帕利哌酮缓释微丸的处方优化

郑　林，李　黎，尹　罡，廖蓉惠，邓盛齐*，陶　静*
（成都大学药学院，四川抗菌素工业研究所，抗生素研究与再评价四川省重点实验室，四川成都 610052）

摘要：该研究采用挤出滚圆法制备了帕利哌酮丸芯，再用甲基丙烯酸共聚物（Eudragit）包衣制备缓释微丸，并采用正交设计分别优化了载药丸芯和缓释微丸的处方包衣工艺参数。结果表明，采用 Eudragit RS30D 与 Eudragit RL30D 作为包衣材料，且 Eudragit RS30D 占包衣材料总量 65%时得到的优化缓释微丸在不同 pH 介质中的体外释放行为符合一级动力学方程。

关键词：帕利哌酮；挤出滚圆法；流化床包衣；缓释微丸；体外释放
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)02-0224-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.010

Formulation Optimization of Paliperidone Sustained-release Pellets

ZHENG Lin, LI Li, YIN Gang, LIAO Ronghui, DENG Shengqi*, TAO Jing*
(*Antibiotics Research and Re-evaluation Key Lab. of Sichuan Province, Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, School of Pharmacy, Chengdu University, Chengdu 610052*)

ABSTRACT: The paliperidone-loaded pill cores were prepared by the extrusion spheronization process, then the sustained-release pellets were obtained by coating with methacrylic acid copolymer (Eudragit) thin film. The formulation and process parameters of the pill cores and coated pellets were optimized by orthogonal design. The results showed that the *in vitro* release behavior of the optimal sustained-release pellets coated with the thin film consisted of Eudragit RS30D (which accounted for 65% of the total amount of coating materials) and Eudragit RL30D could be described by first-order kinetic equation.

Key Words: paliperidone; extrusion spheronization; fluidized bed coating; sustained-release pellet; release *in vitro*

帕利哌酮（paliperidone，**1**），又称帕潘立酮，是利培酮在血浆中的主要活性代谢物，是首个、也是目前唯一的非典型抗精神病药。**1** 对精神分裂症有较好的疗效；在改善阳性、阴性症状或认知功能方面的治疗作用较强；较少或不会引起锥体外系症状（extrapyramidal symptoms，EPS）；不会因催乳素水平升高而导致内分泌系统不良反应，如月经紊乱、溢乳等，故 **1** 被越来越广泛地应用于精神病的治疗。但 **1** 在使用过程中也存在焦虑、嗜睡、头晕、便秘、EPS 等不良反应，限制了在临床上的广泛和长期使用。**1** 不良反应的产生可能与其高血浆浓度及血药浓度波动有关[1—2]。微丸是由药物和辅料组成的直径小于 2.5 mm 的小球状口服剂型，属于多分散体系，可继续压制成片剂或装入胶囊。微丸外形美观、流动性好、载药范围宽，易制成缓控释制剂。微丸粒径一定时，有较固定的表面积且球体具有较好的抗压效果，适合进一步包衣成药。微丸以单元小丸的形式广泛分布在胃肠道中释放药物，能有效避免局部药物浓度过大，故局部刺激性小。本研究采用挤出滚圆法结合包衣技术将 **1** 制备成缓释

收稿日期：2021-03-10
作者简介：郑　林(1985—)，女，硕士研究生，助理研究员，专业方向：药物新剂型与新技术。
通信作者：邓盛齐(1963—)，男，研究员，从事药物新剂型与新技术的研究。
E-mail：469330716@qq.com
陶　静(1977—)，女，副研究员，从事药物新剂型与新技术的研究。
E-mail：195288344@qq.com

微丸，期望能维持平稳的释药浓度、延长药物作用时间、避免血药浓度的波动，以利于减轻不良反应。

1 仪器和试药

AE200 型电子分析天平和 FE20 型 pH 计［梅特勒 - 托利多仪器（上海）有限公司］；LC-20AT 型高效液相色谱仪（包括 LCsolution 工作站）和 UV-2401PC 型紫外 - 可见分光光度仪（日本 Shimadzu 公司）；Agilent Ultivo 型三重四极杆液质联用系统［安捷伦科技（中国）有限公司］；RC8MD 型溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）；CJY-2A 型片剂脆碎度硬度测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）；Min-250 型多功能制丸包衣机（深圳市信宜特科技有限公司）。

