

Viena D. Dias, Kurt Fegely, Abhijit V. Gothoskar 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi  
Colorcon Asia Pvt. Ltd, Verna, Goa, India. 403722 www.colorcon.com

## 摘要

本研究的目标是研究水性乙基纤维素分散体(苏丽丝®(Surelease®)E-7-19040)包衣的压缩多单元小丸剂体系的药物释放问题。保护型赋形剂的使用将最小化压片过程中的损伤, 而这是包衣小丸剂压紧过程中的主要问题。

## 简介

压缩多单元小丸剂体系(MUPS)能够将多单元体系的临床优势和片剂剂型的成本效益集于一身。目前有许多关于这一体系报道, 其中大多数是针对最初包衣为乙基纤维素的小丸剂。环境、安全和健康方面的考虑要求对这一体系中的水性包衣小丸剂进行一次评估。

包衣片剂到崩解片剂的压片过程可能会造成对薄膜包衣的损伤, 与未压缩小丸剂相比, 这可能会造成其药物释放特性的变化。为了保护包衣小丸剂的完整性, 在片剂配方中加入了带有保护(缓冲)特性的赋形剂。本研究考查了乙基纤维素水性分散体(苏丽丝E-7-19040)包衣小丸剂的压缩过程, 以及缓冲材料对药物释放的影响。

## 实验方法

### 药物小丸剂的制备

将一百克微晶纤维素(MCC)小球(CelphereR CP-203, Asahi Kasei公司)用琥珀酸美托洛尔(MS)粘合剂溶液在AeromaticStrea-1TM流化床包衣机(Aeromatic-Fielder)上进行分层。药物分层的小丸剂随后分别用密封层(1%增重)、屏障层(26%增重)和顶层(3%增重)进行包衣。所有包衣溶液的成分如表1所示。

表 1 包衣组成

层	成分	克
药物粘合剂溶液	琥珀酸美托洛尔(IPCA)	300.0
	欧巴代®(Opadry®)03F59040 (卡乐康公司)	15.0
	Kollidon <sup>R</sup> 30(巴斯夫)	9.0
	纯净水	1412.0
密封层	欧巴代 03F59040	4.2
	纯净水	137.0
屏障层	苏丽丝 E-7-19040(卡乐康公司)	445.0
	纯净水	297.0
顶层	欧巴代 03F59040	16.8
	纯净水	523.0

## 保护性颗粒

分别对浓度水平为 70%(质量分数)的部分预凝胶的玉米淀粉(善达™(Starch 1500®), 卡乐康公司), 微晶纤维素或 MCC(Avicel PH120, FMC 公司)和喷雾干燥的乳糖(LactopressR, Borculo Domo Ingredients 公司)进行评估, 探讨其作为缓冲剂使用的效果。

此外, 这些材料中的每种均可采用熔融造粒工艺进行改进, 并能利用缓冲剂进行进一步的评估。举例来说, 将 Avicel PH 102、低粘度羟丙甲纤维素(美多秀™(METHOCEL™) E3 LV, 陶氏化学品公司)和交联聚维酮 XLR(交联聚乙烯吡咯烷酮, ISP 公司)一起混合, 并使用熔融的鲸蜡醇在一种食品处理机(Grinderman, sumeet machines)中进行造粒。随后向颗粒中加入 AerosilR 200(德固赛公司)。随后采用善达或  $\beta$  无水乳糖在 Avicel 中重复类似的过程。

随后研究对这三种不同的颗粒材料的缓冲能力进行评估。

## 制锭

对含有纯赋形剂(70%)和包衣小丸剂(30%)的混合物进行压片。在改良赋形剂中, 配方中含有 39-69%的改良赋形剂、Avicel PH102(1%)和药物小丸剂(30-60%)。混合采用 V-混合器(Kamawati)进行。在装有测定仪表并配备 10 毫米标准凹面工具的 8 工位旋转压片机(Rimek)上对重量为 330 毫克的片剂进行压片。片剂的压片力分别为 3、4、5 和 7 千牛。

