on release degree

结果表明, 温度高时, 药物释放变慢。温度越高, 越先达到制粒终点, 但温度为上限时, 不易控制粒径增长。所以制备过程中采用先从熔点下限升温至熔点上限, 加快成核过程, 然后降温至熔程中点的温度, 继续制粒, 确定制粒终点^[5]。

2.3.4 搅拌桨转速对释放度的影响 搅拌桨转速对药物的释放度影响很大, 在 500, 800, 1 200 r·min⁻¹ 3 个不同的转速下制备微丸, 测其体外释放度, 结果见表 6。结果表明, 转速越高, 微丸成粒快, 粒径变大, 药物的释放减慢, 但转速太快, 微丸的成型较快, 粒径较大。转速越低, 平均粒径越小, 微

丸球形度越小, 机构松散, 不致密, 药物的释放加快。综合考虑, 实验中搅拌桨转速设为 800 r·min⁻¹。

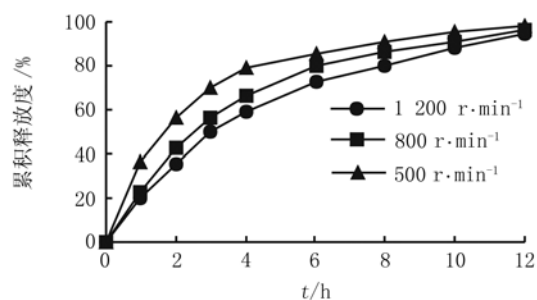


图 6 搅拌桨转速对微丸释放度的影响

Fig 6 The influence of stirring speed on sustained-release pellets

2.4 微丸缓释机制的研究

将双氯芬酸钠微丸的体外释放曲线分别按照零级方程和 Higuchi 方程拟合, 其零级动力学拟合方程为: $F(t)=10.576\ 3+9.455\ 1\ t$ ($r=0.987\ 4$), Higuchi 拟合方程^[6]为: $Y=35.43t^{1/2}-16.152\ 3$ ($r=0.998\ 8$), 这两个方程均具有较好的相关性, 表明药物释放是扩散和溶蚀相结合地机制。

2.5 自制胶囊与市售胶囊释放度比较

按上述工艺制备 3 批双氯芬酸钠胶囊样品, 选取 ciba 公司市售双氯芬酸钠胶囊为参比胶囊, 测其体外释放度, 结果见图 7。

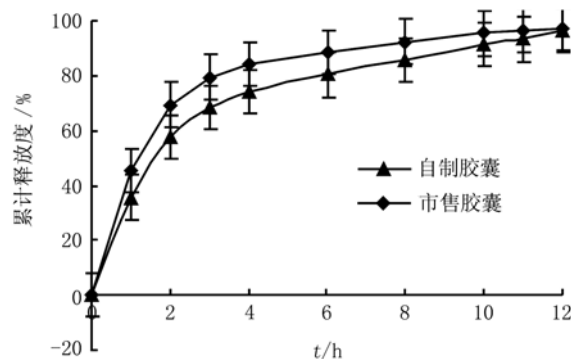


图 7 自制胶囊与市售胶囊体外释放度曲线

Fig 7 The release profile of seil-made pellets and maketing pellets

结果表明, 3 批样品释放度均符合药典规定, 说明制备工艺稳定, 工艺可靠。自制胶囊与市售胶囊相比, 有较好的缓释作用。

3 讨论

熔融制粒的成粒机制类似于湿法制粒, 都是通过黏合剂的液桥作用将物料结聚在一起。刚开始时, 粒子很小且不规则, 结聚在一起成疏松结构。随后, 黏合剂不断熔融挤压到粒子表面, 粒子成中间

松外周实的结构，黏合剂不断挤入结聚体中间的孔隙，最后填满成实体。整个过程液相饱和程度不断加大，且饱和程度越大，粒子越圆^[7]。

熔融高速搅拌制粒工艺中温度对微丸性能的影响较大，温度太高，易出现团块现象，温度低，微丸难以成型，Akiyama 等发现加热温度接近黏合剂熔程上限时可以减少黏壁和团块的形成^[8]。

体外释放结果表明，双氯芬酸钠在包衣蜡和骨架蜡双重阻滞作用下具有较好的缓释效果。

REFERENCES

- [1] WU N P, ZHANG X P. Preparation of diclofenac sodium sustained release pellet capsules [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2006, 18(4): 191-193.

- [2] TANG C, WANG H G, ZHANG R H. Preparation of paracetamol sustained release pellets with melt method [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2000, 31(1): 31-33.
- [3] YOU X Q. The development of sustrained-release pellets[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1996, 27(4): 163-164.
- [4] ZENG D H. The preparation of sustained-release pellets by agglomeration[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 1998, 42(32): 96-97.
- [5] SCHAEFER T. Melt agglomeration with polyethylene glycols in high shear mixer [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2005, 13(5): 1001-1005.
- [6] SHAH R C, RIMAN P V, SHETH P V. Polyethylene glycol as a binder for tablets [J]. Pharm Sci, 1997, 66(4): 1551-1553.
- [7] Vervaet C, Baert L, Risha P A. The influence of the extrusion screen or pellet quality using an instrumented basket extruder [J]. Int J Pharm, 1994, 107(4): 29-31.
- [8] AKIYAMA Y, YOSHIOKA M, HORIBE H. Novel oral controlled-release microspheres using polyglycerol esters of fatty acids [J]. J Controlled Release, 1993, 26(13):1-4.

收稿日期: 2008-11-03