

中图分类号: R976; TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)05-0061-05
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.05.015



富马酸依美斯汀缓释胶囊制备工艺与体外释放度研究

张洪模, 吴小春[△], 何 勇, 岳志伟, 黄 进, 郭正义

(四川德峰药业有限公司, 四川 眉山 620000)

摘要:目的 制备富马酸依美斯汀缓释胶囊, 考察不同包衣增重对其体外释放度的影响。方法 采用流化床底喷包衣工艺, 以羟丙基纤维素(HPC)为致孔剂、柠檬酸三乙酯(TEC)为增塑剂、乙基纤维素(EC)为阻滞剂, 制备富马酸依美斯汀缓释胶囊; 采用高效液相色谱法测定其含量及体外释放度, 并与参比制剂的释放度进行比较。结果 与参比制剂相比, 富马酸依美斯汀缓释胶囊缓释层包衣增重为12.0%、13.5%、15.0%时, 体外释放曲线相似因子(f_2)分别为69.9、89.6、74.1。结论 所建立的制备工艺可行, 缓释层包衣增重为13.5%时体外释放度与参比制剂基本一致。

关键词:富马酸依美斯汀缓释胶囊; 流化床底喷包衣; 体外释放度

Preparation Process and *in Vitro* Release Rate of Emedastine Difumarate Sustained - Release Capsules

ZHANG Hongmo, WU Xiaochun, HE Yong, YUE Zhiwei, HUANG Jin, GUO Zhengyi

(Sichuan Defeng Pharmaceutical Co., Ltd., Meishan, Sichuan, China 620000)

Abstract: Objective To prepare Emedastine Difumarate Sustained - Release Capsules, and to investigate the effect of different coating weight gain on its *in vitro* release rate. **Methods** The fluidized - bed bottom spray coating process was used to prepare the Emedastine Difumarate Sustained - Release Capsules with hydroxypropyl cellulose (HPC) as the pore - forming agent, triethyl citrate (TEC) as the plasticizer, and ethyl cellulose (EC) as the blocker. The high - performance liquid chromatography (HPLC) method was used to determine the content and *in vitro* release rate of emedastine difumarate, and its release rate was compared with that of reference preparation. **Results** When the coating weight gain of Emedastine Difumarate Sustained - Release Capsules was 12.0%, 13.5% and 15.0%, the similarity factor (f_2) of its *in vitro* release curve relative to the reference preparation was 69.9, 89.6 and 74.1, respectively. **Conclusion** The established preparation process is feasible, and Emedastine Difumarate Sustained - Release Capsules with the coating weight gain of 13.5% has the similar *in vitro* release rate to the reference preparation.

Key words: Emedastine Difumarate Sustained - Release Capsules; fluidized - bed bottom spray coating; *in vitro* release rate

富马酸依美斯汀化学名为1-(2-乙氧基乙基)-2-(4-甲基-1-高哌嗪基)苯并咪唑双富马酸盐, 属第2代组胺H₁受体拮抗剂, 由日本Kanebo-Kowa公司联合开发, 于1993年8月在日本首先上市^[1]。与同类药物相比, 富马酸依美斯汀可选择性地作用于H₁受体, 具有选择性高、起效快、不良反应少等优点, 临床用于治疗过敏性鼻炎和慢性荨麻疹, 剂型为口服缓释胶囊(规格为1 mg和2 mg)^[2], 并收载于《日本药典(18版)》(JP18)^[3]。根据原国家食品药品监督管理局《关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》(国食药监注[2013]34号)要求, 对2007年修订的《药品注册管理办法》实施前批准的基本药物和临床常用仿制药, 分期、分批进行质量一致性评价^[4], 且公布了参比制剂^[5]。目前, 未见关于富马酸依美斯汀缓释胶囊的制备工艺报道, 仅有富马酸依美斯汀缓释片的制备工艺报道^[6]。微丸型缓释胶囊较常规缓释片外观精美、载药范围宽、释

放稳定、局部刺激性小、生物利用度高, 故应用广泛^[7-8]。为此, 本研究中对富马酸依美斯汀缓释胶囊的制备工艺进行初步研究。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

