

粉末层积法和液相层积法制备多西环素 肠溶微丸的对比

王春亚^{1,2}, 李泽平^{1,2}, 刘志强³, 王淑艳², 艾笑羽^{1*}, 杨 诚^{1*}

(1. 南开大学药学院, 天津 300350; 2. 天津国际生物医药联合研究院 天津市分子药物研究重点实验室, 天津 300450; 3. 天津中新药业集团股份有限公司, 天津 300193)

摘要: 目的 对比粉末层积法和液相层积法制备盐酸多西环素肠溶微丸。方法 分别采用粉末层积法和液相层积法制备盐酸多西环素载药丸芯, 以圆整度、脆碎度、收率等为指标, 筛选最优处方和制备工艺, 采用流化床液相层积法对载药丸芯进行隔离层和肠溶层包衣。将两种方法制备的肠溶微丸在制备方法、微丸外观及体外药物释放等方面进行比较。结果 两种方法均制得圆整度较好、脆碎度较低的载药丸芯, 包衣后制得的肠溶微丸符合药物释放要求, 其中粉末层积法制备的载药丸芯表面较粗糙, 但收率更高, 液相层积法制备的肠溶微丸释药速度更快。结论 粉末层积法和液相层积法均可制备质量可控的肠溶微丸, 两种制备方法各有利弊, 可为相关药物肠溶微丸的制备提供一定的借鉴意义。

关键词: 盐酸多西环素; 肠溶微丸; 粉末层积; 液相层积; 药物释放

中图分类号: R 94

文献标志码: A

盐酸多西环素为广谱抗生素, 对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有抑制作用, 与其他四环素相比具有更高的亲脂性, 因此表现出更强的组织渗透性和更高的抗菌性, 又因其肾毒性较低, 所以应用较广泛^[1-3]。盐酸多西环素主要吸收部位为小肠上部, 属于主动吸收。该药常见的副作用为恶心、呕吐、腹泻、腹胀等上消化道不适反应^[4]。近年来, 有研究发现, 盐酸多西环素具有抑制肺部肿瘤细胞生长和转移的作用, 其主要通过抑制肿瘤细胞金属蛋白酶和黏着斑激酶的活性抑制肿瘤生长^[5], 该新适应症目前已获得临床批件并且正在进行临床试验研究。综上所述, 盐酸多西环素具有较好的应用前景。

盐酸多西环素市售剂型主要有普通片剂、肠溶制剂和注射剂等。但是盐酸多西环素在水溶液中的稳定性较差, 易发生水解、氧化和异构化反应^[6], 故不适合作为注射剂。而普通片剂容易造成胃肠道不适反应, 降低了患者的顺应性。因此, 将盐酸多西环素制备为肠溶制剂十分必要, 既可

提高药物的稳定性, 又可避免对胃的刺激。相对于肠溶片剂, 肠溶微丸具有较多优越性, 主要表现在以下几个方面: (1) 微丸比表面积大, 有利于药物吸收, 生物利用度高; (2) 微丸在体内广泛分散, 可以降低全身毒性和局部刺激的风险; (3) 肠溶微丸由多个微丸单元共同发挥作用, 单一微丸肠溶层的破坏对药效基本无影响^[7-8]; (4) 微丸可扩大药物释放区域, 避免药物吸收受胃排空的影响^[9]。因此, 本文作者将盐酸多西环素制备成肠溶微丸。

离心造粒粉末层积法和流化床液相层积法常用于制备载药微丸, 这两种制备方法简单易行, 重复性好。其中离心造粒粉末层积法是以空白丸芯起母, 边供含药粉末边喷黏合剂, 直至长大至所需粒径微丸的过程^[10], 该方法适用范围广, 对原辅料要求不高。液相层积法是将含有药物和黏合剂的包衣液逐层累积在空白丸芯表面的过程, 该方法适用于剂量小且水溶性极佳的药物^[11]。结合盐酸多西环素自身性质以及肠溶微丸的优点, 本

收稿日期: 2020-02-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81803458)

作者简介: 王春亚(1994-), 女(汉族), 河南驻马店人, 硕士研究生, **E-mail** chunyaya@163.com; *通信作者: 艾笑羽(1987-), 女(汉族), 吉林吉林人, 讲师, 博士, 主要从事药物制剂新技术与新型给药系统的研究, **Tel.** 022-85358566, **E-mail** aixiaoyu@nankai.edu.cn; 杨诚(1962-), 男(汉族), 北京人, 教授, 博士, 主要从事新药研发工作, **Tel.** 022-85358566, **E-mail** cheng.yang@nankai.edu.cn。

