

## 乙基纤维素水分散体制备缓释二甲双胍惰性骨架的研究

### 摘要

在本研究中，乙基纤维素水分散体苏丽丝® (Surelease®，美国卡乐康公司) 通过流化床造粒，制成盐酸二甲双胍缓释(ER)惰性骨架片剂，这些片剂的药物具有缓释的性能。本配方通过在造粒过程中改变苏丽丝的用量，可以灵活调节药物的释放速率。

### 前言

惰性骨架系统易于制备，是亲水性骨架的一种替代品，因此，近年来用其配制缓释口服剂型的研究受到关注。<sup>[1]</sup>乙基纤维素常用于口服固体制剂，在直接压片工艺中被用作粘合剂、膜控包衣和控释骨架。<sup>[2-3]</sup>使用苏丽丝作为制备惰性骨架的延缓释放的粘合剂也有报道。<sup>[4-5]</sup>本研究旨在探讨在通过流化床造粒制备易溶的盐酸二甲双胍片剂的工艺中，苏丽丝作为缓释粘合剂的应用。还研究了盐酸二甲双胍在高、低剂量的缓释(ER)惰性骨架中的释放速率。

### 实验方法

惰性骨架的组成见表1。用高剂量(F2)或低剂量(F1)的苏丽丝造粒。用ASTM 30目筛(600 μm)筛选盐酸二甲双胍，然后用Glatt GPCG-3流化床(Glatt Air Techniques, 美国)造粒，采用顶喷方式。在使用苏丽丝(25% w/w)之前，先用去离子水(DI)将其稀释至15% w/w。流化床造粒的工艺参数见2。用VanKel密度检测仪(Varian Inc., 美国)检测松密度和振实密度，用SOTAX FT300流动性检测仪(SOTAX, 美国)测量相关比重流速，用Hosokawa sonic sifter L3P(美国)测定粒径分布，用水分平衡仪(型号IR-200, Denver Instrument, 美国)测定干燥失重(LOD)，对干颗粒进行评估。颗粒用二氧化硅混合，用硬脂酸镁润滑，采用10冲旋转式压片机(PICCOLA, RIVA, 阿根廷)压片，转速30 rpm，压片力5-20 kN。两种颗粒(F1和F2)分别采用9.52毫米标准凹模和19.05毫米×9.27毫米凹模压片，片重分别为303毫克及1000毫克。用自动片剂检测仪(Multicheck, Erweka, 德国)测定片重、崩解力、直径和厚度。片剂脆碎度用VanKel脆碎度测试仪(美国瓦里安公司)测定，转100转，转速25rpm。用符合美国药典标准的溶出装置(VK 7000, 美国瓦里安公司)测试药物释放，用配有沉降装置的装置II方法，转速100rpm，用1000毫升去离子水作为溶出介质，温度37° C ± 0.5° C。溶出度用紫外可见分光光度计(美国安捷伦公司)在233nm波长检测盐酸二甲双胍，去离子水作为对照。使用时间关系的Higuchi平方根 $Q = k t^{1/2}$ 或幂律方程 $Q = k t^n$ 计算溶出度：<sup>[6]</sup>其中，Q为药物溶出的量，k是释放率常数，n是释放指数，t是溶出时间。

表1. 盐酸二甲双胍缓释惰性骨架的配方

成分	%含量 (质量分数)	
	F1	F2
盐酸二甲双胍(Medilom.公司)	66.0	56.6
苏丽丝®NG E-7-19050(卡乐康公司)(按干重)	33.0	42.4
二氧化硅(Cab-O-SilM-5P, Cabot 公司)	0.5	0.5
硬脂酸镁(Mallinckrodt 化学品公司)	0.5	0.5
总计	100.0	100.0

表2. 流化床造粒的工艺参数

流化床: Glatt GPCG-3	顶端喷雾
批量(kg)	2.5
喷嘴尺寸(mm)	1.2
雾化压力(bar)	1.5
进气量(cfm)	51 – 79
进风温度(°C)	80 – 90
片床温度(°C)	43 – 46
出风温度(°C)	39 – 41
喷雾速率(g/min)	20

## 结果与讨论

数据显示, 苏丽丝颗粒配方的卡尔(Carr)指数低, Sotax 测定的流动性值较高, 因此, 具有良好的粉末流动性(表3)。颗粒的平均粒径范围为200至300 微米(最大675 微米)。若增加颗粒配方中苏丽丝的含量, 会导致片剂硬度降低, 而不受片剂总重或加工方法的影响(表4 和图1)。片剂硬度随压片力增加而提高, 直至压片力达到最大阈值15kN(图1)。所有片剂配方的脆碎值都较低(表4)。

表3. 盐酸二甲双胍颗粒的物理性质

配方 (#)	松密度 (g/mL)	振实密度 (g/mL)	卡尔指数 (%)	SOTAX 流速(g/sec)	干燥失重 (%)
F1	0.58	0.66	13.01	16.18	0.30
F2	0.55	0.61	10.01	15.72	0.57

