

阿莫西林脉冲缓释片的研制

张 雯, 陈 超, 赵爱丽, 闫志猛

(山东省药科学院, 山东省化学药物缓释制剂工程技术研究中心, 山东济南 250101)

摘要: 以三脉冲阿莫西林缓释片 Moxatag[®] (775 mg) 为参比制剂, 采用湿法制粒工艺制备脉冲①胃溶颗粒, 挤出滚圆工艺制备高载药量丸芯、流化床包衣技术制备脉冲②和脉冲③肠溶微丸。以药物累积释放率为考察指标, 采用单因素法优化了含药丸芯组成、脉冲②微丸肠溶包衣层中增塑剂的用量、脉冲②和脉冲③微丸肠溶包衣层增重及固化条件。将含药量分别相当于整片剂量 (775 mg) 45%、30% 及 25% 的脉冲①胃溶颗粒、脉冲②和脉冲③肠溶微丸以及适量辅料混匀, 采用直接法压片, 再外包胃溶型衣制得自制缓释片。采用相似因子 (f_2) 法评价了自制缓释片与 Moxatag[®] 释放曲线的相似性。结果表明, 含药丸芯优选低取代羟丙纤维素作为成丸促进剂; 采用 Eudragit L30D-55, 在增重 20%、包衣液中增塑剂枸橼酸三乙酯占干聚合物量 30% 的条件下, 能制得在 pH 4.0 介质中 2 h 基本不释药、在 pH 6.0 介质中 15 min 释药大于 80% 的脉冲②微丸; 采用易信克肠溶型薄膜包衣预混剂, 在增重 40% 的条件下, 能制得在 pH 6.0 介质中 2 h 基本不释药、在 pH 6.8 介质中 15 min 释药大于 80% 的脉冲③微丸。所得自制缓释片与 Moxatag[®] 释放曲线相似, 提示二者体外释药行为一致。

关键词: 阿莫西林; 多脉冲; 胃溶颗粒; 肠溶微丸; 微丸压片; 释放度

中图分类号: R944.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)05-0622-08

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.05.013

阿莫西林 (amoxicillin, **1**) 是一种广谱 β -内酰胺类抗菌药, 其杀菌作用强, 穿透细胞壁的能力也强, 是目前应用较为广泛的口服青霉素之一。**1** 属于时间依赖性抗菌药, 即抗菌效果取决于血药浓度大于最小抑菌浓度 (MIC) 的时间而非浓度值。然而在长时间的临床实践中发现, **1** 普通制剂的服药方式 (每日 3 或 4 次, 每次 250 ~ 500 mg) 大大降低了患者用药的依从性, 耐药现象越来越多, 不良反应发生率也越来越高^[1]。

2008 年 1 月, FDA 批准 Middlebrook 公司的新型长效多脉冲片剂——**1** 缓释片 (775 mg) 在美国上市, 商品名为 Moxatag[®], 是目前全世界唯一的仅需日服 1 次的 **1** 长效多脉冲制剂。Moxatag[®] 为能快速崩解的薄膜衣片, 口服后在胃中迅速崩解为 3 种组分, 其中 45% 剂量的 **1** 以脉冲①颗粒的形式在胃中释放, 使血药浓度迅速达到 MIC 以上; 随着药物在胃肠道中运转, 在生理环境作用下, 30% 剂

量以脉冲②肠溶微丸的形式在 pH 6.0 左右的肠道中释放; 25% 剂量以脉冲③肠溶微丸的形式在 pH 6.8 左右的肠道中释放, 用来维持血药浓度在 MIC 以上的时间, 一方面达到脉冲的目的, 另一方面有维持长效的作用^[2]。该脉冲释药技术的设计基于以下研究事实: 在相对短的细菌自然生命周期中, 抗菌药以脉冲的形式与细菌接触, 尤其是在服药后初始 6 ~ 8 h 内有 3 ~ 5 次脉冲释药, 消灭细菌的疗效优于常规治疗方案; 临床前研究表明, 一些抗菌药脉冲给药不仅可杀灭更多的细菌和更好地预防耐药菌株的出现, 而且可显著降低药物剂量^[2]; **1** 半衰期较短, 体内代谢迅速, 需要多次给药以维持其血药浓度高于 MIC 的状态; **1** 体内吸收程度高度依赖于其在胃肠道中的位置, 其在十二指肠和空肠的吸收率最高, 回肠吸收率减少, 结肠几乎没有或很少吸收^[3]。虽然胃中释放对于吸收而言不是必需的, 但显然第 1 脉冲释放可迅速使药物进入吸收率最高的近端小肠中。受到吸收部位和药物通过小肠时间 (3 ~ 5 h) 的影响, 4 h 左右完成的第 2 和第 3 次脉冲释放可使药物更多地滞留在小肠内以获得更高的吸收率。临床试验证明, 该制剂的有效性与每日用