文作者拟采用粉末层积法和液相层积法分别制备盐酸多西环素载药丸芯,并进行肠溶包衣,并对两种方法制备的肠溶微丸在制备方法、微丸外观及体外药物释放等方面进行比较。

1 仪器与材料

CGC-350 离心造粒包衣机(重庆英格造粒包衣技术有限公司),WBF-2G 多功能流化床(重庆英格造粒包衣技术有限公司),WGL-458 电热鼓风干燥箱(天津泰斯特仪器有限公司),ZRS-8L 溶出仪、脆碎度仪(天大天发科技有限公司),UV-1800 紫外可见分光光度计(日本 Shimadzu 公司),S-4800 扫描电子显微镜(日本 Hitachi 公司),标准筛(上虞市金鼎标准筛具厂)。

盐酸多西环素原料药(开封制药集团有限公司),微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC, 湖州市菱湖新望化学有限公司),羟丙基甲基纤维素 E3 (hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC E3, 安徽山河药用辅料股份有限公司),聚维酮 K30 (polyvinylpyrrolidone, PVP K30, 北京凤礼精求商贸有限责任公司),胃溶型包衣粉(批号 03K19229, 上海卡乐康包衣技术有限公司),肠溶型包衣粉(批号 93O600001-CN, 上海卡乐康包衣技术有限公司),蔗糖(河北百优生物科技有限公司),其余试剂(分析纯,市售)。

2 方法与结果

2.1 检测波长的确定

精密称取原料药、辅料适量,分别用 pH 1.0 盐酸溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液溶解,过滤,取续滤液适量,按紫外分光光度法(《中华人民共和国药典》2015 年版通则 0401)在波长 200 ~ 600 nm 处扫描。结果显示,盐酸多西环素在波长 267 nm 处有最大吸收,而辅料在此处无干扰吸收,故选择检测波长为 267 nm。

2.2 含量检测方法的确立

精密称取盐酸多西环素原料药 10.00 mg 两份,各置于 50 mL 量瓶中,分别加入 pH 1.0 盐酸溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液,超声溶解并定容至刻度,配制成 $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液。将该溶液逐级稀释,配制成质量浓度分别为 25、20、15、10、5.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶液,分别在 267 nm 波长处测定吸光度。用吸光度(A)对质量浓度(ρ , $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)进行线性回归,得出 pH 1.0 盐酸溶液中的回归方程

为: $A = 2.96 \times 10^{-2} \rho + 5.00 \times 10^{-4}$, $r^2 = 0.9999$ 。
pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的回归方程为: $A = 2.8 \times 10^{-2} \rho + 5.9 \times 10^{-3}$, $r^2 = 0.9999$ 。

2.3 微丸的质量评价

2.3.1 圆整度

圆整度是表征微丸表面圆整的程度。使用 Image-Pro Plus 软件,通过拍摄图片将微丸放大,计算微丸最长边与最短边的比值,比值越接近于 1,微丸圆整度越好。

2.3.2 脆碎度

脆碎度是衡量微丸剥落趋势的指标。取 5 g 微丸,将其置于脆碎度仪圆筒中,转速为 $25 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,计算减失质量。

2.3.3 收率

采用筛分法收集 0.500 ~ 0.600 mm 微丸,计算该区间微丸质量与总投料量的百分比,作为微丸的收率。

2.3.4 粒径分布

称取一定质量的微丸(m_0),过筛,收集 0.600 ~ 0.850 mm、0.500 ~ 0.600 mm、0.425 ~ 0.500 mm 和 0.425 mm 以下的微丸,并分别称质量,质量记为 m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 ,分别计算各个粒径区间微丸所占百分比。以 0.600 ~ 0.850 mm 微丸为例,该区间内微丸粒径分布百分比按公式: $Y(\%) = (m_1/m_0) \times 100\%$ 计算,四个区间的粒径分布百分比之和为 100%。

2.4 体外释放度测定

取盐酸多西环素肠溶微丸适量(含盐酸多西环素 100 mg),按照《中华人民共和国药典》2015 年版溶出度与释放度测定方法(通则 0931 第一法)进行药物释放研究,设定溶出转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,将肠溶微丸于 pH 1.0 盐酸溶液中(500 mL)放置 2 h,再迅速转移至 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中(900 mL)放置 45 min,分别于 30、60、120、130、140、150 和 165 min 取样 5 mL,同时补加 5 mL 新鲜介质,样品经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,并稀释至适宜浓度,在 267 nm 处测定吸光度,并计算累计释放度。

