包衣处方和工艺对对乙酰氨基酚缓释微丸释放度的影响

王嘉伟，王洪光，杜昌余(青岛科技大学药学系，山东 青岛 266042)

摘要：目的 研究包衣处方和工艺对离心法制备的膜控型缓释微丸的体外释药行为的影响。**方法** 以对乙酰氨基酚为模型药，采用 BZJ-360 型离心造粒包衣机以液相层积法制备含药丸芯，以微丸的体外释放度为考察指标，分别用单因素考察和正交试验的方法来探讨包衣处方、工艺因素对缓释微丸的释药特征的影响，并筛选出最佳水平，通过对药物释放度曲线的药动学模型拟合确定微丸的缓释机制。**结果** 以丙烯酸树脂(Eudragit RS PO∶RL PO=10∶1)为包衣材料，包衣增重为 10%，聚合物浓度为 6%时包衣微丸在 pH 6.2 的磷酸盐缓冲液中呈现良好的缓释效果，释药机制主要是以膜控为主的扩散作用，骨架溶蚀也起到了一定的协同作用。**结论** 该技术制备的对乙酰氨基酚缓释微丸包衣均匀，操作简便，质量可靠，可工业化生产。

关键词：离心法；膜控缓释微丸；丙烯酸树脂；对乙酰氨基酚

中图分类号：R943 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2013)01-0055-05

Influence of Coating Formulation and Preparation of Acetaminophen Sustained-release Pellets on the Drug Release

WANG Jiawei, WANG Hongguang, DU Changyu(*Department of Pharmacy, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the influence of coating formulation and preparation of membrane controlled release pellets on its release profile *in vitro*. **METHODS** Acetaminophen pellets were prepared by means of liquid layering with the centrifugal granulation equipment. The single factor experiments and orthogonal design were applied to optimize the formulation of coating solution and the technical parameter. The release mechanism of coated pellets was studied by fitting with different release models. **RESULTS** The optimal drug sustained-release was showed at the ratio of Eudragit RS PO to RL PO of 10∶1, loading weight of copolymers of 10% and polymer concentration of 6%. The drug release from coated pellets was primarily promoted by osmotic pressure and skeleton dissolution also played a certain synergy. **CONCLUSION** The acetaminophen membrane controlled release pellets prepared by centrifugal granulation equipment are uniformly coated, easy to be operated, which has reliable quality, and can be a industrial production.

KEY WORDS: centrifugal granulation; membrane controlled release pellets; Eudragit; acetaminophen

缓释微丸制剂为代表的多单元型给药系统(multiple-unit drug delivery system)以其特有的优越性，逐渐成为目前缓控释制剂的研究热点之一。其中以包衣为主的膜控型缓释微丸通常由含药丸芯和外层聚合物衣膜组成，可以利用渗透压原理或衣膜材料的溶胀爆破特性设计出各种微丸衣层结构，也可利用聚合物材料功能特性不同，制备不同释药规律的微丸制剂[1]。本研究以解热镇痛药物对乙酰氨基酚为模型药物，以高分子聚合物 Eudragit RS PO、RL PO 为包衣材料，采用离心造粒包衣机对含药微丸进行包衣，考察了影响体外释放度各项处方工艺因素，制得了释药性能良好的对乙酰氨基酚膜控型缓释微丸。此包衣方法具有节约包衣时间和成本，操作灵活，效率高并且能自动化和工业化大生产等优点[2]。

1 仪器与试药

BZJ-360 离心造粒包衣锅(常州市佳发制粒干燥设备有限公司)；T6 新世纪紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司)；YP202N 电子天平(上海精密科学仪器有限公司)；检验筛(浙江上虞市沪将仪器有限公司)；RCH-8A 智能溶出仪(天津大学精密制造厂)。

对乙酰氨基酚(湖北远成药业有限公司，批号：110503，纯度：99.8%)；对乙酰氨基酚缓释片(规格：650 mg，上海强生公司，批号：120203)；微晶纤维素(湖州展望药业有限公司)；丙烯酸树脂 RS PO、RL PO(Eudragit RS PO、RL PO，德国 Rohm 公司)；滑石粉(丹东市滑石粉厂)；羟丙基甲

