

沙丁胺醇控释胶囊的制备及体外释放度的研究

中国人民解放军第二七二医院 (天津 300620) 郭建平

沙丁胺醇是常用治疗哮喘药物之一,作用强,奏效快。但有恶心、头痛、手指震颤、心悸、不安、心率加快、血压下降等不良反应,长期应用使患者 β_2 受体数目减少,导致哮喘不能自然缓解,为减少给药次数,减少用药量,降低不良反应。本文用乙基纤维素为载体,二氯甲烷为溶媒,正己烷为非溶媒。用相分离凝聚法,将沙丁胺醇制成微囊,并进行了体外释放的研究。

材料和仪器

沙丁胺醇(江苏盐城制药厂),二氯甲烷(分析纯),乙基纤维素(分析纯),正己烷(分析纯),UV-2000紫外分光光度计(日本),751-G型紫外分光光度计(上海),分析天平(上海分析仪器厂),2RS-4型药物智能溶出仪(天津大学无线电厂),小杯(100~250ml),小型搅拌器(天津大学无线电厂),石英比色皿(0.3cm×1cm×3.5cm)(浙江省湖州电光器材厂)。

5号空心胶囊(日本)

沙丁胺醇微囊的研制

1 微囊的制备

将盛有二氯甲烷的三颈瓶中,加入乙基纤维素,水浴加热50℃,使乙基纤维素溶解后,加沙丁胺醇药粉混匀,磁力搅拌,取正己烷缓缓加入,磁力搅拌,过滤,挥尽溶剂,得微囊,显微图显示呈圆球形。

2 沙丁胺醇微囊的含量测定

2.1 标准曲线的制备 精密称取沙丁胺醇对照品(40mg),置50ml容量瓶中,加盐酸(0.1mol/L)至刻度,摇匀,作为贮备液,精密吸取上述贮备液1.25、2.50、5.00、

6.25、7.50、8.75ml置50ml容量瓶中,加盐酸(0.1mol/L)至刻度,摇匀,以盐酸(0.1mol/L)为空白,于276nm波长处测定吸收度。直线方程: $A=0.0155+7.0034c$ ($r=0.9993$ $n=4$)。

2.2 回收率试验按处方配制成数份沙丁胺醇(80 μ g/ml)的盐酸(0.1mol/L)溶液,以盐酸(0.1mol/L)为空白,以对照品为对照,在波长276nm处测定吸收度分别为 A_1 和 A_2 。结果见表1。

表1 沙丁胺醇回收率试验结果

编号	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	\bar{X}	\bar{S}	RSD (%)
1	0.0384	0.0385	100.23			
2	0.0403	0.0407	100.99			
3	0.0401	0.0407	101.50	100.75	0.65	0.64
4	0.0395	0.0394	99.75			
5	0.0402	0.0407	101.24			

2.3 含量测定 精密称定微囊,相当于沙丁胺醇0.1g置50ml容量瓶中,加盐酸(0.1mol/L)至刻度,摇匀。过滤,弃去初滤液,精取续滤液2ml,置50ml容量瓶中,加0.1mol/L的盐酸至刻度,摇匀。以盐酸(0.1mol/L)为空白,对照品为对照,在波长276nm处测定吸收度。计算沙丁胺醇的百分含量。

3 体外溶出度的测定

仪器装置:按照《中国药典》1990年版“溶出度测定法”项下方法二(旋浆法)进行。

3.1 每个容器内注入经气处理的盐酸

(0.1mol/L)900ml,为释放介质,保持370±0.5℃,转速50r/min,分别投入相当沙丁胺醇72mg的微囊及相当于沙丁胺醇72mg的普通颗粒,立即计时,于0.17、0.67、1.5、2.0、4.0、6.0、9.0小时取样5ml,过滤,同时补加释放介质5ml,于276nm波长处测定吸收度,同时测出沙丁胺醇对照品的吸收度,计算沙丁胺醇的相对释放百分率。结果见表2。

表2 沙丁胺醇微囊与普通颗粒体外累积释药的比较(n=6)

时间(h)	释放(%) 微囊	(SD±SD) 普通颗粒
0	0	0
0.02	0	25.03±1.33
0.03	0	39.18±5.23
0.05	0	53.04±3.45
0.08	0	80.84±6.85
0.11	0	97.53±5.39
0.13	0	101.64±2.33
0.17	10.39±0	101.02±4.60
0.33		101.62±3.52
0.67	32.75±2.93	
1.50	50.79±5.03	
2.	59.61±3.03	
4	81.71±3.01	
6	83.16±8.03	
9	93.40±5.03	

将表2数据进行线性回归,得释放百分率D与溶出时间t的关系: $D_{\text{微囊}} = 30.76 + 8.77t (r = 0.9001)$ 从上表可见普通颗粒在几分钟内就可释药完全,而微囊在10小时左右,20%~30%的药物在20min内放释,可见两者有明显差别。

