

## 苏丽丝®(Surelease®)在使用喷浆制粒法制备茶碱缓释惰性骨架的应用

### 应用数据总结

- 苏丽丝，乙基纤维素水分散体，被做为制粒粘合剂用来制备茶碱缓释惰性骨架片。
- 报道了填充剂的类型(一水乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙)对片剂特征和药物释放的影响。
- 研究结果表明苏丽丝和选择适合的填充剂合用可以在相对较低的用量下成功地用于调节药物缓释惰性骨架的释放。

### 介绍

乙基纤维素(EC)广泛用于膜控包衣或做为粘合剂使用，用来制备药用口服缓释制剂。乙基纤维素的水分散体，如苏丽丝被用于制成缓释多颗粒系统填充于胶囊或压制成片，也可用于软胶囊的包衣。<sup>1</sup>另外也有报道将乙基纤维素水分散体做为缓释粘合剂用于制备惰性骨架。苏丽丝可以提高药物的可压性，<sup>3,4</sup>药物从惰性骨架中的释放机制是通过扩散的方式实现的。<sup>2,3,4</sup>

这一研究的目的是探索苏丽丝做为湿法制粒的粘合剂(缓释粘合剂)，使用一水茶碱做为模型药物，来制备缓释(ER)惰性骨架片。并且对湿法制粒的生产工艺和压片工艺以及填充剂选择的影响进行了讨论。

### 方法学

#### 干粉过筛和混合

茶碱缓释骨架片的组成如表 1 所示。一水茶碱(TP)和填充剂过 30 目振荡筛(600µm)，然后在 8 夸脱的 V 型混合器(Patterson-Kelley 公司，美国)中混合 10 分钟，频率为 26rpm。

表 1. 茶碱惰性骨架的配方组成

组成	功能	百分组成			
		EC-1	EC-2	EC-3	EC-4
一水茶碱 (Spectrum 化学)	药物	44.0	44.0	44.0	44.0
苏丽丝 (以干重计, 卡乐康)	聚合物网络	11.0	11.0	11.0	11.0
一水乳糖 (EMD 化学公司)	水溶性填充剂	44.0	-	-	22.0
微晶纤维素 (MCC, Emcocel 50M, JRS 公司)	不溶性填充剂	-	44.0	-	22.0
磷酸氢钙 (DCP, DI-TAB, 罗地亚公司)	不溶性填充剂	-	-	44.0	-
微粉硅胶 (Cab-O-Sil, M5P, Cabot 公司)	助流剂	0.5	0.5	0.5	0.5
硬脂酸镁 (Mallinckrodt 化学公司)	润滑剂	0.5	0.5	0.5	0.5

## 颗粒制备及特征

粉末混合后使用格拉特 GPCG-3 型流化床(格拉特公司, 美国)以顶喷的方式制粒。在使用前, 用去离子水(DI)将苏丽丝从固含量 25% 稀释成 15%w/w。流化床制粒的工艺参数如表 2 所示。制粒后在流化床中以 40 度干燥 5 分钟。干燥颗粒使用 VanKel 密度测定仪分析(Varian 公司, 美国)其堆密度和振实密度。流动性检测使用 SOTAX FT300 流动性检测仪(SOTAX 公司, 美国)检测。颗粒分布使用粒度分布仪(Hosokawa sonic sifter L3P, 美国)检测, 干燥失重(LOD)使用红外线水分平衡仪(Denver 设备, IR-200 型, 美国)检测。

表 2. 茶碱流化床制备的工艺参数\*

格拉特 GPCG-3 流化床设备	顶喷
喷嘴大小(mm)	1.2
雾化压力(Bar)	1.5
进风温度(°C)	65-90**
物料温度(°C)	42
出风温度(°C)	40-41
喷速(g/min)	30
喷雾时间(min)	30

\*所示的工艺参数为 2.0-2.5kg 每批次, 基于苏丽丝的包衣参数, 操作条件在批次及设备间可能有差异。

\*\*进风温度调节是用来保持片床温度的范围在 40-41°C。

## 片剂的制备和特征

微粉硅胶和硬脂酸镁通过 40 目(600 $\mu$ m)的振荡筛混合。然后和干颗粒一起在 8 夸脱的 V 型混合器(Patterson-Kelley 公司,美国)中混合 2 分钟, 频率为 26rpm。最终混合后的颗粒使用 10 冲旋转式压片机(RIVA,阿根廷)在 5-20kN 下压片, 转速为 30 转, 冲模为 9.52mm 弧形冲模。所有配方的平均片重保持在 303.0 $\pm$ 6.0mg。所有配方都表现出极低的出片力(85-140N), 结果见表 3。

