

双相释放的单层

对乙酰氨基酚缓释片的开发

D. Tewari, R. K. Lewis, T. Dürig and W. W. Harcum

摘要

速释和缓释对乙酰氨基酚（APAP）颗粒可以混合并压制成单层整体式骨架片，而此骨架片有着与市售APAP缓释双层片相似的双相释放曲线。这个新的方法简单，经济并能生产配方稳健，质量稳定的片剂。

前言

有着初始阶段药物快速释放和后续缓慢释放的双相输送系统由于在特定形式的疼痛处理，抗微生物治疗，心理和神经系统疾病以及睡眠障碍方面的治疗优势而兴起。例如盐酸哌醋甲酯缓释片，是在双层口服渗透泵片外面通过薄膜包衣上药⁽¹⁾。另外一种达到双相释放的方法是含有不同扩散控制包衣增重微丸的药物⁽²⁾。最近的案例是双层片应用于阿莫西林/克拉维酸钾缓释片⁽³⁾，8小时释放的对乙酰氨基酚缓释片⁽⁴⁾和酒石酸唑吡坦缓释片⁽⁵⁾。以上系统相对复杂，需多个生产步骤将彼此独立的速释和缓释部分整合在一个剂型中。本研究表明市售的双层650mg APAP缓释片可被一个单层整体式骨架片模仿，该单层骨架片由以羟丙纤维素（HPC）为粘合剂制得的速释颗粒和以高分子量的羟丙甲纤维素（HPMC）为基质制得的缓释颗粒混合后制得。

实验方法

制备：APAP与微晶纤维素（MCC）及羟丙纤维素 KluceTM EXF在高剪切制粒机中混合制备速释（IR）颗粒。APAP与不同规格的高分子量羟丙甲纤维素 BeneceTM Pharm（USP型号2208，见表1）混合制备缓释颗粒。经干燥、整粒后的颗粒混合后，加入硬脂酸润滑，再压制成单层，整体式的片剂。

Benecel Pharm 羟丙甲纤维素	EP 粘度 (mPa·s)
K4M PH CR	3,600
K15M PH CR	18,000
K100M PH CR	100,000
所示为2% 标称粘度	

表1: 本研究所用羟丙甲纤维素 Benecel Pharm规格（USP 型号2208 HPMC）

检测：比较实验配方和市售双层APAP缓释片的溶出（ f_2 相似性）和片剂物理指标。药物释放检测使用USP装置I法和II法。为优化释放曲线，变化缓释颗粒配方中的HPMC的量和粘度规格。同时也调整IR/ER药物颗粒的比率。为了提高可压性差的高剂量APAP片的可压性，优化了IR颗粒中HPC和MCC的量。HPLC检测成品含量和稳定性。为加速测试稳定性，片剂置于HDPE瓶中，放置在40°C/75% RH条件下6个月。

结果与讨论

模仿市售双层650mg APAP缓释片的优化整体型650mg片处方如表2所示。图1显示这个配方与市售片释放曲线接近（ $f_2 > 63$ ）。在不同流体动力学条件下（装置I和II在不同搅拌速度下）重复实验，溶出数据保持一致，从而体现该配方稳健。同时提高HPMC用量从12.5%到25%，提高粘度规格从K4M PH CR到K100M PH CR，由于提高了膨胀和扩散，从而能更好地控制药物释放，配方更加稳健。实验显示当ER颗粒和IR颗粒比为0.58时，能达到与市售片类似的最初阶段快速释放（15分钟释放50%）的要求。



对乙酰氨基酚本质上是可压性差的药物，高剂量配方易导致顶裂和腰裂。这是由于药物的弹性复原和脆性特点。在IR颗粒中使用7% HPC EXF作为粘合剂，在预压为3KN和主压为25KN压片条件下可消除顶裂和腰裂，制得硬度为17kP，脆碎度为0.3%的片剂。

最终包衣片置于40°C/75%RH条件下进行加速实验。6个月后，药物含量（HPLC测定初始量为90-110%），物理外观，片重差异，硬度和脆碎度均在可接受范围之内。溶出曲线显示稳定（ $f_2 > 63$ ，图2和表3）。

