

k-卡拉胶在挤出滚圆法制备缬沙坦速释微丸中的应用

冯飞飞¹, 王明浩², 黄春玉², 谢俊², 周建平^{1*}(¹中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009; ²南京金陵药业股份有限公司技术中心, 南京 210009)

摘要 对挤出滚圆法制备缬沙坦速释微丸的成球促进剂进行筛选, 并对缬沙坦速释微丸处方进行优化。通过单因素考察评价并比较微晶纤维素(MCC)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联聚维酮(PVPP)、预胶化淀粉(PCS)及k-卡拉胶5种辅料制得的碳酸钙微丸的质量, 初步筛选可用的成球促进剂; 进一步评价并比较MCC、L-HPC及k-卡拉胶制得的缬沙坦速释微丸的质量, 确定k-卡拉胶为制备缬沙坦速释微丸的最佳成球促进剂。采用Box-Behnken响应面法对该缬沙坦速释微丸的处方进行优化, 确定最优处方: k-卡拉胶含量16.98 g, HPMC E5含量2.03 g, SLS含量0.26 g, 在此条件下制备出的微丸的收率为91.23%, 长径比为1.14, 预测值与实际值相符。结果表明k-卡拉胶制得的缬沙坦速释微丸圆整度好、收率高、溶出迅速。

关键词 缬沙坦; 速释微丸; 挤出滚圆法; Box-Behnken响应面法; k-卡拉胶; 成球促进剂

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)02-0214-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150213

Application of k-carrageenan in valsartan immediate-release pellets by extrusion-spheronization

FENG Feifei¹; WANG Minghao², HUANG Chunyu², XIE Jun², ZHOU Jianping^{1*}¹Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;²Technical Center of Jin Ling Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210009, China

Abstract The aim of the study was to select a suitable pelletisation aid of valsartan immediate-release pellets in the extrusion process and optimized the formulation. The properties of the pellets with five excipients which were microcrystalline cellulose (MCC), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC), crospovidone (PVPP), pre-gelatinized starch (PCS) and k-carrageenan were evaluated and compared by the single factor test. And the pelletisation aids were chosen preliminary. The properties of the pellets with MCC, L-HPC, k-carrageenan respectively were evaluated and compared and k-carrageenan was determined as the most appropriate pelletisation aid. The Box-Behnken design was employed to optimize the formulation. The optimised formulation was k-carrageenan 16.98 g, HPMC-E5 2.03 g, SLS 0.26 g. The yield and aspect ratio of pellets was 91.23% and 1.14, respectively. And there was no significant difference between observed and predictive responses. The results showed k-carrageenan pellets owned properties of a high yield, acceptable sphericity and fast drug release.

Key words valsartan; immediate-release pellets; extrusion-spheronization; Box-Behnken design; k-carrageenan; the pelletisation aid

缬沙坦(valsartan)是一种治疗高血压的血管紧张素Ⅱ(AT1)受体拮抗剂, 由于该药物在胃肠道的酸性环境下溶解度差, 绝对生物利用度仅约为25%(10%~35%)^[1]。

微丸是近年来发展起来的典型多单元型给药系统, 微丸具有如下优点: ①口服后与胃肠道黏膜的接触面积增大, 使药物吸收完全, 从而提高了药

物的生物利用度; ②可以减少或消除药物对胃肠道的刺激性等^[2]。挤出滚圆法是制备大剂量药物微丸的一种常用方法。在挤出滚圆法制备微丸时, 微晶纤维素(MCC)是最为常用的成球促进剂, 所得微丸收率高, 圆整度好。但有文献报道, MCC制得的微丸崩解慢, 延缓了药物的溶出^[3], 所以MCC不能作为难溶性且剂量较大药物的成球促进剂。

碳酸钙与缬沙坦同属于难溶性药物,本研究首先以碳酸钙为模型药物,通过单因素考察评价并比较 MCC、L-HPC、PVPP、PCS 及 k-卡拉胶 5 种辅料制得微丸的质量,初步筛选可用的成球促进剂,然后进一步评价比较 MCC、L-HPC 及 k-卡拉胶制得的缬沙坦速释微丸的质量,确定 k-卡拉胶为制备缬沙坦速释微丸的最佳成球促进剂。最后运用 Box Behnken 响应面法对该处方进行优化,确定了最优处方。