收稿日期: 2017-09-12

作者简介: 张 雯 (1984—), 女, 工程师, 从事化药制剂研发工作。

Tel: 0531-81213292; Fax: 0531-88904110

E-mail: hahatot@qq.com

药 3 或 4 次的普通制剂相当,但用药次数大大减少,同时用药剂量降低,这也是医学上首次对 1 长效制剂的认可^[4]。

脉冲控释给药系统因其突出的临床优势正逐渐成为药物新剂型研究的热点之一。国内有相关研究表明,当丸芯中 1 含量高于 90% 时很难成丸,目前载药量最高约 80%^[5-7]。本研究以 Moxatag[®] 为参比制剂,采用湿法制粒工艺制备脉冲①颗粒,挤出滚圆法制备得到载药量约为 90% 的丸芯、流化床包衣技术制备脉冲②、③微丸,再将脉冲①颗粒,脉冲②、③微丸及赋形剂粉末混合直接压片制备含药片芯,包衣后得到 1 缓释片,并与 Moxatag[®] 进行体外释放度的对比研究,为后续本品在国内的产业化,以及进一步开发系列抗菌药长效脉冲制剂提供帮助。

1 仪器与试药

E-50/S-250 型轴向单螺杆挤出机-滚圆机(重庆英格造粒包衣技术有限公司);G6 型实验型多功能湿法混合制粒机(深圳市信宜特科技有限公司);YK-160 型摇摆式颗粒机(上海机械制药三厂);DBL-1 型多功能制粒包衣机(重庆市科旭制药机械设备有限公司);SH-20 型混合机(张家港市荣华机械制造有限公司);DP30 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);LDCS 型实验室开发包衣系统(美国 Freund Vector 公司);ZRD-5110 型全自动新型鼓风干燥箱(上海智城分析仪器制造有限公司);Complete System 1EK 型匀浆机(德国 ystral 公司);LC-20AT/SPD-M20A 型高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司);RCZ-8M 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司)。

1 原料药[联邦制药(内蒙古)有限公司,含量 100.5%,批号 16031021002];1 对照品(中国食品药品检定研究院,含量 85.8%,按 $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ 计,批号 130409-201011);1 原研制剂(商品名 Moxatag[®],爱尔兰 Pragma Pharmaceutical LLC,规格 775 mg,批号 31024-9683A);羟丙甲纤维素(HPMC E5,美国陶氏化学公司);聚氧乙烯 35 蓖麻油(Cremophor EL35,德国 BASF 公司);微晶纤维素(MCC,PH-101,日本旭化成株式会社);低取代羟丙纤维素(L-HPC,SH-LH22)和硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司);甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物水分散体

(Eudragit L30D-55,德国 Evonik Rohm 公司);枸橼酸三乙酯(TEC,北京精求化工有限责任公司);滑石粉(广西龙胜华美滑石开发有限公司);易信克肠溶型薄膜包衣预混剂(Eascol EOBS68 PB01A,天津爱勒易医药材料有限公司);硅化微晶纤维素(Prosolv SMCC90,德国 JRS 公司);交联聚维酮(Kollidon CL,德国 BASF 公司);欧巴代薄膜包衣预混剂(YS-1-19025A 及 03B60725blue,上海卡乐康包衣技术有限公司)。

2 方法与结果

2.1 脉冲①颗粒的制备

取适量 HPMC,加入纯化水,搅拌使溶解,制成 3% 的溶液备用。取 1 原料药适量过 80 目筛,称取过筛后的原料药 300 g 置湿法制粒机中,加入上述溶液 50 g 制软材,工艺参数为:搅拌速率 5 r/s,制粒速率 30 ~ 35 r/s,运行 3 min,再将所得软材经摇摆式颗粒机进行制粒,筛网孔径 24 目。湿颗粒于 45 °C 干燥至水分小于 15%,过 20 目筛整粒^[8]。

2.2 含药丸芯的制备

称取适量 Cremophor EL35,加入纯化水,搅拌使溶解,制成 3% 溶液备用。取 1 原料药适量,过 80 目筛,称取过筛后的原料药 540 g、MCC(丸芯①)或 L-HPC(丸芯②)30 g、HPMC 12 g 于湿法制粒机中混合均匀,加入上述 Cremophor EL35 溶液 160 g(丸芯①)或 180 g(丸芯②)制软材,工艺参数为:搅拌速率 4 ~ 6 r/s,制粒速率 25 ~ 30 r/s,时间 4 ~ 6 min^[9]。将上述软材转移至挤出机中进行挤出,筛网孔径为 0.5 mm,收集挤出条状物置滚圆机中进行滚圆成丸操作,工艺参数为:挤出频率 25 ~ 30 Hz,滚圆速率 1 200 ~ 1 500 r/min,滚圆时间 15 ~ 30 s。丸芯①和丸芯②均在 45 °C 条件下干燥至水分不超过 15%,收集 30 ~ 40 目的备用。