组成	颗粒组成百分比(%)	% 片重百分比
缓释颗粒		
APAP	75	30.00
K100M PH CR	25	10.00
IR颗粒		
APAP	87	51.25
HPC EXF	7	4.00
MCC	6	3.75
硬脂酸	-	1.00
总计		100.00

表2: 650 mg APAP单层片的 优化配方

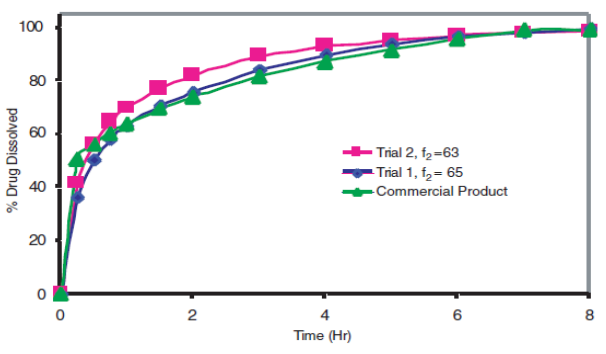


图1: 实验配方(2次实验)与市售APAP双层片溶出曲线比较

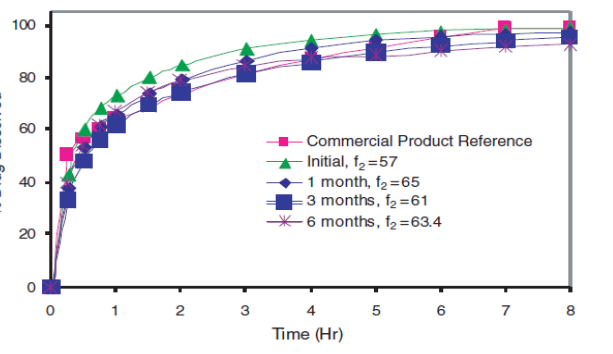


图2: 优化配方在40°C/75% RH条件下6个月的溶出稳定性

测试项	限度	初始值	1月	3月	6月
含量	650 mg 的90-110%	96.9%	100%	97.5%	96.3%
溶出	$f_2 > 50$	57	65	61	63
物理外观	橙褐色椭圆形包衣片	橙褐色椭圆形包衣片	不变	不变	不变
硬度	11-19 kP	17.0 kP	15.9 kP	13.2 kP	13.7 kP
脆碎度	小于1%	0.3%	0.1%	0%	0.1%

表3: 优化配方在40°C/75% RH条件下加速稳定性考察

结论

混合速释（IR）和缓释（ER）药物颗粒，可制得具有双相药物释放行为，质量稳定，配方稳健的整体型骨架片，且此骨架片具有与市售APAP双层缓释片相似的释放曲线。对药物释放影响最大的参数是ER颗粒中的HPMC的粘度和用量，以及IR和ER药物颗粒的比例。使用HPC EXF作为IR粘合剂以及采用合适的预压和主压可达到优异的可压性。本项研究为其它的双相配方设计提供了一种简单的方法。

物料：

1. 羟丙纤维素Klucel EXF Pharm，亚什兰特种添加剂，亚什兰集团，Wilmington, DE.
2. 羟丙甲纤维素Benecel Pharm，规格K4M PH CR，K15M PH CR与K100M PH CR，亚什兰特种添加剂，亚什兰集团，Wilmington, DE.
3. Rhodapap*高密度粉末，RWP，对乙酰氨基酚，USP，Rhodia Incorporated, Cranbury, NJ.
4. Avicel* PH101 微晶纤维素 NF，FMC Corporation, Philadelphia, PA.
5. 硬脂酸，Mallinckrodt Baker, Inc., Phillipsburg, NJ.

参考文献：

1. Package Insert, Concerta* methylphenidate HCl extended release tablets, McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, Fort Washington, PA, March 2002.
2. Lipka, A., U.S. Patent Application 20020172694 A1, November 21, 2002.
3. Package Insert, Augmentin XR* amoxicillin/clavulanate potassium extended release tablets, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, July 2005.
4. Radebaugh et al., U.S. Patent 5004613, April 2, 1991.
5. Package Insert, Ambien CR* zolpidem tartrate extended release tablets, Sanofi-Synthelabo, Tours, France, September 2005.