

惰性基质乙基纤维素制备茶碱缓释片剂的研究

目的

采用屏障膜(薄膜包衣)技术, 乙基纤维素(EC)可广泛应用于缓释(ER)药物固体剂型的配方和生产中。目前已有文献报道乙基纤维素可作为粘合剂制备缓释骨架片(1,2,3,4)。

本研究的目的是为了研究EC颗粒大小和分子量对微溶于水的药物——茶碱(从)惰性基质中释放的影响。同时评估了不同的聚合物含量、填充剂和压片力对药物释放作用的影响。

方法

(药物)干粉混合及其特征

茶碱(TP)(33.0 – 50.0% w/w)与EC——爱多秀™(ETHOCEL™)premium 乙基纤维素标准多聚物, (FP)10或100cP10.0 - 50.0% w/w 混合, 加入或不加入填料(乳糖或微晶纤维素; 32.8 - 55.8% w/w), 然后在8 夸脱 V 型拌胶机(Patterson-Kelley Co., 美国) 中加入二氧化硅(0.5% w/w)和硬脂酸镁(1.0% w/w)。惰性基质的详细配方参见表1。使用VanKel 密度检测仪(Varian Inc., 美国)检测货舱和振实密度。使用SOTAX FT300 流动性检测仪(SOTAX, 美国)测量相关比重流速。使用Helium Pycnometer(Micromeritics AccuPyc 1330, 美国)测量各成分的真实密度。

表1: 茶碱惰性基质配方

组分	% 组成成分				
	ECNF	ECL1	ECL2	ECM1	ECM2
无水茶碱(Spectrum Chemical, 美国)	49.48	32.98	32.98	32.98	32.98
爱多秀™ (IFF, USA)	49.47	32.98	32.98	32.98	9.85
Fast-Flo 乳糖 (EMD Chemical Inc., 美国)		32.98			
Emcocel 90M (JRS Pharma LP, 美国) or Microcel MC-200(Blanver, 巴西)				32.98	55.83
CAB-O-SIL M5-P (Cabot Corporation, 美国)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Mg. St.(Mallinckrodt Chemical Inc., 美国)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

注: 本实验使用的乙基纤维素等级分为: 乙基纤维素10FP, 100FP, 标准10或100; ECM1或ECM2配方包括含标准乙基纤维素的Emcocel 90M和含乙基纤维素FP的Microcel 200 (B)。

片剂制备及其特征

使用 Piccola 10 台冲转盘旋转式压片机(RIVA, 阿根廷), 30rpm, 5 – 30 kN 压缩片力或使用单冲MTCM-1 手动压片机(Globe Pharma, 美国), 5 - 15kN 压缩片力(标准凹圆冲, 直径9.52 mm, 片重304.5 mg)制备惰性

基质片剂。使用粉末流动性良好的配方用Piccola 压片，粉末流动性不好的配方用单冲压片机压片。共压制出20 种不同配方的片剂。使用Multicheck 片剂检测仪(Erweka, 德国)测量片剂重量、硬度、直径和厚度。使用VK 7010溶出仪(Varian, 美国)、沉降篮法、溶剂为1000ml 纯净水，在37°C ± 0.5°C，以100 rpm 的转速检测茶碱释放情况。使用在线双束紫外线—可见光分光光度仪Cary 50(Varian, 美国)及1.0 mm光程长度的石英流动池在波长272nm处检测茶碱释放度。

使用时间关系的Higuchi 平方根计算溶散度谱系:(5) $Q = k t^{1/2}$, Q 为溶解药物的量(mg), k 是释放度常数(mg/小时^{1/2}), t 是溶解时间(小时)。使用下述方程计算茶碱惰性基质片剂的空隙率:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{P_{cal}}{P_{true}}\right) \times 100$$

$$P_{cal} = \frac{M_{tablet}}{V_{tablet}}$$

在此, P 是药片的孔隙率(%), P_{cal} 是计算的药片浓度(克/毫升), P_{true} 是实际浓度 (克/毫升), M_{tablet} 是药片重量 (克) and V_{tablet} 是药片体积 (毫升)。

结果

干粉性质

含EC FP 等级的配方比含EC 标准级配方的货舱松密度/振实密度要低，含EC FP 等级的配方比含EC标准级配方的Carr's 指数值要高。图1 是SOTAX测定的不同配方的流动性结果。含EC 10FP 的配方(0.4 – 4.1 g/sec)比含EC 标准级配方(3.7 – 6.9 g/sec)的流动性差。

