维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)07-0858-04

口服溶蚀塞型脉冲胶囊体的研制

车坷科,朱照静,李欣宇

(重庆医科大学药学院药剂学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:通过考察不同二氯甲烷混合溶剂和不同浓度乙基纤维素(Ethyl cellulose,EC)溶液对制备 EC 胶囊体的影响,制备符合口服脉冲释药要求的非渗透性胶囊体。方法:采用不同二氯甲烷混合溶剂配制 EC 溶液,灌注法制备 EC 胶囊,采用药物溶出仪、片剂硬度计、恒压多功能测厚计、游标卡尺等仪器考察 EC 胶囊成形的影响因素,通过溶蚀塞片考察与 EC 胶囊的吻合性。结果:以二氯甲烷/无水乙醇/乙酸乙酯(4/0.8/0.2)为溶剂与 EC(45cp)配制 11.5%(w/v)的 EC 溶液,制备 EC 胶囊体,其各项物理性能符合设计要求,并与溶蚀塞片吻合良好。结论:不同的溶剂和不同浓度的 EC 溶液对 EC 胶囊的成形和性能影响显著,使用优化后的条件可制备出符合口服脉冲释药要求的非渗透性 EC 胶囊。

【关键词】脉冲胶囊;乙基纤维素;非渗透性胶囊体;脉冲释药

【中国图书分类法分类号】R944.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-10-29

Preparation of oral pulsatile capsule bodies with corrosion plug

CHE Ke-ke, et al

(*Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To prepare EC impermeable capsule bodies for pulsatile drug delivery system and evaluate the effects of different species dichlormethane mixed solvent and concentration of EC(ethyl cellulose) solution on EC capsule bodies. *Methods*: The EC impermeable capsule body was prepared by filling method with the EC solution composed of different dichlormethane mixed solvent. The influencing factors on the forming of the EC capsule and the inosculation between the EC capsule and corrosion tablet were investigated by dissolution tester, hardness tester, multifunction pachometer and Sliding caliper. *Results*: The EC capsule body that was prepared by 11.5%(w/v) 45cp EC solution using the mixedsolvent composed of dichlormethane/ethanol absolute/ethyl acetate(4/0.8/0.2) inosculated well with the corrosion tablet and met the requirements of the pulsatile drug delivery system. *Conclusions*: The solvent and concentration of the EC solution have great impact on the forming and characterisitcs of the capsule bodies, by optimazing the preparing methods, requirements of the oral pulsatile drug delivery system can be met.

【Key words】 Pulsatile capsule; Ethyl cellulose(EC); Impermeable capsule; Pulsed release

口服脉冲释药系统(Oral pulsed release system)是根据时辰生物学(Chronobiology)原理,利用人体昼夜的生理功能和疾病发作呈节律变化的特点[1],按疾病发生规律对疾病进行治疗的一种新型给药系统[2,3]。由于该给药系统与传统给药系统相比具有明显的优势,倍受国内外研究者和制药公司的重视。

溶蚀塞脉冲胶囊是一种新型的口服脉冲释给药系统,可在设定的"时滞"后定时、定位、快速释放药物,特别适用于治疗有昼夜节律的疾病。该系统由 EC 胶囊体、溶蚀性盖塞片、主药片、填充物和可溶性胶囊帽组成。目前有关实验室条件下制备非渗透性胶囊的文献报道较少[4,5],在实验中发现,重复现有文献报道的方法制备的 EC 胶囊囊体质硬,弹性较差,与溶蚀塞片吻合时密封性不好,且易脆裂。然而,EC 胶囊体与溶蚀塞片能否紧密吻合是实现"时滞"脉冲的关键因素。因此,我们对 EC 制备 EC 胶囊体进行了研究。

1 试剂和仪器

作者介绍:车坷科(1981-),男,硕士,研究方向:药物新剂型与新技术。

通讯作者:朱照静,男,教授,E-mail:zhuzhaojing1962@163.com。

维普资讯 http://www.cqvip.com

乙基纤维素(EC45cps,上海 Colocon 包衣技术有限公司);

明胶胶囊(0 号、1 号,重庆天圣胶囊有限公司);

亚甲蓝(上海三爱思试剂有限公司);

甲醇、无水乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯(重庆川东化合(集团)有限公司化学试剂厂,分析纯);

UV-3105(日本岛津);

KQ2200B 型超声波清洗器(昆山超声波仪器有限公司);

ZRD6-A 型药物溶出仪(上海黄海药检仪器厂);