1 原料药（济南伟都化工有限公司，含量 99.7%，批号 20190422）；**1** 对照品（成都生物制品研究所，含量 99.9%，批号 A15528）；**1** 缓释片（西安杨森制药有限公司，商品名为芮达，规格 6 mg，批号 JS14878，有效期至 20230318）；微晶纤维素（MCC，安徽山河药用辅料股份有限公司，型号 PH101）；一水乳糖（上海运宏化工有限公司）；乙基纤维素水分散体（上海卡乐康包衣技术有限公司，Surelease E-7-19040 Clear）；甲基丙烯酸共聚物［赢创德固赛（中国）投资有限公司，Eudrgait RS30D 和 RL30D］；枸橼酸三乙酯［TEC，梯希爱（上海）化成工业发展有限公司］；盐酸、乙腈等均为分析纯，水为重蒸水。

12 只小鼠（雌雄各半）购自成都达硕实验动物有限公司，动物试验许可证号：SYXK（川）2019-021，本动物试验得到成都大学伦理委员会许可。

2 方法与结果

2.1 1 的含量测定法

色谱条件：色谱柱 Diamonsil C_{18} 柱（4.6 mm×200 mm，5 μm）；流动相 0.1 mol/L 磷酸氢二钾溶液（用磷酸调至 pH 7.0）与乙腈（体积比 70 ∶ 30）的混合液；检测波长 237 nm；流速 1 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 10 μL。

本色谱条件下 **1** 的保留时间为 11.5 min，理论塔板数按 **1** 峰计不低于 3 000，主成分峰与相邻杂质峰的分离度应不低于 1.5。

精密称取 **1** 对照品 5 mg，置 10 mL 量瓶中，用流动相溶解并定容，摇匀，作为质量浓度为 500 μg/mL 的贮备液。分别精密量取 0.1、0.5、1、2、3 mL，各置 5 mL 量瓶中，用流动相定容，摇匀，得质量浓度为 10、50、100、200、300 μg/mL 的系列溶液。上述溶液经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后照色谱条件进样测定，记录色谱峰面积（*A*）。以 *A* 为纵坐标、药物质量浓度 *c* 为横坐标，进行线性回归，得标准曲线方程为 A=15 577c − 56 042，R^2=0.999 3，结果表明 **1** 质量浓度在 10 ～ 500 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。本法的专属性、回收率、精密度、重复性及稳定性均满足定量分析要求。

精密称取 **1** 缓释微丸适量，加流动相溶解并制成相当于含 **1** 0.3 mg/mL 的供试品溶液，经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后进样测定，记录主峰面积；另取 **1** 对照品溶液同法测定。按外标法以峰面积计算供试品溶液中 **1** 的含量[3]。

2.2 释放度测定

精密称取本品适量（相当于约含 **1** 6 mg），照《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部通则 0931 第三法，分别以 0.1 mol/L 盐酸、pH 4.3 乙酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液为释放介质，在温度（37.0±0.5）℃、转速 100 r/min 条件下试验。分别在 2、4、6、12、16、20、24 h 时取样 3 mL（同时补加同温等量介质），经 0.45 μm 微孔滤膜过滤。取滤液照 ChP 2020 四部通则 0401 在 275 nm 波长处测定吸光度 *D*，由 **1** 的标准曲线（用不同 pH 值的释放介质配制系列质量浓度 **1** 对照品溶液，在 275 nm 处测定 *D* 值，以 *D* 为纵坐标、*c* 为横坐标，进行线性回归，所得标准曲线方程如表 1 所示）计算释放液中的药物浓度，从而得到不同时间微丸的累积释放率（*Q*）。

表 1 不同 pH 介质中的线性试验结果 [1)]

Tab.1 Results of Linearity Test in Various pH Media

释放介质	线性方程	相关系数R^2
0.1 mol/L盐酸	A=0.021 4c+0.003 3	0.999 7
pH 4.3乙酸盐缓冲液	A=0.023 8c+0.004 6	0.999 8
pH 6.8磷酸盐缓冲液	A=0.021 7c+0.010 8	0.999 6

