

盐酸非索非那定盐酸伪麻黄碱缓释片处方工艺研究

胡功允, 彭俊清, 余慧(浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

摘要: 目的 对盐酸非索非那定盐酸伪麻黄碱缓释片的处方及工艺进行研究。方法 采用单因素和正交设计法分别考察盐酸非索非那定层和盐酸伪麻黄碱层处方。结果 确定盐酸非索非那定层中崩解剂的量, 盐酸伪麻黄碱层中羟丙甲纤维素, 卡波姆的量为影响片剂质量的关键因素, 筛选出最佳处方。结论 采用本工艺进行放大生产的产品质量符合要求。

关键词: 盐酸非索非那定; 盐酸伪麻黄碱; HPMC 骨架; 双层片; 缓释

中图分类号: R943.41

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)09-0846-04

Study on Formulation and Process of Fexofenadine HCl and Pseudoephedrine HCl Extended-Release Tablets

HU Gongyun, PENG Junqing, YU Hui(Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., Ltd., Linhai 317024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop the formulation and process of fexofenadine HCl and pseudoephedrine HCl extended-release tablets. **METHODS** Using single factor and orthogonal experiment design to study formulation of fexofenadine HCl layer and pseudoephedrine HCl layer, respectively. **RESULTS** The amount of disintegrant in the fexofenadine HCl layer, and the amounts of HPMC and Carbomer in the pseudoephedrine HCl layer are the key factors which have influences on the quality of tablets. The optimized formulation and process have been determined. **CONCLUSION** The quality of scale-up product which manufactured as per to the process meets the specification.

KEY WORDS: fexofenadine HCl; pseudoephedrine HCl; HPMC matrix; bi-layer tablets; extended-release

盐酸非索非那定盐酸伪麻黄碱缓释片(以下简称非索伪麻缓释片)由法国赛诺菲-安万特制药集团开发, 1997 年获得美国 FDA 批准上市, 商品名为: Allegra-D® 12 Hour, 规格为盐酸非索非那定 60 mg, 盐酸伪麻黄碱 120 mg, 是一种双层片, 其中盐酸非索非那定层为速释层, 盐酸伪麻黄碱层为缓释层。非索伪麻缓释片在临床上主要用于减轻成人和 12 岁及以上儿童的季节性过敏性鼻炎症状, 如喷嚏、鼻液溢、鼻痒/上颌痒/喉痒、眼部发痒/多泪/红眼、鼻充血。

骨架型缓释技术是缓释技术中的一种常见手段, 传统的骨架片按制剂骨架材料的不同可分为不溶性骨架缓控释片、亲水凝胶骨架缓控释片、蜡质骨架缓控释片以及混合材料骨架缓控释片 4 种。其中, 亲水凝胶骨架缓控释片可作为可溶性药物和难溶性药物的载体, 是目前口服缓、控释制剂的主要类型之一, 约占上市骨架片品种的 60%~70%。HPMC 是制备亲水凝胶骨架缓释片的常用材料^[1-2]。本课题采用 HPMC 为骨架材料制备非索伪麻缓释片。对生产设备进行改进后进行放

大生产, 试验结果表明该工艺适合工业化生产。

1 材料和仪器

1.1 材料

盐酸非索非那定原料药(浙江华海药业股份有限公司); 盐酸伪麻黄碱原料药(内蒙古赤峰艾克药业股份有限公司); 羟丙甲纤维素(HPMC K4M, 美国陶氏化学公司); 卡波姆(路博润); 单水乳糖(新西兰乳糖有限公司); 红氧化铁(上海一品颜料有限公司); 微晶纤维素(JRS); 交联聚维酮(PVPP, ISP); 硬脂酸镁(安徽山河辅料有限公司); 乙醇(安徽安特生物化学有限公司); 非索伪麻缓释片(法国赛诺菲-安万特制药集团, 批号: 1087034)。

1.2 仪器

SHL-3 型高速搅拌湿法造粒机(上海美阳机械发展有限公司); VG-50 型高速搅拌湿法造粒机(德国 Glatt 公司); WBF-III 型多功能制粒包衣机(重庆英格造粒包衣技术有限公司); WSG PRO15 流化床制粒机(德国 Glatt 公司); PG-45 高速旋转压片机(北京国药龙立科技有限公司); GS-100 整粒机(德国 Glatt 公司); HTD-100 柱式料斗混合机(浙江

作者简介: 胡功允, 男, 高级工程师

Tel: (0576)85016030

E-mail: hu@huahaipharma.com

迦南制药设备有限公司); 2695/2489 高效液相色谱仪(美国 WATERS 公司); 溶出仪 VK7025(美国 Varian 公司); 激光粒度仪(英国 Malvern 公司)。

