文章编号:1000-5404(2007)11-1069-03

论著

挤出滚圆法制备单硝酸异山梨酯微丸及其性质考察

刘 耀,刘松青,戴 青,胡 婧,来小丹 (第三军医大学西南医院药剂科,重庆 400038)

提 要:目的 应用挤出滚圆法制备单硝酸异山梨酯微丸并考虑制备过程中各因素的影响。**方法** 利用挤出滚圆法制备微丸,采用$L_9(3^4)$正交设计试验优化了工艺条件,并考察了微丸的粉体学性质及体外溶出度。**结果** 制得的单硝酸异山梨酯微丸圆整度好,大小均匀。体外溶出度在达到95%以上。**结论** 制备的微丸符合药用要求,制备工艺简单易行,适合工业化生产。

关键词: 单硝酸异山梨酯;挤出滚圆法;微丸;粉体学性质;体外溶出度
中图法分类号: R943; R944.2; R972.4 **文献标识码:** A

Preparation of isosorbide-5-mononitrate pellets by extrusion/spheronization and study on its properties

LIU Yao, LIU Song-qing, DAI Qing, HU Jing, LAI Xiao-dan (Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To prepare isosorbide mononitrate pellets by extrusion/spheronization and determine the pellets' properties. **Methods** Isosorbide mononitrate pellets were prepared using extrusion/spheronization method. $L_9(3^4)$ orthogonal design was used to obtain optimal formulation. The micromeritic properties and *in vitro* dissolution of the pellets were determined. **Results** Isosorbide mononitrate pellets prepared by extrusion/spheronization were all spheral and smooth. *In vitro* dissolution was more than 95%. **Conclusion** The quality of pellets is excellent. The preparation process is simple and suitable for the industrial production.

Key words: isosorbide mononitrate; extrusion/spheronization; pellets; micromeritics properties; *in vitro* dissolution

微丸属于多剂量型,具有生物利用度高、局部刺激小、很少受消化道输送食物节律影响的优点。微丸的制备国内外常见的方法有层积式制丸法、流化床制丸法及挤出滚圆造粒法等,其中挤出滚圆制丸法是国际制剂工业较为广泛应用的制丸方法之一,该法造粒效率高,所造微丸致密度大,粒度分布窄,微丸的圆整度好,表面光滑,适于进一步包衣。本试验以单硝酸异山梨酯(isosorbide-5-mononitrate, ISMN)为模型药物,应用挤出滚圆造粒机制备微丸制剂,考察制备过程中各因素对微丸成形及收率的影响。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料

挤出机(重庆英格造粒干燥设备有限公司,E-100);滚圆机(重庆英格造粒干燥设备有限公司,S-450);多功能流化床(重庆英格造粒干燥设备有限公司,WBF-2);溶出度仪(天津大学无线电厂);片剂四用仪(上海黄海药检厂);高效液相色谱仪(Agilent Technologies 1200 series);色谱柱:KPOMASIL C_{18}(250 mm×4.6 mm,5 μm)。

单硝酸异山梨酯(isosorbide-5-mononitrate, ISMN 山东鲁南贝特制药有限公司,批号:06030205);微晶纤维素 Avicel™ PH101(MCC,日本旭化成公司);无水乳糖 200 目 Wyndale™(新西兰宏达利乳糖公司);羟丙基甲基纤维素 Methocel™ E5LV(HPMC,英国 Colorcon 公司)。

1.2 制备过程

按处方分别称取一定量的 ISMN 与微晶纤维素和乳糖,过100目筛混匀,加入黏合剂不断捏合,制成软材。经挤出机筛板(孔径0.8 mm)挤成细条状,置于滚圆机内,调节转速及滚圆时间,使颗粒完全滚圆,取出微丸于流化床中干燥1 h,进风温度为60 ℃,进风流量为80 m^3/h。筛分后,以20~24目的微丸进行工艺的评价。