注：[1)] **1** 在不同 pH 介质中的线性范围均为 0.5 ～ 45 μg/mL。

2.3 含药丸芯的处方优化及验证

2.3.1 正交试验优化法

制备过程：将原辅料混匀，加入适量润湿剂制

备软材，软材经筛板（孔径 0.8 mm）挤出，所得条状物料置多功能制丸包衣机的滚圆锅内滚圆成丸芯，干燥后筛分得到目标丸芯。

1 原料药粉末不适宜直接用挤出滚圆法制备丸芯，需要加入稀释剂保证成型性。预试验中分别考察了以一水乳糖及 MCC 为稀释剂时丸芯的成型性，结果提示以 MCC 为稀释剂时效果较佳。MCC 塑性较好且能保持软材润湿度，市售有多种型号，如 PH101、PH102 等，由于 MCC PH101 的粒度［d(0.9) =50 μm］和含水量（<15%）适中，被选作本处方中的稀释剂[4]。

在预试验中，基于原始处方（即处方参数为：**1** 12 g、MCC 588 g 和水适量），考察了载药量（2%、4%、6%）、润湿剂的种类（30%乙醇、50%乙醇和水）及用量（660、780 和 900 g）等处方因素以及挤出滚圆工艺参数对所得丸芯的脆碎度、圆整度和收率的影响，根据结果初步拟定载药量为 4%、以水 660 ～ 780 g 为润湿剂；工艺参数为：挤出速度 20 ～ 50 r/min，滚圆转速 1 400 ～ 1 800 r/min，滚圆时间 1 ～ 4 min，所得软材于 50 ℃干燥 40 min，进风或出风转速 600 r/min。

本试验中，选择对丸芯粉体学性质［以丸芯圆整度（X_1，以平面临界角的大小来评价，数值越小说明圆整度越好）和目标丸芯（710 ～ 1 000 μm）收率（X_2，数值越高越好）为评价指标］影响显著的 4 个因素：物料与水的质量比（因素 A）、滚圆时间（因素 B）、滚圆速度（因素 C）、挤出速度（因素 D），各取 3 个水平（如表 2 所示），按 $L_9(3^4)$ 正交设计表安排试验。以综合评分值（X=X_2 - X_1）为指标，优化上述 4 个参数，试验结果如表 3 所示。

极差分析表明，各因素的影响程度为 A>D>B>C，表明润湿剂用量对 **1** 丸芯质量影响较大。

表 2　正交设计因素水平表

Tab.2　Factors and Levels of the Orthogonal Design

因素	水平		
	1	2	3
A	1∶1.1	1∶1.2	1∶1.3
B/min	1	2	3
C/(r·min^{-1})	1 400	1 600	1 800
D/(r·min^{-1})	30	40	50

表 3　正交试验设计及结果

Tab.3　Design and Results of the Orthogonal Test

试验编号	因素				X_2/%	X_1/(°)	X
	A	B	C	D			
1	1	1	1	1	77.7	18.9	58.8
2	1	2	2	2	80.9	16.7	64.2
3	1	3	3	3	65.4	16.0	49.4
4	2	1	2	3	81.2	17.8	63.4
5	2	2	3	1	81.9	14.7	67.2
6	2	3	1	2	81.7	15.5	66.2
7	3	1	3	2	84.9	13.1	71.8
8	3	2	1	3	83.6	17.8	66.1
9	3	3	2	1	82.5	19.3	63.2

用 SPSS 26 软件对正交试验结果进行方差分析（由于无重复试验和空白试验，以表 2 中极差值最小的因素 C 作为误差项），结果表明润湿剂用量、滚圆时间、挤出速度均具有显著的统计学意义（P<0.05），滚圆速度不具有显著性差异（P>0.05）；同时，上述 4 个因素对丸芯质量的影响程度也为 A>D>B>C。综上所述，确定制备丸芯的优化处方为 $A_3D_2B_2C_2$，即物料与润湿剂的质量比 1 ∶ 1.3，挤出速度 40 r/min，滚圆时间 2 min，滚圆速度 1 600 r/min。