2 实验方法

2.1 非索伪麻缓释片的处方设计和制备

2.1.1 盐酸非索非那定层的处方设计 采用单因素考察法设计 3 个处方, 制备盐酸非索非那定颗粒, 压制单层片, 测定其溶出曲线, 与原研药中盐酸非索非那定的溶出曲线进行比较, 处方设计见表 1。

表 1 盐酸非索非那定层处方

Tab 1 Formulation of fexofenadine hydrochloride layer

物料名称	处方 1	处方 2	处方 3
盐酸非索非那定/mg	60	60	60
单水乳糖/mg	315.5	323.5	331.5
红氧化铁/mg	0.5	0.5	0.5
PVPP/mg	20	12	4
纯化水	适量	适量	适量
硬脂酸镁/mg	4	4	4

盐酸非索非那定层的制备工艺: 将处方量的盐酸非索非那定、红氧化铁、PVPP、单水乳糖倒入高速搅拌湿法造粒机中, 加入纯化水造粒, 用流化床干燥, 用孔径为 1.2 mm 的筛网进行整粒, 外加硬脂酸镁混合, 压片。

2.1.2 盐酸伪麻黄碱层处方筛选和双层片的制备 以 HPMC 单片用量, 卡波姆单片用量, 造粒溶液种类和盐酸伪麻黄碱粒径为考察因素, 其中盐酸伪麻黄碱粒径系采用 Malvern scirocco 2000 激光粒度仪检测所得。按照 $L_9(3^4)$ 正交设计法设计出盐酸伪麻黄碱层处方^[3], 进行试验, 压制成双层片, 考察不同处方制备片与原研药中盐酸伪麻黄碱释放曲线的匹配程度和片剂的脆碎度, 对这两项指标进行综合评价, 确定最终处方。考察因素及水平见表 2。

表 2 考察因素及水平

Tab 2 Inspection factors and levels

水平	HPMC 单片 用量/mg	卡波姆单片 用量/mg	溶液种类	盐酸伪麻黄碱粒径 [D(v, 0.9), μm]
1	360	5	水	320.1
2	280	10	50%乙醇	150.5
3	200	15	95%乙醇	103.4

盐酸伪麻黄碱层的制备工艺: 处方中硬脂酸镁和盐酸伪麻黄碱单片用量分别保持 5 mg, 120 mg 不变, 单层总重为 500 mg, 调整处方中 HPMC 和卡波姆的单片用量, 处方中不足之处用微晶纤维素填充。将物料倒入高速搅拌湿法造粒机中, 加入造粒溶液造粒, 用流化床干燥, 用孔径为 1.2 mm 的筛网进行整粒。外加卡波姆和硬脂酸镁混合。

非索伪麻缓释片压片工艺: 采用 PG45 压片机进行压片, 制备片剂重量为 900 mg, 硬度保持在 19~22 kg。

2.2 溶出曲线的测定和比较

溶出方法参考 USP32 版, 用浆法进行溶出曲线的测定, 具体实验条件如下: 溶出介质是 0.001N 盐酸(脱气处理), 体积是 900 mL, 温度是 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速是 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。分别在 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 180, 300 和 720 min 取样, 样液经过 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 移取一定体积, 用溶出介质进行稀释, 采用 HPLC 测定两个药物的浓度, 计算出药物的释放百分比。其中对于盐酸非索非那定, 检测时间点为 5, 10, 15, 20, 30 和 45 min, 其溶出限度为: 30 min, 溶出不小于 80%。对于盐酸伪麻黄碱, 检测时间点为 30, 60, 180, 300 和 720 min, 其释放限度为: 60 min, 释放度在 22%~42%之间; 180 min, 释放度在 40%~60%之间; 300 min, 释放度在 50%~70%之间; 720 min, 释放度不小于 75%。

采用美国 FDA 推荐的相似因子比较各个试验样品和参试样品溶出曲线的匹配程度。相似因子 f_2 计算公式为: $f_2 = 50 \times \log \{ [1 + 1/n \times \Sigma(R_t - T_t)^2]^{-1/2} \times 100 \}$ 。其中 R_t 是参试样品 t 时的释放度, T_t 是试验样品 t 时的释放度, n 是取样时间点。 f_2 大于 50, 可认为是溶出匹配, f_2 越大, 匹配程度越好^[4]。

2.3 片剂脆碎度的测定和评价

参考 2005 年版中国药典中片剂脆碎度检查法, 取 10 片, 置于圆筒内, 转动 100 圈, 取样观察片剂是否有断裂, 龟裂, 粉碎和分层, 用分析天平测定片重, 计算出减重比。脆碎度评价: 根据减重, 片剂破碎, 龟裂, 粉碎和分层来综合评价, 给定满分为 5 分, 片剂破碎, 龟裂, 粉碎和分层现象越严重, 分值越低。脆碎度评价标准见表 3。