## 片剂测试

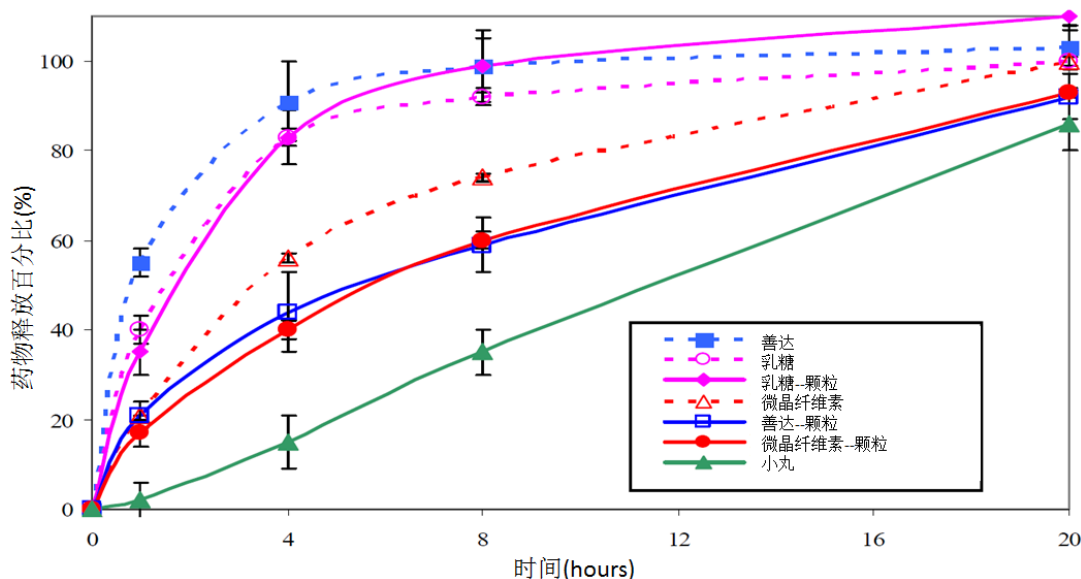
片剂的径向缓冲强度和脆碎度分别采用 PTB 311E 硬度测定仪(药物测定)和美国药典规定的脆碎度测定仪 Friabilator(Electrolab)进行测定。崩解时间在 ED-2L(Electrolab)崩解测试仪上用水温维持在 37°C( $\pm 0.5^\circ\text{C}$ )的纯净水进行测试。溶出度测试采用美国药典的仪器 II(桨式, Electrolab)在 50 转/分钟的条件下进行。溶出介质为 500 毫升 pH 值为 6.8 的磷酸盐缓冲溶液。样品分别在第 1、4、8 和 20 小时取出, 并加入等量的新鲜溶出度测试介质。琥珀酸美托洛尔缓释片剂的样品采用美国药典规定的色谱测试方法进行测定。

## 结果与讨论

图 1 显示了采用纯赋形剂和颗粒状赋形剂的 MUPS 压片的释放曲线。正如预期, 使用纯微晶纤维素要比使用部分预凝胶淀粉或乳糖更能保护包衣小丸剂。

据报道, 塑性变形赋形剂在压片过程中更能有效的保护包衣小丸剂(Beckert 等, 1996; Torrado 和 Augsburg, 1994)。与发生破碎的乳糖和通常同时发生塑性变形和破碎的部分凝胶化淀粉相比, 微晶纤维素通常会发生塑性变形, 它通常能够更好的保护包衣小丸剂。至于颗粒化材料, 微晶纤维素和部分凝胶化淀粉能为小丸剂提供类似的保护效果。至于乳糖, 即使颗粒化后仍然不能提供任何保护效果。

