

文章编号: (2007)02-0039-05

复方盐酸西替利嗪缓释胶囊的制备

赵 昆, 王东凯, 孔俐文

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 制备盐酸西替利嗪缓释胶囊, 并对其体外释药情况进行研究。 **方法** 采用离心造粒技术制备盐酸伪麻黄碱含药微丸, 在流化床内采用丙烯酸树脂水分散体对盐酸伪麻黄碱微丸进行包衣, 并制备盐酸西替利嗪速释含药微丸, 但盐酸西替利嗪含药微丸不需要包衣。对包衣材料种类、配比及用量进行选择, 并对含药微丸体外释药机理进行研究。 **结果** 含药微丸在水中呈现良好的缓释效果, 体外释药过程基本符合一级动力学方程 $\ln(100 - Y) = -0.4245t + 1.4943 (r = 0.9978)$ 。

结论 采用离心造粒技术和丙烯酸树脂流化床包衣, 制备了盐酸西替利嗪缓释胶囊, 其体外释药实验证明具有一定的缓释作用。

关键词: 药剂学; 盐酸西替利嗪; 盐酸伪麻黄碱; 缓释胶囊; 丙烯酸树脂; 离心造粒法

中图分类号: R94 **文献标志码:** A

盐酸西替利嗪缓释胶囊是由比利时 UCB 公司研制开发, 是新一代抗过敏药物, 因为在国内还没有见到相关制备工艺的报道, 因此我们进行了盐酸西替利嗪缓释胶囊制剂工艺的研究。盐酸西替利嗪 (certirizine hydrochloride, CET) 是羟嗪的羧化代谢物, 与组胺 H_1 受体有高度选择性亲和力, 而与组胺 H_2 受体无亲和力, 与钙离子通道、5-羟色胺受体等亲和力低。盐酸西替利嗪是组胺 H_1 受体的选择性拮抗剂, 治疗过敏性鼻炎有很好的疗效。它极少被代谢, 起效快, 在治疗剂量下, 比以前的组胺 H_1 受体拮抗剂的镇静或抗胆碱作用小。盐酸伪麻黄碱 (pseudoephedrine hydrochloride, PSE) 是拟交感神经药物, 直接作用于 α -肾上腺素能受体。其作用机制可能是抑制腺嘌呤环化酶, 阻断 3', 5'-腺苷单磷酸酯的形成, 它可直接作用于呼吸道粘膜上的 α -肾上腺素能受体, 引起血管收缩, 使肿胀的鼻粘膜皱缩, 从而减少鼻腔充血, 增加鼻腔的开放和鼻窦的排泄。盐酸西替利嗪可用作其他药物如镇痛药、镇咳药、祛痰药、抗菌药和抗组胺药等的辅剂。盐酸伪麻黄碱作为 α -肾上腺素能受体激动剂, 广泛用于缓解鼻腔充血^[1]。

1 仪器与试药

BJZ-360M 离心包衣造粒机 (北京天民高科技开发公司), ZRS-8G 智能药物溶出仪 (天津大学无线电厂), UV-1100 紫外可见分光光度计 (北京瑞利分析仪器公司), JB-2 型恒温磁力搅拌器 (上海雷磁仪器厂), 标准检验筛 (浙江上虞县宏兴仪器厂)。

盐酸西替利嗪 (焦作市康力药业股份有限公司), 盐酸伪麻黄碱 (赤峰制药厂), 微晶纤维素 (湖州展望化学有限公司), 丙烯酸树脂 (Eudagit NE30D, 北京罗姆公司), 滑石粉 (桂林滑石制品有限公司), 十二烷基硫酸钠 (天津市博迪化工有限公司), 羟丙基甲基纤维素 (HPMC, 60RT5, 黏度 $5 \times 10^{-3} \text{Pa}\cdot\text{s}$,

收稿日期: 2006-06-04

作者简介: 赵昆(1977-), 女(汉族), 辽宁海城人, 硕士研究生; 王东凯(1962-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药剂学研究, Tel. 024-23986310, E-mail dongkai-wang@yahoo.com。