2.5 空白丸芯的制备

将一定量 MCC 投入离心造粒包衣机中,以水为黏合剂,制备 MCC 空白丸芯。在制丸初期,加快喷液速度,保证 MCC 快速被润湿,避免大量 MCC 进入滤袋,在制丸中后期,喷液速度适当降低。待微丸粒径增长至目标大小时,过筛,收集

0.500~0.600 mm 微丸用于后期上药。

2.6 离心造粒粉末层积法制备载药丸芯

2.6.1 工艺参数的摸索

投入 150 g MCC 空白丸芯进行上药,边供含药粉末边喷黏合剂,在该过程中涉及的工艺参数主要有转盘转速、鼓风频率、喷液速度、供粉速度以及雾化压力等,此外还需调节喷枪角度,高度以及挡板位置使微丸在转盘上有规律地运动。其中转盘转速是影响微丸质量的重要因素之一,在制备过程中,底盘的剪切力、离心力、自身重力、筒壁弹力以及微丸间摩擦力均会影响上药效果。在鼓风频率 25 Hz,雾化压力 0.5 bar 时,对转盘转速进行摸索。分别设置转盘转速为 100、200 和 300 $r \cdot \min^{-1}$,以收率、圆整度及粒径分布为指标进行筛选,结果见表 1 和图 1。

Table 1 The effect of rotating speeds of turntable on the quality of pellets

表 1 转盘转速对微丸质量的影响

Rotate speed/ $(r \cdot \min^{-1})$	Yield/%	Roundness ($\bar{x} \pm s$)
100	67.52	1.18 \pm 0.06
200	79.96	1.06 \pm 0.03
300	72.27	1.25 \pm 0.06

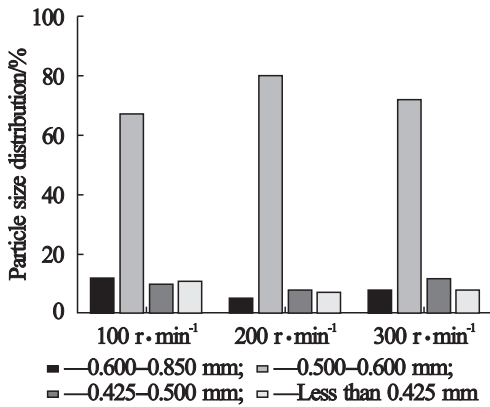


Fig. 1 The influence of rotating speed on particle size distribution of pellets

图 1 转盘转速对微丸粒径分布的影响

由图 1 可知,当转盘转速为 100 $r \cdot \min^{-1}$ 时,收率为 67.52%,分析该收率较低的原因是转盘转速较低造成物料容易堆积,从而制得微丸粒径分布范围较宽;当转盘转速为 300 $r \cdot \min^{-1}$ 时,收率为 72.27%,分析该收率较低的原因是转盘转速过高产生较大离心力,物料中水分快速挥发,造成微丸黏连;而转盘转速为 200 $r \cdot \min^{-1}$ 时,收率最高,为 79.96%。因此,最终选择转盘转速为

200 $r \cdot \min^{-1}$ 。

2.6.2 处方参数的摸索

分别将一定比例的药物与 MCC 置于离心造粒包衣机的供粉室中,取 MCC 空白丸芯 150 g 于造粒锅中,以水为黏合剂,边供粉边喷黏合剂,制得载药丸芯,于 60 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 1 h。固定供粉组成中药物和 MCC 质量之和为 150 g,分别考察药物质量分数为 20%、30%、40% 时,制得载药丸芯的收率、脆碎度及圆整度,结果见表 2。

Table 2 The influence of the mass ratio of drug in powder on the quality of pellets

表 2 供粉组成中的药物质量占比对微丸质量的影响

Mass ratio of drug/ %	Yield/ %	Friability/ %	Roundness ($\bar{x} \pm s$)
20	80.75	0.61	1.05 \pm 0.04
30	79.43	0.58	1.06 \pm 0.04
40	68.73	1.32	1.24 \pm 0.06