表 3 脆碎度评价表

Tab 3 Evaluation table of friability

分值	5	4	3	2	1
评价指标	片面完好, 无破碎、龟裂、粉碎、分层, 片剂减重小于 1%	片面对有轻微磨损, 无龟裂、粉碎和分层, 片剂减重小于 1%	片面对中度磨损, 无龟裂, 有 1~2 片分层和粉碎, 片剂减重 1%~2%	片面对中度磨损, 无龟裂, 有 2~4 片分层和粉碎, 片剂减重大于 2%	片面对磨损严重, 有超过 4 片分层, 粉碎严重, 片剂减重大于 2%

2.4 造粒设备的优化

在高速搅拌造粒锅中安装喷嘴, 对比造粒溶液喷入和直接灌入对造粒过程中物料结团现象的影响。

3 结果

3.1 盐酸非索非那定层处方溶出结果和处方的确定

表 4 盐酸非索非那定溶出度(%)测定结果($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Results for dissolution of Fexofenadine Hydrochloride ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

时间/min	5	10	15	20	30	45	匹配程度
原研药	93±2.32	96±2.32	99±0.82	101±0.55	102±1.05	102±0.75	
处方 1	90±0.52	95±1.75	99±1.05	99±1.26	99±1.21	99±1.21	匹配
处方 2	89±1.97	95±2.07	98±0.52	99±0.52	100±1.17	100±1.03	匹配
处方 3	50±3.67	65±3.83	70±2.07	85±2.43	89±1.10	91±3.88	不匹配

从溶出结果看: 原研药中盐酸非索非那定在 15 min 时间点的溶出度大于 85%, 试验处方 1、2 在 15 min 时间点溶出度大于 85%, 此时无需用 f_2 进行评价, 可视为匹配。试验处方 3 在 15 min 时间点小于 85%, 视为不匹配。另外从生产成本考虑, 确定处方 2 为盐酸非索非那定层处方。

3.2 盐酸伪麻黄碱层处方试验结果

在确定盐酸非索非那定层处方后, 再根据 $L_9(3^4)$ 正交设计盐酸伪麻黄碱层的处方, 按“2.1.2”项下所述制备工艺, 制备出双层片, 测定释放度和脆碎度。各个处方制备样品的释放度见表 5。9 组实验设计和结果评价见表 6。

表 5 盐酸伪麻黄碱释放度(%)测定结果($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Results for dissolution of Pseudoephedrine Hydrochloride($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

时间/h	0.5	1	3	5	12
原研药	27±3.34	33±2.03	50±4.21	66±2.56	91±1.25
处方 1	25±4.45	33±3.72	52±3.65	66±1.25	95±1.02
处方 2	24±5.12	31±4.44	56±3.08	65±1.35	95±1.32
处方 3	23±4.56	30±3.25	55±3.56	69±4.32	99±2.12
处方 4	36±3.54	50±2.45	76±3.44	89±1.24	95±1.21
处方 5	34±3.78	56±3.33	75±3.45	92±3.11	98±1.24
处方 6	31±3.05	56±3.57	79±3.44	92±3.01	96±1.32
处方 7	46±2.31	61±2.54	86±3.12	99±3.34	100±1.89
处方 8	51±2.02	59±3.45	84±3.78	96±3.12	102±1.09
处方 9	47±4.32	59±3.47	81±2.01	90±2.11	100±2.04

根据表 1 处方制备盐酸非索非那定层颗粒, 压制成片, 测定溶出度, 绘制溶出曲线。与非索伪麻缓释片(法国赛诺菲-安万特制药集团, 批号: 1087034, 以下简称为原研药)中盐酸非索非那定的溶出曲线进行对比, 结果见表 4。

其中均值 K , 极差 S 表示对 f_2 的评价统计, 均值 K' , 极差 S' 表示对脆碎度的评价统计。从均值和极差上看, HPMC 的量对药物溶出曲线的影响最大, 卡波姆量, 造粒溶液种类和盐酸伪麻黄碱的粒径对药物释放影响较小, HPMC 单片用量为 360 mg, 药物释放较为理想。卡波姆的量对片剂脆碎度影响较大, 非索伪麻缓释片是双层片, 两片之间的粘合性就较为重要, 从脆碎度试验看, 卡波姆的单片用量为 5 mg 或 10 mg 时, 片剂容易出现分层和破碎的问题, 卡波姆的量为 15 mg 时, 片剂能保持完整而不出现破碎分层现象, 其他因素对片剂的脆碎度影响较小。