YPJ-200B 型片剂硬度计(上海黄海药检仪器厂,精度 0.01kg);

HC-10 型恒压多功能测厚计(上海黄海药检仪器厂,精度 0.01mm);

游标卡尺(杭州量具厂,精度 0.02mm)。

2 方 法

2.1 二氯甲烷混合溶剂的配制

分别按各溶剂的比例配制以下混合溶剂:二氯甲烷 / 甲醇(4/1)、二氯甲烷 / 无水乙醇(4/1)、二氯甲烷 / 乙酸乙酯(4/1)、二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯 (4/0.9/0.1)、二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯(4/0.8/0.2)、二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯(4/0.6/0.4),混合均匀后备用。

2.2 EC 溶液的配制

称取 11.0g EC(45cp),置 250ml 具塞锥形瓶中,加入 100ml 二氯甲烷混合溶液,盖塞,放置,全部溶解后,超声振荡 5min,制得 11.0%(w/v)的 EC 溶液。

2.3 EC 胶囊体的制备

将 0 号明胶胶囊体竖直插入自制胶囊板中,灌满 EC 溶液,迅速放入冰箱(4~8℃)内,挥尽溶剂,取出,放入水中浸泡 1h,溶去外层明胶胶囊后,即得。

2.4 EC 胶囊体制备条件优化

2.4.1 溶剂因素 分别采用不同二氯甲烷混合溶剂制备的 EC 溶液,按"2.3"项制备 EC 胶囊。肉眼观察不同二氯甲烷混合溶剂制备的 EC 胶囊的外观、囊壁均匀性、柔韧性、透光性并记录成形时间。

2.4.2 EC 溶液浓度对 EC 胶囊体与溶蚀性盖塞片吻合性的影响 采用"2.4.1"项下的优化二氯甲烷混合溶剂,分别制备浓度为 10.5%、11.0%、11.5%、12.0%(w/v)的 EC 溶液,按"2.3"项下制备 EC 胶囊。采用 6.5mm 的浅凹冲压制溶蚀性盖塞片,考察其与 EC 胶囊体的吻合性。

2.5 EC 胶囊的渗透性考察

2.5.1 亚甲蓝的检测 称取亚甲蓝 20.0mg,置 100ml 容量瓶中,加入去离子水溶解,稀释至刻度。取 1ml,置 100ml 容量瓶中,稀释至刻度配成 2.0μg/ml 的亚甲蓝溶液,稀释液在 400~830nm 范围内进行扫描,其最大吸收波长为 665nm。

2.5.2 渗透性考察 称取约 18.0mg 的亚甲蓝装入 EC 胶囊体中,盖上 EC 囊帽,用 20%EC- 无水乙醇溶液粘结胶囊连接处。室温干燥后按《中国药典》2005 版附录 XC 溶出度测定法第二法(桨法)测定:将上述胶囊装入沉降篮内,去离子水为释放介质,温度为(37℃ ± 0.5℃),转速 50r/min,每隔 12h 检查胶囊内亚甲蓝的情况,并取释放介质 1ml 稀释至 10ml 后于 665nm 处检测吸收度,平行测试 3 组。

2.6 EC 胶囊的物理性能考察

分别采用游标卡尺、恒压多功能测厚计、片剂硬度仪、电子天平考察胶囊的长度、外径、囊壁厚度、内径、胶囊横向和纵向的硬度、囊体重量均匀性。

3 结 果

表 1 不同混合溶剂制备 EC 胶囊体

溶剂	评价指标				
	成形时间	外观成形	囊体均匀性	弹性	透光性
二氯甲烷 / 甲醇(4/1)	13h	+	+	-	+
二氯甲烷 / 无水乙醇(4/1)	23h	++	++	+	+
二氯甲烷 / 乙酸乙酯(4/1)	16h	-	-	+++	++
二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯 (4/0.9/0.1)	22h	++	++	++	++
二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯 (4/0.8/0.2)	20h	++	++	+++	++
二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯 (4/0.6/0.4)	19h	+	+	+++	++

"+++"表示很好,++"表示好,"+"表示较好,"-"表示差

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 不同浓度 EC 溶液对溶蚀塞片的吻合程度(n=6,$\bar{x} \pm s$)

EC 浓度	内径	吻合性	溶蚀塞片直径
10.5%(w/v)	(6.63 ± 0.04)mm	偏大	(6.56 ± 0.01)mm
11.0%(w/v)	(6.61 ± 0.02)mm	略大	
11.5%(w/v)	(6.55 ± 0.03)mm	合适	
12.0%(w/v)	(6.49 ± 0.03)mm	略小	

