

# 盐酸左西替利嗪咀嚼片的制备及其稳定性考察

伦志彩\*(山东省莒县中医医院, 山东 莒县 276500)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-3977-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.29

**摘要** 目的:制备盐酸左西替利嗪咀嚼片,并考察片剂稳定性。方法:采用湿法制粒制备盐酸左西替利嗪咀嚼片。以45 min内的累积溶出度为指标,以微晶纤维素内-外加比例、羧甲基淀粉钠内-外加比例及硬脂酸镁的用量为因素,正交试验优化处方;验证最优处方所制片剂的溶出度和含量均匀度,考察其高温(60℃)、强光(4 500 lx)、高湿(湿度92.5%)下10 d内的外观、溶出度、有关物质和含量变化。结果:每片片剂的最优处方为盐酸左西替利嗪5 mg、乳糖30 mg、微晶纤维素90 mg(内外加入量比例为4:5)、甘露醇60 mg、阿斯巴甜10 mg、羧甲基淀粉钠12 mg(内外加入量比例为1:1)、硬脂酸镁1.0%。3批最优处方所制片剂的累积溶出度分别为(97.23±1.21)%、(98.49±1.28)%、(98.15±1.94)%,含量均匀度分别为2.30、2.34、2.60,稳定性考察除高温下10 d、高湿下5 d时有关物质略有升高外其他指标均无明显变化。结论:成功制得盐酸左西替利嗪咀嚼片,且稳定性较好。

**关键词** 盐酸左西替利嗪;咀嚼片;正交试验;高温;高湿;强光

## Preparation and Stability of Levocetirizine Hydrochloride Chewable Tablets

LUN Zhi-cai(Juxian County Hospital of TCM in Shandong Province, Shandong Juxian 276500, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Levocetirizine hydrochloride chewable tablets, and to investigate the stability. METHODS: Levocetirizine hydrochloride chewable tablets were prepared with wet granulation. Using accumulative dissolution rate within 45 min as index, the formulation of Levocetirizine hydrochloride chewable tablets was optimized by orthogonal design with the internal and external ratio of MCC and carboxymethyl starch sodium, the amount of magnesium stearate as factors. The dissolution rate and content uniformity of optimized tablet were verified. The appearance, dissolution rate, related substance and content change of the tablet were investigated within 10 d under the condition of high temperature (60℃), high light (4 500 lx) and high moisture (92.5%). RESULTS: The optimized formulation of the tablet was as levocetirizine hydrochloride 5 mg, lactose 30 mg, microcrystalline cellulose 90 mg (internal-external ratio 4:5), mannitol 60 mg, aspartame 10 mg, carboxymethyl starch sodium 12 mg (internal-external ratio 1:1) and magnesium stearate 1.0%. The accumulative dissolution rates of 3 batches of optimized tablet were (97.23±1.21)%, (98.49±1.28)% and (98.15±1.94)%. The content uniformity were 2.30, 2.34 and 2.60. Those indicators had no significant change except related substance increased slightly under high temperature on 10th day and high moisture on 5th day. CONCLUSIONS: Levocetirizine hydrochloride chewable tablets is prepared successfully with good stability.

**KEYWORDS** Levocetirizine hydrochloride; Chewable tablets; Orthogonal test; High temperature; High moisture; High light

## 参考文献

- [1] Basiglio CL, Sánchez Pozzi EJ, Mottino AD, *et al.* Differential effects of silymarin and its active component silibinin on plasma membrane stability and hepatocellular lysis[J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 179(2/3):297.
- [2] 刘志刚,李雪玲,翁立冬,等.水飞蓟素药理作用研究进展[J].*辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(10):91.
- [3] Burczynski FJ, Wang GQ, Nguyen D, *et al.* Silymarin and hepatoprotection[J]. *J Cent South Univ: Med Sci*, 2012, 37(1):6.
- [4] El-Samaligy MS, Afifi NN, Mahmoud EA. Increasing bioavailability of silymarin using a buccal liposomal delivery system: preparation and experimental design investigation[J]. *Int J Pharm*, 2006, 308(1/2):140.
- [5] 廖德华,罗新,向大雄.以N-三甲基壳聚糖为载体的纳米粒研究进展[J].*世界临床药物*, 2012, 33(9):554.
- [6] 郝爱军,张宁,郭兴家,等. EPR作用及其在抗肿瘤大分子药物研究中的应用[J].*中国新药杂志*, 2012, 21(21):2 516.
- [7] 岑菁,许瑞祥,夏培元,等. RP-HPLC法测定水飞蓟宾原料药的含量和有关物质[J].*中国药房*, 2014, 25(17):1 614.
- [8] Kumar N, Rai A, Reddy ND, *et al.* Silymarin liposomes improves oral bioavailability of silybin besides targeting hepatocytes, and immune cells[J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(5):788.
- [9] 陈博.维A酸脂质体的制备工艺研究[J].*中国药房*, 2014, 25(21):1 973.
- [10] 姚新武,刘长霞,张鹏.响应面法优化龙胆苦苷脂质体的复乳法制备工艺[J].*北京化工大学学报:自然科学版*, 2012, 39(2):68.
- [11] 李学涛,程岚,贾天柱.异长春花碱脂质体的制备及理化性质研究[J].*中药材*, 2011, 34(1):119.
- [12] 部海涛,顾黎,张鹏英,等.牛蒡寡糖脂质体的制备和性质鉴定[J].*科技通报*, 2010, 26(6):863.
- [13] 喻樊,杨锦明.β-谷甾醇替代胆固醇制备槲皮素脂质体的可行性研究[J].*中草药*, 2013, 44(23):3 303.