另外从安全环保角度考虑, 选用水作为造粒溶液。

盐酸伪麻黄碱粒径对药物的释放影响不大, 主要是因为盐酸伪麻黄碱是一种溶解性较好的药物, 采用 HPMC 制备的亲水性凝胶骨架片中药物的释放速度主要取决于药物通过凝胶层的扩散速度, 不是药物本身溶解的速度。

综上最终确定, HPMC 的单片用量为 360 mg, 卡波姆的用量为 15 mg, 硬脂酸镁用量为 5 mg, 造粒溶液选择水, 盐酸伪麻黄碱粒径确定为 $D(v, 0.9)$ 在 100~320 μm 之间。

3.3 工艺设备的优化结果

在确定盐酸非索非那定层和盐酸伪麻黄碱层

表 6 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

Tab 6 $L_9(3^4)$ Orthogonal design and results

试验 编号	因素				结果	
	HPMC 单片 用量/mg	卡波姆单片 用量/mg	溶液种类	盐酸伪麻黄碱粒径 [D(v, 0.9), μm]	f_2	脆碎度 评价
1	360	5	水	320.1	80.0	3
2	360	10	50%乙醇	150.5	72.8	4
3	360	15	95%乙醇	103.4	64.2	5
4	280	5	50%乙醇	103.4	37.3	2
5	280	10	95%乙醇	320.1	35.3	3
6	280	15	水	150.5	34.6	5
7	200	5	95%乙醇	150.5	28.8	3
8	200	10	水	103.4	29.0	4
9	200	15	50%乙醇	320.1	31.7	5
均值 1	$K_{A1}=72.3$ $K'_{A1}=4.0$	$K_{B1}=48.7$ $K'_{B1}=2.7$	$K_{C1}=47.9$ $K'_{C1}=4.0$	$K_{D1}=49.0$ $K'_{D1}=3.7$		
均值 2	$K_{A2}=35.7$ $K'_{A2}=3.3$	$K_{B2}=45.7$ $K'_{B2}=3.7$	$K_{C2}=47.3$ $K'_{C2}=3.7$	$K_{D2}=45.4$ $K'_{D2}=4.0$		
均值 3	$K_{A3}=29.8$ $K'_{A3}=4.0$	$K_{B3}=43.5$ $K'_{B3}=5.0$	$K_{C3}=42.8$ $K'_{C3}=3.7$	$K_{D3}=43.5$ $K'_{D3}=3.7$		
极差	$S_A=42.5$ $S'_A=0.7$	$S_B=5.2$ $S'_B=2.3$	$S_C=5.1$ $S'_C=0.3$	$S_D=5.5$ $S'_D=0.3$		

处方后。进行批量为每批 30 000 片的放大生产。

工业上使用的高速搅拌造粒机，其造粒溶液是通过压力罐将其压入造粒锅中。对于盐酸伪麻黄碱层造粒，因为其处方中有大量 HPMC，HPMC 遇水容易结团，不宜分散，因此造粒后，有大量团块不能整粒过筛，产品收率低，不适合工业化生产。采用喷雾法造粒，将喷嘴安装到造粒锅顶部，采用压力罐将造粒溶液以喷雾形式喷入造粒锅中。造粒溶液被均匀分散到物料上，这样制备的颗粒没有成团现象，产品收率符合要求，适合工业生产。通过试验对比，采用改进后的设备造粒，整粒过程的收率由改进前的 85% 提高到 99%，说明采用喷雾法造粒，能防止 HPMC 在造粒过程中结团。采用改进后工艺生产的产品经过检测，符合质量要求。

4 讨论

非索伪麻缓释片是双层片，其中盐酸非索非那定层是速释层，盐酸伪麻黄碱层是缓释层。在处方筛选中，通过调节崩解剂 PVPP 的量确定盐酸

非索非那定层的处方。在缓释层处方筛选中，采用 HPMC 为骨架材料，通过与原研药进行释放曲线对比，以及比较不同处方制备的片剂的脆碎度确定处方。在工艺上，通过对工业生产上使用的湿法造粒机中造粒溶液加入方式进行改进，有效避免 HPMC 在造粒中结团的现象，改进后的工艺适合工业化生产，且生产的产品质量符合要求。

REFERENCES

- [1] HUANG S Y. Application of HPMC in new dosage forms development [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 1990, 25(1): 6-10.
- [2] TALUKDAR M M, VICKER I, MDDENAERS P, et al. Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose with respect to controlled-release drug delivery [J]. J Pharm Sci, 1996, 85(5): 537-540.
- [3] ZHENG Q. Chemical process development and process design basis(化工过程开发及工艺设计基础) [M]. Wuhan: Wuhan University Press, 2000:151-165
- [4] XIA J H, LIU C X. Statistical evaluation of the solid dosage forms *in vitro* dissolution [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2000, 35(2): 130-131.

收稿日期: 2010-12-14