图1: ECNF、ECL1、ECL2、ECM1和ECM2配方的SOTAX流动性

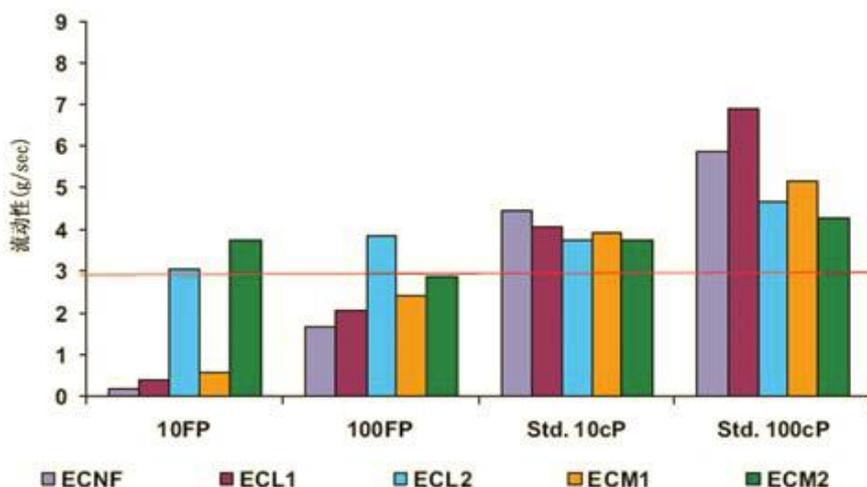


图2: 不同配方EC惰性基质-茶碱片剂的溶散度谱系(释放度结果)(无填料)(TP/EC= 1:1, 压缩力: 10kN)

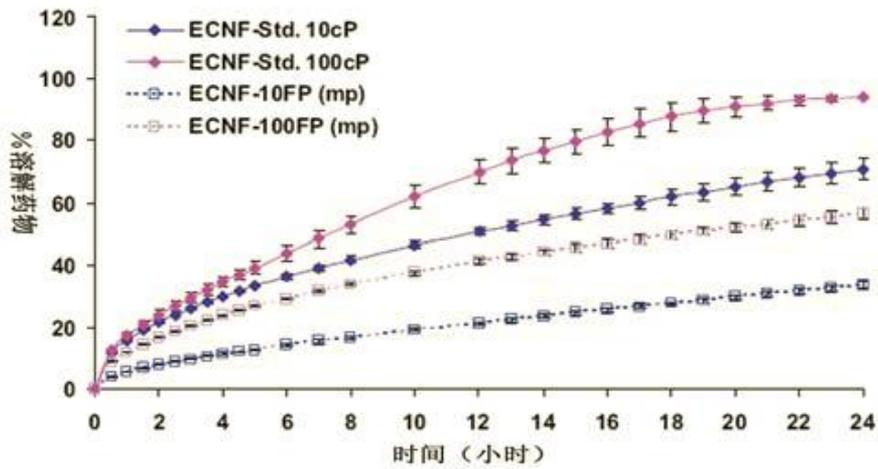


图3: 不同配方EC惰性基质-茶碱片剂的溶散度谱系释放度结果(ECL1) (TP/EC/FF 乳糖 = 1:1:1, 压缩力: 10 kN)

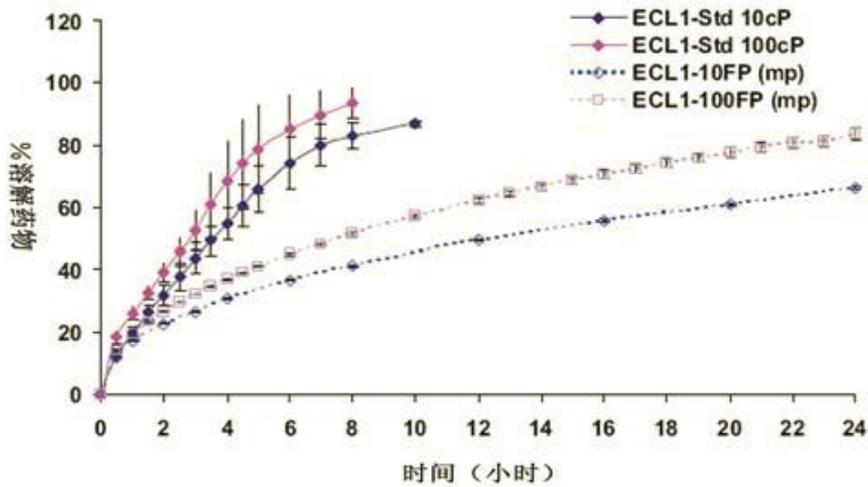


图4: 不同配方EC惰性基质-茶碱片剂的溶散度谱系释放度结果(ECM1)(TP/EC/MCC = 1:1:1, 压缩力: 10 kN)

