

# 控释双嘧达莫微丸的制剂工艺研究

柏俊 孙备 陆宇 崔颖 费勤志  
(安徽省药物研究所,合肥 230022)

**摘要** 将双嘧达莫与药用酒石酸按 4:6 比例混合制成微丸后,再包上丙烯酸树脂膜控释衣层,所得控释微丸的释药特征与美国上市的同规格产品 AGGRENOLX 一致。

**关键词** 双嘧达莫;酒石酸;控释;微丸;AGGRENOLX;丙烯酸树脂

## Pharmaceutical study of contrall-released dipyridamole micro-pill

BAI Jun, SUN Bei, LU Yu, CUI Ying, FEI Qin-Zhi  
(Anhui Institute of Pharmacy, Hefei 230022)

**ABSTRACT** Prepared the mixed of dipyridamole and tartratic acid (4:6) powders into micro-pills, then the pills were coated with polyacrylic resin. The controll-released property of these micro-pills was similar to that AGGRENOLX which was marked in USA.

**KEY WORDS** dipyridamole; tartratic acid; micro-pill; controll-released; aGGRENOLX; polyacrylic resin

双嘧达莫为心血管疾病的一线常用药,国外近年上市了几种不同的缓控释制剂<sup>[1]</sup>。双嘧达莫为有机胺类化合物,具弱碱性,微溶于酸性水溶液,在中性至弱碱性溶液中几乎不溶。其缓控释制剂的难点在于如何使其在弱酸性(人工胃液)和弱碱性(人工肠液)溶液中的释放度相同。

笔者参考国外文献<sup>[2,3]</sup>并通过大量试验研究,确定了先将双嘧达莫与酒石酸按一定比例混合,再制成微丸,最后包上控释膜的工艺,使所制控释微丸在胃液与肠液中的释药速度几乎相等,释药曲线特征与美国上市的 AGGRENOLX 完全一致。

### 1 仪器及材料

HP1100 型高效液相色谱仪(四元泵、DAD 检测器、HP 化学工作站),ZBS-8C 智能溶出度仪(天津大学无线电厂)。

双嘧达莫(常州康达制药有限公司,CP2000);酒石酸(江苏如乐县有机化工厂,BP98)。

聚丙烯酸树脂(江苏连云港元升公司;CP2000)、HPMC(西安惠安化工厂,CP2000)。

### 2 实验

**2.1 制备方法** 双嘧达莫与酒石酸按 4:6 比例混合,于制丸机中吹入温度为 30℃~40℃ 的热风,由喷枪喷入 1% 的 HPMC 的乙醇水溶液,润湿后加入混合粉,转动干燥 2 min 后再按 2 ml·min<sup>-1</sup> 速度喷入粘合剂,润湿后再加入混合粉,如此反复操作,直至 90% 以上的微丸达到 20~24 目,干燥后分筛,喷入 2.5% 浓度的聚丙烯酸树脂 II/III (5:4) 的 95% 的乙醇溶液,风温为 40℃±5℃,速度 2~5 ml·min<sup>-1</sup>,直至药丸增重达 15% 时,干燥,即得。

**2.2 正交实验及数据处理** 影响双嘧达莫微丸释放度的主要因素为控释膜的厚度、双嘧达莫与酒石酸的比例和聚丙烯酸树脂 II 与 III 的比例,故进行三因素三水平的正交试验,所得产品均按中国药典 2000 版二部附录规定,分别在人工胃液和人工肠液中进行释放测定,试验及释放度数据见表 1(L<sub>9</sub>3<sup>4</sup>)。

由表 1、表 2 可看出影响因素顺序为: R<sub>A</sub> > R<sub>B</sub> > R<sub>C</sub>, 最佳

工艺条件应为: A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>2</sub>。据此条件进行中试,并测定释放度,数据见表 3;将表 3 数据作释药曲线与 AGGRENOLX 对比,见图 1。