图 1: 所用缓冲剂类型对 MUPS 中琥珀酸美托洛尔释放曲线的影响



本研究下文的术语“保护性赋形剂”均指使用熔融造粒工艺制备的微晶纤维素颗粒。

图2: MUPS中使用包衣小丸剂的比例对药物释放曲线的影响

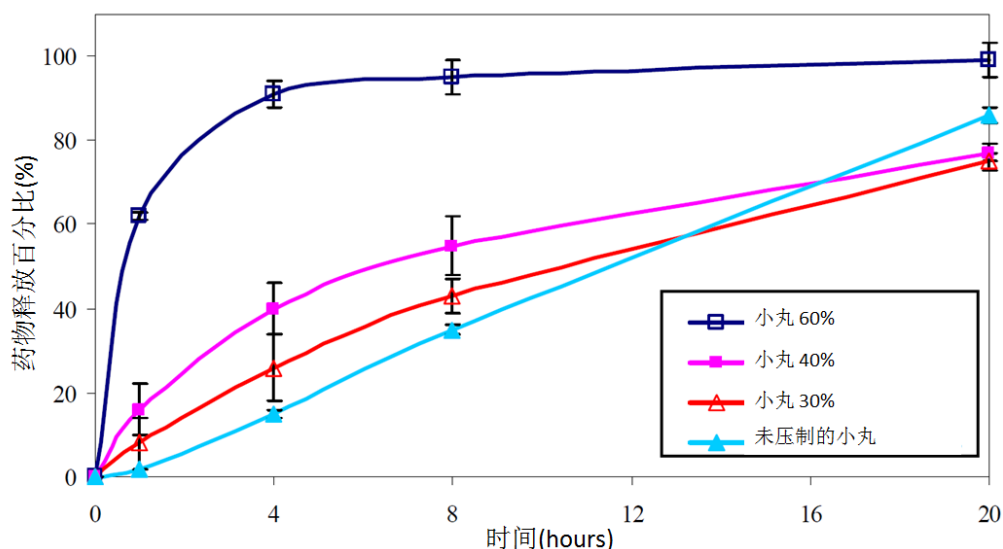


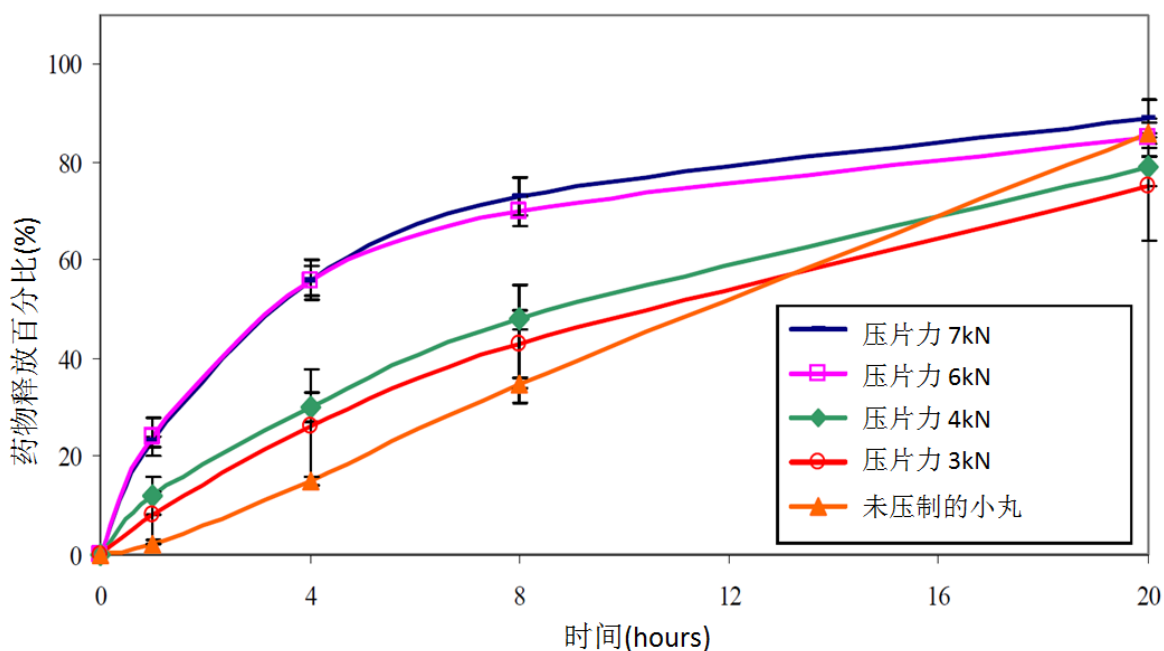
图2表明未压片包衣药物小丸剂具有药物缓释曲线。带有40%保护性造粒赋形剂的压缩包衣小丸剂(60%小丸剂)则会导致它们缓释特性的丧失。

将保护性赋形剂增加至70%( $T_{50\%}$ 约为10.4小时)将会最小化对压片药物小丸剂的损伤, 压缩和未压缩小丸剂之间的 $f_2$ 值为60.9。 $f_2$ 值在50到100之间表明两个曲线具有相似性(Federal Register, 1995)。

这可由软颗粒化材料的低屈服压力解释, 软颗粒化材料能够吸收冲击能, 在压力下首先屈服, 从而保护小丸剂。高水平的缓冲赋形剂还能降低压片循环中小丸剂直接相互接触的数量或者与冲击表面接触的数量, 从而放置小丸剂破碎(Beckert等, 1996)。