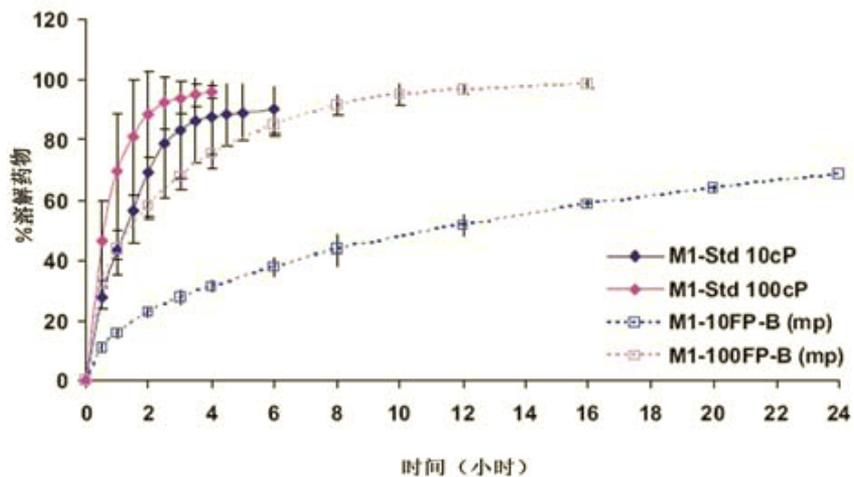


表 2：不同配方惰性基质-茶碱片剂特性(ECL1, 压缩力：10 kN)

配方 #	片剂硬度(kp)	孔隙率(%)	k (mg/ hr ^{1/2})	R ²
ECL1-10FP	28.4 ± 1.2	38	12.74	1.00
ECL1-100FP	24.0 ± 0.8	40	16.60	1.00
ECL1-10cP	12.0 ± 0.5	41	35.94	0.99
ECL1-100cP	8.1 ± 0.6	42	31.26	0.99

片剂的物理性质

研究结果表明片剂硬度和可压性分别为 EC 10FP >100FP > Std. 10cP > Std. 100cP。结合茶碱导致片剂硬度降低。乳糖和MCC 可增加含标准级别EC片剂的硬度，但会降低含EC FP级别的片剂的硬度。含MCC的片剂比含乳糖的要更硬一些。各片剂配方在压缩力为10 kN 时达到可接受硬度为≥ 6.9 kp。

茶碱片剂释放谱度

茶碱片剂的释放谱参见图2—4。茶碱释放速率及孔隙率为EC 10FP < 100FP < Std. 10cP < Std. 100cP。药物释放率随EC浓度含量增加而降低。研究结果表明在EC浓度含量为10.0% w/w时EC 10FP可达到缓释效果 (T50=2.96小时)。含乳糖的茶碱片剂较含MCC的片剂药物释放慢。24小时溶出度检测后，含ECNF-10FP 和100FP、ECL1-10FP 和100FP、ECM1-10FP惰性基质的片剂片形完整，但其他配方部分分解或全部分解。

ECL1片剂的片剂硬度、孔隙率和释放常数(k)参见表2。含FP级别的片剂的孔隙率较标准级别要低，经高压压缩力制成的片剂孔隙率较低，而低压压缩力制成的片剂的孔隙率较高，这说明在高压压缩力情况下药物释放作用较慢。不含其他填充剂的片剂孔隙率较低(30–41%)，而含乳糖和MCC的片剂的孔隙率较高(37–43%)。在配方和压缩力相同的情况下，含乳糖和MCC 的茶碱片剂具有相似的孔隙率。研究结果为释放度符合Higuchi方程，相关释放常数(k)为10FP < 100FP < Std. 10cP < Std. 100cP。

结论

本验机试验结果显示，相对标准爱多秀，爱多秀FP 可以制备具有高硬度，可压性好，释放更加缓慢的片剂，因此FP 级乙基纤维素配方更有优势。但是FP 级乙基纤维素药粉流动性不佳，这对直接压缩(片)而言是一个挑战。含微晶纤维素的茶碱惰性基质片剂比含乳糖的茶碱惰性基质片剂更硬。由低分子量乙基纤维素制成的片剂(10或10 FP)较高分子量(100 or 100 FP)制成片剂的药物释放作用慢。药物释放速率随着乙基纤维素浓度含量增加而降低，随着压缩(片)力增加而降低。乳糖比微晶纤维素的药物释放要慢。

参考资料

1. Upadrashta, S.M., Katikaneni, P.R., Hileman, G.A. and Keshary, P.R. (1993) *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19(4), 449-460.
2. Katikaneni, P.R., Upadrashta, A.M., Neau, A.H., and Mitra, A.K. (1995) *International Journal of Pharmaceutics* 123, 119-125.
3. Pollock, D.K. and Sheskey, P.J. (1996) *Pharmaceutical Technology* 20(9), 120-130.
4. Pollock, D.K. (1997) *24th International Symposium on Controlled Release Bioactive Materials*.
5. Higuchi, T., (1963) *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1148.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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

* 爱多秀™/ETHOCEL™ 是 IIF 公司商标

post_2008_er_matrix_theophylline_CN_06_2010