

# 克拉霉素缓释胶囊的制备与体外释放度研究

潘冬梅<sup>1\*</sup>, 王阿强<sup>2#</sup>(1.杭州市中医院, 杭州 310007; 2.华东医药集团生物工程研究所, 杭州 310012)

中图分类号 R944.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2747-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.19

**摘要** 目的:制备克拉霉素缓释胶囊,考察不同包衣增质量对其体外释放特性的影响。方法:采用流化床包衣工艺,以3%羟丙基甲基纤维素为黏合剂,乙基纤维素水分散体(Surelease<sup>®</sup>)为缓释包衣材料,制备克拉霉素缓释胶囊。采用高效液相色谱法测定不同包衣增质量胶囊的体外释放度,并与进口缓释片的释放度进行比较。结果:成功制备克拉霉素缓释胶囊,包衣增质量为5%、8%、11%的自制缓释胶囊与进口缓释片比较,体外释放曲线相似因子 $f_2$ 分别为40.3、66.8、53.3。结论:该制剂制备工艺可行,包衣增质量为8%的克拉霉素缓释胶囊体外释放与进口缓释片基本一致。

**关键词** 克拉霉素;缓释胶囊;体外释放度

## Preparation and Release Rate *in vitro* of Clarithromycin Sustained-release Capsules

PAN Dong-mei<sup>1</sup>, WANG A-qiang<sup>2</sup>(1.Hangzhou Hospital of TCM, Hangzhou 310007, China; 2.Biology Engineer Institute, Huadong Medicine Group, Hangzhou 310012, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Clarithromycin sustained-release capsules, and to investigate the effects of different coating weight gain on release behavior *in vitro*. METHODS: Clarithromycin sustained-release capsules were developed by fluid bed coating technique by using 3% HPMC as adhesive and ethyl cellulose dispersion as sustained-release coating material. HPLC method was used to determine the release rate *in vitro* of the capsules with different coating weight gain, which was compared with the release rate of imported sustained-release tablets. RESULTS: The Clarithromycin sustained-release capsules were prepared successfully. The similarity factor  $f_2$  between dissolution curves *in vitro* of self-made sustained-release capsules with coating weight of 5%, 8% and 11% and imported sustained-release tablet were 40.3, 66.8 and 53.3, respectively. CONCLUSIONS: The preparation procedure for the capsules is feasible, and Clarithromycin sustained-release capsules with coating weight gain of 8% have similar sustained-release property to imported sustained-release tablet.

**KEYWORDS** Clarithromycin; Sustained-release capsules; Release rate *in vitro*

克拉霉素是第二代大环内酯类抗生素,其对革兰阳性菌的活性强,对化脓性链球菌、肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌、衣原体和肺炎支原体等也有较好的作用,被广泛应用于敏感菌引起的支气管炎、肺炎、扁桃体炎、泌尿系统干扰、皮肤和软组织感染<sup>[1]</sup>。克拉霉素为难溶性弱碱性药物,随着用药剂量的增加,曲线下面积(AUC)显著增加,药物的消除半衰期随剂量的增加而延长,所以适宜制成每日给药1次的剂型,以减少刺激性,提高患者的依从性<sup>[2]</sup>。目前市场上已有雅培公司的克拉霉素缓释片进口,也有国产克拉霉素缓释片上市,但尚未见缓释胶囊上市。已有一些文献进行了缓释微丸的研究,采用了部分pH依赖性的丙烯酸树脂系列的包衣材料<sup>[3-4]</sup>。本研究以非pH依赖性的乙基纤维素水分散体(Surelease<sup>®</sup>)为包衣材料,由于材料为非pH依赖性,其释放与缓释片的释放更接近;采用流化床包衣工艺制备了克拉霉素缓释胶囊,并对其体外释放度进行了研究。

## 1 材料

### 1.1 仪器

DLP3-5型流化床(重庆精工制药机械有限责任公司);Agilent 1100型液相色谱仪(美国Agilent公司);ZRS-8G智能溶出仪(天津市天大天发科技有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

\* 药师。研究方向:药物制剂。电话:0571-85827801。E-mail:meizil116@126.com

# 通信作者:工程师,硕士。研究方向:药物制剂开发。E-mail:523443134@qq.com

克拉霉素标准品(中国食品药品检定研究院,批号:130558-200502,纯度:97.9%);克拉霉素原料药(浙江耐司康药业有限公司,批号:050803,纯度:97.4%);羟丙基甲基纤维素(HPMC,泰安瑞泰纤维素有限公司,批号:050102,黏度:5 cps);空白丸芯(重庆小丸科贸有限公司,批号:050301);Surelease<sup>®</sup>(上海卡乐康包衣技术有限公司,批号:IN511865);进口克拉霉素缓释片(美国Abbott公司,批号:04A3254R2,规格:每片500 mg)。