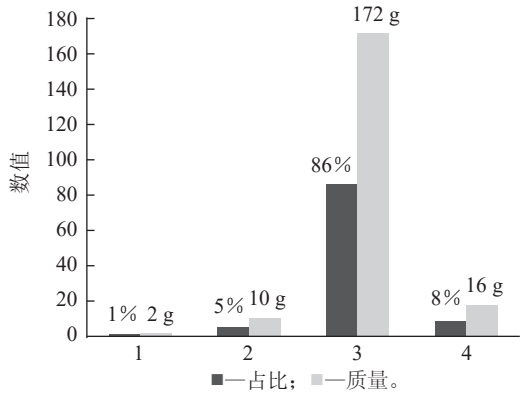
2.3.2　工艺验证

按“**2.3.1**”项下的优化处方及工艺制备 **1** 丸芯。将 **1** 原料药 24 g 和 MCC 576 g 按等量递加法混匀，加入水 780 g，捏合制软材，置挤出滚圆机中，在挤出速度 40 r/min、滚圆速度 1 600 r/min、滚圆时间 2 min 条件下操作，所得挤出物于 50 ℃干燥 40 min，进风或出风转速均为 600 r/min，得干燥丸芯。共制备 3 批样品。结果表明，3 批载药丸芯筛分后各部分的质量及占比如图 1 所示，含量（标示量%）为（98.7±0.4）%，脆碎度减失质量为（0.36±0.03）%，平面临界角为（13.7±0.3）°，目标丸芯收率（86.0±2.0）%，堆密度（0.77±0.01）g/mL。照“**2.2**”项下方法测定所得丸芯在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液的释放情况（如图 2 所示），结果显示 45 min 时 **1** 的累积释放率达到 80%以上。因此，用以进行下一步包衣。

2.4　**1** 缓释微丸包衣工艺的优化及验证

2.4.1　包衣工艺的优化

将丸芯放入包衣滚筒中，借助急速上升的空气流使丸芯悬浮、旋转，包衣液（将 TEC 和滑石粉



1—1 400 μm 以上；2—1 400 ～ 990 μm；
3—990 ～ 700 μm；4—700 μm 以下。

图 1 筛分法所得丸芯的粒度分布图

Fig.1 Particle Size Distribution of the Pill Cores Measured by Sieving Method

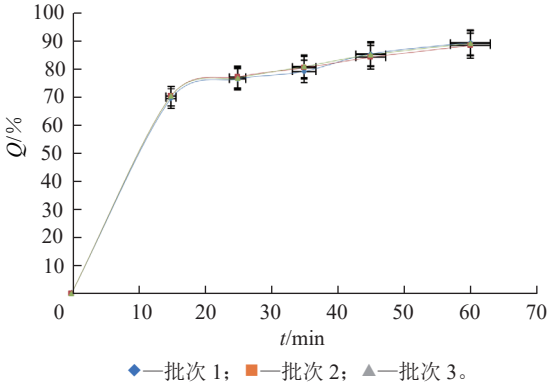


图 2 优化丸芯在 pH 6.8 介质中的释放曲线（n=12）

Fig.2 Release Curves of the Optimized Pill Cores in pH 6.8 Medium (n=12)

分散于水中，加入包衣材料搅匀，过筛后使用）雾化后切线喷入以包裹在丸芯表面，并通入热空气干燥，直至包衣增重达所需要求。包衣工艺参数为：进风速度 700 r/min，排风速度 900 r/min，雾化压力 0.1 MPa，包衣液流速 1 mL/min，包衣温度 30 ～ 35 ℃，滚圆转速 200 r/min。包衣完毕后 40 ℃ 熟化 12 h。

本研究通过调整包衣膜种类来控制丸芯中药物的释放速率。美国药典（USP 40）收载了 3 种具有膜控释功能的包衣材料：乙酸纤维素、乙基纤维素以及甲基丙烯酸共聚物，后 2 种包衣材料目前较常用。预试验中采用乙基纤维素水分散体及甲基丙烯酸共聚物作为包衣材料。结果表明，与乙基纤维素水分散体相比，甲基丙烯酸聚合物具有更好的成膜性，且衣膜柔韧性较强、机械强度较高[5]，故本试验选用甲基丙烯酸聚合物 Eudrgait RS30D 与 Eudrgait RL30D 作为微丸包衣材料。