4 沙丁胺醇控释胶囊的研制

4.1 沙丁胺醇控释胶囊的制备

将沙丁胺醇微囊装入5号空心胶囊中,使每粒胶囊含沙丁胺醇4mg。

将沙丁胺醇微囊装入5号空心胶囊中,

使每粒胶囊含沙丁胺醇4mg。

4.2 沙丁胺醇控释胶囊的含量测定

取装置差异项下的内容物,混合均匀,精密称取适量(约相当于沙丁胺醇8mg),置100ml容量瓶中,以0.1mol/L盐酸稀释至刻度,摇匀,于波长276nm处测定吸收度,同时对对照品做对照。

计算公式:

$$\text{微囊沙丁胺醇的含量 (\%)} = \frac{C_{\text{对}}}{A_{\text{对}}} \times$$

$\frac{A_{\text{样}}}{W_{\text{样}}}$, 控释胶囊中沙丁胺醇的含量:

$$C_{\text{样}} = \frac{C_{\text{对}}}{A_{\text{对}}} \times A_{\text{样}}$$

$$\text{沙丁胺醇 \%} = \frac{C_{\text{样}}}{W_{\text{样}}} \times 100\%$$

沙丁胺醇为标示量%

$$= \frac{\text{沙丁胺醇 \%} \times \text{平均胶囊内容物重量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

4.3 沙丁胺醇控释胶囊的体外溶出试验

仪器装置:按照《中国药典》1990年版“溶出度测定方法”项下方法二(浆法)进行。

测定方法:在每个溶出杯中(规格100~250ml)注入脱气处理的0.1M盐酸100ml为释放介质。保持在37±0.5℃,转速50r/min,分别投入沙丁胺醇胶囊1粒,立即计时,于0.5、1、3、6、10、12小时,取样1ml,过滤,同时补加释放介质1ml,以0.1mol/L盐酸为空白,于276nm波长处测定吸收度,同时对对照品为对照,计算沙丁胺醇的相对百分率及释药速率。结果见表3:

相对释放%

$$= \frac{\frac{C_{\text{对}}}{A_{\text{对}}} \times A_{\text{样}} \times \text{释放介质ml数}}{100}}{\text{投入药量}} \times 100\%$$

表3 沙丁胺醇控释胶囊释药百分率
(n=6)

时间	释放%($\bar{x} \pm SD$)
0.5	48.25 \pm 5.64
1	50.54 \pm 5.33
3	71.04 \pm 9.54
6	88.55 \pm 2.91
10	97.95 \pm 1.61
12	102.77 \pm 1.42

将表3数据进行线性回归得释药百分率D与溶出时间t的关系为： $D = 50.67 + 4.77t$ ($r = 0.9613$) 平均每小时释药速率为0.81mg/h。

讨论

1. 沙丁胺醇可以利用乙基纤维素根据相分离凝聚配制成微囊,药物在10小时左右释放完全。可以确定,每12小时给药一次,每次4mg-8mg的给药方案是可行的。

2. 用小杯法做为小剂量药物及控释制剂的溶出度测定是可行的。

3. 利用石英比色皿(0.3cm \times 1cm \times 3.5cm),使取样量大大减少,尤其对于小剂量药物溶出度检测等更为适用。

4. 药物释放完全后,保留完整的乙基纤维素微囊骨架。

5. 已初步进行了临床观察,结果较为满意,要取得更好的临床资料,有待于进一步的临床观察及动物体内、人体内的血药浓度测定。

新脑灵冲剂的制备及应用

长征医院药局 (上海 200003) 吕继湘

颅脑损伤患者经医生多方抢救治疗后,虽然临床检查神经系统正常。但在相当长时间内,病人仍可能有头痛、头晕、失眠、多梦、记忆力减退、情绪不稳、心悸、多汗、恶心、呕吐等植物神经功能失调和脑皮质神经功能减弱等方面的自觉症状。并常因疲劳、噪音、震动以及气候变化等因素而加重。一般用西药对症处理有可能有疗效,但有些病人往往上述症状不能得到改善和治愈,而且迁延的时间较长。我院脑外科,近年来采用本院中药“新脑灵”汤剂(后改制成冲剂)治疗一些病人,取得了较为满意的疗效。

现将“新脑灵”冲剂处方,制备及临床观察结果介绍如下。

一、处方

丹参	12g	钩藤	10g
夜交藤	10g	菊花	10g

五味子	15g	白芷	10g
生地	10g	煅龙骨	10g
当归	12g	浮小麦	30g
珍珠母	30g	厚朴	10g 等19味

中药。

二、制备

1. 取当归等几味含有挥发性成份药提取其挥发成份备用①

2. 用渗漉法提取其中醇溶性成份,浓缩后,备用②

3. 取丹参等余下各味药按煎煮法提取,并以乙醇处理浓缩,备用③

4. 将②与③合并,浓缩成稠状后,加入淀粉糊精,糖粉混匀,按照冲剂法制得半成品。

5. 在冲剂分装前喷入①,分装成每包20g即得新脑灵冲剂。