表 3 EC 胶囊的性能参数(n=6)

囊体长度	囊口厚度	囊口直径	囊壁厚度	囊底厚度	纵向硬度	横向硬度	重量
(17.68 ± 0.04)mm	(0.18 ± 0.02)mm	(6.55 ± 0.03)mm	(0.32 ± 0.02)mm	(0.43 ± 0.03)mm	(5.26 ± 0.03)kg	(0.05 ± 0.01)kg	(75.55 ± 0.58)mg

3.1 溶剂因素对制备 EC 胶囊体的影响

以二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯(4/0.8/0.2)11.0%的 EC 溶液制备的 EC 胶囊体成形性、囊壁均匀性、囊壁有无气泡、弹性、色泽、透光性、成形时间均比其它二氯甲烷混合溶剂 EC 溶液的好(见表 1)。

3.2 EC 溶液浓度对溶蚀塞片的吻合程度

以二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯(4/0.8/0.2)为溶剂,配制不同浓度的 EC 溶液制备 EC 胶囊体,结果显示:11.5%(w/v)EC 溶液制备的 EC 胶囊体与溶蚀塞片的吻合性好;12.0%(w/v)EC 溶液制备的 EC 胶囊内径略小于溶蚀塞片,容易挤破;而 10.5%、11.0%(w/v)EC 溶液制备的 EC 胶囊内径均大于溶蚀塞片直径,水易进入胶囊,不能达到脉冲释药的目的(见表 2)。

3.3 EC 胶囊的渗透性考察

在经过 36h 溶出实验后,3 组 EC 胶囊内的亚甲蓝粉末流动良好,释放介质无吸收;在浸泡 48h 后,EC 胶囊内蓝色粉末有轻微的粘壁,释放介质尚无吸收。进一步观察显示,在浸泡 60h 后,EC 胶囊内的蓝色粉末开始潮湿,但释放介质仍无吸收;在浸泡 72h 后,EC 胶囊内有少量液体,囊壁呈蓝色,释放介质在 665nm 处有吸收。结果显示:3 组 EC 胶囊非渗透时间均大于 60h, 吸收度的平均值为 0.026 ± 0.017(n=3,$\bar{x} \pm s$),表明该型 EC 胶囊满足设计需要(见图 1)。

3.4 EC 胶囊物理性能的考察

表 3 结果表明,二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯(4/0.8/0.2)11.5%EC 溶液制备的 EC 胶囊,囊体成形良好、囊体透明、光洁、无异臭、囊口平整、硬度及韧性适中,能满足工艺要求(见图 2)。

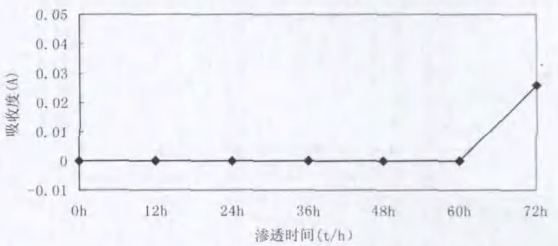


图 1 亚甲蓝在 EC 胶囊中渗透行为的考察



图 2 EC 胶囊

由表 1 和表 3 可以看出,与目前报道[5]的二氯甲烷 / 无水乙醇(4/1)混合溶剂制备的 EC 胶囊相比(其纵向硬度 4.16kg,横向硬度为 0.03kg)二氯甲烷 / 无水乙醇 / 乙酸乙酯(4/0.8/0.2)的混合溶剂能明显改善胶囊的柔韧性、透光性、并缩短成形时间,其与溶蚀塞片吻合紧密从而保证能够实现"时滞"脉冲。

4 讨 论

EC 为非离子型纤维素醚,无嗅、无味、无毒、稳定性好,能生成坚韧透明的薄膜,不溶于水,可溶于多种有机溶剂,是制备非水溶性胶囊理想的材料。

维普资讯 http://www.cqvip.com

EC 最常用的混合溶剂是芳烃、乙醚和醇。芳烃可用苯、甲苯、乙苯、二甲苯等，用量 60%~80%；醇可用甲醇、乙醇等，用量为 20%~40%[6]。考虑到甲苯的毒性以及乙醚的安全性，因而采用甲醇、无水乙醇、乙酸乙酯与溶解能力强、不燃烧而毒性较低的二氯甲烷组成的混合溶剂。