由表 2 可知,供粉组成中的药物质量分数由 20% 增加至 40% 时,制得微丸的收率由 80.75% 下降至 68.73%,脆碎度由 0.61% 增加至 1.32%,圆整度由 (1.05 \pm 0.04) 增加至 (1.24 \pm 0.06)。该实验结果表明,药物质量分数较高时,制得微丸收率较低,脆碎度较高,圆整度较差,分析造成该结果的原因是盐酸多西环素黏性较大,流动性较差。而供粉组成中的辅料 MCC 流动性和成球形较好,吸水性较强,增加 MCC 的比例可有效改善物料的流动性和成球形,因此可提高微丸的收率和圆整度,同时降低脆碎度。当供粉组成中药物质量分数为 20% 和 30% 时,制得微丸的收率、脆碎度、圆整度几乎无差异,从经济角度考虑,最终选用供粉组成中药物质量占比为 30%。

2.7 流化床液相层积法制备载药丸芯

2.7.1 工艺参数的摸索

采用 Wurster 流化床底喷法进行上药,维持正常的流化状态是包衣操作成功的前提。流化床包衣是囊心物在气流作用下形成流化态,反复经过雾化状的包衣液区域,逐渐在外层包上衣膜的过程。形成包衣的工艺条件对微丸质量有重要影响,主要有投料量、进风量、雾化压力、物料温度、蠕动泵转速。若雾化压力和进风量过小,无法得到理想的流化状态;若雾化压力和进风量过大,会使包衣液中的药物还未在微丸表面铺展,就被喷雾干燥,从而使包衣效率降低。蠕动泵转速过大,

会导致微丸黏连,蠕动泵转速过小,会延长包衣时间。随着包衣过程的进行,微丸重量增加,为了保持良好的流化状态,需加大进风量或雾化压力。整个过程是一个动态的过程,需要根据物料流化状态随时调整参数。在进风量:75~90 m³·h⁻¹,雾化压力:1.20~1.40 bar,蠕动泵转速:5~10 r·min⁻¹,物料温度:30℃时,以包衣效率为指标,对投料量进行摸索,结果见表3。

Table 3 The influence of material input on coating efficiency

表3 投料量对包衣效率的影响

$m_{\text{material input}}/\text{g}$	Coating efficiency/%
300	57
400	83
500	95

Coating efficiency is the ratio of the weight of the drug coated on the pellet to the total weight of the drug in the coating solution

由表3可知,投料量由300 g增加至500 g时,包衣效率由57%上升至95%,该结果说明随着投料量的增加,包衣效率逐渐升高,猜测造成该结果的原因是投料量较少时,没有足够多的微丸接收包衣液,使得大量包衣液喷在导流筒内壁和包衣锅内,从而导致包衣效率较低。

2.7.2 包衣液介质筛选

投入500 g MCC空白丸芯进行流化床液相层积法上药,考察包衣溶液介质、黏合剂浓度和药物浓度对包衣结果的影响。

液相层积上药时,通常将药物从溶液或混悬液中连续层积在空白丸芯上,其中包衣液介质可选用水或者一定浓度的乙醇溶液,包衣液介质筛选结果见表4。

Table 4 The influence of different coating medium on coating quality

表4 不同包衣液介质对包衣质量的影响

Coating solution	Peristaltic pump speed/ (r·min ⁻¹)	Result
Water	1	Adhesion
50% Ethanol solution	3-6	No adhesion
70% Ethanol solution	5-10	No adhesion

由表4可知,包衣液介质选用水时,即使蠕动泵转速为1 r·min⁻¹,也会产生黏连现象,而包衣液介质分别选用质量分数为50%和70%的乙醇

溶液时,微丸之间均无黏连现象。这是因为水的黏度大于乙醇,且沸点高于乙醇,不易挥发,易于与微丸相互作用产生黏连。当包衣液介质为质量分数50%的乙醇溶液时,蠕动泵转速最大可达到6 r·min⁻¹,包衣液介质为体积分数70%乙醇溶液时,蠕动泵转速最大可达到10 r·min⁻¹。包衣液介质中乙醇比例越高,包衣过程中介质挥发速度越快。因此,为了使微丸不产生黏连现象并减少包衣时间,最终选用体积分数70%乙醇溶液作为包衣液介质。

2.7.3 黏合剂浓度的筛选

分别称取适量HPMC E3,加水配制成质量分数为1%和3%的溶液,固定药物浓度的质量分数为10%,对黏合剂浓度进行筛选,结果见表5。

Table 5 The influence of different concentrations of binder on coating quality

表5 不同浓度黏合剂对包衣质量的影响

Adhesive concentration/%	Result
3	Adhesion
1	No adhesion

由表5可知,包衣液中黏合剂浓度的质量分数为3%时,容易产生黏连现象,而黏合剂浓度为1%时,包衣过程顺利,未产生黏连,最终选择包衣液中的黏合剂浓度为1%。

2.7.4 药物浓度的筛选

固定包衣液介质为体积分数70%乙醇溶液,黏合剂为质量分数1%HPMC E3溶液,对包衣液中药物浓度进行筛选,分别配制质量分数为10%、15%和20%的药物浓度,以包衣时间和微丸脆碎度为指标,对药物浓度进行筛选,结果见表6。

