

茶碱缓释片药物释放影响因素研究

雷筱平 李卫平 赵立军(湘潭 411105 湘潭市制药三厂)

摘要 目的:制备茶碱缓释片剂,考察高分子缓释材料及片剂硬度对其释放度的影响。方法:调节乙基纤维素与羟丙甲纤维素的配比,制备不同的缓释片剂;再用优选配比的同一批颗粒分别压制不同硬度的缓释片剂,测定其释放度。结果:缓释材料的配比不同,缓释片的释放度也不同,但片剂硬度不影响缓释片的释放度。结论:优选配比所制备的片剂,体外释药性能良好,适合于工业化生产。

关键词 茶碱;缓释片剂;制备;硬度;释放度

Research on the factors affecting the releasing medicine of theophylline sustained - release Tablets

Lei Xiaoping(Lei XP), Li Weiping(Li WP), Zhao LiJun(Zhao LJ)(No 3 Pharmaceutical Factory of Xiangtan, Xiangtan 411105)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare theophylline sustained - release tablets, examine the high polymer sustained - release materials and the hardness of the tablets effect on the releasing degree. **METHODS:** To adjust the proportion of EC and HPMC, prepare different sustained - release tablets; then prepare sustained - release tablets of different hardnesses of the same grains with choiced proportion, and measure their releasing degree. **RESULTS:** If the proportion of sustained - releasing materials are different, the releasing degree of sustained - releasing tablets are also different. But the hardnesses of tablets do not affect releasing degree of sustained - releasing tablets. **CONCLUSION:** To prepare the tablets with choiced proportion, the releasing character is fine in vitro, they are suitable for industrial production.

KEY WORDS theophylline, sustained - releasing tablets, prepare, hardness, releasing degree

茶碱作为一种有效的支气管扩张药,临床上广泛应用于哮喘和哮喘性支气管炎,但其治疗浓度范围(5~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)比较狭窄,临床常用的氨茶碱片需口服3次,频繁给药后常出现血药浓度“峰谷”现象而发生不良反应。因此,《中国药典》1995年版收录了“茶碱缓释片”,现将该产品实验生产情况总结如下。

1 材料与仪器

1.1 材料

茶碱(湖南制药厂);乙基纤维素(EC)、羟丙甲纤维素(HPMC)(英国 Colorcon 公司)。

1.2 仪器

RC-3B 型药物溶出仪(天津大学无线电厂);53WB 型紫外分光光度计(上海光学仪器厂);78X-II 型片剂四用仪(上海黄海药检仪器厂);ZP-19 型压片

机(中南制药机械二厂)。

2 实验方法

2.1 缓释片的制备

将茶碱和不同配比的 EC 与 HPMC 混匀,用一定浓度乙醇湿法制粒(16 目筛),于 60 $^{\circ}\text{C}$ 烘干,整粒,加润滑剂压片即得。

2.2 释放度测定

将上述片剂按《中国药典》1995 年版茶碱缓释片的溶出方法,用浆法测定释药速度,释放介质为蒸馏水 900ml,转速为 50r/min,温度为 37 \pm 0.5 $^{\circ}\text{C}$,检测波长为 272nm。

3 结果与讨论

3.1 EC 与 HPMC 不同对比对释药速度的影响

3.1.1 EC 与 HPMC 配比不同时得到不同释药速度的

缓释片,结果见表1。

表1 EC与HPMC不同配比(W/W)的缓释片累积释药量($n=6$)

编号	EC:HPMC	硬度(kg)	释放度(% ,h)					
			2	4	6	8	10	12
1	10:1	5.4	31.9	44.1	51.2	58.3	63.1	67.1
2	9:1	5.2	31.5	43.8	52.0	58.3	63.2	67.3
3	8:1	5.5	32.4	44.4	52.8	59.0	63.9	68.0
4	5:1	4.7	32.4	45.9	55.2	62.1	67.5	71.9
5	3:1	4.8	34.6	49.0	57.8	66.1	71.5	75.9
6	1.5:1	5.7	38.6	54.8	63.2	72.5	77.8	81.8

3.1.2 提取参数与方差分析:根据威布尔分布建立累积溶出百分率与时间的函数关系,依据《中国药典》1995版对茶碱缓释片释放度的要求,从中提取 T_{30} 、 T_{50} 、 T_{70} 三个参数,结果见表2。并对其参数进行方差分析,结果有显著性差异($P < 0.05$)。

表2 各处方的释放参数

参数	1	2	3	4	5	6
T_{30}	1.75	1.79	1.73	1.75	1.56	1.27
T_{50}	5.39	5.42	5.24	4.79	4.15	3.29
T_{70}	13.74	13.60	13.20	11.06	9.39	7.24

3.1.3 各参数的两两多重比较:将各处方释放参数 T_{30} 、 T_{50} 、 T_{70} 之间分别进行两两多重比较,以便进一步证实各处方之间差异的显著性。计算 $Q(\alpha = 0.05)$,将任意两处方样品的释放参数之差的绝对值与其进行比较,结果:释放参数 T_{30} 在1,2,3,4处方之间无显著性差异($P > 0.05$),而其余各组有显著性差异 $P < 0.05$);

T_{50} 、 T_{70} 则是1,2,3处方之间无显著性差异,其余都有显著性差异。说明:当EC:HPMC是10:1、9:1、8:1时,缓释片的释放度无显著差异,但当EC与HPMC的配比达到5:1时,随着HPMC的量增加,缓释片的释放度加快。这是因为缓释片中水溶性的孔道剂(HPMC)越多,片剂中错综复杂的孔道也就越多,茶碱经孔道徐徐向外扩散也就越快[毛凤斐,屠锡德,朱家璧,等.长效茶碱片的研究.药学学报,1986,21(3):213.].依据《中国药典》对茶碱缓释片的释放度要求,选择处方5药物释放均衡稳定,服药后2~3h即可达到治疗所需要的药物浓度并能维持12h以上。

3.2 片剂硬度对释放度的影响

将同一处方(处方5)制得的同一批颗粒分别用不同的压力压片,得不同硬度的片剂,分别测定其释放度,结果见表3。

表3 不同硬度时缓释片的累积释药量($n=6$)

编号	硬度(kg)	释放度(% ,h)					
		2	4	6	8	10	12
1	4.3±0.5	34.6	49.0	58.8	66.1	71.5	75.9
2	5.0±0.3	35.1	48.7	57.8	65.7	71.6	74.8
3	6.6±0.3	35.4	49.1	58.5	65.8	72.0	75.9
4	8.2±0.3	35.6	48.6	58.2	65.4	71.1	75.7

实验结果表明:片剂的硬度对药物溶出影响不大。经统计4种硬度的片剂,其药物释放的 T_{30} 、 T_{50} 、 T_{70} 之间均无显著差异, P 值均 > 0.05 。缓释片的体外释药速度不受压片压力大小的影响,为工业化生产带来了方便。