作者简介：王嘉伟，男，硕士生 Tel: 18663958695 E-mail: wjw8826@163.com

基纤维素(HPMC，黏度 6 mPa·s，日本信越)；癸二酸二丁酯(DBS，中国医药集团化学试剂有限公司)；乙醇(分析纯，烟台三合试剂有限公司)。其他化学试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定

参照中国药典 2010 年版二部，药物含量测定采用紫外分光光度法，检测波长为 257 nm。标准曲线为 A=0.071 4C–0.015 7，r=0.999 9(n=6)，对乙酰氨基酚浓度在 1~10 mg·L^{-1} 内与吸光度值的线性关系良好，测定方法的平均回收率为 99.2%，RSD 为 0.11%(n=9)。

2.2 体外释放度测定

取自制缓释微丸，按中国药典 2010 年版二部附录 XD 第一法释放度测定法采用溶出度测定法第二法的装置，以 pH 6.2 的磷酸盐缓冲液 1 000 mL 为溶出介质，转速 100 r·min^{-1}，定时取溶出液 5 mL，滤过，并及时补加 5 mL pH 6.2 的磷酸盐缓冲液，精密量取续滤液 1 mL，加缓冲液稀释至 50 mL，摇匀，照紫外分光光度法(中国药典附录 IV A)，在 257 nm 处测定吸光度，按对乙酰氨基酚的吸收系数 E(1%，1 cm)715 分别计算出不同时间的累计释放量，计算公式如下：累计释放度=13 986A/m×100%(A：257 nm 处的吸光度，m：投药质量)。

2.3 微丸的制备

2.3.1 空白丸芯的制备 称取微晶纤维素 400 g 置离心造粒机内中，以蒸馏水作为粘合润湿剂。开机参数设置为：主机转速 300 r·min^{-1}、鼓风量 360 L·min^{-1}、雾化压力 100 kPa、喷浆流量 80 mL·min^{-1}，调节搅拌刀的位置，使物料在造粒锅中呈涡旋状回流转动，待物料充分润湿后减小喷浆流量并开始供粉，调节供粉机转速 20~30 r·min^{-1}，主机转速调至 320 r·min^{-1}，鼓风量调至 400 L·min^{-1}，待锅内粒子呈絮状流化态时停止供液，滚圆，总喷液量约为 450 mL。待颗粒有一定硬度时将粒子取出，50 ℃干燥 2 h，整粒筛分得到目标粒径为 20~30 目微丸，收率为 93.7%。

2.3.2 含药丸芯的制备 经过预实验结果，液相层积法比传统的粉末层积法上药率更高，所以本研究采用液相层积法制备对乙酰氨基酚微丸，将对乙酰氨基酚原料药用万能粉碎机粉碎后过 200 目筛。取处方量的药物原料以 2%的 HPMC 溶液作药物载体，经磁力搅拌器恒速搅拌 15 min 即得药物混悬液。向调试正常的离心造粒机中加入“2.3.1”项下制备的微晶纤维素空白丸芯，参考文献[3]调节机器参数，制备含药丸芯。

2.3.3 包衣缓释微丸的制备 称取处方量的包衣材料、乙醇，并将 Eudragit RS PO、Eudragit RL PO 用适量的乙醇溶解分散，再将滑石粉和其他包衣成分加入剩下的乙醇中，搅拌 10 min 后，慢慢加入 Eudragit RS PO、Eudragit RL PO 溶液，高速匀化 10 min 即得包衣液，包衣过程持续搅拌。

称取含药丸芯 200 g 置于离心造粒机内，喷液前进风设置为 35 ℃对微丸进行预热 3 min，调整喷浆流量雾化气压力，将鼓风量调整至 180~220 L·min^{-1}，调节喷枪使雾化扇面达到最大，搅拌刀的位置应使微丸在喷枪区域充分铺展并使其在造粒锅中呈涡旋状回流转动。待包衣结束后取出缓释微丸。将此微丸与质量分数为 0.2%的微粉硅胶混匀置温度为 40 ℃恒温干燥箱中老化 24 h，即得成品，称重并计算包衣收率为 88.3%。