2.3 脉冲②微丸的制备

照不同质量比称取 Eudragit L30D-55、滑石粉、TEC 及纯化水(① 20% : 3% : 1.2% : 75.8% ; ② 20% : 3% : 1.8% : 75.2% ; ③ 20% : 3% : 2.4% : 74.6%),搅拌分散均匀后形成包衣液,过 80 目筛备用^[10]。称取含药丸芯(丸芯①或丸芯②)120 g 置多功能制粒包衣机中,采用底喷方式包

衣。工艺参数为：进风温度 32℃，出风温度 25～28℃，风机频率 20～25 Hz，恒流泵转速 8～15 Hz，雾化压力 1.0～1.5 kg/cm²。包衣过程中需持续搅拌包衣液，包衣完成后，于 40℃继续干燥 30 min。

2.4 脉冲③微丸的制备

称取适量易信克肠溶型薄膜包衣预混剂，加入 80%乙醇，搅拌分散均匀后形成包衣液，过 80 目筛备用。称取含药丸芯（丸芯①或丸芯②）120 g 置多功能制粒包衣机中，采用底喷方式包衣。工艺参数为：进风温度 36～38℃，出风温度 28～32℃，风机频率 23～28 Hz，恒流泵转速 7～11 Hz，雾化压力 1.0～1.6 kg/cm²。包衣过程中需持续搅拌包衣液，包衣完成后，于 40℃继续干燥 30 min。

2.5 1 缓释片的制备

分别称取脉冲①颗粒（含 1 348.75 g）、脉冲②微丸（含 1 232.5 g）、脉冲③微丸（含 1 193.75 g）（各占片剂整体剂量的 45%、30%和 25%），硅化微晶纤维素 400 g 和交联聚维酮 60 g 在混合机中混合均匀，再将硬脂酸镁 15 g 加入到混合机中混合 2 min。将上述混合物在单冲压片机上压片，其硬度控制为 (130.0±20.0) N，片重差异控制在 ±3.0%，配制适量欧巴代 YS-1-19025A 水性包衣液，固含量为 8%，将片芯置高效包衣机中进行包衣，包衣增重 1%～2%；再配制适量欧巴代 03B60725blue 水性包衣液，固含量为 15%，对上述薄膜衣片进行包衣，工艺参数为：进风温度 60℃，包衣锅转速 15～20 r/min；雾化压力 0.2 MPa。包衣增重约 2%，制备规模 1.5 kg，批量 1 000 片。

2.6 含量测定方法

2.6.1 色谱条件

色谱柱 Tsk-gel[®] ODS-100V 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)；流动相 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液（用 2 mol/L 氢氧化钾溶液调至 pH 5.0）：乙腈 (97.5：2.5)；流速 1.0 ml/min；柱温 30℃；检测波长 254 nm；进样量 20 μl^[11]。

2.6.2 标准曲线的绘制

精密称取 1 对照品约 25.4 mg（约相当于 1 三水合物 25 mg）置 25 ml 量瓶中，加流动相溶解并定容，

摇匀。分别精密量取 1、2、4.5 和 7.5 ml 置 10 ml 量瓶中，加入流动相定容，摇匀。将上述对照品溶液分别进样测定，记录峰面积 A 。以 A 为纵坐标、1 浓度 c 为横坐标进行线性回归（包含 0 点），得标准曲线方程为 $A=3.423\times 10^6c+36\ 779$ ， $R=0.999\ 6$ ，表明 1 浓度在 0～1.0 mg/ml 范围内与峰面积成良好线性关系。本法精密度和回收率试验结果符合分析要求。

2.6.3 含量测定

取去除薄膜衣的缓释片 10 片（或脉冲①颗粒，含药丸芯，脉冲②、③微丸适量），充分研细，精密称取适量（约相当于 1 三水合物 25 mg），置 50 ml 量瓶中，加 pH 6.8 的 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液溶解并定量稀释制成约含 1 0.5 mg/ml 的溶液，过滤，取续滤液按“2.6.1”项下色谱条件进样测定。另取 1 对照品约 25.4 mg（约相当于 1 三水合物 25 mg），置 50 ml 量瓶中，加 pH 6.8 的 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液溶解并定容，摇匀，同法测定。按外标法以峰面积计算，即得。