1 材料

1.1 药品与试剂

碳酸钙(山东聊城安信药用辅料有限公司);缬沙坦(常州康丽制药有限公司,批号:VST20131211);微晶纤维素(MCC WJ-102,安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:130703);药用淀粉(江苏昕宇药业有限公司);低取代羟丙基纤维素(L-HPC,日本曹达株式会社);k-卡拉胶(Gelcarin GP 911 NF)、交联聚维酮(PVPP)(德国 BASF 公司);预胶化淀粉(PCS,日本旭化成株式会社);十二烷基硫酸钠(SLS,江苏永华精细化学品有限公司);羟丙基甲基纤维素(HPMC E5,上海卡乐康包衣技术有限公司);其余试剂为分析纯。

1.2 仪器

E-35A 型挤出机、R-250 型滚圆机(重庆英格制药机械有限公司);BT-1600 图像分析系统、粉体学性质测定仪(丹东百特科技有限公司);CJY-300B 片剂脆碎度测试仪(上海黄海药检仪器有限公司);TDTF RCZ-8M 智能溶出仪(天津天大天发科技有限公司);320 型 pH 酸度计(瑞士 Mettler Toledo 公司);紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)。

2 方法与结果

2.1 缬沙坦微丸的溶出度

2.1.1 缬沙坦标准曲线的制备 精密称取缬沙坦约 64 mg,置 100 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,制成储备液。精密量取该储备液 0.5、1.0、2.0、2.5、3.0 mL 分别置 100 mL 量瓶内,用 pH 6.8 的磷酸缓冲溶液稀释至刻度,照《中华人民共和国药典:二部》(2010 年版)附录 IV A 紫外-可见分光光度法,于 250 nm 处测定吸收度。以吸收度(A)对其质量浓度(c)进行线性回归,回归方程:

$A = 0.030\ 3\ c + 0.016\ 9, r^2 = 0.999\ 7$ 。在 3.2 ~ 19.2 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度范围内,缬沙坦吸收度与其质量浓度呈良好线性关系。

2.1.2 缬沙坦溶出度的测定 照《中华人民共和国药典:二部》(2010 年版)附录 XC 第一法测定溶出度。以 pH 6.8 磷酸缓冲溶液 1 000 mL 为溶出介质,转速为 100 r/min,于 5、10、15、20、30、45 min 时取样 5 mL(取样后迅速补加等量同温的相同介质),用 0.45 μm 滤膜过滤,取续滤液稀释至适宜浓度,于 250 nm 处测定吸收度,按标准曲线方程,计算各时间点的溶出量并绘制累积溶出曲线。

2.2 缬沙坦微丸的质量评价

2.2.1 收率 以获取 24 ~ 30 目微丸为目标,筛 24 ~ 30 目微丸,按公式:目标微丸质量/微丸总质量 $\times 100\%$ 计算收率。

2.2.2 长径比(AR) AR 越接近于 1,微丸圆整度越高,AR 在 1 ~ 1.2 时,微丸圆整度较好^[4]。本实验采用 BT-1600 图像分析软件检测微丸的长径比:样品中随机抽取一部分微丸置于玻璃器皿中,放置显微镜下进行观察,随机选择某一视野进行拍照,通过软件分析该照片中每个微丸的长径比,得到平均值。

2.2.3 休止角(angle of repose) 休止角是指粉体静止状态所形成的自然角度,反映粉体的流动性。本研究使用 BT-1000 型粉体综合测定仪测定微丸的休止角。

2.2.4 脆碎度(friability) 称取质量为 m_1 的微丸样品,置于脆碎度测定仪中,100 r/min 旋转 4 min 后取出样品,过 60 目筛,称量留在筛网上的样品质量为 m_2 ,利用公式计算微丸失重百分比: $Fr = (m_1 - m_2)/m_1 \times 100\%$ ^[5]。

