

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.07.014

膜控型非诺贝特缓释微丸制备工艺优选及体外释放度评价

牛向伟^{1,2}, 姜莉莉¹, 周国忠¹, 张 宁^{1,2}

(1. 颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000; 2. 河北省中药新辅料技术创新中心, 河北 承德 067000)
摘要:目的 优选膜控型非诺贝特缓释微丸的制备工艺, 并评价其体外释放效果。方法 以非 pH 依赖型丙烯酸树脂水分散体为成膜材料, 采用流化床底喷包衣技术对微丸进行包衣, 以雾化压力、物料温度、喷枪流速为考察因素, 以 7 h 的药物累积释放率为评价指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选微丸的制备工艺; 以老化时间和包衣增量为变量, 考察缓释微丸的体外释放效果; 采用扫描电子显微镜观察制备的缓释微丸的体外表征。**结果** 优选的制备工艺为雾化压力 1.7 bar, 物料温度 35 ℃, 喷枪流速 2.5 mL/min。成膜材料增量 20%, 老化 10 h 时体外释放效果最好。扫描电子显微镜下缓释微丸的圆整度好, 大小均匀, 微丸表面成膜材料致密规则。**结论** 该制备工艺简单可行, 自制缓释微丸的体外释放效果良好。

关键词: 非诺贝特; 缓释微丸; 流化床包衣; $L_9(3^4)$ 正交试验; 工艺优选; 体外释放度

中图分类号: R972.6; TQ460.6; R965 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)07-0060-04

Preparation Process Optimization and *in Vitro* Release Evaluation of Membrane - Controlled Fenofibrate Sustained - Release Pellets

NIU Xiangwei^{1,2}, JIANG Lili¹, ZHOU Guozhong¹, ZHANG Ning^{1,2}

(1. Jingfukang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengde, Hebei, China 067000; 2. The Innovative Center of New Excipients' Technology of Traditional Chinese Medicine of Hebei Province, Chengde, Hebei, China 067000)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of membrane - controlled Fenofibrate Sustained - Release Pellets and evaluate its *in vitro* release effect. **Methods** The non - pH - dependent acrylic resin aqueous dispersion was used as membrane - forming material, the pellets were coated by fluidized bed bottom gush coating technology. The preparation process of pellets was optimized by the $L_9(3^4)$ orthogonal test with the atomization pressure, material temperature and spray gun flow rate as investigation factors and the 7 h cumulative drug release rate as the evaluation index. Aging time and coating increment were taken as variables to investigate the release effect of sustained - release pellets *in vitro*. The characterization of the prepared sustained - release pellets *in vitro* was observed by scanning electron microscope (SEM). **Results** The optimal preparation process was as follows: the atomization pressure was 1.7 bar, the material temperature was 35 ℃, the spray gun flow rate was 2.5 mL/min. The *in vitro*

第一作者: 牛向伟, 男, 大学本科, 高级工程师, 研究方向为药物制剂技术, (电子信箱) 174602873@qq.com。

3.4 方法评价

本研究中采用流化床工艺制备非布司他片, 其与原研制剂的 f_2 均大于 50, 体外溶出曲线相似, 适用于非布司他片的制备。

参考文献

- [1] 余国铭. 非布司他联合别嘌醇治疗痛风性肾病的临床分析[J]. 北方药学, 2018, 15(12): 37-38.
- [2] 李春胜, 李卫东, 刘 燕, 等. 非布司他治疗 G3 期慢性肾脏病伴无症状高尿酸血症的临床效果及对患者肾功能的保护作用[J]. 中国临床药学杂志, 2021, 30(1): 1-4.
- [3] 方 娟, 翁雨天, 朱梓良. 非布司他的上市情况和新剂型研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(3): 363-366.
- [4] GROVE M, PERDERSEN GP, NIELSEN JL, et al. Bioavailability of seocalcitol I: Relating solubility in biorelevant media with oral bioavailability in rats - effect of medium and long chain triglycerides[J]. J Pharm Sci, 2005, 94(8): 1830-1838.
- [5] PORTER CJ, TREVASKIS NL, CHAMAN WN. Lipids and lipid - base formulations: Optimizing the oral delivery of lipophilic drugs[J]. Nas Rev Drug Disco, 2007, 6(3): 231-248.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等 3 个技术指导原则的通告[EB/OL]. (2016-03-18) [2021-03-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则的通告(2015 年第 3 号)[EB/OL]. (2015-02-05) [2021-03-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20150205120001100.html>.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 480.
- [9] 马雯霞, 唐春燕, 刘秋敏, 等. 非布司他片多条溶出曲线对比研究[J]. 药学研究, 2017, 36(2): 84-87.
- [10] 付莉娜, 郑金琪, 郑国钢, 等. 生物相关性溶出介质的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(24): 2084-2088.
- [11] 楼永军, 左丽丽, 何佳佳, 等. 不同来源十二烷基硫酸钠对非布司他片体外溶出的影响[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(7): 820-823.