2.7 体外释放度测定方法

2.7.1 脉冲①颗粒

取本品适量（约相当于 1 三水合物 348.75 mg），照中国药典 2015 年版四部通则 0931 第二法（浆法），以 pH 4.0 的 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液 900 ml 为释放介质，转速为 100 r/min，依法操作，平行测试 6 份，分别于 15、30 和 60 min 各取溶液 6 ml（即时补充同温等量释放介质），经 0.45 μm 滤膜过滤，取续滤液按“2.6.1”项下色谱条件进样测定。另取 1 对照品约 25.4 mg（约相当于 1 三水合物 25 mg）置 50 ml 量瓶中，加上述释放介质溶解并定容，摇匀，同法测定。按外标法以峰面积计算其在不同时间点的释放量。本品在 pH 4.0 介质中 15 min 释放量为总药量的 85%以上时符合要求。

2.7.2 含药丸芯

取适量本品（约相当于 1 三水合物 426.25 mg），以 pH 6.0 的 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液 900 ml 为释放介质，照“2.7.1”项下同法操作，取续滤液按“2.6.1”项下色谱条件进样测定。另取 1 对照品

用相应介质制成对照品溶液,同法测定。按外标法以峰面积计算其在不同时间点的释放量。本品在 pH 6.0 介质中 15 min 释放量为总药物量的 85% 以上时符合要求。

2.7.3 脉冲②微丸

取适量本品(约相当于 1 三水合物 232.5 mg),照“2.7.1”项下方法操作。初始释放介质为 pH 4.0 的 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液 900 ml,试验 2 h 时取样 6 ml(暂停计时),然后在 2 min 内用 2 mol/L 氢氧化钾溶液将溶出介质调至 pH 6.0,并补充 pH 6.0 介质至 900 ml,再继续试验(继续计时)。分别于 2.25、2.5、3 和 4 h 时取样 6 ml(同时补充同温等量 pH 6.0 介质)。所有样品同上过滤后取续滤液按“2.6.1”项下色谱条件进样测定。另取 1 对照品用 pH 6.0 介质溶解并稀释,同法测定。按外标法以峰面积计算其在不同时间点的释放量。本品在 pH 4.0 介质中 2 h 释放量不超过总药物量的 10%、在 pH 6.0 介质中 2.25 h 释放量(即在 pH 6.0 介质中 15 min 的释放量)为总药物量的 80% 以上时符合要求。

2.7.4 脉冲③微丸

取适量本品(约相当于 1 三水合物 193.75 mg),照“2.7.1”项下方法操作。初始释放介质为 pH 6.0 的 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液 900 ml,试验 2 h 时取样 6 ml(暂停计时),然后将介质调至 pH 6.8,并补充 pH 6.8 介质至 900 ml,再继续试验(继续计时)。分别于 2.25、2.5、3 和 4 h 取样 6 ml(同时补充同温等量 pH 6.8 介质)。所有样品同上过滤后取续滤液按“2.6.1”项下色谱条件进样测定。另取 1 对照品用 pH 6.8 介质溶解并稀释,同法测定。按外标法以峰面积计算其在不同时间点的释放量。本品在 pH 6.0 介质中 2 h 释放量不超过总药物量的 10%,在 pH 6.8 介质中 2.25 h 释放量(即在 pH 6.8 介质中 15 min 的释放量)为总药量的 80% 以上时符合要求。

2.7.5 1 缓释片

取本品照“2.7.1”项下方法操作。初始释放介质为 pH 4.0 的 0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液 900 ml,分别于 0.25、0.5、1 和 2 h 时取样 6 ml(需补液,

末次补液采用 pH 6.0 介质),2 h 取样完毕后暂停计时,同上将介质调至 pH 6.0,并补充至 900 ml,然后继续计时;分别于 2.25、2.5、3 和 4 h 各取样 6 ml(需补液,末次补液采用 pH 6.8 介质),4 h 取样完毕后暂停计时,同上将介质调至 pH 6.8,并补充适量 pH 6.8 介质至 900 ml,然后继续计时;再分别于 4.25、4.5、5 和 6 h 时取样 6 ml(需补液),所有样品同上过滤后取续滤液按“2.6.1”项下色谱条件进样测定^[12]。另取 1 对照品用 pH 6.8 介质溶解并稀释,同法测定。按外标法以峰面积计算其在不同时间点的释放量。