溶剂影响 EC 胶囊成形的因素主要有溶剂的化学性质、沸点、相对密度、粘度等物理性质。二氯甲烷的沸点低、粘度低、密度大，对 EC 的溶解度好[7]，是影响 EC 非渗透性胶囊成形时间和成形效果的主要因素，但单独使用其性能不能满足要求，需加入其他溶剂进行调节。无水乙醇、乙酸乙酯的沸点和粘度相对较高、密度相对较低，共同使用作为增塑剂可改善二氯甲烷的性质，从而改善胶囊的成型性、柔韧性、透光性。与其它增塑剂[8]（如篦麻油、邻苯二甲酸二丁酯等）相比，价廉易得，毒性更小，制备的胶囊质量更好，更符合设计要求。

在对溶剂单因素影响的考察中，分别使用甲醇、无水乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷做溶剂制备EC胶囊。甲醇、无水乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷制备胶囊的成形时间分别为 47h、75h、62h、7h。甲醇、无水乙醇、乙酸乙酯制备的 EC 胶囊成形不好或不能完整成形，但柔韧性、透光性较好，二氯甲烷制备的 EC 胶囊虽能够完整成形，但柔韧性差、易脆裂、且透光性也较差。使用混合溶剂制备 EC 胶囊可控制成形时间，改善胶囊的柔韧性、透光性。在二氯甲烷 / 无水乙醇混合溶剂体系中，我们曾考察了（5/1）、（4/1）、（3/1）、（2/1）、（1/1）等不同比例的混合溶剂，二氯甲烷 / 无水乙醇（5/1）、（4/1）混合溶剂的成形时间分别为 15h、23h，虽然（5/1）混合溶剂的成形时间较短，但其柔韧性、透光性均不如（4/1）混合溶剂。而其它混合溶剂制备的胶囊底部发白、严重变形，达不到设计要求。

温度是溶剂挥发速度的重要因素，温度大于 10℃时，溶剂挥发快，EC 胶囊囊口部出现变形、底部增厚、膜内有气泡。温度小于 0℃时，溶剂挥发慢，EC 胶囊囊壁厚薄不均匀，底部偏厚，上部较薄，与溶蚀塞片吻合性差，且成形时间延长。室温（25℃）条件下制备的 EC 胶囊囊体严重变形、膜内气泡多。4℃~8℃溶剂挥发速度适中，可形成较好的 EC 胶囊。

EC 溶液经超声振荡可去除溶液中的气体，可避免制备过程中气泡产生而影响胶囊的渗透性。亚甲蓝为蓝色水溶性药物，肉眼容易观察到其在水中的渗透情况，紫外吸收也较强，适合做为考察 EC 胶囊渗透性的模型药物。

本研究在 Krögel 等[4]、吴芳等[5]人的研究基础上进行的，目的在于在实验室条件下制备出更加符合研究需要的 EC 非渗透性胶囊体，为研究各种定时脉冲胶囊、十二指肠靶向胶囊、结肠靶向胶囊等脉冲给药系统提供参考。同时，目前国内外尚无 EC 胶囊的质量评价标准，现有的胶囊标准不适合对EC 胶囊的评价。本文根据溶蚀塞脉冲非渗透性胶囊工艺要求，制定 EC 胶囊初步的评价方法和标准。

参 考 文 献

[1] Vyas SP, Sood A, Venugopalan P, et al. Circadian rhythm and drug delivery deign[J]. pharmazine, 1997; 52(11): 815-826.

[2] 邹 豪，蒋雪涛. 口服脉冲和定时释药系统[J]. 国外医学药学分册，1999；26(1)：33-36.

[3] 吴 芳，张志荣. 定时脉冲释药系统[J]. 药学进展，2001；25(5)：279-283.

[4] Krögel I, Bodmeier R. Development of a multifunctional matrix drug delivery system surrounded by an impermeable by an impermeable cylinder[J]. J Controlled release, 1999; 61(1-2): 43-50.

[5] 吴 芳，张志荣. 灌注法制备脉冲给药装置的新型非渗透胶囊体[J]. 华西药学杂志，2006；21(1)：005-007.

[6] 罗明生，高天惠，宋民宪，等. 中国药用辅料[M]. 北京：化学工业出版社，2006.869-870.

[7] 程能林. 溶剂手册[M]. 北京：化学工业出版社，1994.141-542.

[8] 邹 豪，卢文芸，陈宙艳，等. 漂浮型脉冲胶囊的设计和研制[J]. 中国医药工业杂志，2004；35(10)：595-598.

（责任编辑：谭乐勤）