(收稿日期: 2021-05-26; 修回日期: 2021-10-21)

release effect was the best when the membrane-forming material was increased by 20% and aged for 10 h. Under SEM, the sustained-release pellets had good roundness and uniform size, and the membrane-forming material on the surface of the pellets was dense and regular. **Conclusion** The preparation process is simple and feasible, and the release effect of homemade sustained-release pellets *in vitro* is good.

Key words: fenofibrate; sustained-release pellets; fluidized bed coating; $L_9(3^4)$ orthogonal test; process optimization; *in vitro* release

高脂血症已成为 21 世纪威胁人类生命健康的主要疾病之一,也是众多慢性疾病的直接诱因^[1]。目前,临床用于调血脂的药物主要可分为贝特类、他汀类、烟酸类、树脂类、胆固醇吸收抑制剂及其他六大类^[2]。其中,贝特类的代表药物为非诺贝特,其上市产品剂型以速释剂为主^[3]。但高脂血症患者多为老年人,速释制剂药物释放过快,易造成药物突释而产生中毒;且剂量较小,1 d 需服用 2~3 次才能达到治疗效果,易出现漏服现象,顺应性差。由于药物本身难溶^[4],若制成普通的缓释剂会造成迟释现象,影响疗效;而制成微球比表面积较大,难以把握药物包封率及释放度。微丸是一种多单元型给药系统,具有比表面积适中、释药稳定、流动性好等优点^[5-7],将药物制成缓释微丸效果较理想。本研究中采用流化床包衣技术制备膜控型非诺贝特缓释微丸,采用正交试验优选制备工艺,并考察其体外释放效果。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Mini-Glatt 型流化床(德国 Glatt 公司);LC-10AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);ZRS-8GD 型智能溶出试验仪(天大天发科技有限公司);FEI JEM-2800F 型聚焦离子束/场发射扫描电子显微镜(美国 FEI 公司);XSE205DU 型电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司,精度为十万分之一);DG-202BS 型电热恒温鼓风干燥箱(天津市天宇实验仪器有限公司)。

1.2 试药

非诺贝特对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 20180405,纯度为 99.9%);非诺贝特缓释胶囊(上海爱的发制药有限公司,批号为 20180709,规格为每粒 250 mg);非诺贝特原料药(江苏恩华药业集团有限公司,批号为 171021);Eudragit NE30D 丙烯酸树脂水分散体(德国罗姆公司,批号为 G090918109);羟丙甲基纤维素(辽宁奥达制药有限公司,批号为 20180602);滑石粉(广西龙胜华美滑石开发有限公司,批号为 1612075);十二烷基硫酸钠(湖南九典宏阳制药有限公司,批号为 TF33191103);乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 缓释微丸制备

2.1.1 载药微丸制备

取羟丙甲基纤维素(黏度为 4 mPa·s)3 g,分散于热

水中,搅拌,冷却,待溶液澄清后加入非诺贝特原料药 4 g 及滑石粉(过 100 目筛)0.5 g,混匀,即得上药液;取空白丸芯(400~500 μm)60 g,置流化床内,采用底喷包衣技术包载药层。设置包载药层工艺参数为进风流量 10 m^3/h ,雾化压力 1.7 bar,喷枪流速 2.5 mL/min ,物料温度 35 $^{\circ}\text{C}$,反吹间隔 4 s。随时调整参数至载药结束,即得载药微丸。

2.1.2 正交试验优选微丸制备工艺

采用流化床技术制备载药微丸时发现,雾化压力(因素 A)、物料温度(因素 B)和喷枪流速(因素 C)对微丸制备工艺的影响较大。故以这 3 个参数为考察因素,以 7 h 的药物累积释放率为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化制备工艺。因素与水平见表 1,正交试验设计及结果见表 2。

表 1 因素与水平

Tab. 1 Factors and levels of $L_9(3^4)$ orthogonal test

水平	因素 A(bar)	因素 B($^{\circ}\text{C}$)	因素 C(mL/min)
1	1.7	25	1.5
2	2.0	30	2.0
3	2.5	35	2.5