2.8 影响药物释放度的因素考察

2.8.1 崩解剂对含药丸芯、脉冲②和③微丸释药特性的影响

考察了 MCC 和 L-HPC 分别作为成丸促进剂对按“2.2”项下制备得到的含药丸芯、“2.8.3”项下固化 8 h 的脉冲②微丸、“2.8.6”项下固化 4 h 的脉冲③微丸中药物释放的影响。结果(图 1)显示,二者制得的含药丸芯的 15 min 释放量虽然均在 85% 以上,但 L-HPC 制品的药物释放速率明显更高,而这种影响延伸至脉冲②和③微丸中。以 L-HPC 为成丸促进剂可发挥其快速崩解的作用,并且在非 pH 敏感阶段的药物释放率并未因丸芯崩解性能改善而变高,因此成丸促进剂宜选择 L-HPC。

2.8.2 包衣增重对脉冲②微丸释药特性的影响

按“2.3”项下配比②的 Eudragit L30D-55 包衣液,依法制得脉冲②微丸(采用含药丸芯②),考察了包衣增重分别为 20%、30% 和 40% 时脉冲②微丸的释药特性。结果(图 2)可见,不同包衣增重的脉冲②微丸在 pH 4.0 介质中 2 h 的药物释放量均小于 10%,在 pH 6.0 中药物释放量与包衣增重呈负相关,为实现脉冲②微丸在 pH 6.0 介质中 2.25 h 的释放量大于 80% 的要求,包衣增重宜为 20%~30%,考虑到肠溶衣膜固化会延缓药物的释放速率^[6],包衣增重优选 20%。

2.8.3 包衣固化条件对脉冲②微丸释药特性的影响

取“2.8.2”项下包衣增重 20% 的脉冲②微丸,考察其在 40℃ 分别固化 4、8、12 和 24 h 的释药特

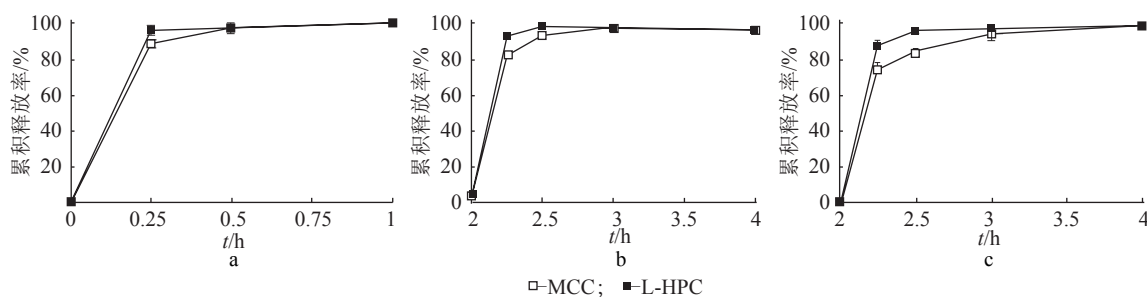


图1 成丸促进剂对含药丸芯 (a)、脉冲②微丸 (b)、脉冲③微丸 (c) 释药特性的影响 ($n=6$)
Fig.1 Influence of Pellet-forming Enhancer on the Release Characteristics of Drug Containing Pellets (a), Pulse ② Pellets (b), and Pulse ③ Pellets (c) ($n=6$)

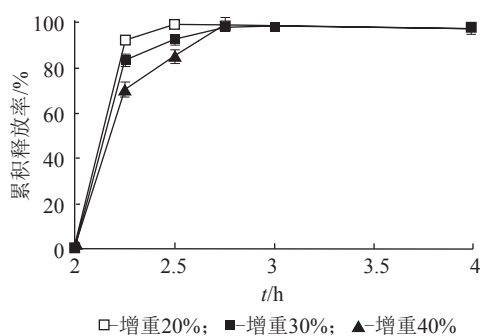


图2 包衣增重对脉冲②微丸释药特性的影响 ($n=6$)
Fig.2 Influence of Coating Weight Gain on the Release Characteristics of Pulse ② Pellets ($n=6$)

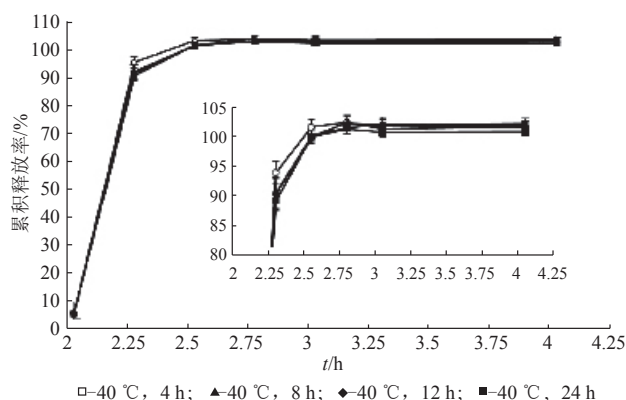


图3 包衣固化条件对脉冲②微丸释药特性的影响 ($n=6$)
Fig.3 Influence of Curing Condition on the Release Characteristics of Pulse ② Pellets ($n=6$)