2.3 成球促进剂的初步筛选

在前期研究基础上,以碳酸钙 60 g 为模型药物,分别与 MCC102 20 g、PVPP 10 g、PCS 10 g、L-HPC 5 g、k-卡拉胶 15 g 以及适量的填充剂淀粉共计 100 g,过 80 目筛混合均匀后,以适量水为润湿剂制成软材,经挤出筛板(孔径 0.8 mm,挤出机频率 20 Hz)挤成条状物,置于滚圆机中,转速为 20 r/min,滚圆 2 min 后取出微丸样品于 60 $^{\circ}\text{C}$ 烘干,记录各个处方的加水量。

从 5 种辅料的挤出滚圆实验过程中可以看到:用 MCC102 制得的软材吸水能力较好,且挤出的表面及被滚圆机切割后得到的颗粒表面均附着细

粉,但随着滚圆时间增长,原先附着于颗粒表面的细粉逐渐消失,颗粒越滚越圆,最终得到了圆整度较好的 MCC102 微丸;用 L-HPC 制得的挤出条表面无细粉,但在滚圆过程中,随着滚圆时间增长,细粉逐渐增多,微丸收率降低;用 PVPP 制得的挤出条置入滚圆机时,挤出条被切割成棒状小条,随后小条逐渐黏连成块,粉末飞溅,只得到少

量不规则形状颗粒;PCS 制得的软材易黏成一团,软材难以挤出,挤出条黏连在一起,挤出条接触滚圆机转盘后聚集成块,不能成丸;含有 k-卡拉胶的处方制得的软材吸水能力好,被滚圆机切割后形成的棒状小条随着滚圆时间的增加逐渐变圆。5 个处方的含水量及各个处方的微丸质量评价结果见表 1。

Table 1 Water content and quality evaluation of calcium carbonate pellets with different pelletisation aids

Pelletisation aid	<i>m</i> /g	Water content	Yield/%	AR	Angle of repose/(°)	Friability/%
MCC102	20	78.8	78.88	1.08	30.4	2.11
L-HPC	5	56.2	75.03	1.16	33.2	9.27
PVPP	10	63.5	11.33	1.34	/	65.02
k-carrageenan	15	82.2	76.85	1.16	33.9	0.96
PCS	10	55.6	/	/	/	/

MCC: Microcrystalline cellulose; L-HPC: Low-substituted hydroxypropyl cellulose; PVPP: Crospovidone; PCS: Pregelatinized starch

以 PCS 作为成球促进剂制备微丸,微丸未能成型,所以没有获得相关数据。在上述可以成丸的 4 种辅料中,以 PVPP 为成球促进剂制得的微丸收率较低,所得的微丸量不足以用来测定休止角且其脆碎度与圆整度差。MCC 102、L-HPC 以及 k-卡拉胶制备的微丸中目标粒径的微丸收率相似, MCC102 制备的微丸的圆整度与休止角优于 L-HPC 与 k-卡拉胶制备的微丸,而 k-卡拉胶制备的微丸的脆碎度则优于 MCC102 与 L-HPC 制备的微丸。根据以上实验结果,初选 MCC102、L-HPC 和 k-卡拉胶作为缬沙坦的成球促进剂。

2.4 缬沙坦微丸成球促进剂的选择

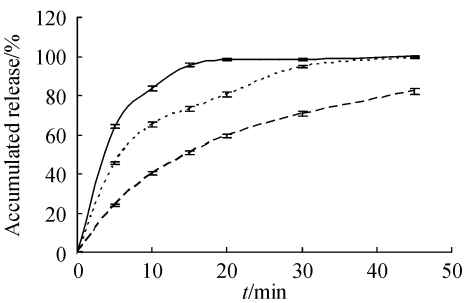
将主药缬沙坦 60 g、SLS 0.2 g、HPMC-E5 1 g 分别与 MCC102 20 g、L-HPC 5 g、k-卡拉胶 15 g 以及适量的填充剂淀粉共 100 g 分别过 80 目筛混合均匀后,加入适量润湿剂制成软材,经挤出筛板(孔径 0.8 mm,挤出机频率 20 Hz)挤成条状物,置于滚圆机中,转速为 20 r/min,滚圆 2 min 后取出微丸样品于 35 ℃烘干。对各个处方的微丸进行质量评价,并按照“2.1.2”溶出度测定方法测量 3 种缬沙坦微丸的溶出度并绘制累积溶出曲线。