Table 6 The influence of drug concentration in coating solution on coating quality

表6 包衣液中药物浓度对包衣质量的影响

Drug concentration/ %	$t_{\text{coating time}}/\text{h}$	Yield/ %	Friability/ % ($\bar{x} \pm s$)
10	4	67.56	0.71 ± 0.01
15	2.5	70.54	0.87 ± 0.01
20	2	71.93	1.26 ± 0.02

由表6可知,药物浓度由10%增加至20%时,脆碎度由(0.71 ± 0.01)%上升至(1.26 ± 0.02)%,收率由67.56%增加至71.93%,包衣时间由4 h下降至2 h,说明随着药物浓度的提高,制得微丸脆碎度越高,包衣时间越短,综合考虑,

最终选择药物浓度为15%。

2.8 肠溶微丸的制备

采用流化床底喷法进行包衣时,由于盐酸多西环素水溶性较好,包衣过程中易转移至肠溶层中,导致药物在 pH 1.0 盐酸溶液中提前释放,失去肠溶效果,因此需要先对载药丸芯进行隔离层包衣。其中,包衣液具体配置方法如下:(1)隔离层包衣液的配制:在搅拌的体积分数70%乙醇溶液中缓缓加入隔离层包衣粉,配制成质量分数5%的固含量,继续搅拌45 min,过孔径为

0.180 mm的筛网,即得。(2)肠溶层包衣液的配制:将肠溶型包衣粉缓缓加入水中,配制成20%的固含量,继续搅拌20 min,过孔径为0.180 mm的筛网,即得。参考隔离层和肠溶层包衣粉的玻璃化转变温度,将包衣时的物料温度分别控制在35℃和30℃附近。

2.9 包衣增重的摸索

分别对两种方法制得载药丸芯进行包衣,以耐酸力和释放度为指标,进行隔离层和肠溶层包衣增重的摸索,结果见表7。

Table 7 The influence of isolation and enteric coat weight gain on drug release

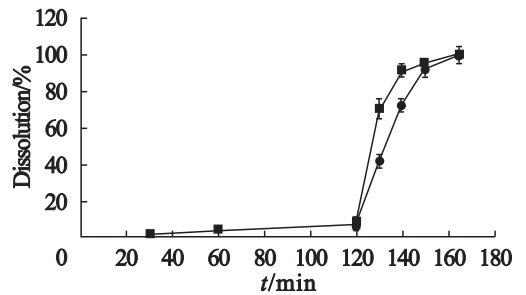
表7 隔离衣和肠溶衣增重对药物释放的影响

Formula	Gain weight of isolation coat/%	Gain weight of enteric coat/%	Drug release in pH 1.0 for 2 h/%	Drug release in pH 6.8 for 45 min/%
F1	9	14	71.82	27.27
F2	9	18	37.56	72.78
F3	9	22	8.95	91.05
F4	9	26	4.31	82.33
F5	16	22	4.95	80.77
F6	13	22	7.37	90.32

《中华人民共和国药典》2015版对肠溶制剂的释放要求为:在pH 1.0盐酸溶液中2 h释放量小于10%,在pH 6.8磷酸盐缓冲液中45 min释放量不少于85%。由表7可知,F1、F2、F3、F4处方中隔离层包衣增重均为9%,肠溶层包衣增重分别为14%、18%、22%、26%,药物在pH 1.0盐酸溶液中的释放量分别为71.82%、37.56%、8.95%、4.31%,说明肠溶层包衣增重不足会引起药物在pH 1.0盐酸溶液中提前释放,但是肠溶层过厚会阻滞药物释放,故选择肠溶层增重为22%。固定肠溶层增重为22%,分别使隔离层增重为16%和13%(处方F5和F6),实验结果表明,F5和F6在pH 1.0盐酸溶液中的药物释放量分别为4.95%、7.37%,但F5在pH 6.8磷酸盐缓冲液中药物释放量为80.77%,未达到85%,F6在pH 6.8磷酸盐缓冲液中药物释放量为90.32%,大于85%,符合肠溶制剂释放要求。因此,选择包衣增重为隔离层增重13%,肠溶层增重22%。

