

液中干燥法制备阿莫西林微囊及其溶出度考察

刘洋^{1*}, 宋丽娜², 孙淑英²(1.解放军第205医院药剂科, 辽宁锦州 121001; 2.沈阳药科大学药学系, 沈阳 110016)

中图分类号 R943;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)05-0450-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.05.22

摘要 目的:制备阿莫西林微囊,并考察其溶出度。方法:采用液中干燥法制备微囊。以囊心与囊材的质量比(A)、分散相与连续相的体积比(B)、聚乙二醇4000(PEG4000)的用量(C)为因素,以微囊的圆整度和产率为指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化工艺条件,验证处方并考察其粉体学性质、粒径和12 h内的累积溶出度。结果:正交试验优化的A为1:0.8、B为1:3.5、C为8.0%;验证试验证明处方合理,所得的微囊大小均匀,其粉体学性质中平均圆整度为13.97°、平均堆密度为0.787 g/ml、平均脆碎度为0.89、平均产率为72.0%;粒径在24~28目间可达70%以上;12 h内的累积溶出度为90%~95%。结论:制备的微囊符合缓释制剂要求,处方较为合理,工艺较好控制。

关键词 液中干燥法;制备;阿莫西林;微囊;缓释

Preparation of Amoxicillin-ethylcellulose Microcapsule by In-liquid Drying Method and Its Dissolution Study

LIU Yang¹, SONG Li-na², SUN Shu-ying²(1.Dept. of Pharmacy, No. 205 Hospital of PLA, Liaoning Jinzhou 121001, China; 2.Dept. of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Amoxicillin microcapsule, and to investigate the dissolution of the microcapsule. METHODS: The microcapsule was prepared by in-liquid drying method. The preparation technology of the microcapsule was optimized by $L_9(3^4)$ orthogonal test with mass ratio of capsule core to material (A), volume ratio of dispersed phase to continuous phase (B), the amount of PEG4000 (C) as factors with roundness and yield as index. The powder property, particle size and 12 h accumulative release rate of microcapsule were investigated and the formulation was validated. RESULTS: Optimized preparation technology was as follows: A was 1:0.8; B was 1:3.5; C was 8.0%. Validation test showed that the prescription was reasonable and the microcapsule was uniform in size. The property of microcapsule power was as follows: roundness of 13.97°, average bulk density of 0.787 g/ml, average friability of 0.89, average yield of 72.0%; particle size of 70% microcapsule above ranged 24 to 28 meshes; 12 h accumulative release rates were 90%-95%. CONCLUSIONS: The prepared microcapsule conforms to the requirements of the sustained-release preparations, and the formulation is reasonable and controlled in process.

KEYWORDS In-liquid drying method; Preparation; Amoxicillin; Microcapsule; Sustained-release

微囊(Microcapsule)系利用天然的或合成的高分子材料(统称为囊材)作为囊膜壁壳,将固态或液态药物包裹成为药库型的微型胶囊。制备微囊的过程称为微囊化,通过微囊化方法,可以将药物制成缓控释制剂或靶向制剂,一些微囊还可以将活细胞或者生物活性物质包裹在内。药物微囊化后可以增加药物的稳定性,延长药物的作用时间,防止药物在胃内破坏或对胃的刺激作用,掩盖药物的不良臭味,防止药物的挥发损失;使某些液体药物固体化,有利于制剂的工业生产;减少复方制剂中的配伍禁忌^[1]。常用的微囊化方法有物理化学法、物理机械法和化学法,本文所采用的液中干燥法即属于物理化学法。笔者以阿莫西林为模型药物,采用乙基纤维素为囊材,加入聚乙二醇4000(PEG4000)作为致孔剂,应用中干燥法,利用其高分子聚合物良好的成膜性和化学稳定性,使之有效地达到平缓而持久的缓释作用。羟氨苄青霉素微囊的包封率已作为前期重点考察项目进行了研究,而本次研究重点对制剂的制备工艺进行筛选,并对其粉体学性质和溶出度进行了考察,为此制剂的中试进行了前期准备,为进一步的工业化