共生产 4 个不同组分的配方(表 3)。片重、硬度、半径和厚度使用自动多功能片剂检测仪(Erweka,德国)检测。片剂脆碎度使用 VanKel 脆碎度仪检测, 100 次坠落, 25 转每分钟(Varian 公司,美国)。茶碱释放度使用 VK7010 溶出仪(Varian,美国)检测, 按美国药典装置 II, 加沉降篮, 转速为 100 转, 于 100mL 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C, 1000mL 的去离子水中检测。检测仪器为装有 1.0mm 厚的比色皿的在线双光波紫外-可见分光光度仪(型号,Cary 50 片剂,Varian, 美国), 检测波长为 272nm。

表 3. 压片力对茶碱惰性骨架出片力的影响

压片力(kN)	5	10	15	20
	出片力(N)			
EC-1(乳糖)	101.58	108.06	115.83	122.70
EC-2(微晶纤维素)	101.30	100.06	100.39	103.03
EC-3(磷酸氢钙)	99.53	115.57	129.11	140.35
EC-4(乳糖+微晶纤维素)	85.26	87.5	88.58	90.43

## 数据分析

释放指数(n)和释放速率常数(k)通过将释放数据代入幂律方程计算而得：<sup>4</sup>

$$Q=k \times t^n \quad \text{公式 1}$$

其中 Q 为 t 时间点的释放量, k 是动力学常数, n 是释放指数。

## 结果和讨论

### 颗粒特征

颗粒的粒度分布如图 1 所示。干颗粒的粒度均匀一致且小于 500 $\mu$ m。颗粒大小的排序为微晶纤维素<磷酸氢钙<乳糖+微晶<乳糖, 与填充剂的平均粒度大小相符(微晶:50 $\mu$ m, 磷酸氢:150 $\mu$ m, 乳糖:150 $\mu$ m)。

图 1. 茶碱干燥颗粒的粒度分布

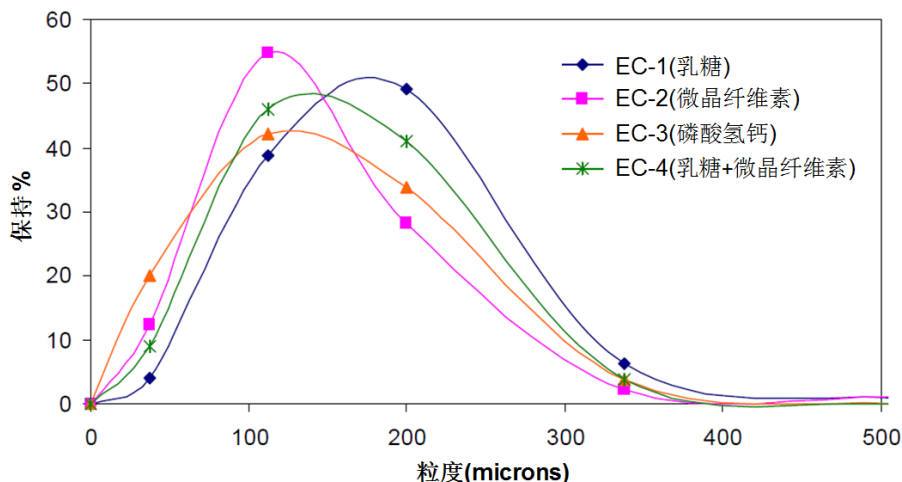


表 4. 茶碱颗粒的物理特征

配方	堆密度 (g/mL)	实密度 (g/mL)	卡尔指数 (%)	Sotax 流动 (g/秒)	干燥失重 (%)
EC-1(乳糖)	0.39	0.46	16.00	6.27	0.47
EC-2(微晶纤维素)	0.29	0.37	23.00	3.35	1.37
EC-3(磷酸氢钙)	0.60	0.71	14.70	7.50	1.00
EC-4(乳糖+微晶纤维素)	0.32	0.41	22.00	5.43	1.13

如图 4 所示，颗粒的堆密度和实密度的顺序为磷酸氢钙>乳糖>乳糖+微晶纤维素>微晶纤维素。所有颗粒表现出很低的卡尔指数值(14.70-23.00%)表明有非常好的流动性特征。使用 Sotax 流动性检测仪的检测结果表明流动性非常好(3.35-7.50g/秒)。干颗粒的干燥失重范围为 0.47-1.37(%w/w)。