DPL-II型多功能包衣制粒机(重庆精工制药机械有限责任公司); LC-2030C型液相色谱仪(日本岛津公司); 708-DS型溶出度仪(美国安捷伦公司); XPE26型微量分析天平(美国梅特勒-托利多公司, 精度为百万分之一)。

1.2 试药

富马酸依美斯汀对照品(中国食品药品检定研究院, 批号为100888-200901, 含量为99.9%); 富马酸依美斯汀原料药(四川德峰药业有限公司, 批号为210101, 含量为100.0%); 蔗糖丸芯(美国卡乐康公司, 批号为ST515676, 粒径为0.71~0.85 mm); 羟丙基纤

第一作者: 张洪模, 男, 工程师, 研究方向为药物制剂开发, (电子信箱)2582303381@qq.com。

[△]通信作者: 吴小春, 男, 大学本科, 研究方向为药物制剂开发和药物分析, (电子信箱)wu9820168@126.com。

纤维素(HPC,型号为LF,批号为192427),乙基纤维素(EC,型号为N10,批号为45380),均购自美国亚什兰公司;硬脂酸镁(辽宁澳达制药有限公司,批号为20210203);柠檬酸三乙酯(TEC,蚌埠丰原涂山制药有限公司,批号为210701),3#明胶空心胶囊(苏州胶囊有限公司,批号为12870573);参比制剂(日本兴和株式会社,批号为REOR);95%乙醇为食用级,乙腈为色谱纯,水为自制纯化水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 缓释胶囊制备

载药微丸:搅拌状态下,将10 g富马酸依美斯汀原料药缓慢加入930 g纯化水中,搅拌至完全溶解,再缓慢加入40 g HPC-LF,持续搅拌4 h,静置过夜,完全溶胀,再加入硬脂酸镁20 g,搅拌1 h,即得上药层包衣液(喷液过程中持续搅拌)。取蔗糖丸芯(粒径为0.71~0.85 mm)800 g,置多功能包衣制粒机料斗中,设置风量 $70 \text{ m}^3/\text{h}$ 、雾化压力0.2 MPa、物料温度 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 、喷液速率 $3 \text{ g}/\text{min}$ 进行喷液,观察流化情况,随时调整参数,使喷液量和干燥量保持动态平衡,喷雾结束后干燥2 min,收料,过筛,取18~30目微丸,即得载药微丸。

缓释胶囊:搅拌状态下,将HPC-LF 20 g、EC-N10 100 g缓慢加入870 g 95%乙醇中,持续搅拌2 h至完全溶解,静置过夜,完全溶胀,再加入TEC 10 g,搅拌1 h,即得缓释层包衣液。取载药微丸,置多功能包衣制粒机料斗中,设置风量 $80 \text{ m}^3/\text{h}$ 、雾化压力0.2 MPa、物料温度 $35 \text{ }^\circ\text{C}$ 、喷液速率 $4 \text{ g}/\text{min}$ 进行喷液,观察流化情况,随时调整参数,使喷液量和干燥量保持动态平衡,喷雾结束后干燥1 min,收料,过筛,取18~30目微丸,加入过筛后微丸质量0.1%的硬脂酸镁,混匀,装入3#明胶空心胶囊,即得富马酸依美斯汀缓释胶囊。

2.2 体外释放度检测

色谱条件^[3]:色谱柱为Boston Phlex C_{18} 柱(150 mm × 4.6 mm, $5 \mu\text{m}$);流动相为[0.39%磷酸二氢钠-0.25%十二烷基硫酸钠溶液(用磷酸调pH至2.4)]-乙腈(50:50, V/V);流速为 $1 \text{ mL}/\text{min}$;检测波长为280 nm;柱温为 $40 \text{ }^\circ\text{C}$;进样量为 $100 \mu\text{L}$ 。

线性关系考察^[9]^[48]:取富马酸依美斯汀对照品2.012 mg,精密称定,加盐酸(pH 1.2)溶解并定容,作用对照品贮备液(质量浓度 $10.06 \mu\text{g}/\text{mL}$);精密量取对照品贮备液适量,置合适容量瓶中,配制质量浓度分别为0.100 6, 0.201 2, 0.503 0, 1.006 0, 2.515 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列对照品溶液,按拟订色谱条件进样测定,以富马酸依美斯汀质量浓度($X, \mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 128\,906.5X - 631.4$ ($r = 0.999\,92, n = 5$)。结果表明,富马酸依美斯汀质量浓度在 $0.100\,6 \sim 2.515\,0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内与峰面积