生产提供了实验室研究基础,为其他类似药物的缓释研究提供了方法学借鉴。

1 材料

1.1 仪器

8HW-1型恒温磁力搅拌器(杭州仪表电机厂);JB50-D型增力电动搅拌机(上海标本模型厂);TG328B型电子分析天平(上海天平仪器厂);RCD-3型药物溶出度测定仪(上海黄海药检仪器厂);片剂四用仪(上海黄海药检仪器厂);WFZ800-D2型紫外分光光度仪(北京第二光学仪器厂);恒温水浴箱(江苏省医疗器械厂)。

1.2 药品与试剂

阿莫西林微囊(解放军第205医院制剂研发组制备,批号:S100529、S100610、S100616,包封率:45.81%、46.06%、45.69%);阿莫西林标准品(华北制药集团有限责任公司,批号:20090617,纯度:≥99.5%);乙基纤维素(日本旭化成公司,黏度:45 cPa·s);油酸山梨坦(医药级,上海大众制药厂);PEG4000(上海化学试剂采购站,进口分装);微粉硅胶(宁波北仑雅旭化工有限公司,批号:20100122);液状石蜡、盐酸、正己烷、丙酮、氢氧化钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾均为分析纯。

* 主管药师。研究方向:药物制剂与检验。电话:0416-2963457。E-mail:lyung77@163.com

2 方法与结果

2.1 制备方法

称取乙基纤维素溶于适量丙酮中,加入相应比例的阿莫西林标准品、微粉硅胶及 PEG4000,在 15~17 °C 搅拌 20 min,分散均匀,所得的混悬液在不断搅拌下,加入到含有油酸山梨坦的液状石蜡中,在高速搅拌下,由 15~17 °C 缓慢升温至 24~26 °C,维持搅拌数小时,最后升温至 35~37 °C,挥尽丙酮,减压过滤,所得的微囊用适量正己烷洗涤 3 次,减压干燥,即得。

2.2 工艺条件的筛选

2.2.1 工艺条件的预试验筛选。本研究通过采用 $L_{16}(4^5)$ 的正交试验,对囊心与囊材的质量比(A)、分散相与连续相的体积比(B)、PEG4000 的用量(C),以转速为 800 r/min、时间为 4 h 进行了筛选预试验。

2.2.2 工艺条件的优化筛选。通过预试验确定了 A、B、C 为影响成囊的关键因素。以“2.2.1”项确定的转速与时间为前提安排试验,采取每个因素取 3 个水平,用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化工艺条件^[2]。以微囊的圆整度[以平面临界角(α)表示]和 24~28 目筛的产率(f)加权评分^[3]。

2.3 微囊的粉体学性质考察^[3]

2.3.1 圆整度。将 15 g 微囊置于一光滑平板上,将平板的一侧缓慢抬起,测量微囊开始滚动前倾斜平面与水平面的夹角(α), α 越小,则微囊的圆整度越好。

2.3.2 堆密度(D)。称取过 24~28 目的微囊 10 g,置于 10 ml 量筒中,从距离平面 2 cm 处下落,重复 10 次,测定其体积。按 $D(\text{g/ml})=m(\text{g})/V(\text{ml})$ 计算其堆密度。

2.3.3 脆碎度(Fr)。称取过 24~28 目的微囊 10 g(m_1),置于片剂四用仪中,加入 4 个一定大小的小球,震荡 5 min,取出微囊,过 35 目筛,称取留在筛网上的微囊质量(m_2)。按 $\text{Fr}=(m_1-m_2)/m_1$ 计算其脆碎度。

2.3.4 产率。以过 24~28 目的微囊(m_2)占微囊总质量的(m_1)百分比表示产率。按 $f=(m_2/m_1)\times 100\%$ 计算其产率。