表4. 用 15kN 压片力制备的盐酸二甲双胍缓释片剂的物理性质

批量	硬度(kp)*	脆碎度(%)
F1 (303 mg)	10.5 ± 0.2	0.16
F2 (303 mg)	8.6 ± 0.1	0.15
F1 (1000 mg)	19.1 ± 0.5	0.15
F2 (1000 mg)	17.0 ± 0.4	0.17

图1. 压片力对盐酸二甲双胍缓释片剂机械强度的影响 (n=20)

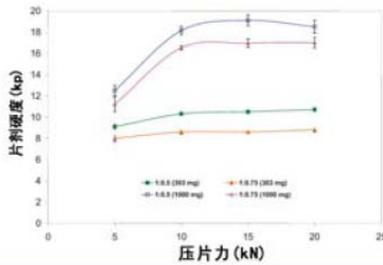
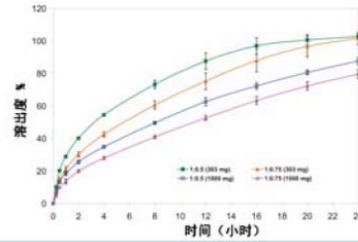
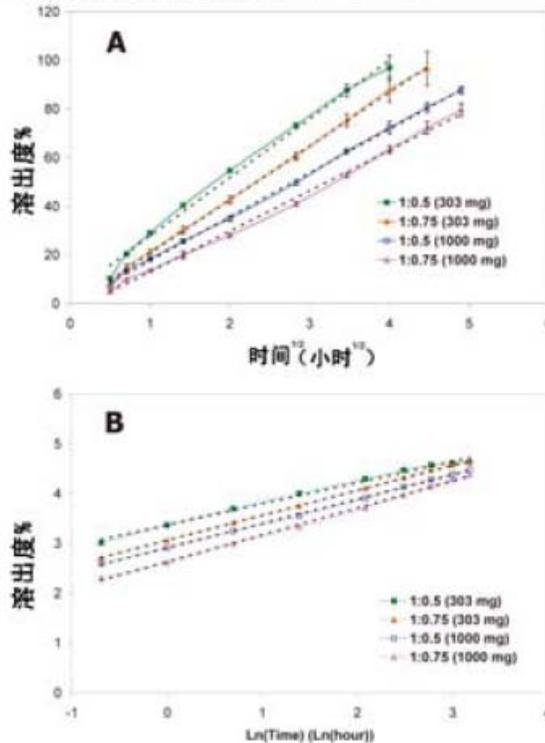


图2. 用15kN压片力制备的盐酸二甲双胍缓释片剂的溶出曲线



该药物所有片剂的释放都较为缓慢(图2)，药物释放速率随苏丽丝含量的增加而下降。较小片剂（303毫克）的药物释放速度比较大片剂(1000毫克)要快，这可能是由于小药片的表面积体积比较大，而且扩散路径较短的原因。有趣的是，所有的惰性骨架片剂在溶出测试前后，片形仍保持完整。释放数据较好地拟合了Higuchi方程和幂律方程( $R^2 = 0.99$ )，表明药物的释放受菲克(Fickian)扩散定律的控制(图3A和B)。

图3. 药物释放数据拟合: (A) Higuchi方程; (B) 幂律方程。其中释放指数n值的范围为0.43-0.54。



## 结论

苏丽丝加入量较少时即具有控释效果，药片在测试过程中仍保持片形完整，表明其可以抵抗食物的影响。成功地用苏丽丝制备了水溶性药物颗粒(盐酸二甲双胍)，以及高低剂量的缓释惰性骨架。苏丽丝经流化床造粒后具有良好的流动性。压片力相对较低时，惰性骨架具有良好的机械强度和较低的脆碎度。药物释放速率随苏丽丝含量增加而降低。

## 参考文献

1. Tiwari S. and Rajabi-Siahboomi AR. Extended-release oral drug delivery technologies: monolithic matrix systems. In: Drug delivery systems. Totowa, NJ: K.K Jain (Ed), Humana Press, 2008; 217-243.
2. Upadrashta SM, Katikaneni PR, Hileman GA, et al. Compressibility and compatibility properties of ethylcellulose. Int. J. Pharm. 1994;112: 173-179.
3. Vass S, Deng H, Rajabi-Siahboomi AR. Investigation of ethyl cellulose in the preparation of theophylline extended release inert matrix tablets. AAPS annual meeting and exposition, 2008.
4. Ruiz NR, Ghaly ES. Mechanism of drug release from matrices prepared with aqueous dispersion of ethylcellulose. Drug Dev. Ind. Pharm. 1997; 23(1): 113-117.
5. Reyes G, Deng H, Rajabi-Siahboomi AR. Application of ethylcellulose in preparation of extended release theophylline inert matrix tablets by wet granulation. AAPS annual meeting and exposition, 2008.
6. Higuchi T. Mechanism of sustained action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. J. Pharm. Sci. 1963; 52: 1145-1148.

---

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@color.com](mailto:marketing_cn@color.com)

北美

+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲

+44-(0)-1322-293000

亚太区

+65-6438-0318

拉丁美洲

+54-11-4552-1565

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2010. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。

\* 除了特别指出外, 所有商标均属 BPSI 实公司所有