

# 四种茶碱缓释制剂释放度比较

张 涛 张文伟 陈丽珍(杭州 310011 杭州医药工业研究所)

茶碱是一种临床上使用多年的有效平喘药,国内外已有多种茶碱缓释制剂上市。由于茶碱治疗窗较窄,严格控制缓释制剂释放度显得十分重要。国内外茶碱缓释制剂产品多达数十种,其质量标准各异,如何估价这些产品的优劣自然也成为临床医药工作者关心的问题。为此,国际药学会 OLMCS (Official Laboratory and Medicines Control Services Sections) 于 1996 年组织了茶碱缓释制剂质量国际协作研究,我国由中国药品生物制品检定所选送时尔平等茶碱缓释制剂产品参加此项协作研究。协作研究的主要内容是:制订统一的

的测定方法,对选送的各产品含量、含量均匀度和释放度进行测定,然后对测定结果进行综合评价。其中释放度是评价的重点。

本实验对国内临床上使用的四种茶碱缓释制剂进行了释放度测定,并对它们的释药特性作出估价,供临床上使用茶碱缓释制剂产品参考。

## 1 实验材料和方法

1.1 样品:时尔平(茶碱控释胶囊,0.1g/粒,批号 960631,杭州民生药厂);舒弗美(茶碱缓释片,0.1g/片,批号 960501,广州兴华制药厂);埃斯玛隆(茶碱控释小

丸胶囊, 0.2g/粒, 批号 960911, 法国爱的发制药厂制造, 海南普利制药有限公司分装); 优喘平(茶碱控释片, 0.4g/片, 批号 95K2705, 美国先灵葆雅药厂)。

1.2 仪器: 药物溶出仪(ZRS-4型, 天津大学无线电厂); 分光光度计(160A型, 日本岛津制作所)。

1.3 释放度测定法: 基本操作参照中国药典溶出度测定法第二法(转桨法)。转速为每分钟 50 或 150 转, 溶

附表 四种茶碱缓释制剂的释放度

品名	搅拌桨转速 (r/min)	释放度(%) (h)				
		1	2	4	6	8
时尔平	50	11.1±1.3	25.1±1.9	49.7±1.9	66.5±2.8	76.9±2.6
	150	13.6±0.7	32.7±1.3	57.5±1.7	73.1±1.6	82.2±1.8
舒弗美	50	22.3±3.1	34.0±4.2	47.2±4.6	58.6±4.8	66.5±4.4
	150	44.5±4.6	73.8±7.2	96.8±2.6	97.0±2.7	
埃斯玛隆	50	25.4±2.0	47.2±2.4	73.5±2.8	88.3±3.0	92.8±3.2
	150	33.1±1.4	53.8±4.3	78.7±3.5	87.8±3.8	92.9±3.9
优喘平	50	9.1±2.2	13.6±3.0	19.5±3.2	24.1±3.5	30.7±4.0
	150	18.6±1.9	28.7±3.5	46.1±6.7	63.3±8.9	79.0±10.1

根据缓释制剂的释放度可以从四个方面估价其释药特性: ①释药速率是否合适; ②释放度—时间曲线是否线性或接近线性; ③释药速率是否受机械搅动的影响; ④释药速率的片间(或粒间)差异。

制剂研制人员在设计缓释制剂的释药速率时, 总要对药物在体内可能达到的吸收程度(生物利用度)和血药波动系数两者间权衡: 释药速率大, 则体内吸收完全, 但血药波动系数也较大; 反之, 则吸收不完全, 但血药波动系数较小。根据笔者经验, 茶碱缓释制剂在 6h 的释放度大致不应小于 60%, 否则会明显影响药物在体内吸收完全。

各种茶碱缓释制剂产品的释放度标准不完全相同, 美国药典(23 版)茶碱缓释胶囊释放度项下并列了 7 种标准, 但搅拌桨转速大多为 50r/min。在制定缓释制剂产品释放度标准时要求释放度与体内吸收分数相关

剂为 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液。在 1, 2, 4, 6 和 8h 分别取样液 5ml, 滤过, 用 0.01mol/L 氢氧化钠溶液稀释成适当体积, 于 275nm 波长处测定吸收度, 按  $C_7H_8NO$  的吸收系数( $E_{1\%}^{1cm}$ )为 650, 分别计算释放度。

## 2 结果和讨论

四种茶碱缓释制剂的释放度测定结果列于附表。

[美国药典(23 版)1928 页], 所以大多数缓释制剂在搅拌桨转速 50r/min 条件下测得的释放度与体内吸收分数大致相关。

如果制作释放度—时间曲线(转速 50r/min), 时尔平和优喘平接近线性。

按照 OLMCS 制定的标准, 在 150r/min 下测定释放度, 会使经不起快速搅拌以致释药失控的缓释制剂被区别出来。时尔平和埃斯玛隆的释放度受转速影响较小, 释放度平均值的标准偏差也较小, 提示它们在体内的释药速率受胃肠道蠕动的影 响较小; 舒弗美和优喘平的释放度受转速影响较大, 释放度平均值的标准偏差也较大, 提示它们在体内的释药速率受胃肠道蠕动的影 响较大。释放度不受或少受转速影响是优秀缓释制剂的性质之一, OLMCS 选择高转速测定释放度, 显然正是出于这一考虑。