2.4 处方筛选

2.4.1 Eudragit RS PO 与 Eudragit RL PO 比例的考察 Eudragit RS PO 和 Eudragit RL PO 这 2 种材料同属于渗透性缓释材料，但它们的溶胀性不同，因此可通过调整两者的比例混合使用，使缓释衣膜能按预期设置的速率控制药物释放[4]。为了考察两者的比例对体外释放度的影响，控制包衣增重为 10%，配置 Eudragit RS PO/RL PO 的比例分别为 5∶1、10∶1、15∶1、20∶1，按“2.2”项下方法测定各微丸的累积释放率结果见图 1。由图 1 可知，随着 Eudragit RS PO 比例的增大，释药速度逐渐变慢。当 Eudragit RS PO/RL PO 比例在 10∶1 时，释药曲线较符合缓释制剂要求。

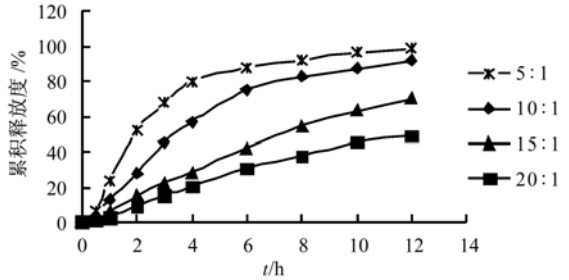

图 1 不同比例 Eudragit RS PO 与 Eudragit RL PO 对释放度的影响

Fig 1 The release profile from coated pellets with different proportions of Eudragit RS PO and RL PO

2.4.2 包衣增重的选择　以 Eudragit RS PO/RL PO 的比例为 10∶1 配置包衣液，对含药丸芯分别进行增重为 5%，10%，15%，20%缓释包衣操作，考察增重对释放度的影响，结果见图 2，由图 2 可知，包衣增重对膜控型缓释微丸体外释放的影响较为显著，聚合物用量在 5%~20%的范围内，药物的释放速率随聚合物的增加而减小，并且从包衣增重 15%开始前期释药的停滞时间也随聚合物的增加而延长，所以优选包衣增重为 10%。

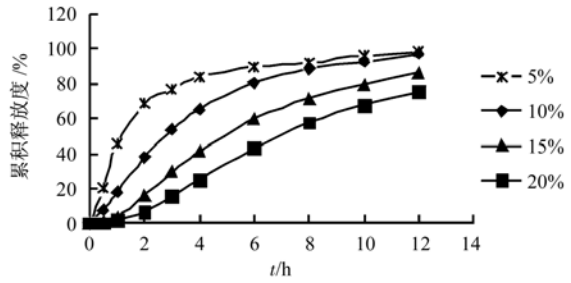

图 2　不同包衣增重对释放度的影响

Fig 2　The release profile from coated pellets with different coating level

2.4.3 增塑剂的用量　增塑剂可以显著提高薄膜的柔韧性，降低聚合物的最低成膜温度(mini-mum film-forming temperature，MFT)，有助于喷液雾滴在丸芯表面充分铺展，提高包衣效率。以 Eudragit RS PO/RL PO 的比例为 10∶1，包衣增重 10%，DBS 分别占聚合物用量的 10%，20%，30%，40%配制包衣液，制备包衣微丸后测定累积释放率结果见图 3。由图 3 可知，药物的释放速率随着增塑剂用量的增加而减缓，10%~20%比较明显，其原因主要由于增塑剂提高了包衣膜的致密性和柔韧性，阻挡了药物的释放，但在实验过程中发现，增塑剂用量的增加，丸芯之间的粘连现象显著，使包衣效率降低，尤其是在 20%以后，所以综合考虑增塑剂用量为 20%。

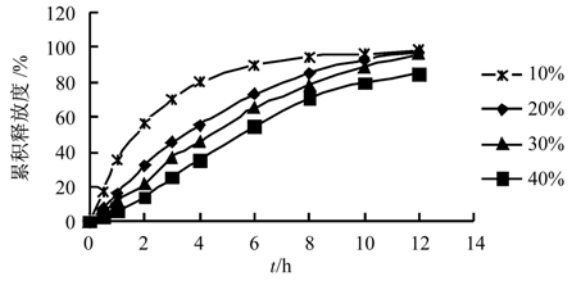

图 3　不同增塑剂用量对释放度的影响

Fig 3　The release profile from coated pellets with different the amount of plasticizer