2.3.5 粒径分布。采用筛析法,称取微囊 100 g,用标准筛筛分 10 min,收集通过一系列筛网的微囊,分别称其质量,绘制粒径分布图。

2.4 线性关系考察

精密称定阿莫西林标准品 50 mg 于 250 ml 量瓶中,用 0.1 mol/L 盐酸溶解并加至刻度,精密量取 0.5、1.0、1.5、3.0、4.5 ml,用 0.1 mol/L 盐酸稀释至 25 ml,在 230 nm 波长处测定吸光度。以质量浓度(c)为横坐标、吸光度(A)为纵坐标,得回归方程 $A=1.99\times 10^{-2}c+1.18\times 10^{-2}$ ($r=0.9997$)。结果表明,阿莫西林检测质量浓度在 0.1~0.9 mg/ml 范围内与吸光度呈良好的线性关系,符合 Lambert-Beer 定律,说明吸光度与阿莫西林的质量浓度具有可靠的线性相关性。

2.5 重复性试验

按照“2.1”项下方法连续制备 3 批样品,批号为 S100529、S100610、S100616,以包封率为考察对象进行测定。结果,包封率 $\text{RSD}=1.47\%$ ($n=3$),表明制备方法重复性较好。

2.6 回收率试验

精密称定阿莫西林标准品 50 mg 于 250 ml 量瓶中,加入等量的乙基纤维素,用 0.1 mol/L 盐酸溶解并加至刻度,过滤,精密量取续滤液 0.5、1.0、1.5、3.0、4.5 ml,用 0.1 mol/L 盐酸稀释至 25 ml,在 230 nm 波长处测定吸光度。按“2.4”项下标准曲线,

计算平均回收率为 99.75%, $\text{RSD}=1.12\%$ ($n=5$)。

2.7 包封率测定^[4]

精密称取阿莫西林微囊适量,在乳钵中用 0.1 mol/L 盐酸研磨溶解,精确转移,并稀释至 250 ml,过滤,精密量取续滤液 2.5 ml 稀释至 25 ml,在 230 nm 波长处测定吸光度。按“2.4”项下标准曲线计算包封率。

2.8 溶出度测定^[5]

称取阿莫西林微囊适量,置于溶出度测定仪,设定温度为 (37 ± 0.5) °C,溶出介质为磷酸盐缓冲液(PBS, pH 6.8)900 ml,以 100 r/min 转速搅拌,分别在 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 h 各取 5 ml 溶出液(同时向溶出杯中补加 5 ml PBS),用微孔滤膜滤过,取续滤液在 230 nm 波长处测定吸光度,按“2.4”项下标准曲线计算累积溶出度。

2.9 处方筛选

2.9.1 工艺条件的预试验筛选结果。通过预试验,确定转速 800 r/min 和时间 4 h,此条件下微囊的圆整度、产率较为理想;同时筛选出 A、B、C 作为微囊制备工艺条件优化筛选的必要条件。影响因素与因素水平取值见表 1。

表 1 影响因素与因素水平取值

Tab 1 Factors and levels

因素	水平		
	1	2	3
A($m_{\text{囊心}}:m_{\text{囊材}}$)	1:0.8	1:1.0	1:1.2
B($V_{\text{分散相}}:V_{\text{连续相}}$)	1:3.0	1:3.5	1:4.0
C(PEG4000 用量), %	6.0	7.0	8.0

2.9.2 工艺条件的优化筛选结果。以圆整度、产率来评价微囊的质量,通过建立极差分析表统计正交试验结果,同时进行方差分析检验,确认各因素对微囊质量的影响大小顺序。正交试验设计及试验结果见表 2,正交试验结果极差分析见表 3,正交试验结果方差分析见表 4。