1.3 处方因素及工艺因素的研究

1.3.1 润湿黏合剂的选择 固定处方的主药与 MCC、乳糖、润湿黏合剂四者比例为1:3:1:5,分别考察黏合剂为水、含3%

作者简介:刘 耀(1982-),男,重庆市垫江县人,硕士研究生,主要从事缓控释制剂方面的研究。电话:(023)68765992,E-mail:lyly11982@hotmail.com
通讯作者:刘松青,E-mail:songqingliu@hotmail.com
收稿日期:2007-01-16;修回日期:2007-03-13

的 HPMC 及含 6% 的 HPMC 时在微丸制备过程中对产热及微丸成形的影响。

1.3.2 工艺条件的优化筛选 通过预试验，确定影响挤出滚圆的 3 个主要因素为：(A)挤出转速；(B)滚圆转速；(C)滚圆时间。本研究以 1.3.1 的最佳润湿黏合剂为前提安排试验，采用三因素三水平 $L_9(3^4)$ 正交实验优化工艺条件，见表 1。以微丸的圆整度(以平面临界角 Φ 表示)和 20～24 目的收率(f)加权综合评分[1]。

表 1 正交设计的因素及水平

因素	水平		
	1	2	3
挤出转速(r/min)	20	24	28
滚圆转速(r/min)	300	400	500
滚圆时间(t/min)	2	3	4

1.4 微丸的粉体学性质测定

1.4.1 圆整度(表面滑动角 Φ) 圆整度是小丸重要特征之一，反映了小丸成型或成球的好坏。本试验采用测定微丸的平面临界角，即表面滑动角的方法间接反映圆整度情况，将 15 g 微丸置一平板上，将平板的一侧抬起，测量在小丸开始滚动前倾斜平面与水平面所形成的夹角，此角越小，微丸圆整度越高。

1.4.2 堆密度(D) 称取 10 g 20～24 目的微丸，置于 10 ml 量筒中，从距离桌面 2 cm 处下落，振动 10 次，测定其体积，按堆密度(g/ml)＝微丸质量(g)/体积(ml)计算。

1.4.3 脆碎度(Fr) 称取质量 W_1(约 10 g)的微丸，置于片剂四用仪脆碎盒中，加入 4 个一定大小的小球，震荡 5 min，取出微丸，过 35 目筛，称取留在筛网上的微丸质量 W_2，根据脆碎度 $F1=(W_1-W_2)/W_1$ 计算。

1.4.4 收率(f) 收率(f)为 20～24 目的微丸占各批微丸质量的百分比。

1.4.5 粒度分布 采用筛析法测定微丸的粒度分布，取 100 g 微丸用标准筛筛分 10 min，收集通过一系列筛止的微丸的质量，绘制粒度分布图。

1.5 溶出度考察

1.5.1 色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶色谱柱；以甲醇-水(30∶70)作为流动相，调节流速为 1.0 ml/min，柱温为 30 ℃，检测波长为 220 nm，进样量为 10 μl；理论塔板数按单硝酸异山梨酯计算应不低于 2 000。

1.5.2 溶出度试验 按优化后工艺条件分别制备 3 批微丸，采用《中华人民共和国药典》2005 年版附录 X C 第一法，以 900 ml(37.0±0.5)℃水为释放介质，转速为 100 r/min，在预定时间间隔内取样 5 ml，经 0.8 μm 滤膜过滤、进样，根据标准曲线方程计算累计释放百分率。

2 结果

2.1 润湿黏合剂的选择

研究结果显示，黏合剂为水时，挤出的条状物有“鲨鱼皮”现象，挤出机伴随有升温现象，在滚圆过程中产生的细粉较多，微丸的收率较低；而当处方中含有 3% 的 HPMC 时，所挤出的条状物表面较为粗糙，其“鲨鱼皮”现象不明显，所得的微丸收率较高，但圆整度较大，为 25.4°；黏合剂为 6% 的 HPMC 时，挤出物表面光滑，所得微丸圆整度好，收率较高，故处方中选择黏合剂为 6% 的 HPMC 溶液。