线性关系良好。

溶出度测定方法:取样品,照2020年版《中国药典(四部)》0931溶出度与释放度测定法(桨法),以盐酸(pH 1.2)900 mL为溶剂,转速为 $50 \text{ r}/\text{min}$,分别于0.5, 1.0, 1.5, 4.0, 6.0, 12.0 h时精密量取溶出液10 mL,并立即精密补加同温度等体积的溶出介质,弃去初滤液,取续滤液,作为供试品溶液。精密量取对照品溶液(质量浓度 $2.012\,0 \mu\text{g}/\text{mL}$)和供试品溶液各 $100 \mu\text{L}$,按拟订色谱条件测定累积释放度。JP18要求0.5 h释放度为10%~40%、1.5 h释放度为35%~65%、6.0 h释放度超过75%^[3]。

2.3 流化床底喷包衣主要工艺参数考察

风量:投料量是决定风量大小的重要因素。800 g蔗糖丸芯投料空白试验结果显示,载药丸、缓释丸风量分别为 $70 \text{ m}^3/\text{h}$ 和 $80 \text{ m}^3/\text{h}$ 时,微丸在料斗内的流化状态良好,有少部分微丸轻触顶部筛网,碎丸量可忽略不计。

雾化压力:雾化压力的大小直接影响雾化液滴的大小。在喷液速率不变的情况下,雾化压力过大会使包衣液形成极细小的液滴,未接触到丸芯便已干燥,形成喷雾干燥现象,所形成细粉随排风吹走,影响收率;雾化压力过小会使进入流化床的包衣液无法形成大小合适且均匀的液滴,微丸表面的液滴不能及时干燥而引起粘连,或造成包衣膜分布不均匀。按2.1项下缓释胶囊制备方法,保持两层的其他参数(风量、物料温度、喷液速率)不变,分别设置两层的雾化压力为0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30 MPa,平行制备5批缓释丸,考察两层的上药率和收率。上药率主要考察各层包衣过程中的含量损失,收率考察各层包衣过程中各种原因形成的细粉和粘连微丸的质量。上药率(%) = 本层微丸实测含量/本层微丸理论含量 × 100%,收率(%) = 本层微丸过筛后实际质量/本层微丸理论质量 × 100%。图1 A显示,两层的雾化压力在0.20 MPa时,上药率和收率均最高。

物料温度:流化床包衣温度的选择主要与包衣材料的最低成膜温度(MRT)有关,实际生产中,一般包衣温度控制为高于最低成膜温度 $10 \text{ }^\circ\text{C}$,同时包衣液溶剂及黏合剂的种类也影响物料温度的选择^[10]。物料温度过高,溶剂的挥发过快,易被喷雾干燥;物料温度过低,溶剂挥发不及时,易造成微丸粘连,影响含药微丸的含量均匀度,严重时会发生“塌床”现象,致使包衣终止,试验失败。按2.1项下缓释胶囊制备方法,保持两层的其他参数(风量、雾化压力、喷液速率)不变,分别设置载药丸的物料温度为30, 35, 40, 45, $50 \text{ }^\circ\text{C}$,缓释丸的物料温度为25, 30, 35, 40, $45 \text{ }^\circ\text{C}$,平行制备5批缓释丸,考察两层的上药率和收率。图1 B显示,载药丸的物料温度为 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 、缓释丸的物料温度为 $35 \text{ }^\circ\text{C}$ 时,上药率和收率均最佳。