湖州展望化学药业有限公司), 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 缓释微丸制备工艺

2.1.1 空白丸芯的制备

将 400 g 微晶纤维素粉置离心包衣造粒机内, 按下列参数开动离心包衣造粒机。主机转速 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 鼓风流量 $400 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, 喷气流量 $15 \sim 20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, 喷气压力 $0.5 \sim 0.6 \text{ MPa}$, 喷浆泵转速 $25 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 供粉速度 $10 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 以质量分数为 1% HPMC 为粘合剂, 最初 2 min 喷浆泵转速为 $40 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 使粉末束在短时间内被润滑, 减少粉尘飞扬, 待其中物料呈絮状流动状态, 调节喷浆泵速为 $10 \sim 20 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 供粉速度 $5 \sim 10 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 此过程进行至起模长成为目标丸核, 停止供粉, 将喷浆泵转速减小至 $2 \sim 5 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 抛光 $3 \sim 5 \text{ min}$ 。开启出料口, 取出成品, 室温晾至近干, 再于 40°C 烘 2 h, 筛分 $450 \mu\text{m}$ 的目标空白丸核。

2.1.2 含药微丸的制备

盐酸西替利嗪含药微丸的制备: 称取空白丸芯 300 g 置离心包衣造粒机内, 盐酸西替利嗪过 $150 \mu\text{m}$ 筛混合均匀, 称取适量置加料斗内, 以质量分数为 1% HPMC 为粘合剂, 按下列参数开动离心包衣造粒机: 主机转速 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 鼓风流量 $400 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, 喷气流量 $15 \sim 20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, 喷气压力 $0.5 \sim 0.6 \text{ MPa}$, 喷浆泵转速 $10 \sim 15 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 供粉速度 $5 \sim 10 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 调节粉浆速度比使药粉均匀层积于母核上, 待丸长成后抛光 4 min。出锅后室温晾至近干, 40°C 烘 2 h, 筛分 $900 \mu\text{m}$ 的球形含药微丸。

盐酸伪麻黄碱含药微丸的制备: 称取空白丸芯 300 g 置离心包衣造粒机内, 盐酸伪麻黄碱过 $154 \mu\text{m}$ 筛混合均匀, 制备含药微丸参数同盐酸西替利嗪制备方法。

2.1.3 含药微丸的包衣

离心包衣造粒机借助上升的空气流结合离心力将盐酸伪麻黄碱微丸在包衣室内悬浮流化, 使之处于不停的旋转流动状态, 设定主机转速 $140 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 喷浆泵转速 $15 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 用压缩空气将包衣液物化喷入, 均匀地喷撒包裹在微丸表面, 同时通入热空气干燥, 直到包衣增重至所需厚度, 由于 PSE 在水中极易溶解所以取出包衣后颗粒于 40°C 以下真空干燥 24 h。然后密闭保存。

2.2 释放度测定

根据《中华人民共和国药典》2000 年版(二部)附录中“缓、控释制剂指导原则”, 取蒸馏水为释放介质^[2]。精密称取上述微丸适量(约含 PSE 120 mg, CET 5 mg), 照《中华人民共和国药典》2000 年版附录 XD 第一法测定, 用 HPLC 法于 245 nm 处测定峰面积。计算药物浓度及累积释放百分率。

2.3 不同包衣液浓度的选择

对常用的几种不溶性衣料进行了初步包衣试验, 这些不溶性聚合物有乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸纤维素丁酸酯和 Eudagit NE30D。根据包衣操作繁简程度、价格、添加剂使用是否及粗包后药物溶出情况等多因素分析, 认为选择 Eudagit NE30D 作为衣料较为适宜。Eudagit NE30D 固体含量质量分数在 30% 左右, 为了包衣均匀, 一般要稀释至质量分数为 8% ~ 20%。分别用质量分数为 10%、

15%、20% Eudagit NE30D 的包衣液包衣，其释放度曲线见图 1。由图 1 可见，不同质量分数包衣液包衣释放度无明显差异，但由于包衣量过大，为保证包衣均匀度且缩短包衣时间，采用中等质量分数包衣液。

包衣液配方：Eudagit NE30D 1 000 g、滑石粉（粒径小于 150 μm ）400 g、十二烷基硫酸钠 4 g、蒸馏水 750 mL，制备 500 g 微丸。

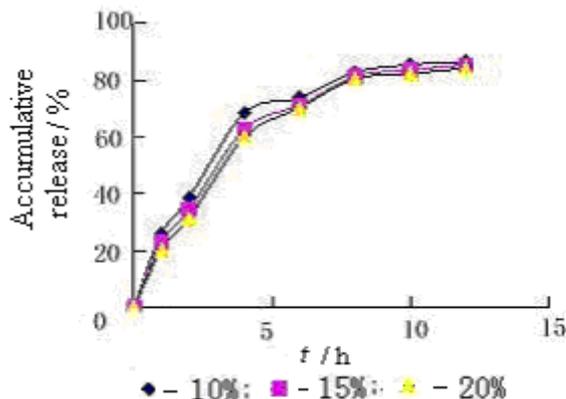


Fig.1 The effect of different concentrations of Eudagit NE30D on release profile of PSE