2.10 药物释放度比较

将粉末层积法和液相层积法制得的载药微丸按“2.9”条方法摸索出的最优条件进行包衣,并比较两种肠溶微丸的体外药物释放,结果见图2。



●—Powder layering method; ■—Liquid phase layering method
Fig. 2 Drug release curves of enteric-coated pellets prepared by powder layering method and liquid phase layering method

图2 粉末层积法和液相层积法制得肠溶微丸的药物释放曲线

由图2可知,粉末层积法和液相层积法制得肠溶微丸在pH 1.0盐酸溶液中2 h释放量分别为5.47%、6.35%。其中粉末层积法制得肠溶微丸在pH 6.8磷酸盐缓冲液中10、20、30和45 min的释放量分别为35.29%、65.93%、84.79%、94.65%;液相层积法制得肠溶微丸在pH 6.8磷酸盐缓冲液中10、20、30、45 min的释放量分别为63.38%、85.36%、89.64%、95.47%。在pH 6.8磷酸盐缓冲液中,相对于粉末层积法,液相层积法制得肠溶微丸药物释放速度更快。

2.11 载药丸芯形态观察

分别对粉末层积法和液相层积法制得的载药

丸芯进行扫描电镜观察,考察丸芯整体、表面和横截面的形态,结果见图3。

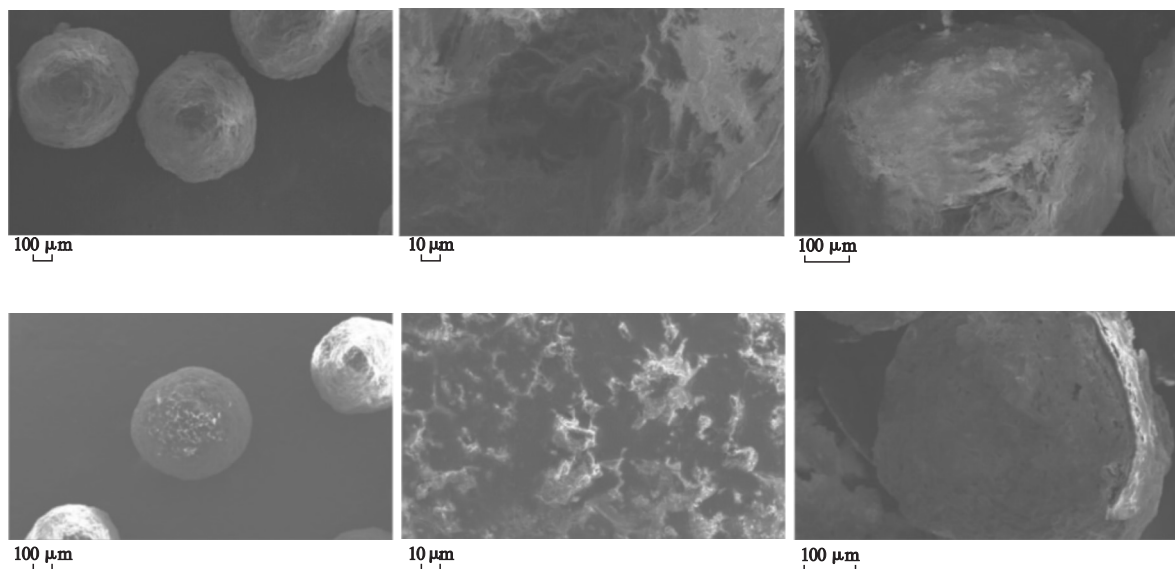


Fig. 3 Scanning electron microscope photographs of enteric-coated pellets [from left to right: whole (A, D), surface (B, E) and cross section (C, F); the upper layer: powder layering method (A, B, C); the lower layer: liquid phase layering method (D, E, F)]

图3 肠溶微丸的扫描电镜图[从左到右依次为:整体(A,D)、表面(B,E)、横截面(C,F);上层为粉末层积法(A,B,C),下层为液相层积法(D,E,F)]

图3结果显示,粉末层积法制得载药丸芯表面有棱角和凸起(图3A),而液相层积法制得载药丸芯表面光滑(图3D),可能是因为前者是以粉末层积的形式逐层上药,粉末(药物和MCC)和黏合剂同时喷涂,因此制得丸芯表面较粗糙;而液相层积法是以混悬液形式逐层上药,药物在溶液中呈细小均匀状,因此制得丸芯表面较光滑。对液相层积法制得载药丸芯表面进行放大观察,发现其表面薄膜完整度较差,多呈碎玻璃状(图3E),分析可能是因为包衣液中未加增塑剂,且包衣液中的黏合剂浓度较低导致。观察粉末层积和液相层积制得微丸的横截面发现,微丸内部结构均呈致密完整状(图3C和图3F)。