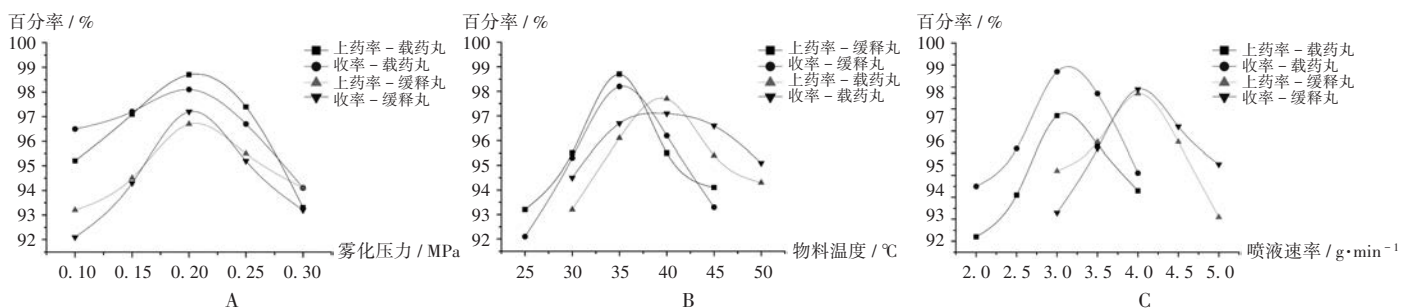


图1 流化床底喷包衣主要工艺参数考察

Fig. 1 Main process parameters of fluidized-bed bottom spray coating

喷液速率:相同雾化压力下,喷液速率过小,包衣的时间过长,导致生产效率太低;喷液速率过大,微丸粘附药液还没完全干燥就进入下一个循环,易造成粘连,影响收率。按2.1项下缓释胶囊制备方法,保持两层的其他参数(风量、雾化压力、物料温度)不变,分别设置载药丸的喷液速率为2.0,2.5,3.0,3.5,4.0 g/min,缓释丸的喷液速率为3.0,3.5,4.0,4.5,5.0 g/min,平行制备5批缓释丸,考察两层的上药率和收率。图1 C显示,载药丸的喷液速率为3.0 g/min、缓释丸的喷液速率为4.0 g/min时,上药率和收率均最佳。

2.4 缓释层处方筛选

阻滞剂 EC-N10 用量:保持缓释层 HPC-LF 和 TEC 的用量不变,阻滞剂 EC-N10 用量分别为 90, 100, 110 g, 平行制备 3 批缓释胶囊,测定累积释放度(图 2 A)。结果表明,随着阻滞剂用量的增加,各取样点的累积释放度呈下降趋势,当 EC-N10 用量为 100 g 时累积释放度适中,且符合 JP18 的要求。

致孔剂 HPC-LF 用量:保持缓释层 EC-N10 和 TEC 的用量不变,致孔剂 HPC-LF 用量分别为 16, 20, 24 g, 平行制备 3 批缓释胶囊,测定累积释放度(图 2 B)。结果表明,随着致孔剂用量的增加,各取样点的累积释放度呈上升趋势,当 HPC-LF 用量为 20 g 时,累积释放度适中,且符合 JP18 的要求。

增塑剂 TEC 用量:TEC 能显著改善树脂类包衣材料的玻璃化转变温度(T_g)和最低成膜温度,提高衣膜的

柔韧性和完整性,且能有效控制药物释放^[10]。保持缓释层 EC-N10 和 HPC-LF 的用量不变,增塑剂 TEC 用量分别为 8, 10, 12 g, 平行制备 3 批缓释胶囊,测定累积释放度(图 2 C)。结果表明,随着增塑剂用量的增加,各取样点的累积释放度呈上升趋势,与文献[11]的结论一致,当 TEC 用量为 10 g 时,累积释放度适中,且符合 JP18 的要求。