表 2 正交试验设计及试验结果

Tab 2 Results of orthogonal design

序号	水平				圆整度 (2α), °	产率 (f), %	综合评分 ($f-2\alpha$)
	A	B	C	D			
1	1	1	1	1	35.6	72.0	36.4
2	1	2	2	2	28.7	71.4	42.7
3	1	3	3	3	32.2	64.5	32.3
4	2	1	2	3	32.0	67.2	35.2
5	2	2	3	1	29.2	73.7	44.5
6	2	3	1	2	36.9	65.4	28.5
7	3	1	3	2	33.4	69.5	36.1
8	3	2	1	3	36.0	72.3	36.3
9	3	3	2	1	29.8	64.4	34.6

由表 3、表 4 结果可见,各因素对微囊质量的影响大小次序为: $B>C>A$, 即 $V_{\text{分散相}}:V_{\text{连续相}}>\text{PEG4000 用量}>m_{\text{囊心}}:m_{\text{囊材}}$, 最优化条件为 $A_1B_2C_3$, 即保证成囊质量的最佳处方为: $m_{\text{囊心}}:m_{\text{囊材}}$ 为 1:0.8, $V_{\text{分散相}}:V_{\text{连续相}}$ 为 1:3.5, PEG4000 用量为 8.0%, 转速为 800 r/min, 时间为 4 h。

2.9.3 处方验证试验。按照“2.9.2”项下试验结果进行 3 次平行试验,产品批号分别为 S100529、S100610、S100616,测定微囊的包封率。结果,包封率分别为 45.81%、46.06%、45.69%, $\text{RSD}=0.412\%$ ($n=3$),表明制备方法合理、稳定、可行。

2.9.4 微囊的粉体学性质。取连续 3 批微囊样品,批号分别为 S100529、S100610、S100616,分别按“2.3”项下方法测定其圆整

度、堆密度、脆碎度及产率。阿莫西林微囊的粉体学性质考察结果见表5。

表3 正交试验结果极差分析

Tab 3 Results of extreme difference analysis

项目	因素			
	A	B	C	D
I	111.40	107.70	101.20	99.50
II	108.20	123.50	112.50	98.60
III	107.00	95.40	112.90	100.40
I 均值	37.13	35.90	33.73	33.20
II 均值	36.07	41.17	37.50	32.90
III 均值	35.67	31.80	37.63	33.50
极差(R)	1.46	9.37	3.90	0.60

表4 正交试验结果方差分析

Tab 4 Results of variance analysis

方差来源	离差平方和	自由度	均方差	F临界值	P
A	4.40	2	2.20	9.37	>0.10
B	28.10	2	14.05	9.37	<0.10
C	11.70	2	5.85	9.37	>0.10
D	1.80	2			

表5 阿莫西林微囊的粉体学性质($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 5 Powder properties of Amoxicillin microcapsule ($\bar{x} \pm s, n=3$)

批号	圆整度,°	堆密度,g/ml	脆碎度	产率,%
S100529	13.6	0.799	0.90	72.4
S100610	14.4	0.770	0.87	71.6
S100616	13.9	0.792	0.89	72.0

2.9.5 微囊的粒径分布。取连续3批次微囊样品,批号分别为S100529、S100610、S100616,按“2.3.5”项下方法测定其粒径分布的平均值。微囊的粒径分布见图1。

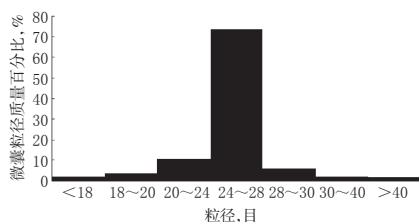


图1 阿莫西林微囊的粒径分布

Fig 1 Particle size distribution of Amoxicillin microcapsule

由图1可见,微囊粒径符合正态分布,70%以上的微囊粒径处于24~28目之间;粒径<20目和>28目的微囊所占比例较少,均<10%;粒径处于20~24目之间的微囊也只占12%。表明微囊的粒径控制较为理想,制备条件稳定、重复性良好。