3 讨论与结论

a. 层积法是微丸上药常用方法,根据上药方式的不同,可分为粉末层积法和液相层积法。其中粉末层积法是在喷加黏合剂的过程中将干燥含药粉末层积在空白丸芯上,而液相层积法是将分散有药物的溶液或混悬液连续层积在空白丸芯上。粉末层积法制备载药丸芯时,处方(空白丸芯的投料量、供粉组成、黏合剂种类及浓度)和工

艺(转盘转速、鼓风频率、喷液速度、供粉速度、雾化压力、喷枪及挡板的位置)均会对微丸的成形性产生影响。液相层积法制备载药丸芯时,流化床雾化压力、进风量、蠕动泵转速等工艺参数以及溶液介质、药物浓度、黏合剂浓度等处方参数均会对微丸的形成产生影响。

将两种制备载药丸芯的方法进行对比,发现相对于液相层积法,粉末层积法制备载药丸芯收率更高(表2)、所用时间更短、仪器的安装、清洁及拆卸更简单,而且上药过程不受静电的影响。液相层积法中静电对丸芯上药包衣的影响较大,环境湿度大于40%,静电对上药包衣的影响可忽略,但在干燥环境下,需要对进风进行加湿处理,否则载药丸芯收率会明显降低。此外,液相层积法在上药包衣过程中,丸芯易滞留在滤袋内,该部分丸芯无法继续参与接下来的上药包衣过程,可能导致丸芯上药不均一和载药丸芯收率降低的问题(表6),而粉末层积法可避免该类问题。

b. 对比两种方法制备微丸的体外药物释放结果发现,相对于粉末层积法,液相层积法制得肠溶微丸药物释放速度更快。推测可能是因为液相层积法中包衣液中黏合剂浓度较低,随着上药过

程的进行,包衣液中的水分被挥发,药物被涂覆在空白丸芯表面,涂覆层主要为药物,而粉末层积法中供粉组成除含有药物以外,还有大部分的MCC,而MCC吸水性强,经干燥后形成致密的球状物,对药物释放有一定的阻滞作用,从而导致药物释放较慢。药物在肠道的快速释放,在一定程度上可加快药物的吸收,从而缩短药物起效时间。

c. 对比两种方法制备微丸的扫描电镜结果发现,液相层积法制得载药丸芯表面较光滑,而粉末层积法制得载药丸芯表面较粗糙,这与两种方法上药状态有关。液相层积法以药物混悬液方式上药,药物颗粒较细,附着在丸芯表面较均一,药物更易于溶出。粉末层积法以药物与辅料混合粉末状态上药,药物颗粒较大,造成载药丸芯表面凹凸不平,在一定程度上会延缓药物释放。液相层积法制得载药丸芯表面形成一层透明的薄膜,但是该薄膜并不完整,呈碎玻璃状,这可能是包衣液中黏合剂浓度较低,从而导致薄膜柔韧性较差,该结果进一步解释了液相层积法制备的肠溶微丸药物释放速度快的机制。

d. 分别采用粉末层积法和液相层积法制备盐酸多西环素载药丸芯,采用单因素实验法分别摸索出两种制备方法的最优处方和工艺参数。两种方法均制得圆整度较好脆碎度较低的载药丸芯,包衣后制得的肠溶微丸符合药物释放要求。其中粉末层积法制备的载药丸芯表面较粗糙,但收率较高;液相层积法制备过程相对复杂,涉及的处方和工艺参数较多,耗费时间较长,收率较低,但该法制得肠溶微丸在肠道环境中释放速度更快。这一结果可以为后续盐酸多西环素肠溶微丸制备工艺的中试放大和应用于工业生产提供一定的借鉴意义。

参考文献:

- [1] JANTRATID E, STRAUCH S, BECKER C, et al. Bio-waiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Doxycycline hyclate [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 99(4) : 1639 - 1653.
- [2] ZHANG H G. Effect of adapalin gel combined with doxycycline hydrochloride capsule in the treatment of acne [J]. Contemporary Medical Symposium (当代医药论丛), 2019, 17(16) : 131 - 132.
- [3] HUANG Y, HUANG Z W, WU M J, et al. Modified-release oral pellets for duodenum delivery of doxycycline hyclate [J]. Drug Development Research, 2019, 80(7) : 958 - 969.
- [4] TAO Q, WEN Y, WEI L P. Research progress of doxycycline hydrochloride preparation [J]. Guangxi Animal Husbandry and Veterinary (广西畜牧兽医), 2013, 29(4) : 253 - 255.
- [5] QIN Y, ZHANG Q, LI S, et al. Doxycycline reverses epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses the proliferation and metastasis of lung cancer cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(38) : 40667 - 40679.
- [6] PHAECHAMUD T, SENARAT S, PUYATHORN N, et al. Solvent exchange and drug release characteristics of doxycycline hyclate-loaded bleached shellac in situ-forming gel and-microparticle [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 135: 1261 - 1272.
- [7] PAN X, CHEN M W, HAN K, et al. Novel compaction techniques with pellet-containing granules [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2010, 75(3) : 436 - 442.
- [8] GAO Y, WANG Z L, HUANG G H. Experimental study on intestinal absorption and pharmacokinetics of Yanhuning enteric pellets in rats [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs (中药材), 2011, 34(8) : 1247 - 1250.
- [9] FAN R, SUN Y H, LI B, et al. Preparation and stability investigation of tamsulosin hydrochloride sustained release pellets containing acrylic resin polymers with two different techniques [J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 12(2) : 193 - 201.
- [10] HUAN F W, LIU J J, DI D H, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of diclofenac sodium enteric-dissolved pellets [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报), 2015, 32(10) : 749 - 755.
- [11] ZHUAN F Z, YOU D M, LI J L, et al. Study on preparation technology and stability of lansoprazole enteric-dissolved pellets [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报), 2018, 35(6) : 437 - 442.

Simultaneous determination of three excipients in acetaminophen oral solution by HPLC

LIU Jianjun, ZHANG Tianhong*

(Wuya College of Innovation, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To establish a method for simultaneous determination of sodium citrate, sodium saccharin and sodium benzoate in acetaminophen oral solution by HPLC. **Methods** The Welch Ultimate® AQ-C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) was used, and the mobile phase was acetonitrile-0.1% phosphoric acid. The separation was achieved on a gradient method. The flow rate was 1.0 mL·min⁻¹ and the detection wavelength was set at 210 nm. The column temperature was 30 °C and the injection volume was 20 μL. **Results** The three excipients could be effectively detected and separated. The calibration curves of sodium citrate, sodium saccharate and sodium benzoate were linear in the ranges of 35.33 – 106.0 mg·L⁻¹ ($r=0.9998$), 15.10 – 45.31 mg·L⁻¹ ($r=0.9995$) and 17.28 – 51.85 mg·L⁻¹ ($r=0.9995$), respectively. The average recoveries rate were 101.8%, 103.7%, and 99.4% ($n=9$), respectively. **Conclusion** An accurate and reliable HPLC method is established for the determination of sodium citrate, sodium saccharin and sodium benzoate in acetaminophen oral solution.

Key words: HPLC; acetaminophen oral solution; sodium citrate; sodium saccharin; sodium benzoate

(上接第 655 页)

Comparison of preparation of doxycycline enteric-coated pellets by powder layering method and liquid phase layering method

WANG Chunya^{1,2}, LI Zeping^{1,2}, LIU Zhiqiang³, WANG Shuyan², AI Xiaoyu^{1*}, YANG Cheng^{1*}

(1. College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300350, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Drug Research, Tianjin International Joint Academy of Biomedicine, Tianjin 300450, China; 3. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To compare the preparation of doxycycline hydrochloride enteric-coated pellets by powder layering method and liquid phase layering method. **Methods** The powder layering method and liquid phase layering method were used to prepare the doxycycline hydrochloride-loaded pellet cores, and the optimal formulation and preparation technology were selected based on the roundness, friability, and yield. Fluidized bed liquid phase layering was used to coat the drug-loaded pellet core with an isolation layer and an enteric layer. The enteric-coated pellets prepared by the two methods were compared in terms of preparation, appearance and drug release *in vitro*. **Results** Both methods produced drug-loaded pellet cores with high roundness and low friability. The enteric-coated pellets after coating met the drug release requirements. The surface of drug-loaded pellet cores by powder layering method was rough, but the yield was higher. And the enteric-coated pellets by liquid phase layering had a faster drug release rate. **Conclusion** Both the powder layering method and the liquid phase layering method can prepare enteric-coated pellets with controlled quality. Both methods have their own advantages and disadvantages, which can provide some reference for the preparation of doxycycline hydrochloride enteric-coated pellets.

Key words: doxycycline hydrochloride; enteric-coated pellets; powder layering method; liquid phase layering method; drug release