2.4.4 聚合物浓度　对于以乙醇为溶媒的包衣液，选择合适的聚合物浓度对包衣效率和药物的释放速率影响比较明显。本实验以 Eudragit RS PO/RL PO 的比例为 10∶1，包衣增重 10%，DBS 分别占聚合物用量的 20%，聚合物浓度分别为 4%，6%，8%配置包衣液，进行缓释包衣操作，考察不同时间点的体外释放度，结果见图 4，由图 4 可知：4%~6%随着聚合物浓度的增加药物的释放速率呈逐渐减缓的趋势，但当浓度达到 8%时释放曲线在 2~4 h 之间存在突释，在实验过程中发现，此时存在丸芯粘连现象，导致了包衣不均匀，需降低流速才能继续顺利完成包衣，浪费时间，重复性差，所以综合考虑聚合物浓度为 6%。

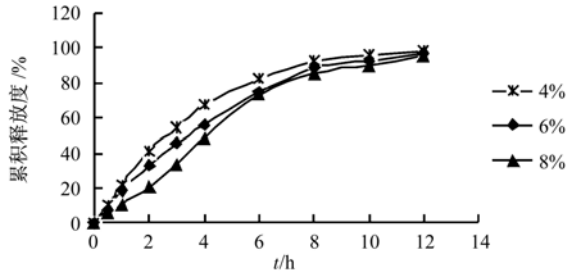

图 4　不同包衣液浓度对释放度的影响

Fig 4　The release profile from coated pellets with different coating concentration

2.5　工艺优化

在单因素实验基础上，以 Eudragit RS PO/RL PO 的比例为 10∶1，理论包衣增重为 10%，增塑剂用量为聚合物的 20%，聚合物浓度为 6%的乙醇溶液为包衣液，对包衣过程中鼓风量、温度、雾化压力、喷浆速度 4 个工艺参数进行正交试验，以优化参数。按 $L_9(3)^4$ 正交表进行设计，见表 1。

表 1　正交实验因素水平表

Tab 1　The factors and levels of the orthogonal experiment

因 素	水平		
	1	2	3
鼓风量(A)/L·min^{-1}	180	200	220
温度(B)/℃	25	30	35
雾化压力(C)/100 kPa	0.6	0.8	1.0
喷浆速度(D)/mL·min^{-1}	8	10	12

膜控丸的性能以收率 Y 和体外释放度指标 E=｜P_2-0.3｜+｜P_4-0.5｜+｜P_8-0.8｜(P_2，P_4，P_8 分别为小丸 2，4，8 h 累积释放度)来表征。采用 Z=Y-E 为综合指标来评价离心法制备膜控缓释微丸，Z 值越大，说明小丸的性能越好。正交实验安排及结果见表 2。

表 2 正交实验的安排及结果

Tab 2 The plan and result of orthogonal experiment

实验号	因素				释放度指标 E	收率 Y/%	综合评分 Z
	A	B	C	D			
1	1	1	1	1	0.23	85	0.62
2	1	2	2	2	0.09	93	0.84
3	1	3	3	3	0.13	91	0.78
4	2	1	2	3	0.12	84	0.72
5	2	2	3	1	0.07	82	0.75
6	2	3	1	2	0.22	83	0.61
7	3	1	3	2	0.11	88	0.77
8	3	2	1	3	0.27	80	0.52
9	3	3	2	1	0.23	86	0.63
K1	0.747	0.678	0.583	0.667			
K2	0.693	0.703	0.730	0.740			
K3	0.640	0.673	0.767	0.073			
R	0.107	0.030	0.184	0.073			

极差分析结果表明，各因素为膜控释微丸释放度和收率的影响顺序为：C>A>D>B，最终优化工艺为：$A_1B_2C_3D_2$，即鼓风量为 180 L·min^{-1}，温度为 30 ℃，雾化压力为 100 kPa，喷浆速度为 10 mL·min^{-1}，以优化的参数进行制备膜控释缓释微丸。