2.9.6 微囊的溶出度测定。取连续3批微囊样品,批号分别为S100529、S100610、S100616,按“2.4”项下的标准曲线计算微囊的溶出度。阿莫西林微囊的溶出曲线见图2。

由图2可见,微囊在初始的0.5 h内未出现明显的突释现象,1 h内囊壁中的药物与部分囊心药物释放,1~12 h囊心药物释放较为平稳,避免了普通药物制剂的峰谷波动情况出现,说明此工艺条件下制备的微囊释药性符合缓释制剂的释放要求。

3 讨论

温度的高低易影响乙基纤维素的乳化黏性^[6]。丙酮是作为被挥散溶剂而使用的,它的用量可关系到微囊的圆整度,也

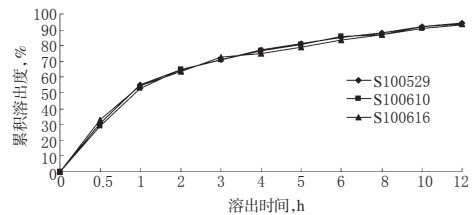


图2 阿莫西林微囊的溶出度曲线

Fig 2 Dissolution curves of Amoxicillin microcapsule

可影响初始的乳化状态。丙酮作为分散相,液状石蜡作为连续相,使之形成溶剂-非溶剂关系,使囊材在温度的影响下由乳化状态而逐渐析出,对药物进行包裹。当初始温度较高时,丙酮的挥散速率较快,乙基纤维素的乳化程度下降,流体黏性较大,成囊较为明显,粒径较大,碰触后易形成粘连;若初始为低温时,乳化时间相应延长,成囊速率较为迟缓,粒径小而且更为圆整,出现粘连的情况较少。具有微囊锥形后需控制升温速率,使囊壁逐渐硬化,黏性降低,即使在较高剪切力下,粘连情况发生亦会减少,微囊较为圆整,并有较好的包封率及粉体学性质。挥散分散相的时间以4 h为宜,可以满足微囊的硬化、包封、释药的要求。所以初始温度、成囊温度、分散相挥散温度改变温度时机的选择和温度的时间控制成为本研究成败的关键因素。

搅拌速度能影响微囊的粒径:转速在600~1 000 r/min时会得到圆整度好、粒径均匀的微囊;当转速<600 r/min时,剪切力明显较低,成囊较为困难,容易出现粘连现象;当转速>1 000 r/min时,剪切力较大,流体性状变化较为明显,会显著影响药物的包封率,形成的空囊数量较多。PEG4000具有水溶性^[7],作为致孔剂使用,在丙酮中只以分散状态存在,所以在微囊化过程中会有一定量裹入微囊中而不能达到预期目的,同时会降低药物的包封率,因此在制备过程中应注意到这一问题的存在。

本研究主要针对制备方法中各选定参数对微囊的各项性质是否具有差异性影响,而不着重强调差异是否具有显著性,研究的目之一也是为考察选定的制备方案是否具有可行性,所以P设为0.10。

参考文献

- [1] 朱念奚. 药剂学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 342.
- [2] 李茂星, 马慧萍, 任波, 等. 用正交法对阿斯匹林微囊制备工艺的研究[J]. 中国药房, 1998, 9(2): 108.
- [3] 陈大维, 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.
- [4] 傅崇东, 蒋雪涛, 胡晋红, 等. 口服用硝苯地平缓释微球的研究[J]. 药学报, 1996, 31(9): 706.
- [5] 邹立家, 川田昌和. 液中干燥法制备EUDRAGIT-KETO-PROFEN微型胶囊及缓释性研究[J]. 山东医科大学学报, 1989, 27(2): 48.
- [6] 张秀珍, 邹立家. 氨苄青霉素钠-乙基纤维素微型胶囊的研制及缓释性的研究[J]. 山东医药工业, 1990, 9(2): 1.
- [7] 李捷伟, 刘吉祥. 常用药物辅料手册[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2000: 179.

(收稿日期:2013-05-10 修回日期:2013-08-16)