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果($n=9$)

Tab. 2 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test($n=9$)

序号	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D(空白)	累积释放率(%)
1	1	1	3	1	86.51
2	2	1	1	2	63.42
3	3	1	2	3	75.30
4	1	2	2	2	80.39
5	2	2	3	3	82.13
6	3	2	1	1	63.49
7	1	3	1	3	71.47
8	2	3	2	1	77.42
9	3	3	3	2	81.21
k_1	238.37	225.23	198.38	227.42	
k_2	222.97	226.01	233.11	225.02	
k_3	220.00	230.10	249.85	228.90	
k_1'	79.46	75.08	66.13	75.81	
k_2'	74.32	75.34	77.70	75.01	
k_3'	73.33	76.70	83.28	76.30	
R	18.37	4.87	51.47	1.29	

采用 Design Expert 8.0.6 软件进行试验设计与数据分析。由表 2 可知,影响微丸释放度的顺序由大至小为因素 C>因素 A>因素 B。直观分析拟订最优方案为

$A_1B_3C_3$, 即雾化压力为 1.7 bar, 物料温度为 35 ℃, 喷枪流速为 2.5 mL/min。

2.1.3 载药缓释微丸制备

取十二烷基硫酸钠和滑石粉(过 100 目筛)各 1 g, 加入丙烯酸树脂水分散体和适量超纯水稀释至固体含量(按丙烯酸树脂水分散体计)为 10%, 即得缓释层包衣液, 采用流化床包衣技术将其包裹于载药微丸上。设置包衣工艺条件为进风流量 9 m³/h, 雾化压力 1.7 bar, 喷枪流速 2.5 mL/min, 物料温度 35 ℃, 反吹间隔 5 s。随后适当固化衣膜, 得到载药缓释微丸。

2.2 标准曲线建立

2.2.1 色谱条件

色谱柱: Dikma Diamonsil C₁₈ 柱(200 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 水(磷酸调 pH 至 2.5) - 乙腈(25:75, V/V); 流速: 1 mL/min; 检测波长: 286 nm; 柱温: 25 ℃; 进样量: 20 μL。

2.2.2 线性关系考察

取非诺贝特对照品 20 mg, 精密称定, 置 100 mL 容量瓶中, 加入适量流动相溶解并稀释至刻度, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得对照品贮备液。分别精密吸取 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 mL 对照品贮备液, 置 50 mL 容量瓶中, 加入流动相稀释至刻度, 即得质量浓度分别为 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 μg/mL 的系列对照品溶液, 按 2.2.1 项下色谱条件进样测定, 以非诺贝特质量浓度为横坐标(X , μg/mL)、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y = 29450X + 88.457$ ($r = 0.9996$, $n = 6$)。结果表明, 非诺贝特质量浓度在 2.0 ~ 12.0 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

2.3 体外释放度试验

按 2020 年版《中国药典(四部)》中的桨法^[8], 设置参数, 转速为 120 r/min, 溶出介质为 10 g/L 十二烷基硫酸钠溶液(助溶剂), 溶出体积为 1 000 mL, 温度为 36.5 ~ 37.5 ℃。依法操作, 分别于 1, 2, 4, 7, 12 h 时吸取供试品溶液各 10 mL, 滤过, 立即向所操作容器中补充 10 mL 溶出介质, 精密量取 2 mL 续滤液, 置 50 mL 容量瓶中, 加入流动相稀释并定容, 按 2.2.1 项下色谱条件进样测定 3 次, 计算供试品溶液在不同时间的累积释放率。结果自制制剂与参比制剂的释药时间基本一致, 表明自制制剂体外释放度良好。详见图 1。

2.4 缓释微丸体外释放度影响因素考察

老化时间: 将按上述优化条件制备好的载药缓释微丸置 40 ℃ 烘箱中, 分别于老化 0, 5, 10, 15, 20 h 时按 2.3 项下方法测定体外释放度, 绘制体外释放曲线(图 2)。结果表明, 药物的体外释放度随老化时间的延长而减慢, 但当老化时间达到 10 h 以上时, 体外释放度未见明显变化, 表明缓释微丸的衣膜已愈合完全, 药物释放趋

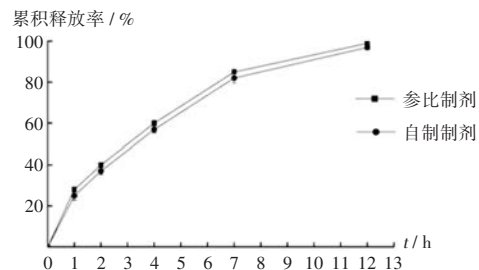


图 1 自制制剂与参比制剂的体外释放曲线($n = 5$)