性。结果 (图 3) 显示, 不同固化时间对脉冲②微丸释药特性的影响集中在 pH 6.0 介质中的 2.25 h, 随着固化时间延长, 2.25 h 的药物释放量逐渐减小直至趋于稳定, 在固化 8 h 后达到平台, 释放量均大于 80%, 且在 pH 4.0 介质中 2 h 的释放量均小于 10%。因此, 脉冲②微丸宜选择在 40 °C 烘箱中固化 8 h。

2.8.4 增塑剂用量对脉冲②微丸压片后释药特性的影响

按“2.3”项下配方①、②、③的处方组成 (其中 TEC 分别占 Eudragit L30D-55 水分散体中干聚合物量的 20%、30%、40%) 分别配制 Eudragit L30D-55 包衣液, 考察包衣增重 20% 时 TEC 的不同用量对压片后脉冲②微丸 (采用含药丸芯②) 释药特性的影响, 压片处方参照“2.5”项下的片芯组成比例, 脉冲③微丸用等药量的脉冲①颗粒替代。

结果 (图 4) 显示, 当 TEC 用量占 Eudragit L30D-55 干聚合物量 30% 以上时, 整片在 pH 4.0 介质中的释放率不超过 73% (脉冲①颗粒在 pH 4.0 介质中 2 h 已基本完全释放, 因此剩余的 3% 是由脉冲②微丸溶出产生的; 该片中脉冲①颗粒占 70%, 脉冲②微丸占 30%, 其 10% 的量即片总药物量的 3%, 符合“2.7.2”项下 pH 4.0 介质中 2 h 释放量不超过其总药物量的 10% 的要求), 显示压片后脉冲②微丸的膜衣破损率在可接受范围内, 且三者在 pH 6.0 介质中 2.25 h 释放量均在 94% 以上 (同上, 该时间点片剂中脉冲②微丸的释放量在 24% 以上, 符合“2.7.2”项下 pH 6.0 介质中 2.25 h 释放量大于 80% 的要求)。因此, TEC 的用量占 Eudragit L30D-55 干聚合物量的至少 30%。

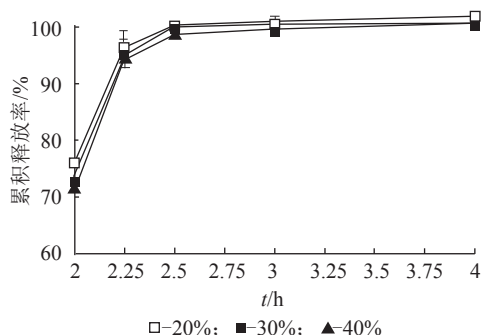


图4 增塑剂用量对压片后脉冲②微丸释药特性的影响 ($n=6$)

Fig.4 Influence of Amount of Triethyl Citrate on the Release Characteristics of Pulse ② Pellets ($n=6$)

2.8.5 包衣增重对脉冲③微丸释药特性的影响

按“2.4”项下方法制备脉冲③微丸(采用含药丸芯②),考察了包衣增重分别为30%、40%、50%时脉冲③微丸的释药特性。结果(图5)显示,随包衣增重的增加,药物在pH 6.0介质中2 h的释放量逐渐减少,若使该时间点的释放量符合小于10%的要求,包衣增重应在40%以上,而包衣增重与药物在pH 6.8介质中的释放速率呈负相关,为实现药物在pH 6.8介质中2.25 h的累积释放率大于80%的要求,包衣增重宜为40%。

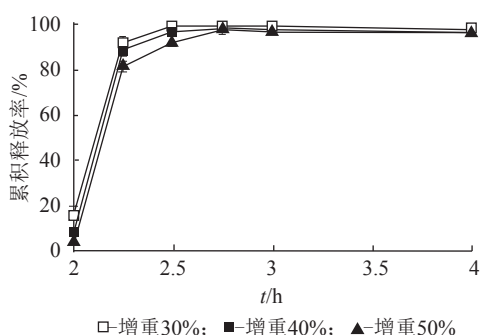


图5 包衣增重对脉冲③微丸释药特性的影响 ($n=6$)

Fig.5 Influence of Coating Weight Gain on the Release Characteristics of Pulse ③ Pellets ($n=6$)