预试验对包衣液中 Eudrgait RS30D 与 Eudrgait RL30D 的比例、聚合物浓度、增塑剂用量、润滑剂用量以及包衣增重进行了单因素考察，本研究在此基础上选择对微丸的药物释放行为有显著影响的 3 个因素：Eudrgait RS30D 占包衣材料总量的比例（因素 E）、增塑剂（TEC）用量（因素 F）、包衣增重（因素 G），各取 3 个水平（如表 4 所示），按 $L_9(3^3)$ 正交设计表安排试验，以缓释微丸的释放度（Y）为评价指标，优化处方工艺。照 ChP 2020 四部通则 9013 的规定，并根据药物疗效和剂型作用特点，采用综合评分方法，以 2、12、20 h 时的累积释放率（Q_2、Q_{12}、Q_{20}）作为评价指标，设计这 3 个时间点的累积释放率标准分别为 20%、50%、80%。照式①计算综合评分 Y，Y 值越小表明释放效果越好。具体试验内容及结果如表 5 所示。

$$Y=|Q_2-20|+|Q_{12}-50|+|Q_{20}-80| \quad \text{式①}$$

表 4 正交试验因素水平设计

Tab.4 Factors and Levels of the Orthogonal Design

因素	水平		
	1	2	3
E/%	40	65	90
F/%	10	18	26
G/%	6	13	20

极差分析表明，3 个因素对缓释微丸释放度的影响程度依序为 $G>E>F$，即包衣增重的影响较大，优化处方为 $G_3E_2F_2$。用 SPSS 26 软件以增塑剂用量为误差项进行方差分析。结果表明，Eudragit RS30D 在包衣材料中的比例、增塑剂的用量、包衣增重均具有显著的统计学意义（P<0.05）。综上所述，确定制备微丸的最佳制备工艺参数为：Eudragit RS30D 在包衣材料中的比例占 65%、增塑剂用量为包衣液固含量的 18%、包衣增重为 20%。

表 5　用于优化包衣工艺的正交试验设计表及结果

Tab.5　Design and Results of the Orthogonal Test for Optimization of Coating Process

编号	因素			*Y*
	E	*F*	*G*	
1	1	1	1	40.6
2	1	2	2	30.3
3	1	3	3	19.8
4	2	1	2	28.5
5	2	2	3	9.8
6	2	3	1	12.3
7	3	1	3	26.7
8	3	2	1	34.9
9	3	3	2	35.2

2.4.2　处方验证

包衣液处方及配制方法：将 TEC 8.0 g 和滑石粉 11.8 g 混匀，加水 101.7 g，匀化；再加入 Eudragit RS30D（51.0 g）和 Eudragit RL30D（27.5 g）的混合物，匀化；然后过 50 目［(355±13) μm］筛，待用。在包衣过程中不断搅拌包衣液避免沉降。

包衣工艺：进风速度 700 r/min，排风速度 900 r/min，包衣转速 200 r/min，包衣液流速 1 mL/min，包衣温度 30 ～ 35 ℃，喷液雾化压力 0.1 MPa。包衣增重 20%，包衣完毕后于 40 ℃熟化 12 h。

按优化后的处方及工艺制备 3 批 **1** 包衣微丸。测得这 3 批缓释微丸中 **1** 含量（标示量%）分别为 (99.8±0.3) %、(100.3% ±0.4) % 和 (99.4±0.6) %（*n*=4）；在不同 pH 介质中的释放曲线如图 3 所示。