## 2 方法与结果

### 2.1 克拉霉素缓释胶囊的制备

2.1.1 缓释微丸的处方。克拉霉素缓释微丸的处方见表1(表中\*表示Surelease<sup>®</sup>为乙基纤维素水分散体,其中固含量为25%,另外75%的水分在工艺过程中被除去,不会带入最终成品中;\*\*表示纯化水在工艺过程中被除去,不会带入最终成品中)。

表1 缓释微丸的处方

Tab 1 The formulation of the sustained-release pellets

组分	处方量,mg/粒	处方比例,%	作用
克拉霉素	250	62.5	活性成分
空白丸芯	100	25.0	成丸材料
HPMC	20.2	5.1	黏合剂
Surelease <sup>®</sup> *	118.4(固含量29.6)	7.4	缓释包衣材料
纯化水**	595.4		稀释溶剂

2.1.2 素丸的制备。取HPMC120 g,配成3%的水溶液,加入微粉化的克拉霉素2.5 kg,搅拌均匀,采用高剪切匀化机

剪切 20 min, 得混悬液 a。取空白丸芯 1 kg, 置于流化床底喷装置中, 开启流化床, 设置进风温度为 45 °C, 预热, 当物料温度达到 35 °C 时, 开始喷入混悬液 a 上药, 雾化压力 2 bar。上药完成后包 HPMC 隔离层, 增质量 3%。包衣结束后设置进风温度为 50 °C 干燥 30 min, 过筛, 取 18~30 目的微丸备用。

2.1.3 包衣微丸的制备。取 Surelease®, 在搅拌条件下用水稀释到固含量 15% 备用; 取制得的素丸置于流化床底喷装置中, 开启流化床, 加热至物料温度为 35 °C, 喷入 Surelease® 包衣液进行包衣。包衣结束后过筛, 取 18~30 目的微丸, 40 °C 烘干 24 h, 测定含量, 灌装胶囊, 即得克拉霉素缓释胶囊。

## 2.2 体外释放度测定

2.2.1 方法学考察。精密称取克拉霉素标准品约 25 mg, 置于 10 ml 量瓶中, 加入少量乙醇溶解, 用溶出介质稀释至刻度, 分别精密量取上述溶液适量, 用溶出介质稀释成质量浓度分别为 54、108、162、216、270、324 μg/ml 的标准品溶液。按 2010 年版《中国药典》(二部) 中“克拉霉素含量测定”项下方法<sup>[1]</sup>, 分别精密量取上述溶液 20 μl, 注入液相色谱仪, 记录色谱, 以峰面积 (y) 对质量浓度 (x) 进行线性回归, 得回归方程  $y = 1.49x + 5.52$  ( $r = 0.9999$ ), 结果表明, 克拉霉素检测质量浓度的线性范围为 54~324 μg/ml; 平均回收率为 100.59%, RSD 为 0.55% ( $n = 3$ ); 日内 RSD 为 0.35% ( $n = 6$ ), 日间 RSD 为 0.54% ( $n = 6$ )。

2.2.2 累积释放度的测定方法。参照释放度测定法[2010 年版《中国药典》(二部) 中附录 XD 第一法], 采用溶出度检查法第二法装置<sup>[1]</sup>, 以 0.1 mol/L 的醋酸盐缓冲液 (pH 5.0) 900 ml 为释放介质, 转速 50 r/min, 经 2、4、8、12 h 取样 10 ml, 滤过, 并及时在操作容器中补充新鲜的释放介质 10 ml。取续滤液 20 μl, 注入液相色谱仪, 记录色谱。另取克拉霉素标准品约 25 mg, 置于 100 ml 量瓶中, 加少量乙醇溶解, 用释放介质稀释至刻度, 同法测定。按外标法以峰面积计算出每粒胶囊在 2、4、8、12 h 的累积释放度。

2.2.3 不同包衣增质量对累积释放度的影响。分别制备包衣增质量为 5%、8%、11% 的缓释胶囊, 进行体外累积释放度测定, 并与进口克拉霉素缓释片的体外累积释放度进行比较。结果表明, 随着包衣增质量的增加, 药物体外累积释放度逐渐降低, 其中包衣增质量 5% 和 8% 的缓释胶囊的体外累积释放度比进口克拉霉素缓释片增加。累积释放曲线见图 1。