2.8.6 包衣固化条件对脉冲③微丸释药特性的影响

取“2.8.5”项下包衣增重40%的脉冲③微丸,考察其于40℃分别固化4、8、12和24 h的释药特

性。结果(图6)显示,固化时间对脉冲③微丸释药特性无显著影响,脉冲③微丸宜选择在40℃烘箱中固化4 h。

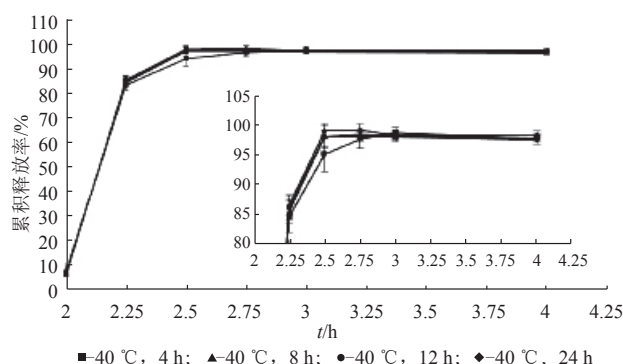


图6 包衣固化条件对脉冲③微丸释药特性的影响 ($n=6$)

Fig.6 Influence of Curing Condition on the Release Characteristics of Pulse ③ Pellets ($n=6$)

2.9 自制缓释片与市售缓释片体外释放度考察

照“2.6.3”项下方法依次测定脉冲①颗粒、含药丸芯、脉冲②微丸、脉冲③微丸及缓释片中1的含量,结果分别为 $(99.3 \pm 0.2)\%$ ($n=2$)、 $(91.2 \pm 0.2)\%$ ($n=2$)、 $(76.4 \pm 0.3)\%$ ($n=4$)、 $(64.5 \pm 0.9)\%$ ($n=4$)和 $(54.1 \pm 1.1)\%$ ($n=4$)。

将自制缓释片与1原研制剂(Moxatag®)按“2.7.5”项下方法测定释放度,考察二者在各时间点的累积释放率并绘制释药曲线。结果见图7。可见,自制缓释片与1原研制剂的释放曲线均呈现三阶梯式即3次脉冲的释放特性。依据自制缓释片与1原研制剂在0.25、2.25及4.25 h的累积释放率计算相似因子(f_2),结果为70.9(>50),表明二者释放曲线相似。

3 讨论

本品作为仿制药,释放机制与Moxatag®保持一致,同样设计为脉冲①胃溶颗粒、脉冲②和脉冲③肠溶微丸的3脉冲释放模式,其中,脉冲②及脉冲③肠溶微丸外包一定厚度的pH敏感型肠溶材料,在体内转运到适宜的肠道环境(即能达到肠溶材料溶解的pH环境)中触发衣膜溶解后迅速释放药物。本品的第1次脉冲依靠脉冲①颗粒在胃中($\text{pH} < 4.0$)

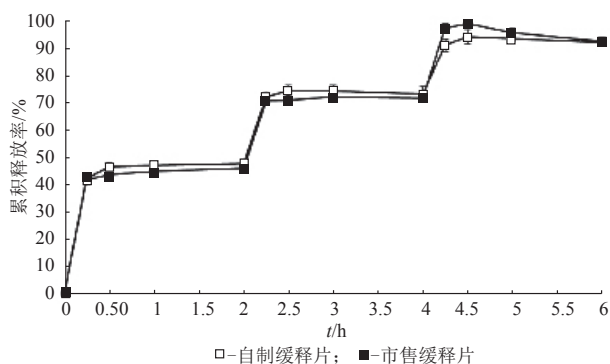


图7 自制缓释片与原研制剂的释药曲线 ($n=6$)

Fig.7 Release Curves of Self-made and Commercially Available Extended-release Tablets ($n=6$)

释放实现。含药丸芯组成中加入崩解剂可加快药物的溶出速率, 特别对包衣后微丸在相应敏感 pH 的介质中达到速释的目的至关重要。L-HPC 在改善丸芯崩解性能的同时可提高物料的塑性和成形性, 适用于挤出滚圆工艺, 宜选为本品的成丸促进剂。本品的第 2 次脉冲依靠脉冲②微丸实现, 它的 pH 敏感型肠溶材料能在肠道中 (pH 6.0) 溶解, 随后含药丸芯快速崩解释药。自制缓释片中第 1 及第 2 次脉冲的平台式释放曲线显示, 脉冲②微丸的肠溶衣层中增塑剂的用量是适宜的。鉴于本品中脉冲③微丸所用的肠溶材料需要实现在 pH 6.0 介质中不溶解、在 pH 6.8 介质中快速溶解以实现第 3 次脉冲释放的作用, 所选肠溶材料是具备合法资质的易信克 EOBS68 肠溶包衣预混剂, 其配制方法简单、生产效率高, 优于文献报道的以一定配比量的 Eudragit L100 和 Eudragit S100 混合得到的肠溶包衣组成^[6]。

参考文献:

- [1] 石建武. 阿莫西林的临床应用及不良反应分析[J]. 心理医生, 2016, 22 (14): 90-91.
- [2] Saigal N, Baboota S, Ahuja A, *et al.* Multiple-pulse drug delivery systems: setting a new paradigm for infectious disease therapy [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(4): 441-452.
- [3] Barr WH, Zola EM, Candler EL, *et al.* Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 56(3): 279-285.
- [4] Andrews M, Condren M. Once-daily amoxicillin for pharyngitis [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2010, 15(4): 244-248.
- [5] 王 勇, 曹盛宗, 王 巍. 挤出滚圆法制备阿莫西林微丸的处方工艺研究[J]. 海峡药学, 2011, 23(3): 19-21.
- [6] 王爱明, 杨 磊, 张晓岭, 等. pH 依赖型阿莫西林多重脉冲微丸的制备[J]. 医药导报, 2013, 32(3): 387-391.
- [7] 许秋阁. 阿莫西林三相脉冲胶囊的研制[D]. 开封: 河南大学硕士学位论文, 2011.
- [8] 特里西·D, 波茨·AR, 弗兰纳·HH, 等. 修饰的释放的阿莫西林产品: 中国, 101563466A [P]. 2009-10-21.
- [9] Kanbe H, Hayashi T, Onuki Y, *et al.* Manufacture of fine spherical granules by an extrusion/spheronization method [J]. *Int J Pharm*, 2007, 337(1-2): 56-62.
- [10] Flanner HH, Guttendorf RJ, Clausen SP, *et al.* Compositions and methods for improved efficacy of penicillin-type antibiotics: US, 20070134327 [P]. 2007-6-14.
- [11] 王 勇, 王 巍, 曹盛宗. 高效液相色谱法测定阿莫西林微丸的溶出度[J]. 海峡药学, 2011, 23(2): 30-31.
- [12] FDA-Recommended Dissolution Methods. Amoxicillin extended release tablet [EB/OL]. [2010-10-21]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm.

Preparation of Amoxicillin Pulsatile Extended-release Tablets

ZHANG Wen, CHEN Chao, ZHAO Aili, YAN Zhimeng

(Shandong Provincial Engineering Research Center for Sustained-release Preparation of Chemical Drugs,
Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences, Jinan 250101)

ABSTRACT: Based on the formulation of tripulse extended-release tablets Moxatag[®] (containing amoxicillin 775 mg), the pulse ① gastric soluble granules were prepared by wet granulation technology, and the pulse ② and pulse ③ enteric-coated pellets were prepared by fluidized bed coating with the high drug-loading cores obtained by extrusion-spheronization technology. The composition of drug-loading cores, the amount of plasticizer (triethyl citrate, TEC) in the enteric coating layer of pulse ② pellets, the weight gain and curing condition of enteric coating layer of pulse ② and pulse ③ pellets were optimized by single factor test with the cumulative release as the index. The uniform mixture of pulse ① granules, pulse ② and pulse ③ pellets in which the content of amoxicillin were separately equivalent to 45%, 30%, and 25% of 775 mg and suitable excipients were compressed into tablets, then coated with Opadry (gastric) to produce the final product. The similarity of release profiles between the final product and Moxatag[®] was evaluated by the similarity factor (f_2) method. The results showed that the drug-loading cores was preferably chosen low-substituted hydroxypropyl cellulose as the pellet-forming enhancer. The pulse ② pellets had no drug release basically at 2 h in pH 4.0 phosphate buffer, and more than 80% release at 15 min in pH 6.0 phosphate buffer, when Eudragit L30D-55 was chosen as the enteric material, in which the amount of plasticizer was at least 30% of dry polymer content, and with weight gain of 20%. The pulse ③ pellets had no drug release basically at 2 h in pH 6.0 phosphate buffer, and more than 80% release at 15 min in pH 6.8 phosphate buffer, when Eascol EOBS68 was chosen as the enteric material and with weight gain of 40%. The release curve of the resulting pulsatile extended-release tablets was similar to the commercially available tablets (Moxatag[®]), indicating the *in vitro* release of both were consistent. In self-made amoxicillin pulsatile extended-release tablets, low-substituted hydroxypropyl cellulose was chosen as a pellet-forming enhancer, which could ensure the rapid release of the drug from the cores after dissolution of the enteric-coating layer, and was better than the microcrystalline cellulose reported in the literature. The selected Eascol EOBS68 as the coating material for pulse ③ pellets had a legitimate qualification, simple preparation method and high production efficiency, which was also better than the mixture of a certain ratio of Eudragit L100 and Eudragit S100 reported.

Key Words: amoxicillin; multi-pulse; gastric soluble granule; enteric-coated pellet; pellet tableting; release