\*主管药师。研究方向:药剂学。电话:0633-6889128。E-mail: pharm\_2012@126.com

(收稿日期:2014-12-23 修回日期:2015-01-23)  
(编辑:邹丽娟)

表1 盐酸左西替利嗪咀嚼片处方设计

Tab 1 Formulation design of Levocetirizine hydrochloride chewable tablets

原/辅料名称	处方量,g			
	I	II	III	IV
盐酸左西替利嗪	0.5	0.5	0.5	0.5
乳糖	9.0	7.0	5.0	3.0
微晶纤维素	9.0	9.0	9.0	9.0
甘露醇200SD		2.0	4.0	6.0
阿司帕坦			1.0	1.0
糖精钠	0.1	0.1		
羧甲淀粉钠	1.2	1.2	1.2	1.2
水	适量			
2%聚维酮K30水溶液		适量	适量	适量
硬脂酸镁	0.1	0.2	0.3	0.2

表2 初步处方筛选结果

Tab 2 Results of initial formulation screening

处方	片外观	口感	脆碎度
I	有凹痕,黏冲,掉盖	苦味较重,口感较差	0.85%,检出龟裂1片,掉边2片,掉盖1片
II	一般	略有苦味,有砂砾感,口感一般	0.23%,无断裂,龟裂及粉碎
III	光滑,色泽均匀	味甜,几乎无苦味,口感较好	0.43%,无断裂,龟裂及粉碎
IV	光滑,色泽均匀	爽口,味甜,无苦味,口感好	0.14%,无断裂,龟裂及粉碎

粉钠内-外加比例(B)及硬脂酸镁的用量(C)为因素,以溶出度为指标,采用正交设计法按 $L_9(3^4)$ 正交表优化盐酸左西替利嗪咀嚼片处方。因素与水平见表3,正交试验安排与结果见表4,方差分析结果见表5。

表3 因素与水平

Tab 3 Factors and levels

水平	因素		
	A	B	C, %
1	9:0	3:0	0.5
2	4:5	2:1	1.0
3	2:7	1:1	1.5

表4 正交试验安排与结果

Tab 4 Design and results of orthogonal tests

试验号	A	B	C	D	溶出度, %
1	1	1	1	1	48.5
2	1	2	2	2	71.4
3	1	3	3	3	65.7
4	2	1	2	3	58.3
5	2	2	3	1	71.5
6	2	3	1	2	97.0
7	3	1	3	2	54.2
8	3	2	1	3	79.3
9	3	3	2	1	95.8
$\bar{K}_1$	61.87	53.67	74.93	71.93	
$\bar{K}_2$	75.60	74.07	75.17	74.20	
$\bar{K}_3$	76.43	86.17	63.80	67.77	
R	14.57	32.50	11.37	6.43	

由表4和表5可知,各因素对咀嚼片溶出度的影响程度依次为 $B>A>C$ 。其中,B对咀嚼片溶出度具有显著影响( $P<0.05$ );A虽然对溶出度的影响不具有显著性,但是随着微晶纤维素外加比例的增加,会影响含量均匀度。因此,确定最优处方为 $A_2B_3C_2$ ,即微晶纤维素内-外加比例为4:5、羧甲淀粉钠内-