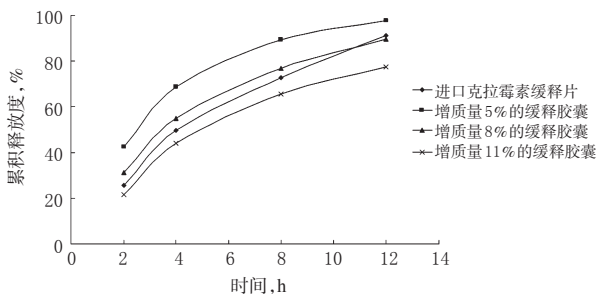


图1 不同包衣增质量的自制胶囊与进口片的释放曲线

## Fig 1 Dissolution curves of self-made capsules with different coating weight gain and imported tablets

2.2.4 与进口缓释片的相似因子  $f_2$  比较。国外一般用相似因子  $f_2$  对不同的释放曲线进行相似性比较, 以判断两者的相似性。 $f_2 > 50$ , 表示两者之间具有相似性<sup>[6]</sup>。 $f_2 = 50 \cdot \lg \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$ 。其中,  $R_i$  是参比制剂  $t_i$  时刻的药物释放百分数,  $T_i$  是自制制剂  $t_i$  时刻的药物释放百分数,  $n$  为取样次数。以进口克拉霉素缓释片为参比制剂, 分别计算包衣增质

量 5%、8%、11% 的缓释胶囊的  $f_2$ , 结果见表 2。

表2 不同包衣增质量的自制胶囊与进口片的相似因子

Tab 2 Similarity factor of self-made capsules with different coating weight gain and imported tablets

制剂	包衣增质量, %	累积释放度, %				$f_2$
		2 h	4 h	8 h	12 h	
进口缓释片		25.7	49.6	72.9	91.3	
自制缓释胶囊	5	42.6	68.9	89.3	97.8	40.3
	8	31.4	55.1	76.8	89.6	66.8
	11	21.6	44.2	65.7	77.4	53.3

由表 2 结果可知, 与参比制剂比较, 增质量 5% 的缓释胶囊的  $f_2 < 50$ , 表明无相似性; 包衣增质量 8%、11% 的缓释胶囊的  $f_2$  均大于 50, 但 8% 包衣增质量与进口缓释片具有较好的相似性, 故采用 8% 的包衣增质量为缓释胶囊的处方。以包衣增质量 8% 制备克拉霉素缓释胶囊, 检测其释放 2、4、8、12 h 的累积释放度分别为 30.7%、54.3%、76.5%、88.2%。

## 3 讨论

缓释胶囊与缓释片相比具有较大的优势: 缓释胶囊中的药物进入体内后在胃肠道内分散均匀, 可减少药物对胃肠道的刺激性; 缓释胶囊服用后不受胃排空或食物的影响, 易通过幽门进入十二指肠, 药物能更好地被机体吸收; 缓释胶囊的释放是大量微丸释放的集体行为, 个别微丸的失控对整个胶囊的释药行为无显著影响, 因此在体内的吸收具有良好的重现性; 缓释片形态的破坏对释放度会产生很大的影响, 而缓释胶囊由多个微丸组成, 即使半量服用也不会影响其释放曲线。因此, 本试验制备的克拉霉素缓释胶囊在剂型上比缓释片具有更大的优势。

国际上对两条溶出曲线的比较通常是计算两者的溶出曲线比较系数  $f_1$  或  $f_2$  来判断的。 $f_1$  为差异系数, 表示两者的差异程度;  $f_2$  为相似因子, 表示两者的相似程度。

$$f_1 = [(\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|) / (\sum_{i=1}^n R_i)] \cdot 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

判断标准为: 若在  $f_1 = 0 \sim 15$  或  $f_2 = 50 \sim 100$  范围, 表明两个不同工艺相似, 在实际工作中常用以  $f_2$  来判断。本试验中包衣增质量 8% 的处方与进口缓释片相比  $f_2 = 66.8$ , 表明本处方与进口缓释片体外释放曲线相似。但二者体内的生物等效性研究还需要进一步考察。

## 参考文献

- [1] 孙立权, 张喻雯, 范新苑, 等. 克拉霉素相关物的研究进展[J]. 化学试剂, 2012, 34(12): 1183.
- [2] 徐冬羽, 屠锡德, 蒋曙光. 克拉霉素日服一次缓释片的研制[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(2): 132.
- [3] 柳晓蕊, 章正赞, 贺周扬, 等. 克拉霉素缓释包衣微丸的制备及体外释放度研究[J]. 中国现代应用药学, 2013, 2(30): 143.
- [4] 刘洋. 克拉霉素缓释微丸的研制[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005: 49.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 316, 附录 85-88.
- [6] U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: supac-mr: modified release solid oral dosage forms [EB/OL]. (1997-09) [2013-09-10]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070640.pdf>.

(收稿日期: 2013-10-15 修回日期: 2013-12-26)