## 片剂特征

颗粒压片制备出稳健的片剂，随压片力的增加，片剂的硬度增加(图 2)。片剂硬度顺序为微晶纤维素>微晶纤维素+乳糖>乳糖>磷酸氢钙，所有片剂都有非常好的硬度并满足固体制剂的需求。茶碱缓释片的物理特征见表 5。片重范围为 300.3-303.6mg。片剂的直径范围为 9.45-9.51mm。片剂厚度的顺序为微晶纤维素+乳糖~微晶纤维素<乳糖<磷酸氢钙。所有片剂都表现出非常低的脆碎度(0.02-0.11%)。

图 2. 压片力和填充剂选择对茶碱缓释惰性骨架片硬度的影响(n=20)

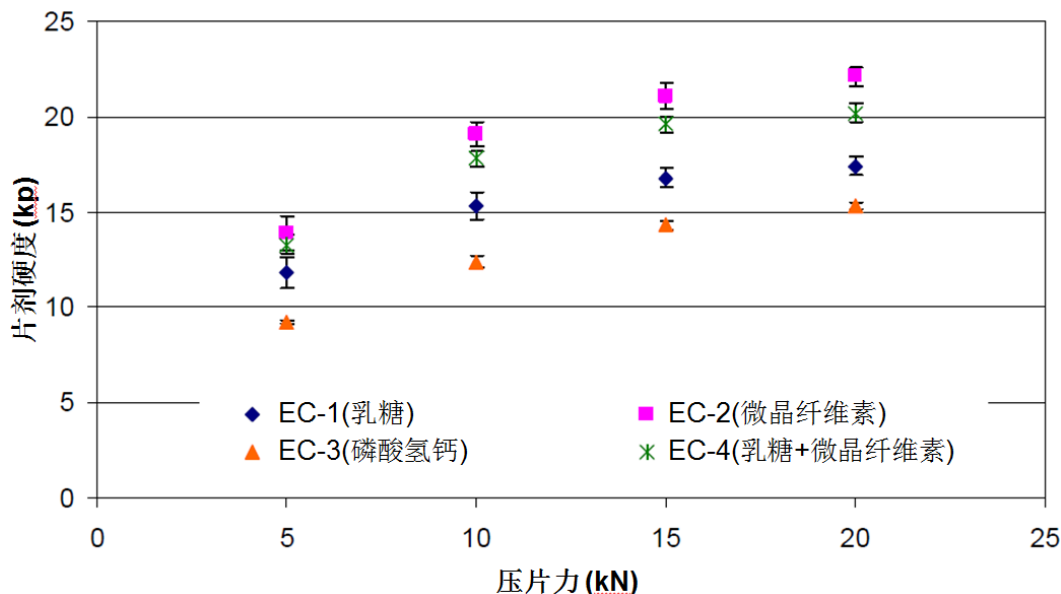


表 5. 茶碱缓释片的物理特征(在压片力 15kN 条件下制备,n=20)

配方	片重 (mg)	片剂厚度 (mm)	片剂直径 (mm)	片剂硬度 (kp)	脆碎度 (%)
EC-1(乳糖)	300.30±4.50	3.84±0.03	9.50±0.02	16.80±0.50	0.07
EC-2(微晶纤维素)	303.60±4.30	3.92±0.04	9.45±0.04	21.10±0.70	0.02
EC-3(磷酸氢钙)	301.70±0.60	3.57±0.01	9.51±0.02	14.30±0.20	0.11
EC-4(乳糖+微晶纤维素)	303.10±2.40	3.85±0.02	9.47±0.01	19.60±0.40	0.04

### 药物释放曲线

茶碱的药物释放曲线如图 3A-D 所示。含有乳糖做为填充剂的片剂，压片力对药物释放曲线的影响最小(图 3A)。然而，含有磷酸氢钙、微晶纤维素或(乳糖+微晶纤维素)混合物做为填充剂的配方随压片力的增加释放变慢，直到达到临界压力 15-20kN(图 3B,3C 和 3D)。这一影响与这些辅料的天然性质和它们在压片时的扩展和形变有关，它影响了片剂的孔隙率。如图 3A-D 中所见，研究中所有的辅料都可以得到缓释结果，在低苏丽丝用量水平(11%w/w) 药物释放的顺序为乳糖<磷酸氢钙<微晶纤维素~(乳糖+微晶纤维素)。含有乳糖或磷酸氢钙的片剂保持完整，而含有微晶纤维素或微晶纤维素和乳糖混合物的片剂在溶出检测过程中于边缘的中部开裂，可能是由于微晶纤维素的毛细管作用的影响使溶出介质进入到惰性骨架片中导致了开裂，继而释放变快(图 3 和 4)。