结果(表 2,图 1)显示,与“2.3”项下结果一致,以 MCC102 为成球促进剂的缬沙坦微丸的收率、长径比以及休止角均较好,但是溶出度结果表明, MCC102 制得的缬沙坦微丸溶出最缓慢,45 min 时药物的溶出度只达到 80% 左右,没有完全溶出,达不到快速释放的效果。与 L-HPC 制备的缬沙坦微丸相比,以 k-卡拉胶为成球促进剂制备的缬沙

坦微丸的圆整度虽不如 L-HPC,但其脆碎度与收率均优于 L-HPC 制备的缬沙坦微丸。且溶出度结果显示, k-卡拉胶制备的缬沙坦微丸的溶出明显快于 L-HPC 制备的缬沙坦微丸, k-卡拉胶制备的缬沙坦微丸能够达到快速释放的效果。根据以上实验结果,选定 k-卡拉胶作为缬沙坦最佳的成球促进剂。

Table 2 Quality evaluation of three different pelletisation aids of valsartan pellets

Pelletisation aids	Yield/%	AR	Angle of repose/(°)	Friability/%
MCC102	85.18	1.07	31.6	1.97
L-HPC	79.03	1.12	32.8	9.45
k-carrageenan	87.50	1.16	33.3	0.89



--- MCC102; L-HPC; -.-.- k-carrageenan

Figure 1 Release behaviors of three different excipients of valsartan pellets ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

2.5 处方优化

2.5.1 实验设计 通过前期实验考察,确定缬沙坦用量为 60 g,选定 k-卡拉胶用量(g)、HPMC-E5 用量(g)、SLS 用量(g) 3 个因素,收率(Y)以及长径比(AR)为评价指标,采用 Box-Behnken 试验设

计,对缬沙坦进行 3 因素 3 水平优化实验。处方设计及数据处理由 Design Expert 软件完成。处方的因素及水平见表 3,实验方案及结果见表 4。

Table 3 Factors and levels of Box-Behnken design

Factor	Level		
	-1	0	1
A(k-carrageenan,g)	5	15	25
B(HPMC-E5,g)	1	2	3
C(SLS,g)	0	0.2	0.4

Table 4 Formulations and the results of Box-Behnken design

Run	Code			True			Result	
	A	B	C	A	B	C	X1	X2
1	0	0	0	15	2	0.2	90.1	1.14
2	-1	-1	0	5	1	0.2	61.3	1.21
3	0	-1	1	15	1	0.4	79.4	1.12
4	-1	1	0	5	3	0.2	53.6	1.26
5	0	-1	-1	15	1	0	67.6	1.19
6	1	1	0	25	3	0.2	78.7	1.21
7	0	0	0	15	2	0.2	88.6	1.15
8	-1	0	-1	5	2	0	44.4	1.30
9	0	0	0	15	2	0.2	88.6	1.15
10	0	0	0	15	2	0.2	90.6	1.15
11	1	0	-1	25	2	0	75.6	1.18
12	-1	0	1	5	2	0.4	73.2	1.21
13	0	0	0	15	2	0.2	89.8	1.13
14	1	-1	0	25	1	0.2	70.3	1.16
15	1	0	1	25	2	0.4	72.4	1.18
16	0	1	-1	15	3	0	65.3	1.21
17	0	1	1	15	3	0.4	78.2	1.19

2.5.2 实验结果 通过软件进行多元拟合及优化,可得到微丸的收率及长径比对于 k-卡拉胶含量(A)、HPMC-E5 含量(B)以及 SLS 含量(C)优化后的二次回归方程:

$$Y = 89.54 + 8.06A - 0.35B + 6.29C + 4.02AB - 8.00AC - 14.90A^2 - 8.67B^2 - 8.24C^2 \quad (1)$$

$$AR = 1.14 - 0.031A + 0.024B - 0.022C + 0.023AC + 0.012BC + 0.053A^2 + 0.013B^2 + 0.021C^2 \quad (2)$$