2.2 工艺条件的优化筛选

以圆整度、收率、含药量共同评价微丸的质量，由极差分析表可知，各因素对微丸的成形和收率的影响的主次顺序为：B > C > A，即滚圆转速 > 滚圆时间 > 挤出转速。从正交结果来看，最优化的条件为 $A_1B_2C_2$，即挤出速度为最佳处方为：挤出转速为 28 r/min，滚圆转速为 400 r/min，滚圆时间为 3 min。见表 2。

表 2 正交试验结果

序号	挤出转速 (r/min)	滚圆转速 (r/min)	滚圆时间 (t/min)	圆整度 2Φ(°)	收率 f(%)	Y (f−2Φ)
1	1	1	1	35.4	72.2	36.8
2	1	2	2	28.1	71.2	43.1
3	1	3	3	31.2	64.3	33.1
4	2	1	2	32.1	68.2	36.1
5	2	2	3	28.6	72.4	43.8
6	2	3	1	37.7	61.4	23.7
7	3	1	3	33.4	69.5	36.1
8	3	2	1	35.8	73.3	37.5
9	3	3	2	29.9	64.2	34.3
Ⅰ	113	109	98			
Ⅱ	103.6	124.4	113.5			
Ⅲ	107.9	91.1	113			
Ⅰ	37.67	36.33	32.67			
Ⅱ	34.53	41.47	37.83			
Ⅲ	35.97	30.37	37.67			
R	3.14	11.10	5.16			

2.3 微丸的粉体学性质测定结果及粒径分布

结果表明微丸的圆整度较好，硬度适宜，且粒度分布比较窄，收率较好，可直接装入胶囊中应用，也适于进一步包衣。见表 3，图 1。

表 3 单硝酸异山梨酯微丸的粉体学性质及收率($n=3$, $\bar{x}\pm s$)

批号	Φ(°)	D(g/ml)	Fr(%)	f(%)
60901	13.6	0.753	0.91	77.4
60902	14.2	0.762	0.87	74.2
60903	13.2	0.749	0.82	73.8

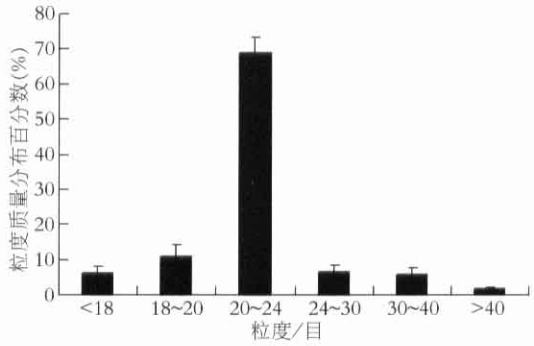


图 1 单硝酸异山梨酯微丸的粒度分布图

2.4　微丸溶出度测定结果

实验结果表明，单硝酸异山梨酯在浓度范围为 5 ~ 50 μg/ml，与峰面积间线性关系良好，标准曲线方程为：A = 4.802 99C - 3.612 00 × 10^{-1}，r = 0.999 96。溶出曲线见图 2。

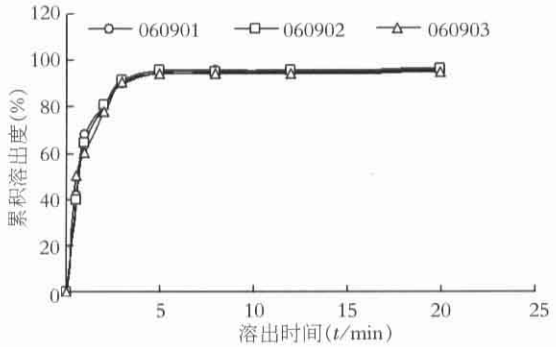


图 2　3 批单硝酸异山梨酯微丸的溶出曲线

3　讨论

微晶纤维素（microcrystalline cellulose，MCC）是挤出滚圆法制备微丸最常用的辅料，MCC 普遍被认为是一种成形促进剂[2,3]，能控制水分在湿料中的分布和运动，具有较高的塑性形变能力，且所制得的微丸有较高的强度与硬度，不会出现塌崩现象，MCC 为不同性质和用量的药物制备微丸，均有较好的圆整度，是挤出滚圆制备微丸中较为理想的辅料。