盐酸左西替利嗪是由美国Sepracor公司和比利时UCB公司联合开发的新一代高效非镇静抗组胺药<sup>[1]</sup>,是盐酸西替利嗪的R-异构体,其对 $H_1$ 受体的亲和力是盐酸西替利嗪的2倍,为高选择性外周 $H_1$ 受体拮抗药<sup>[2-5]</sup>。2001年1月,盐酸左西替利嗪片在德国首先上市,随后在英国上市,用于治疗组胺引起的季节性、常年性变应性鼻炎,眼睛和皮肤瘙痒及慢性特发性荨麻疹等<sup>[1,6]</sup>。美国FDA已先后批准了盐酸左西替利嗪片和盐酸左西替利嗪口服液上市。迄今为止,在我国上市的盐酸左西替利嗪制剂有片剂、胶囊剂、分散片和口服溶液<sup>[7]</sup>。咀嚼片作为一种口服剂型,可直接嚼服,无需崩解,具有易吸收、起效快、不需水或只需少量水服用等优点,可方便部分人群用药,特别是儿童患者用药<sup>[8-9]</sup>。因此,笔者采用湿法制粒制备了盐酸左西替利嗪咀嚼片,以方便儿童以及适宜人群用药。

## 1 材料

### 1.1 仪器

ZP-5型旋转式压片机(泰州市黎明制药机械有限公司);2RS-8G型智能溶出试验仪(天津海益达科技有限公司);CJY-2A型片剂硬度脆碎度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);YZF-6020型真空干燥箱(上海姚氏仪器设备厂);UV-2450型紫外分光光度计(日本岛津公司)。

### 1.2 药品与试剂

盐酸左西替利嗪原料药(湖南九典制药有限公司,批号:130915,纯度:99.98%);乳糖、微晶纤维素、羧甲淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司);甘露醇(河北华旭药业有限责任公司);阿斯巴甜(常州法码泰克药用辅料有限公司);糖精钠(淄博人和化工制剂辅料技术有限公司);水为蒸馏水,其他辅料均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 咀嚼片规格的选择

参考盐酸左西替利嗪分散片的规格及其药品说明书中的用量:成人及6岁以上儿童,每日1次,每次1片(5 mg)。因此,为方便患者服用,将本品设计成规格为每片5 mg。

### 2.2 脆碎度测定

取本品若干片,使其总质量约为6.5 g,用吹风机吹去脱落的粉末,精密称质量( $m_1$ );置脆碎度测定仪中,转动100次,取出,同法除去粉末,精密称质量( $m_2$ )。以 $m_1 - m_2$ 计算减失质量( $m$ )。

### 2.3 初步处方筛选

将盐酸左西替利嗪原料药过100目筛后,称取处方量的盐酸左西替利嗪,采用等量递加混合并过80目筛的方法将原料药与其他外加辅料混合均匀,加入适量水或2%聚维酮K30水溶液,采用20目筛制粒,50℃烘干,整粒,再外加处方量的辅料,混合均匀,压片。盐酸左西替利嗪咀嚼片处方设计见表1。

以片外观、口感、脆碎度为考察指标对表1中4种处方进行筛选,确定初步处方,筛选结果见表2。

由表2可知,按处方IV制得的盐酸左西替利嗪咀嚼片具有较好的口感,而且片面色泽均匀、脆碎度小,因此确定处方IV为初步处方。

### 2.4 处方优化

在处方IV基础上,以微晶纤维素内-外加比例(A)、羧甲淀

表5 方差分析结果

Tab 5 Results of the variance analysis

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	401.487	2	200.744	6.284	>0.05
B	1 618.820	2	809.410	25.339	<0.05
C	253.207	2	126.604	3.963	>0.05
误差	63.890	2	31.945		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00, F_{0.01}(2,2)=99.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00, F_{0.01}(2,2)=99.00$

外加比例为1:1,硬脂酸镁的用量为1.0%。具体处方:乳糖30 mg/片、微晶纤维素90 mg/片(内外加入量比例为4:5)、甘露醇60 mg/片、阿斯巴甜10 mg/片、羧甲基淀粉钠12 mg/片(内外加入量比例为1:1)、硬脂酸镁1.0%。