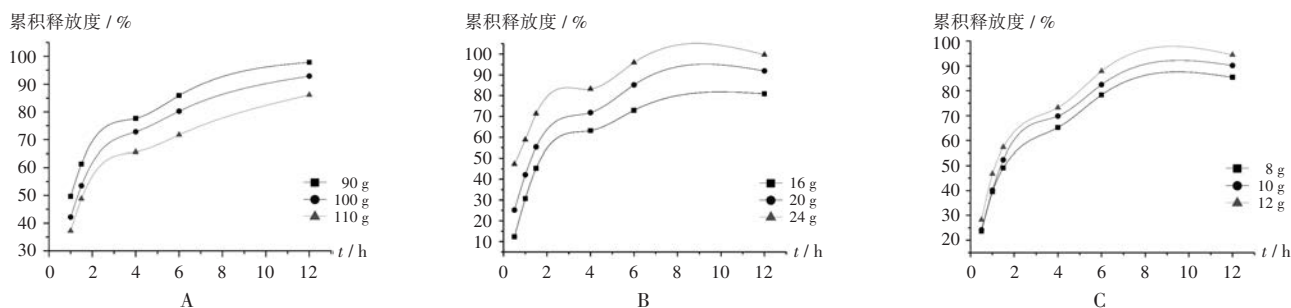
2.5 缓释层不同包衣增重

体外释放度是口服缓释制剂处方工艺筛选的重要指标,要求仿制药的溶出度与参比制剂一致,在整体溶出曲线相似及各采样时间点溶出度相似时,可认为两者溶出行为相似。一般采用非依赖模型的相似因子(f_2)为衡量 2 条溶出曲线相似度的参数,最适合于 3~4 个或更多取样点的溶出曲线比较,计算公式^[12]如下。

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

f_2 值越接近 100, 则认为 2 条曲线相似。一般情况下, f_2 值高于 50, 可认为 2 条曲线具有相似性,即仿制药与参比制剂具有等效性。

分别制备缓释层包衣增重 12.0%, 13.5%, 15.0% 的缓释胶囊,依法测定体外累积释放度,并与参比制剂的体外累积释放度进行比较。结果表明,随着缓释层包衣增重的增加,药物体外累积释放度逐渐降低,缓释层包衣增重为 12.0%~15.0% 时,自制缓释胶囊与参比制剂比较,体外释放曲线 f_2 为 69.9~89.6, 其中缓释层包



A. EC-N10 用量 B. HPC-LF 用量 C. TEC 用量

图2 缓释层处方筛选

A. Dosage of EC-N10 B. Dosage of HPC-LF C. Dosage of TEC

Fig. 2 Screening of prescription of sustained-release coating

表1 不同缓释层包衣增重对外累积释放度的影响($n=6$)

Tab. 1 Effect of sustained-release coating with different weight gain on the *in vitro* cumulative release rate ($n=6$)

缓释层不同包衣增重 / 参比制剂	0.5 h	1.0 h	1.5 h	4.0 h	6.0 h	12.0 h	f_2
12.0%	29.2 ± 1.8	44.2 ± 1.1	54.2 ± 1.8	79.5 ± 1.5	82.5 ± 2.4	95.4 ± 3.0	69.9
13.5%	27.6 ± 1.5	40.9 ± 0.9	51.3 ± 1.3	75.0 ± 1.6	78.1 ± 2.8	89.1 ± 2.8	89.6
15.0%	26.3 ± 1.7	38.4 ± 1.4	47.4 ± 2.1	71.9 ± 2.5	76.6 ± 2.0	85.3 ± 2.6	74.1
参比制剂	26.8 ± 1.5	39.5 ± 1.7	50.4 ± 1.9	75.5 ± 2.4	80.3 ± 1.5	90.2 ± 3.3	

表2 加速试验考察结果($n=6$)

Tab. 2 Results of the accelerated test ($n=6$)