从上述试验结果及释放曲线图分析，当包衣液质量分数为 15% 时包衣效果较好。

2.4 包衣增量的选择

本制剂是通过微丸包衣而延缓药物释放的，释放机制为膜渗透型，因此包衣量或包衣厚度将直接影响药物的释放。我们根据试验经验，对含药微丸进行了不同厚度的包衣，通过测定其 12 h 的释放度，来确定适宜的包衣用量。由于盐酸西替利嗪文献报道在水中易溶，配制 Eudagit NE30D 包衣液，包衣增量质量分数(以聚合物计)为 13.4%、20.8%、25.7%、36.4% 对含药微丸进行包衣，包衣微丸进行体外释放试验，结果见图 2。体外释药情况表明：用 Eudagit NE30D 作包衣液包衣时，包衣增量质量分数小于 36.4% 时，释药在 2 h 内释放大于 60%；包衣增量质量分数大于 36.4% 时，释药在 2 h 小于 30%，而且在 12 h 释药小于 80%。包衣增量质量分数(以聚合物计)达 36.4% 时在水中缓释效果良好。

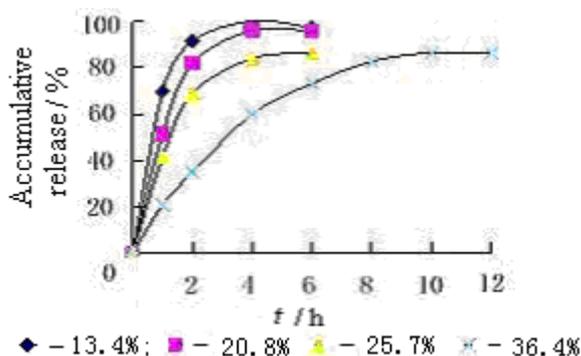


Fig.2 Release profiles of PSE from pellets coated with different level of Eudagit NE30D

2.5 不同 pH 值对药物释放的影响

将以 Eudagit NE30D 为包衣液、增量 36.4% 包衣的盐酸伪麻黄碱缓释微丸分别置于蒸馏水、

0.1 mol·L⁻¹的盐酸溶液和 pH 值分别为 4.0、6.8、7.4 的磷酸盐缓冲液 (PBS) 中测定释放度, 结果见图 3。结果表明, 选择 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液与 pH4.0、pH6.8、pH7.4 的磷酸盐缓冲液作为释放介质时, 盐酸伪麻黄碱的释放度测定结果无明显差别, 同时考虑到盐酸西替利嗪在水中易溶, 因此选择蒸馏水作为释放介质。

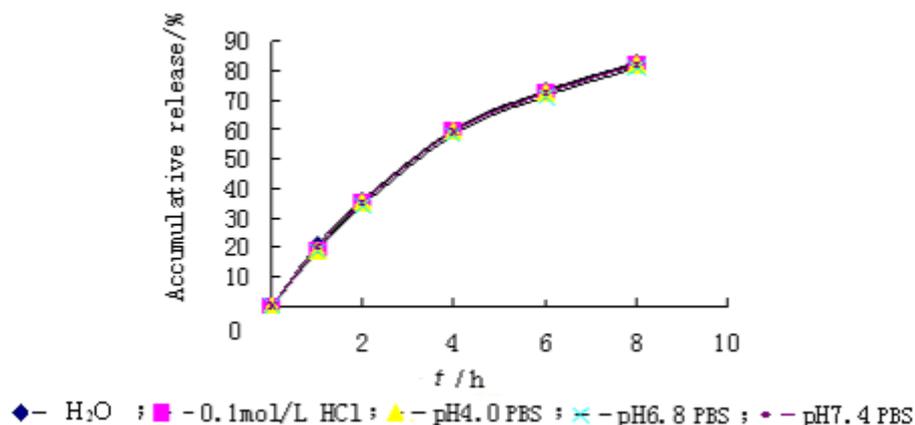


Fig.3 Release profiles of PES sustained-release pellets in different mediums

2.6 释药机制探讨

由于构成膜控微丸的丸芯, 包衣膜组成不同, 所用包衣溶剂的不同, 药物自丸内的释放可能为多种释药机制, 或几种释药机制的综合结果。但膜控微丸中药物从膜内的释放途径归纳起来主要有 3 种: 药物从膜内经分配进入并扩散通过连续的高分子相, 经再分配到膜外介质; 药物经膜上的微孔或裂缝进入膜外介质; 部分通过连续的高分子相, 部分经微孔或裂缝。药物扩散无论经上述哪条途径, 其定量关系均可采用 Fick's 扩散定律描述^[3-4]。将增量 36.4% 包衣的盐酸西替利嗪缓释置于蒸馏水中的释放度数据进行释药机制拟合, 结果见表 1、2。