采用 ANOVA 分析 Box-Behnken 效应面的回归参数,由结果可知在微丸收率、长径比模型中,失拟项(Lack-of fit)的 P 均大于 0.05 (0.315 4、0.376 2),相关系数分别为 0.997 5 和 0.981 6,表明模型拟合度良好,能够较好地描述因素和响应值之间的关系,因此,该模型可用于缬沙坦微丸的处方分析和预测。

2.5.3 响应面分析

对微丸收率的影响 由图 2 可知:缬沙坦速释微丸收率与 k-卡拉胶的含量以及 SLS 含量呈双相关,即当 k-卡拉胶的含量与 SLS 的含量在一定范围时,微丸收率随用量的增加而提高,当 k-卡拉胶的含量与 SLS 的含量超过某一特定值后,微丸收率随用量的增加而降低;E5 含量的变化对微丸收率的影响较小。

对微丸长径比的影响 由图 3 可知:缬沙坦速释微丸的长径比与 k-卡拉胶的含量以及 SLS 含量呈双相关,即当 k-卡拉胶的含量与 SLS 的含量在一定范围时,微丸的圆整度随用量的增加而变好,当 k-卡拉胶的含量与 SLS 的含量超过某一特定值后,微丸的圆整度随用量的增加而变差;微丸的长径比与 E5 的含量呈正相关,即微丸的圆整度随 E5 含量的增加而变差。

2.6 处方验证与溶出度

经模型分析确定缬沙坦速释微丸的最优处方为:k-卡拉胶含量 16.98 g,HPMC-E5 含量 2.03 g,SLS 的含量 0.26 g,在该条件下制备出的微丸的收率为 91.23%。长径比为 1.14。参照上述处方方法制备 3 批缬沙坦微丸,3 批微丸的平均收率为 90.67%,平均长径比为 1.14,预测值与实际值接近。

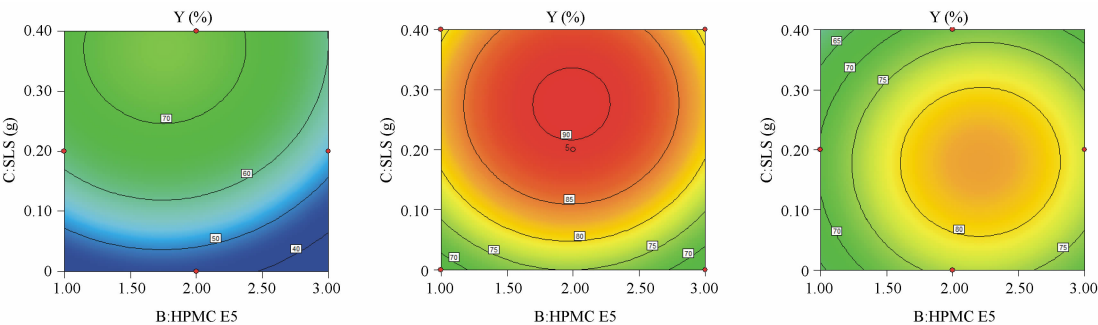


Figure 2 Contour plots showing effect of HPMC-E5 and SLS on the response the yield (different k-carrageenan levels)

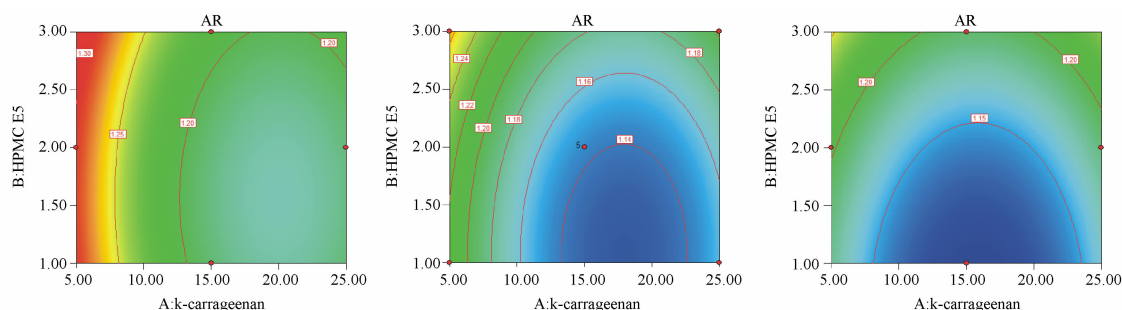


Figure 3 Contour plots showing effect of HPMC-E5 and *k*-carrageenan on the response AR (different SLS levels)