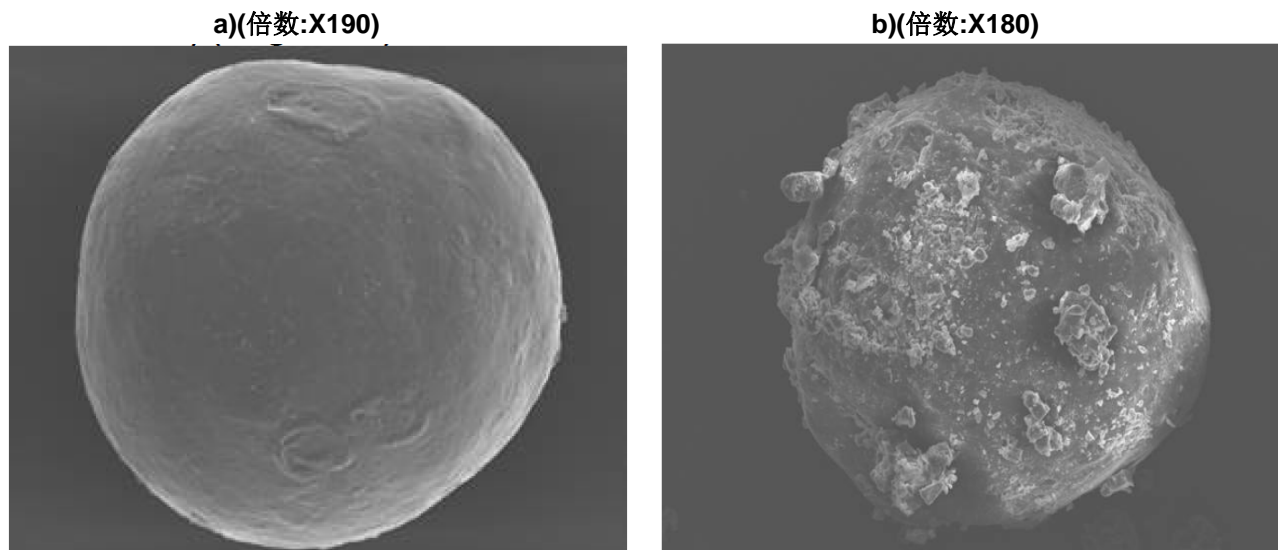
压片力的增加会导致更快的药物释放(图3), 这这则意味着薄膜包衣的损伤。在压片力3千牛和4千牛下压片片剂的 $f_2$ 值分别为60.2和55.3。由于颗粒化赋形剂优良的粘合特性和可压缩性, 片剂能够达到低于0.5%的低脆碎度值。

图3: 压片力对药物释放曲线的影响(含有质量分数70%的颗粒化赋形剂的MUPS)



片剂压片力的增加能够产生更高强度的片剂。但是，与之相应的是片剂崩解时间的增加(压片力高于7千牛时大于15分钟)。由于鲸蜡醇在颗粒中的存在，高崩解时间将会造成较少的崩解测试介质渗透进入片剂中。

图4: SEM图像 a) 包衣小丸剂; b) 压片后分散的小丸剂



包衣小丸剂的SEM图像(图4a)表明其具有平滑的表面。压片后缓冲材料上分散的小丸剂表明小丸剂在制锭过程中受到了很好的保护(图4b)。小丸剂表面未观察到任何可见的裂缝或缺口。

## 结论

本研究在几乎不增加药物释放的前提下，将水性乙基纤维素分散体包衣(苏丽丝E-7-19040)的小丸剂加入到了多单位小丸剂体系中。MUPS中60-70%缓冲颗粒物的加入使得硬片剂能够达到较低的脆碎度和恒定的药物释放曲线。

## 参考文献

1. Beckert, T.E., et.al., Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets. Int. J. Pharm. 143 (1996) 13-23.
2. Federal Register, Food and Drug Administration, Volume 60, No. 230, 1995, p. 61642.
3. Torrado, J.J. and Augsburg, L.L., Effect of different excipients on the tableting of coated particles. Int. J. Pharm., 106(1994)149-155.
4. Zhang, Y., et.al., Physical properties and compact analysis of commonly used Direct compression binders. AAPS PharmSciTech (2003); 4 (4) Article 62.

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话: +86-21-6198-2300/4001009611 · 传真: +86-21-5442-2229  
www.colorcon.com.cn · marketing\_cn@colorcon.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  
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI, 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 实公司所有。  
美多秀™/ETHOCEL™ 是陶氏化学公司的商标。

surelease\_mups\_applic\_CHN\_09\_2014