Table1 Results of the drug release from of CET pellets

t/h	CET release/%	PSE release/%
0.5	85.12	30.35
1	-	42.83
2	-	63.10
4	-	81.31
6	-	92.44
8	-	97.38

Table2 Fitting kinetics models for 12h drug release form CET pellets

Model	Equation	Correlation coefficient
Zero-order: $Y = a_1 + k_1 t$	$Y = 36.764 + 8.672 t$	0.9461
First-order: $\ln(100 - Y) = a_2 + k_2 t$	$\ln(100 - Y) = -0.424 5 t + 1.494 3$	0.9978
Higuchi model: $Y = a_3 + k_3 t^{1/2}$	$Y = 32.257 8 t^{1/2} + 11.984$	0.9847

Y—Accumulated release percentage; t—Sampling time; a_1, a_2, a_3 —Constants; k_1, k_2, k_3 —Release rate constants

由表 2 中的数据可知, 本品中 PSE 的释放曲线用一级方程式拟合后, 相关性良好^[5]。

3 讨论

a. 试验采用的包衣材料丙烯酸树脂为固体质量分数 30 % 的水分散体, Eudragit NE30D 属于中等渗透性的非离子型聚合物, 分子结构中不含活性基团, 不受 pH 的影响, 且由于 NE30D 的最低成膜温度只有 5 , 具有良好的膜抗张强度和拉伸率。

b. 参照 Eudragit NE30D 产品说明书, 包衣液处方中选择 150 μm 滑石粉为抗粘剂。分别在包衣配方中加入相当于聚合物质量的 30 %、50 %、100 % 的滑石粉。由于滑石粉用量对盐酸伪麻黄碱缓释微丸的溶出影响极小, 当滑石粉用量为聚合物质量的 30 % 时, 包衣过程中抗粘作用不很显著; 当滑石粉用量增至 100 % 时, 包衣液在放置过程中易发生沉淀, 且易堵塞喷枪口, 输液管道中沉淀也较大。滑石粉用量为 50 % 时易于操作。因此, 选用滑石粉用量为聚合物质量的 50 %。

c. 考察了 40 烘箱热处理不同时间后微丸的释放度, 40 烘箱热处理时间越长, 微丸释药越慢。当热处理时间超过 24 h 后, 释药速率无显著性变化。

参考文献：

- [1] 郝建坤. 西替利嗪/伪麻黄碱[J]. 国外医学(药学分册), 2002, 29(4): 252.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[Z]. 北京: 化学工业出版社, 2000.388.
- [3] 卢元东, 王登明. 膜控释药的机理及影响因素[J]. 国外医药 - 合成药(生化药, 制剂分册), 1992, 13(5): 296-299.
- [4] LIU Yang, TANG Xing, HU Lian-dong. Preparation of sustained-release pellets of aciclovir[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University(沈阳药科大学学报). 2005, 22(4): 255-257.
- [5] SUN Ye, CHEN Zhong, SHI Yu-wen, et al. Preparation of Cetirizine and Pseudoephedrine Sustained-release tablets and their *in vitro* release behavior[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences(药学进展), 2004, 28(12):555-557.

Preparation of sustained-release capsules of cetirizine hydrochloride

ZHAO Kun, WANG Dong-kai, KONG Li-wen

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China.)

Abstract: Objective To prepare cetirizine hydrochloride sustained-release capsules and study the drug release mechanism *in vitro*. **Methods** Powder-laying method was used to prepare uncoated pellets in a centrifugal granulator. Eudragit dispersions were coated as a sustained-release layer by a centrifugal granulator. The release mechanism of the drug from the pellets was studied. **Results** The main factors affecting the release rate were the type and the amount of the coating material applied. The drug release from pellets was in accordance with the first-order equation. **Conclusion** The method and the formulation are successful in providing slow and steady release of cetirizine hydrochloride from sustained-release pellets.

Key words: pharmaceuticals; cetirizine hydrochloride; pseudoephedrine hydrochloride; sustained-release capsules; acrylic resins; centrifugal granulation

本篇责任编辑：吕向一