2.6 自制微丸与市售缓释片释放度比较

按上述工艺制备 3 批对乙酰氨基酚缓释微丸样品，选取上海强生公司市售对乙酰氨基酚缓释片为参比样品，测其体外释放度，结果见图 5。

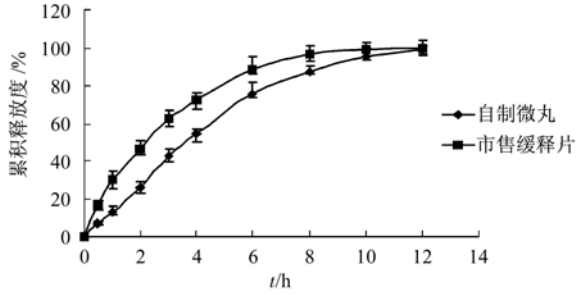

图 5 自制微丸与市售缓释片体外释放度曲线

Fig 5 The release profile of self-made pellets and maketing sustain-released tablets

结果表明，3 批样品体外释放度均符合药典要求，说明此制备工艺可靠，质量可控。自制胶囊与市售缓释片相比，作用时间长，缓释效果好。

2.7 释药机制探讨

用已优化好的处方和工艺制备膜控释缓释微丸，按“2.2”项下方法测定微丸的累积释放率，将溶出结果用常见的动力学模型进行拟合，结果见表 3。

表 3 不同药动学模型拟合结果

Tab 3 Different pharmacokinetic model fitting results

t/h	零级方程拟合	一级方程拟合	Higuchi 方程拟合	Ritger-Peppas 方程拟合
0~4	Q=13.889t−0.522(r=0.998 9)	ln(1−Q)=0.188t+0.129(r=0.990 0)	Q=27.769 $t^{1/2}$−7.933(r=0.947 5)	Q=12.715$t^{1.065}$(r=0.996 5)
0~8	Q=11.512t+3.019(r=0.991 9)	ln(1−Q)=0.216t+0.221(r=0.990 2)	Q=33.920$t^{1/2}$−13.149(r=0.971 7)	Q=15.843$t^{0.847}$(r=0.996 2)
0~12	Q=8.637t+9.520(r=0.965 0)	ln(1−Q)=0.225t+0.249(r=0.993 0)	Q=32.860$t^{1/2}$−11.947(r=0.982 3)	Q=19.780$t^{0.677}$(r=0.985 1)

由表 3 可以看出，在 0~8 h 内，用零级方程拟合较好，说明在这一时间段内药物接近恒速释放，在整个释药区间一级方程拟合最好，说明缓释微丸的释药机制主要是以膜控为主的扩散作用，其次 Ritger-Peppas 和 Higuchi 方程拟合较好，而 Ritger-Peppas 方程中时间项指数 n=0.677，0.43<n<0.85，根据 Ritger-Peppas 理论[5]，药物释放机制为 non-Fickian 扩散，所以药物的释放机制是以膜控释放为主，骨架溶蚀也起到了一定的协同作用。

3 讨论

离心造粒机操作方便、多变量参数简单易控，可以制备能满足释放度要求的多层球形颗粒，是一台非常成功和有效的设备[6]。离心法制备缓释微丸是在密闭的系统内完成混合、起模、成丸、干燥和包衣全过程，克服了挤出-滚圆法机器多、操作时间长的缺点[7]。对制得的含药丸芯在离心造粒包衣机内进行包衣操作，并对影响体外释放度的主要处方因素和工艺参数分别进行了单因素和正交试验考察，结果表明，包衣增重和雾化压力是两个对包衣质量影响最为显著的处方、工艺因素。另外本实验采用乙醇为有机溶媒，可以有效减少包衣过程中微丸的粘连，比水分散体的包衣工艺便于控制，但应注意其聚合物的浓度，过小易发生喷雾干燥现象，过大则会使微丸表面粘连影响包衣效率，本实验采用 6%的包衣液浓度，制得微丸重复性好，表面光滑均匀，释药平缓。

REFERENCES

[1] CHEN S J, ZHU J B. Research progress of sustained and controlled release pellets [J]. Foreign Med Sci(Sec Pharm)(国外医学 药学分册), 2004, 31(3): 177-181.