缓释层不同包衣增重	取样时间	0个月		1个月		2个月		3个月		6个月	
		$(\bar{X} \pm s, \%)$	$(\bar{X} \pm s, \%)$	P 值	$(\bar{X} \pm s, \%)$	P 值	$(\bar{X} \pm s, \%)$	P 值	$(\bar{X} \pm s, \%)$	P 值	
12.0%	0.5 h	29.2 ± 1.8	28.6 ± 2.1	0.607	29.0 ± 1.5	0.839	28.8 ± 2.2	0.738	29.7 ± 1.4	0.302	
	1.5 h	54.2 ± 1.8	55.0 ± 2.5	0.539	55.1 ± 2.8	0.523	54.7 ± 2.6	0.707	55.4 ± 2.4	0.351	
	6.0 h	82.5 ± 2.4	83.2 ± 2.9	0.659	83.5 ± 3.2	0.554	82.7 ± 3.3	0.907	84.1 ± 3.0	0.332	
13.5%	0.5 h	27.6 ± 1.5	25.9 ± 2.3	0.160	26.8 ± 2.0	0.451	27.9 ± 2.1	0.782	28.7 ± 2.5	0.337	
	1.5 h	51.3 ± 1.3	50.6 ± 1.7	0.442	51.9 ± 2.2	0.578	52.1 ± 2.8	0.540	52.5 ± 2.5	0.321	
	6.0 h	78.1 ± 2.8	78.8 ± 3.1	0.690	79.7 ± 2.7	0.337	79.3 ± 3.3	0.512	79.7 ± 3.4	0.395	
15.0%	0.5 h	26.3 ± 1.7	27.2 ± 1.8	0.394	26.9 ± 2.2	0.609	27.7 ± 2.5	0.283	27.5 ± 2.4	0.341	
	1.5 h	47.4 ± 2.1	48.1 ± 2.7	0.627	47.9 ± 3.0	0.745	48.5 ± 2.6	0.439	48.8 ± 2.3	0.297	
	6.0 h	76.6 ± 2.0	77.0 ± 2.8	0.782	77.2 ± 3.2	0.705	77.7 ± 3.5	0.519	76.9 ± 3.8	0.911	

衣增重为13.5%时体外累积释放度与参比制剂基本一致, f_2 为89.6,符合JP18的要求。详见表1。

2.6 加速试验考察

取2.5项下所得3批富马酸依美斯汀缓释胶囊,按2020年版《中国药典(四部)》9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则^{[9]457},在 $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(75 \pm 5)\%$ 条件下加速6个月。结果表明,3批自制富马酸依美斯汀缓释胶囊经加速试验6个月,累积释放度波动较小,分别与0个月的数据进行 t 检验, P 值为0.160~0.911,无显著变化,表明该处方及工艺可行。详见表2。

3 讨论

3.1 HPC 和 EC 型号选择

预试验中,不同型号和浓度的HPC和EC可得不同黏度的包衣液,不仅影响生产效率,还会影响上药率和收率,参比制剂药品说明书中未明确型号。通过预试验对HPC和EC的型号、浓度进行了筛选,最终确定HPC的型号为LF,质量浓度载药层为4%,缓释层为2%;EC的型号为N10,质量浓度为10%。

3.2 抗黏剂选择

据报道,载药层和缓释层的包衣液中均加入一定量滑石粉、硬脂酸镁等作为富马酸依美斯汀缓释胶囊的抗黏剂。与羟丙甲纤维素(HPMC)相比,致孔剂HPC-LF疏水性更强,载药层喷液过程中静电聚集较严重,严重影响含量的均匀性。预试验中加入的硬脂酸镁与HPC-LF比例为1:2,可有效消除静电聚集,但硬脂酸镁不溶于

水,载药层包衣液为混悬液,故喷液过程中需持续搅拌以防止分层。缓释层喷液过程无明显静电聚集,故未加入抗黏剂;但收得缓释丸在充填过程中可能有静电聚集影响充填装量,故在充填前混入缓释丸质量0.1%的硬脂酸镁以消除静电,并能达到良好的充填装量,确保释放度不受充填过程中的静电影响。

3.3 方法评价

本研究中所制备的富马酸依美斯汀缓释胶囊与参比制剂的体外释放曲线相似,可为富马酸依美斯汀缓释胶囊的质量一致性评价提供参考,但还需进一步进行商业批工艺验证及体内生物等效性研究。

参考文献

- [1] 余晓东,陈 法. 抗组胺药依美斯汀的应用前景[J]. 中国药物与临床,2007,7(3):202-203.
- [2] ANDOH T, KURAISHI Y. Involvement of Blockade of Leukotriene B4 Action in Anti-pruritic Effects of Emedastine in Mice[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 406(1): 149-152.
- [3] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan. The Japanese Pharmacopoeia [M]. 18th edition (English version). Tokyo: the Ministry of Health, Labor and Welfare, 2021: 922-923.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知[EB/OL]. (2013-02-16) [2022-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhefg/20130216144301515.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 关于发布仿制药参比制剂目录(第二