由图 3 可见，载药丸芯包衣后的药物释放速度明显减慢；拟合结果显示 **1** 缓释微丸的体外释放呈现一级动力学特征。

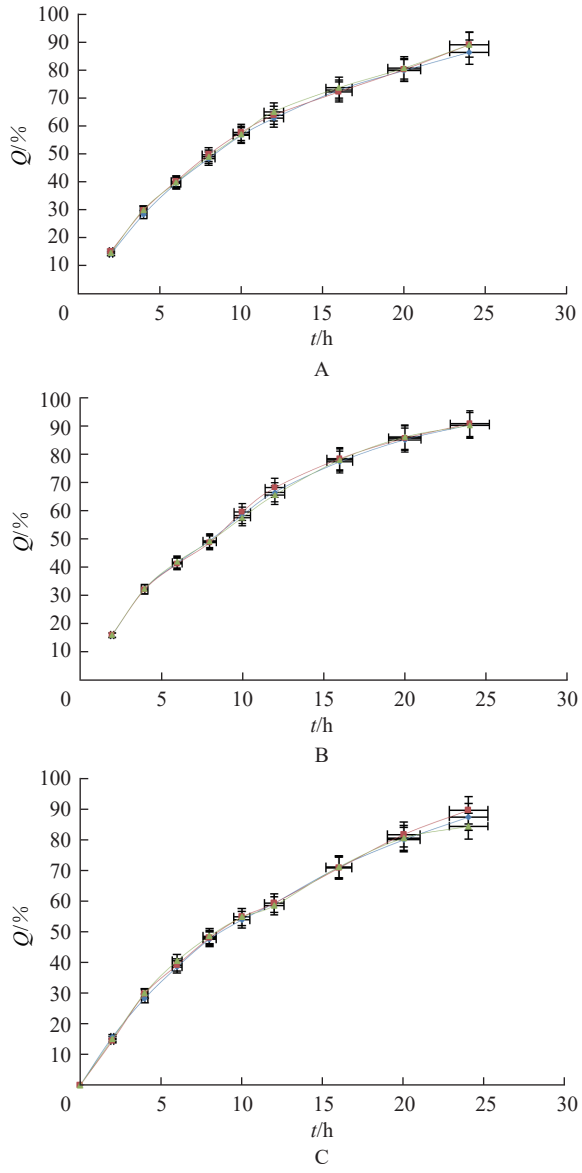
2.4.3　市售产品与自制品释药曲线的对比

取“**2.4.2**”项下的优化 **1** 缓释微丸及市售产品，照“**2.2**”项下方法测定释放度，结果如图 4 所示。

市售的 **1** 缓释片（商品名为芮达）采用渗透泵技术，其体外释放行为符合零级释药模型；而自制 **1** 缓释微丸的体外释放则呈现一级动力学特征。试验结果表明，自制微丸通过包衣达到了药物缓释目的，具有潜在的避免血药浓度波动过大的能力，且相较于市售产品，制备工艺简单，成本相对较低。

2.5　体内药动学研究

将 12 只小鼠分为两组，每组 6 只（雌雄各半），



A—0.1 mol/L 盐酸；B—pH 4.3 乙酸盐缓冲液；C—pH 6.8 磷酸盐缓冲液。

◆—批次 1；■—批次 2；▲—批次 3。

图 3　缓释微丸在不同 pH 介质中的释放曲线（*n*=12）

Fig.3　Release Curves of the Sustained-release Pellets in Various pH Media (*n*=12)

分别为 A 和 B 组，A 组小鼠给予自制 **1** 缓释微丸，B 组给予 **1** 未包衣微丸。掺食法给药，A 组剂量为 12 mg/kg，B 组 6 mg/kg，每日 1 次，连续 4 d 给药。从给药时刻开始计时，A 组与 B 组小鼠分别在给药后 1、2、5、8、12 h，以及 d2、d3、d4 给药后 1 h 由眼眶取血 0.5 mL，并立即将其移入涂有肝素的试

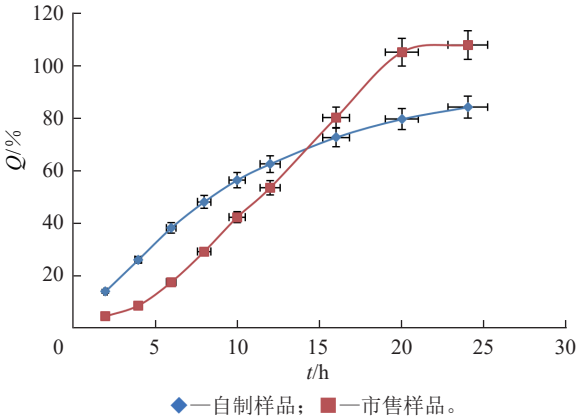


图 4 市售产品与自制微丸在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的释放行为（*n*=12）

Fig.4 Release Profiles of the Commercial Product and Homemade Pellets in pH 6.8 Phosphate Buffer (*n*=12)