[2] TAO X M, TANG X, CHEN P. Preparation of ribavirin sustained-release pellets by centrifugal granulation technology [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2004, 39(12): 925-927.
[3] NIKOLETT K, OLIVER L. Evaluation of drug release from coated pellets based on isomalt, sugar, and microcrystalline cellulose inert cores [J]. AAPS PharmSciTech, 2010, 11(1): 383-391
[4] HUANG J, GAO C S, SHAN L, et al. Preparation of metoprolol tartrate sustained-release pellets [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2006, 15(14): 1172-1176.
[5] RITGER P, PEPPAS N. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian releasefrom non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs [J]. J Control Release, 1987, 5(1): 23-26.
[6] RAVEENDRA P, KANCHAN K, GAURAV J, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluations of ketoprofen extended release pellets prepared using powder layering technique in a rotary centrifugal granulator [J]. Arch Pharm Res, 2011, 27(4): 1135-1142.
[7] ZHONG M Y, QUAN S C, HU J H. Pellets research progress [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2006, 4(24): 200-202.

收稿日期：2012-02-28

GC 测定中药丹酚酸 A 中有机溶剂残留量

李志刚[1]，倪广才[1]，孙学伟[1]，丁锐[2]，余立[2](1.北京本草天源药物研究院，北京 100039；2.北京市药品检验所，北京 100035)

摘要：目的 建立测定中药丹酚酸 A 中有机溶剂乙醇和乙酸乙酯残留量的方法。**方法** 采用气相色谱法。色谱柱为 HP-INNOWAX 毛细管柱，检测器为氢火焰离子化检测器，柱温为程序升温，载气为氮气。进样口温度为 200 ℃，检测器温度为 250 ℃。**结果** 乙醇和乙酸乙酯检测浓度的线性范围分别为 2.5~2 500 μg·mL^{-1}(r=0.995 3)和 0.5~2 500 μg·mL^{-1}(r=0.998 1)；平均回收率为 100.97%和 102.19%(RSD 均<5.0%)；检测限为 0.84 μg·mL^{-1}和 0.17 μg·mL^{-1}；3 批样品中 2 种有机溶剂残留量均符合中国药典要求。**结论** 本方法简单、准确、灵敏度高、重复性好，可用于该药物中有机溶剂残留量的测定。

关键词：丹酚酸 A；有机溶剂；残留量；气相色谱法
中图分类号：R917.101 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2013)01-0059-03

Determination of the Residual Organic Solvents in Salvianolic Acid A by GC

LI Zhigang[1], NI Guangcai[1], SUN Xuewei[1], DING Rui[2], YU Li[2](*1.Beijing Bencaotianyuan Institute of Pharmaceutical Research, Beijing 100039, China; 2.Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the content determination of residual organic solvents in salvianolic acid A, include alcohol and ethyl acetate. **METHODS** Headspace gas chromatography was adopted. Residual organic solvents were separated on HP-INNOWAX capillary column using temperature programming and nitrogen gas as carrier gas. The inlet temperature was 200 ℃. FID was used as detector with a temperature of 250 ℃. **RESULTS** The linear ranges of alcoho1 and ethyl acetate were 2.5–2 500 μg·mL^{-1}(r=0.995 3) and 0.5–2 500 μg·mL^{-1}(r=0.998 1), respectively, the average recoveries were 100.97% and 102.19%, respectively. RSD was both less than 5.0%. The detection limits were 0.84 μg·mL^{-1} and 0.17 μg·mL^{-1}, respectively. The residual levels of two kinds of organic solvents in three batches of samples were in line with the standard stated in Chinese Pharmacopeia. **CONCLUSION** The method is simple, accurate, sensitive and reproducible. It can be used for the determination of the residua1 organic solvents in salvianolic acid A.
KEY WORDS: salvianolic acid A; organic solvents; residual; GC

丹酚酸 A(salvianolic acid A)，又名丹酚酸甲，分子式为 $C_{26}H_{22}O_{10}$，是中药丹参中的有效成分，对心脑血管等系统疾病具有良好的预防和治疗作用[1]。随着人们对中药不良反应关注增加，中药制备过程中使用的有机溶剂残留成为重要的监测项目[2]。为了保证中药丹酚酸 A 的安全、质量可控，需要对生产过程中使用的有机溶剂乙醇、乙酸乙酯[3]进行残留量检测。根据中国药典 2010 年版残留有机溶剂测定法和人用药品注册技术要求，国际协调会(ICH)制定的药品中有机溶剂残留量检测

基金项目：国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09102-002)
作者简介：李志刚，男，硕士，高级工程师 Tel: (010)88248805 E-mail: frkz@sina.com