在压力为 15kN 时药物的释放机制如图 4 和图 6 所示。所有的溶出曲线都很好地适合于幂律方程。药物从含有乳糖 (n=0.42)或磷酸氢钙(n=0.47)的缓释惰性骨架片中的释放符合 Fickian 扩散，而含有微晶纤维素(n=0.63)或微晶纤维素+乳糖混合物(n=0.57)表现出不规则的(非 Fickian)释放。表 6 表明 50%(T<sub>50%</sub>)药物从茶碱惰性骨架中的释放时间按顺序为乳糖>磷酸氢钙>(乳糖+微晶纤维素)>微晶纤维素。

图 3. 压片力和填充剂的选择对茶碱缓释惰性骨架的影响：(A)EC-1(乳糖)；(B)EC-2(微晶纤维素)；(C)EC-3(磷酸氢钙)；(D)EC-4(乳糖+微晶纤维素)

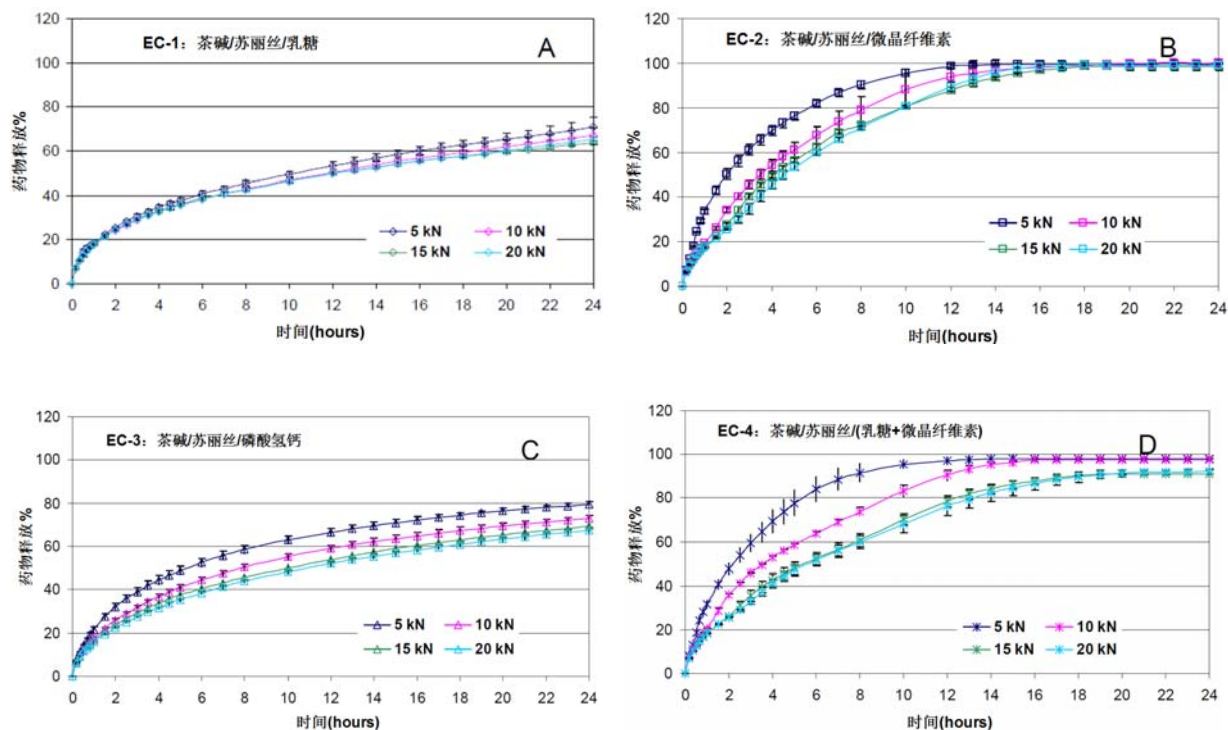


图 4. 茶碱惰性骨架的药物释放机制

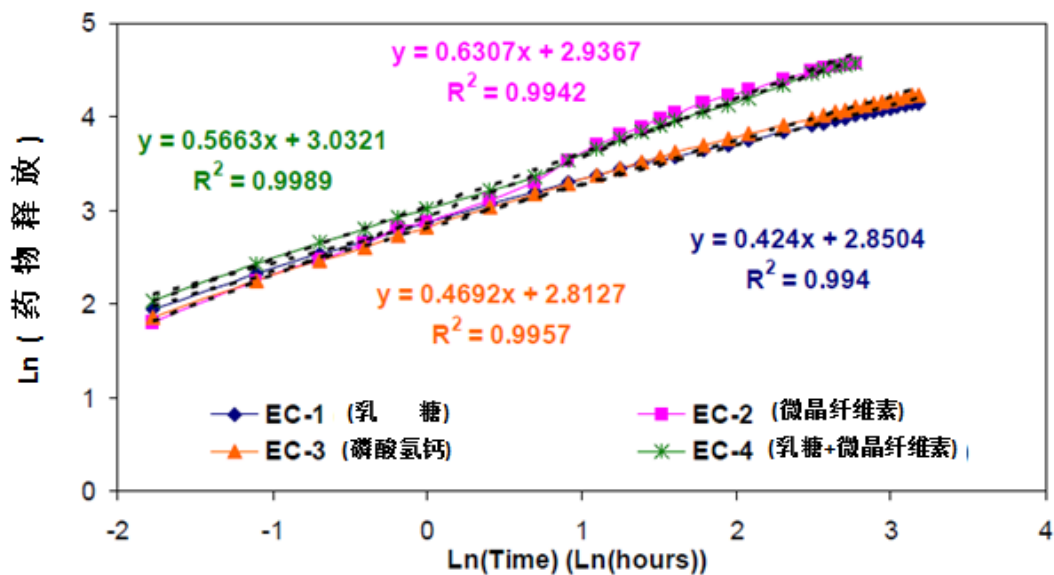


表 6. 茶碱缓释惰性骨架在压片力 15kN 时的药物释放

配方	n	k	R <sup>2</sup>	T <sub>15%</sub> (小时)	T <sub>30%</sub> (小时)	T <sub>50%</sub> (小时)
EC-1(乳糖)	0.42	17.29	0.99	0.71	3.21	12.32
EC-2(微晶纤维素)	0.63	18.85	0.99	0.72	2.19	4.08
EC-3(磷酸氢钙)	0.47	16.65	1.00	0.81	3.11	9.91
EC-4(乳糖+微晶纤维素)	0.57	20.74	1.00	0.66	2.40	5.47

## 结论

这一研究的结果表明苏丽丝可以成功地应用于略溶于水的模型药物如茶碱缓释惰性骨架的释放调整。使用苏丽丝乙基纤维素水分散体在相对较低的聚合物用量下，使用流化床制粒可以加快工艺过程的时间。制粒结果表现出可接受的粒度分布和非常好的流动性特征。使用这一制粒方式制备的骨架片有理想的药学特征。药物缓释的机制受填充剂选择(乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙或微晶纤维素+乳糖)的影响。乳糖或磷酸氢钙分别做为水溶性和水不溶性填充剂可用于略溶于水的药物的惰性骨架的设计。

## 参考文献

1. Rajabi-Siahboomi A.R. and Farrell T.P., In: Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. Eds. McGinity J.W. and Felton L.A. (2008)
2. Alvarez, D.G., Comparison of Acrylic and cellulose-based matrix formers for sustained drug release. Drug Delivery Technology 6 (3), 61-65 (2006)
3. Ruiz, N.R., Ghaly, E.S., Mechanism of drug release from matrices prepared with aqueous dispersion of ethylcellulose. Drug Development and Industrial Pharmacy 23 (1), 113-117 (1997).
4. Reyes, G., Deng, H., Rajabi-Siahboomi, A.R., Application of ethylcellulose in preparation of extended release theophylline inert matrix tablets by wet granulation. AAPS annual meeting and exposition, Atlanta, GA (2008).
5. Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. Int. J. Pharm. 15, 25-35 (1983).

---

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

北美

欧洲/中东/非洲

亚太区

拉丁美洲

**+1-215-699-7733**

**+44-(0)-1322-293000**

**+65-6438-0318**

**+54-11-5556-7700**

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



© BPSI Holdings LLC, 2014. 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公司所有

[ads\\_surelease\\_appl\\_theo\\_er\\_V1\\_07.2009\\_CHN](#)