### 3 质量评价

按最优处方制备3批盐酸左西替利嗪咀嚼片,对其进行了含量均匀度、溶出度及影响因素的考察。

#### 3.1 含量均匀度

取本品1片,置于100 ml量瓶中,加水适量,充分振摇,使其溶解,用水稀释至刻度,摇匀,滤过;精密量取续滤液10 ml,置于100 ml量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。另取盐酸左西替利嗪原料药适量,精密称定,加水溶解并定量稀释制成每1 ml约含5  $\mu$ g的溶液,作为对照品溶液。分别取上述两种溶液,照紫外-可见分光光度法(2010年版《中国药典》(二部)附录IV A)在230 nm波长处测定吸光度,计算含量。结果,3批样品的含量分别为(100.18 $\pm$ 1.18)%、(99.87 $\pm$ 1.23)%、(100.40 $\pm$ 1.22)%,含量均匀度分别为2.30、2.34、2.60( $n=10$ ),表明采用该处方工艺所制的样品含量均匀度良好。

#### 3.2 溶出度测定<sup>[10]</sup>

取本品,照溶出度测定法[2010年版《中国药典》(二部)附录XC第二法],转速50 r/min,以900 ml水为溶出介质,温度37  $^{\circ}$ C,依法操作。分别于5、10、15、20、30、45 min精密量取续滤液2 ml(同时补足等温等体积溶出介质),作为供试品溶液。另精密称取盐酸左西替利嗪原料药适量,用水定量稀释制成每1 ml中约含5.6  $\mu$ g的溶液,作为对照品溶液。取上述两种溶液,照紫外-可见分光光度法在230 nm波长处分别测定吸光度,计算每片的溶出度。结果,3批样品的累积溶出度分别为(97.23 $\pm$ 1.21)%、(98.49 $\pm$ 1.28)%、(98.15 $\pm$ 1.94)%。

#### 3.3 影响因素考察

将本品直接放置于不同条件下:60  $^{\circ}$ C(高温),相对湿度92.5%(高湿),照度4 500 lx(强光)。分别于0、5、10 d取样,观察其外观,测定其溶出度、有关物质和主药含量,结果见表6。

由表6可知,除高温下10 d、高湿下5 d时有关物质为略有升高外其他指标均无明显变化,表明本品基本稳定。

表6 影响因素考察结果( $n=3$ )Tab 6 Results of influencing factor test( $n=3$ )

条件	时间,d	外观	溶出度,%	有关物质,%	含量,%
正常	0	白色	90.6	0.28	99.1
强光	5	白色	91.1	0.41	100.0
	10	白色	90.2	0.37	99.0
高温	5	白色	89.3	0.28	99.1
	10	白色	88.4	0.50	99.0
高湿	5	白色	90.1	0.62	99.4
	10	白色	91.3	0.28	99.1

## 4 结语

本文中采用湿法制粒,与直接压片相对设备的要求低,而且不会带来粉尘污染;处方中使用普通乳糖、微晶纤维素及甘露醇为填充剂,物料的流动性较好,与直接压片相比无需采用价格昂贵的特殊辅料提高物料的流动性。处方中以羧甲基淀粉钠作为崩解剂,采用内外加法加入,可促进片剂迅速崩解。通过3批自制样品的溶出行为比较,其溶出行为相似。本研究选用了传统工艺,成本较低,更容易实现产业化生产。

## 参考文献

- [1] 阮军,缪李丽.左旋西替利嗪治疗持续性过敏性鼻炎的疗效与安全性的Meta分析[J].中国药房,2013,24(28):2 654.
- [2] 张壹.盐酸左西替利嗪[J].中国新药杂志,2004,13(12):1 420.
- [3] 佚名.抗组胺药盐酸左西替利嗪[J].药学进展,2007,31(10):474.
- [4] 胡继荣,尹仲.左旋西替利嗪治疗慢性荨麻疹疗效观察[J].广西医科大学学报,2006,23(5):842.
- [5] 孙琳.盐酸左西替利嗪分散片治疗慢性荨麻疹疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2014,23(3):290.
- [6] 王侠生.优泽<sup>TM</sup>:左旋西替利嗪[J].临床皮肤科杂志,2006,35(4):267.
- [7] 国家食品药品监督管理局.盐酸左西替利嗪[S].(2013-04-05)[2014-09-24]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0001/>.
- [8] 施昕磊,黄绳武.咀嚼片的研究进展[J].中国药业,2008,17(14):17.
- [9] 郭留城,杜利月,王飞.硝苯地平咀嚼片的制备工艺研究[J].中国药房,2014,25(13):1 199.
- [10] 赵辉,吴燕,刘丽平,等.盐酸左西替利嗪片溶出度测定条件的研究[J].中国医药导报,2011,8(33):34.

(收稿日期:2015-01-19 修回日期:2015-04-26)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