本试验当以水为黏合剂时，若其用量较小时，挤出条状物的表面粗糙，呈“鲨鱼皮”状，其塑性形变能力低，在滚圆机中不易滚圆，所得的微丸圆整度较差，且产生的细粉较多，微丸的收率较低；若水分比例过大，则在滚圆过程中，物料中的水分在离心力的作用下经毛细管迁移至表面，使微丸发生黏连，粒径较大，且单硝酸异山梨酯易溶于水，药物随水分也迁移至表面，而当微丸之间及微丸与滚圆机壁、转盘间发生摩擦时，药物也易损失[4]。本研究通过比较含 3% 和 6% 的 5 cp HPMC 作为润湿黏合剂对微丸的成形影响观察到，当以含 6% 的 HPMC 作为黏合剂时，所得的微丸成形性好，圆整度高，脆碎度小。

正交试验结果显示，滚圆转速在微丸制备微丸中起着关键的作用，这是由于当滚圆速度较低时，不足以使短圆柱的挤出物产生塑性形变。而当滚圆速度较高时，一方面单位质量颗粒所受的离心力大，会使颗粒间和颗粒与筒壁间的摩擦力增大，颗粒表面水分的蒸发也会加快，其变形能力大大减弱，当表层水分含量降低到一定程度，而又得不到补充时，颗粒表面就会形成一个比较坚硬的外壳层，这使整个颗粒丧失了变形能力；另一方面，在离心力的作用下，颗粒中央部分的水分会向颗粒表层扩散，离心力越大颗粒中央的水分扩散的速度越快。因此，适当的离心力可以使颗粒中央的水分均匀地向颗粒外层扩散，从而及时有效地补充颗粒表层丧失的水分，使颗粒内外层始终保持具有良好的变形能力。

本研究通过控制黏合剂的组成及比例、挤出转速、滚圆转速和滚圆时间这 4 个关键参数，制得粒径分布窄、圆整度好、密度大，表面光滑的含药微丸，若以微晶纤维素为辅料，由挤出滚圆法制得的微丸的药物释放行为主要取决于主药的溶解度[5]。由于单硝酸异山梨酯易溶于水，故所制得的微丸为速释微丸。

（致谢：感谢重庆英格造粒干燥设备有限公司的赵孝康、邓波等老师对挤出滚圆机的使用及维护给予的大力帮助！）

参考文献：

[1] 陈大为，张　莉，高子彬，等. 国产挤出滚圆机制备法莫替丁微丸及其性质的考察[J]. 中国药学杂志，2002，37(10)：753 - 755.

[2] Heng P W，Koo O M. A study of the effects of the physical characteristics of microcrystalline cellulose on performance in extrusion spheronization[J]. Pharm Res，2001，18(4)：480 - 487.

[3] Alvarez L，Concheiro A，Gomez-Amoza J L，*et al*. Effect of microcrystalline cellulose grade and process variables on pellets prepared by extrusion-spheronization[J]. Drug Dev Ind Pharm，2002，28(4)：451 - 456.

[4] Dreu R，Sirca J，Pintye-Hodi K，*et al*. Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology[J]. Int J Pharm，2005，291(1 - 2)：99 - 111.

[5] Blanque D，Sternagel H，Podczeck F，*et al*. Some factors influencing the formation and in vitro drug release from matrix pellets prepared by extrusion/spheronization[J]. Int J Phram，1995，119(2)：203 - 211.

（编辑　王　红）

关于修回稿件附软盘的说明

为缩短学报出版周期，减少编排错误，请作者根据学报编辑部提出的意见对文稿修改后，将修改稿以 Word 格式存入软盘，并请标明软盘中的文件名、作者姓名及稿件编号，连同修改稿一并送交本刊编辑部或 E-mail：aamnt@mail.tmmu.com.cn（校外稿件请邮寄）。

本刊编辑部