Fig. 1 Release profiles of the homemade preparation and reference preparation in vitro ($n = 5$)

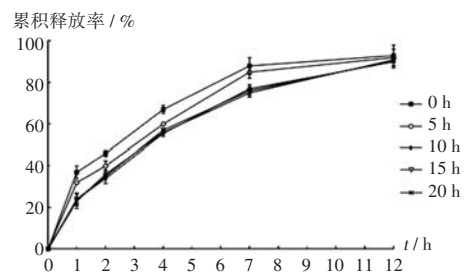


图 2 老化时间对缓释微丸体外释放度的影响($n = 5$)

Fig. 2 Effects of aging time on the release of sustained-release pellets in vitro ($n = 5$)

于稳定, 故老化时间确定为 10 h。

包衣增量: 由本制剂通过空白丸芯经过包覆药物层及缓释层衣膜而延缓药物的释放, 释放机制为膜渗透型, 故缓释层包衣的增量会直接影响药物的释放。采用丙烯酸树脂分别增量 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 测定药物 1, 4, 7 h 的累积释放量是否符合药典规定的 10% ~ 30%、50% ~ 75%、75% 以上。结果当包衣增量为 10%, 15% 时, 药物出现了突释现象; 当包衣增量为 25% ~ 30% 时, 药物出现了迟释现象; 当包衣增量为 20% 时缓释效果良好。故最终包衣增量选择 20%。详见图 3。

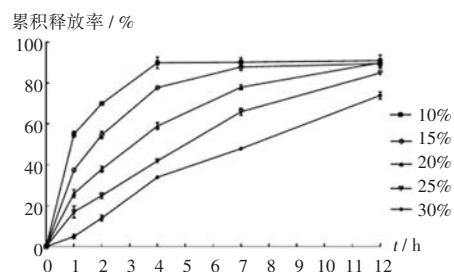


图 3 包衣增量对缓释微丸体外释放度的影响($n = 5$)

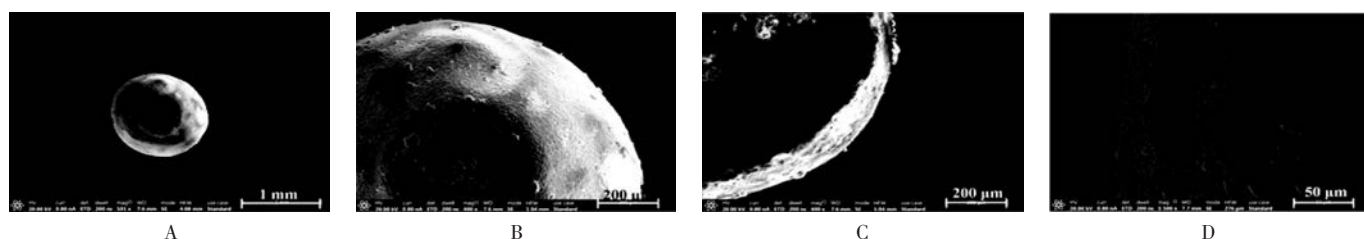
Fig. 3 Effects of coating increment on the release of sustained-release pellets in vitro ($n = 5$)

2.5 载药缓释微丸扫描电子显微镜表征

按优选工艺制备载药缓释微丸, 采用扫描电子显微镜进行体外表征。结果微丸衣膜较平整光滑, 圆整度好(图 4 A 和图 4 B); 明显看到空白丸芯, 药物及缓释层清晰可见(图 4 C); 可观察到微丸表面成膜材料致密规则(图 4 D)。结果表明, 包衣效果较理想。

3 讨论

非诺贝特为生物药剂学分类系统 II 类药物, 属难溶



A - B. 平面图 C. 切面图 D. 局部放大图
图4 缓释微丸表面及横切面扫描电子显微镜表征
A - B. Plans C. Section D. Partial enlargement

Fig. 4 SEM characterizations of the surface and cross-section of sustained-release pellets