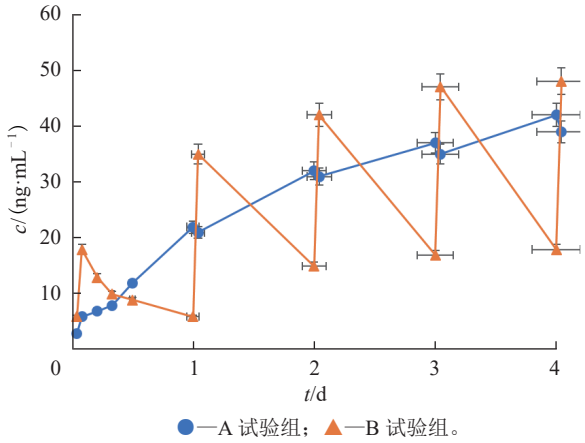


图 5 小鼠体内的平均血药浓度 - 时间曲线（*n*=6）

Fig.5 Mean Plasma Concentration-time Curves in Mice (*n*=6)

管中，离心（1 512×*g*）10 min，分离得到血浆，置冰箱中保存，待用。取样品 0.5 mL，经液 - 液萃取方法提取 **1**，采用 LC-MS-MS 法[6]（本试验中线性范围为 0.1 ～ 100 ng/mL，线性相关系数 r^2>0.999；并且经方法学验证，可用于定量分析）测定血药浓度，取平均值，绘制药 - 时曲线，结果如图 5 所示。

由图 5 可见，与未包衣微丸相比，**1** 缓释微丸的药物释放特点使得血药浓度波动度大幅减小，避免出现血药浓度过高的情况，维持了相对平稳的血药浓度。

3 讨论

1 属于非典型抗精神病药，对精神分裂症等各种心理疾病存在良好疗效，但血药浓度过高造成的不良反应限制了临床使用。市售 **1** 缓释片采用渗透泵技术，具有平稳、持续释药的特点，能降低不良反应，但制备工艺较复杂，成本昂贵，给患者带来了较大的经济压力。本研究采用挤出滚圆法制备 **1** 丸芯，再对其进行缓释包衣，通过 Eudragit 材料形成的缓释包衣膜来调节药物的释放速率。结果显示，所得的 **1** 缓释微丸中药物释放平稳，体外释药行为符合一级动力学过程，对维持平稳的血药浓度、减少不良反应具有正面意义，且制备工艺简单，为 **1** 缓释制剂的研制提供了新的思路。

致谢：成都大学实验教学研究与改革项目（cdsyjg 2022003）给予资助。

参考文献：

[1] BERWAERTS J, LIU Y, GOPAL S, *et al*. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, **72**(8): 830-839.

[2] MACDOWELL K S, MUNARRIZ-CUEZVA E, CASO J R, *et al*. Paliperidone reverts Toll-like receptor 3 signaling pathway activation and cognitive deficits in a maternal immune activation mouse model of schizophrenia [J]. *Neuropharmacology*, 2017, **11**(6): 196-207.

[3] 程继业, 刘华明, 惠 芳, 等. 高效液相色谱法测定帕潘立酮缓释片含量[J]. 中国南药, 2013, **11**(1): 52-55.

[4] 张 雪, 洪燕龙, 鲜洁晨, 等. 挤出滚圆法制备微丸中软材特征物理性质的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2014, **45**(4): 387-391.

[5] 金 晓, 徐秀卉, 徐春玲, 等. 膜控型缓释微丸设计思路的探讨[J]. 黑龙江医药, 2020, **33**(6): 1266-1267.

[6] ARAVAGIRI M, MARDER S R. Brain, plasma and tissue pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone after separate oral administration to rats [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2002, **159**(4): 424-431.