取上述所得 3 批缬沙坦微丸,分别参照“2.1.2”项下溶出度方法,测定其溶出度,结果见图 4。

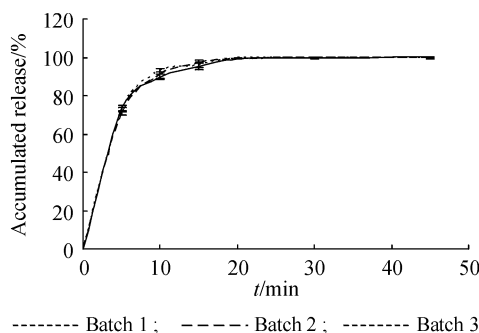


Figure 4 Release behaviors of three batches of valsartan optimized pellets ($\bar{x} \pm s, n=3$)

实验结果显示,3 批缬沙坦微丸在 30 min 时均能释放完全,表明按最优处方制备的 3 批缬沙坦微丸溶出快速,能够达到速释的效果。3 批缬沙坦微丸的粉体学性质与体外释药行为无显著性差异,处方工艺重复性良好。

3 讨论

使用挤出滚圆法制备微丸时,微晶纤维素(MCC)作为一种成球促进剂,不仅能够吸收储存大量的水分,而且具有适宜的流变性和塑性,因此易制成球状体,且制得的球状体有较高的圆整度和硬度。但是 MCC 也存在一些缺点:如,某些药物会吸附在微晶纤维素的表面;当用 MCC 制备难溶性药物微丸时,会阻碍药物的崩解,延缓药物的释放,从而降低了药物的生物利用度等^[6]。因此,寻找一种或者几种辅料来替代 MCC 作为成球促进剂,在保证微丸圆整度的前提下,能够确保难溶性药物迅速溶出,具有重要意义。

卡拉胶在食品工业上通常用作增稠剂、黏结剂和稳定剂^[7]。它是从红藻类海草中提炼出来的具有一组酸性多糖物质的亲水性胶体,由半乳糖和

3,6-脱水半乳糖通过 α -1,3 糖苷键和 β -1,4 键交替连接而成。*k*-卡拉胶是指在每个二聚物的硫酸组的 4 位上存在一个半乳糖。

本实验通过比较筛选,确定 *k*-卡拉胶可以作为缬沙坦速释微丸的成球促进剂。根据最优处方制备的缬沙坦微丸收率为 90.67%,长径比为 1.14,并且 30 min 时微丸释放完全,可以达到速释效果。然而,*k*-卡拉胶作为挤出滚圆成球促进剂的原理以及其是否能够适用于更多的难溶性大剂量药物速释微丸的制备,尚待进一步的研究。

参考文献

- [1] Cao QR, Liu Y, Xu WJ, *et al.* Enhanced oral bioavailability of novel mucoadhesive pellets containing valsartan prepared by a dry powder-coating technique [J]. *Int J Pharm*, 2012, **434** (1/2): 325–333.
- [2] Abdul S, Chandewar AV, Jaiswal S B. A flexible technology for modified-release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS) [J]. *J Control Release*, 2010, **147** (1): 2–16.
- [3] Charoenthai N, Kleinebudde P, Puttipatkhachorn S. Influence of chitosan type on the properties of extruded pellets with low amount of microcrystalline cellulose [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2007, **8** (3): E99–E109.
- [4] Chopra R, Podczek F, Newton JM, *et al.* The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, **53** (3): 327–33.
- [5] Cheng HL, Zou MJ, Wu Y, *et al.* Preparation and characterization of compound aceclofenac-fast-release pellets by extrusion-spheronization [J]. *Chin J Pharm (中国药理学杂志)*, 2011, **9** (4): 63–70.
- [6] Dukic-Ott A, Thommes M, Remon JP, *et al.* Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: a critical review [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, **71** (1): 38–46.
- [7] Markus T, Peter K. Use of *k*-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **63**: 59–67.