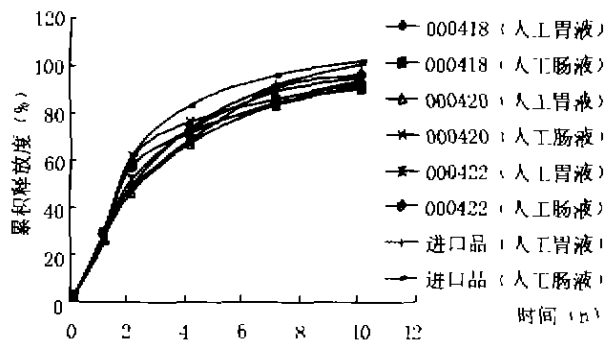


图 1 释放度曲线

### 2.3 分析方法的建立

**2.3.1 标准曲线** 精密称取双嘧达莫适量,制成 0.4 mg·ml<sup>-1</sup> 的甲醇溶液,稀释 2.5, 10, 12.5, 20 倍,分别精密吸取上述溶液各 20 μl 注入色谱仪,按峰面积计算标准曲线如下:

$$A = 6025.5C + 2.4843, r = 0.9999$$

结果表明双嘧达莫 A 与 C 在 0.0199~0.4 mg·ml<sup>-1</sup> 范围内呈良好线性关系。

**2.3.2 回收率** 分别称取双嘧达莫处方量的 80%, 100%, 120%, 按处方比例加入辅料后,测得回收率分别为 100.3% ± 0.5%, 100.4% ± 0.5%, 100.2% ± 0.5%, RSD 为 0.2%, 表明方法可靠,辅料对测定无干扰。

**2.3.3 释放度测定及释药曲线方程建立** 取自制微丸与国外 AGGRENOLX 样品,按中国药典(2000 版二部)附录 XD 第一法及 XC 第二法装置,溶出介质为 900 ml 人工胃液或 900 ml 人工肠液,转速 100 r·min<sup>-1</sup>,吊篮法,于 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 h 分别取样, HPLC 法在 283 nm 波长分别测定

表 1  $L_9(3^4)$  正交试验方案及结果计算

批号	因素				释放度评分(%)	
	A:缓释膜 增重(%)	B:微丸中双嘧 达莫:酒石酸	C:聚丙烯酸 树脂II:III	D	人工胃液	人工肠液
	000313	15	4:6	0.8:1.2	1	66
000317	15	5:5	1.1:0.9	2	66	64
000320	15	6:4	1.3:0.7	3	66	58
000323	20	4:6	1.1:0.9	3	90	72
000327	20	5:5	1.3:0.7	1	86	66
000401	20	6:4	0.8:1.2	2	82	56
000405	25	4:6	1.3:0.7	2	62	54
000409	25	5:5	0.8:1.2	3	60	48
000413	25	6:4	1.1:0.9	1	56	44
$K_1$	194	206	190	193		
$K_2$	226	195	196	192		
$K_3$	162	181	196	197		
$\bar{K}_1$	64.7	68.7	63.3	64.3		
$\bar{K}_2$	75.3	65	65.3	64		
$\bar{K}_3$	54	60.3	65.3	65.7		
R	21.3	8.4	65.3	1.7		

表 2 方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	682.7	2	341.3	146.5	<0.01
B	104.7	2	52.3	22.45	<0.01
C	8	2	4	1.72	>0.1
误差 D	4.67	2	2.33		

表 3 中试样品释放度测定数据

批号	介质	溶出时间					溶出度评分(%)
		1 h	2 h	4 h	7 h	10 h	
000418	人工胃液	25.5	46.4	66.9	89.4	95.4	95
	人工肠液	26.8	56.2	69.6	82.9	88.9	80
000420	人工胃液	24.2	43.9	65.4	82.0	91.7	90
	人工肠液	27.0	59.7	74.5	84.4	92.8	85
000422	人工胃液	26.3	49.5	71.2	87.8	94.1	95
	人工肠液	26.7	55.5	70.3	82.1	90.7	80
AGGRENOLX	人工胃液	24.8	47.3	71.8	90.3	99.7	100
国外对照品	人工肠液	22.3	60.6	81.5	94.9	101.2	100

累积释药百分率,并将结果进行曲线拟合(表4)。

表 4 一级方程和 Higuchi 方程拟合结果

方程	一级方程		Higuchi 方程	
	K	R	K	R
国外 AGGRENOLX	0.2599	0.9915	0.2877	0.9483
自制微丸	0.2243	0.9952	0.2761	0.9625

由表 4 可看出,自制双嘧达莫微丸在 12 h 内体外释放特征符合一级缓释方程,比进口样品略优,能达到控制释药的要求。加速试验和稳定性试验研究表明样品稳定可靠,有效期

可保证两年以上。

### 3 结果与讨论

将双嘧达莫与酒石酸混合后制微丸,再包上控释膜,所得控释微丸在人工胃液、人工肠液中均满足控释要求,释药特征符合一级缓释模型,与国外样品等效。

#### 参考文献

- 1 FDA TALK PAPER, November 23, 1999
- 2 美国专利(US patent) 6015577
- 3 美国专利(US patent) 4367217