型药物,溶出度较低,水中溶解度仅为 $0.8 \mu\text{g} / \text{mL}^{[9]}$,故口服生物利用度较低。为提高其溶解度,曾考察不同方法,如做成自乳化给药系统,采用超临界流体法、乳化固化法、喷雾干燥法等制备微粉化非诺贝特,与乳糖、聚维酮、十二烷基硫酸钠共研磨,与 β -环糊精制成包合物,采用介孔结构的氧化锡载体载药等^[10-15],可提高药物溶出度,但口服后仍可能出现药物再结晶、药物突释、载药量较小、包封率较低、个体差异较大等问题。由于药物本身难溶,若制成普通的缓释片剂会造成药物迟释现象,影响疗效;而制成微球比表面积较大,药物包封率及释放度很难把握。因此,制成比表面积相对适中的缓释微丸,再包封于胶囊之中,药物的释放效果较理想。

非诺贝特缓释微丸的制备受以下因素影响。1)包衣材料的类型。本试验中采用缓释成膜材料,选用的10%丙烯酸树脂水分散体为中等渗透性非离子型聚合物,其分子结构中不含活性基团,属非pH依赖型,且最低成膜温度只有 5°C ,具有良好的膜抗张强度和拉伸率。2)流化床工艺参数。采用 $L_9(3^4)$ 正交试验确定最佳工艺参数为雾化压力 1.7 bar ,物料温度 35°C ,喷枪流速 $2.5 \text{ mL} / \text{min}$,制得的微丸平整光滑,圆整度好,包衣效果较理想,释药稳定,适合批量生产。

非诺贝特缓释微丸体外释放度受以下因素影响。1)对于膜控型制剂,包衣增量对其药效起决定性作用,本研究中最终确定包衣增量为20%,此时体外释放效果良好。2)老化时间对膜渗透性及外观影响较大,故需通过充分的试验确定最适老化时间,以保证制剂释药性能符合要求,且能在贮存期间维持释药性能的稳定,本研究中最终确定老化时间为10 h。

综上所述,本研究中优选的非诺贝特缓释微丸的制备工艺简单可行,制备样品的体外释放度符合要求,与参比制剂缓释效果相近,达到了预期的缓释效果,为开发新剂型奠定了基础。

参考文献

[1] MATHUR M, KUSUM DEVIV. Potential of Novel Drug Delivery Strategies for the Treatment of Hyperlipidemia [J]. Journal of Drug Targeting, 2016, 24(10): 916-926.

[2] 郭 君, 刘佳佳. 复凝聚法制备非诺贝特微囊的工艺研究[J]. 广东化工, 2018, 45(11): 6-7.
[3] 徐冀文, 王红爱, 李 曼. HPLC法测定非诺贝特胶囊中非诺贝特的含量[J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1423-1424.
[4] PESTIEAU A, KRIER F, LEBRUN P, et al. Optimization of a PGSS (particles from gas saturated solutions) process for a fenofibrate lipid-based solid dispersion formulation [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 485(1/2): 295-305.
[5] CLARKE GM, NEWTON JM, SHORT MB. Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1995, 114(1): 1-11.
[6] 郭 君. 非诺贝特微囊制备工艺研究[J]. 广东化工, 2016, 43(24): 192-193.
[7] 舒 欣, 王明浩, 杨 晖, 等. 流化床混悬液上药法制备非诺贝特速释微丸的工艺研究[J]. 药学与临床研究, 2015, 23(1): 23-26.
[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 132-137.
[9] RATANABANANGKOON P, GUZMAN H, ALMARSSON O, et al. A high-throughput approach towards a novel formulation of fenofibrate in omega-3 oil [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, 33(4/5): 351-360.
[10] BAI A, WU C, LIU X, et al. Development of a tin oxide carrier with mesoporous structure for improving the dissolution rate and oral relative bioavailability of fenofibrate [J]. Drug Design Development & Therapy, 2018, 12: 2129-2138.
[11] HIENDRAWAN S, VERIANSYAH B, TJANDRAWINATA RR. Micronization of fenofibrate by rapid expansion of supercritical solution [J]. Journal of Industrial & Engineering Chemistry, 2014, 20(1): 54-60.
[12] 魏亚青, 吕江维, 任君刚, 等. 非诺贝特/介孔二氧化硅的制备及缓释性能研究[J]. 应用化工, 2020, 49(7): 1687-1692.
[13] 陈桂江. PEG化脂质纳米粒促进非诺贝特口服吸收的研究[D]. 广州: 暨南大学, 2015.
[14] 张 莹, 赵凯悦, 于 莲. 非诺贝特聚合物缓释微球的制备及体外实验研究[J]. 广东化工, 2016, 43(17): 9-10.
[15] 郑梦珂. 采用机械球磨技术制备非诺贝特增溶体系及其机理研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2018.

(收稿日期: 2021-06-20; 修回日期: 2021-09-28)