

· 论著 ·

乙基纤维素骨架缓释片处方工艺对水溶性药物释放的影响因素研究

王秀丽, 党晓芳, 廖艳, 赵保胜(北京中医药大学, 北京 100102)

[摘要] 目的 探索以乙基纤维素(EC)作为骨架材料制备缓释片时,不同处方、不同工艺对水溶性药物释放的影响。方法 以紫外分光光度法为检测方法和累积释放度为检测指标,通过单因素试验,考察各因素对水溶性模型药物盐酸维拉帕米 EC 骨架缓释片中药物释放的影响。结果 制备方法、EC 用量以及主药比例、片剂硬度、片剂比表面积、EC 黏度、EC 粒径、EC 生产厂家等因素均对药物的释放有明显影响,在实验中润湿剂用量的影响可以忽略。结论 从实验中获得的因素影响数据,为水溶性药物 EC 骨架缓释片的研制提供参考。

[关键词] 乙基纤维素;骨架缓释片;水溶性药物

[中图分类号] R962

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2014)02-0114-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.02.010

Investigation on the influence-factor of preparation of ethyl cellulose ethoce matrix sustained-release tablets for water-soluble drug

WANG Xiuli, DANG Xiaofang, LIAO Yan, ZHAO Baosheng(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective** To systematically investigate the factors of preparation of ethyl cellulose ethoce matrix sustained-release tablets for water-soluble drug. **Methods** Cordilox was taken as a water-soluble model drug, accumulative release rate was taken as index testing by ultraviolet spectrophotometry, to study the influencing factors through single-factor test, to determine the release degree of ethyl cellulose ethoce matrix sustained-release tablets. **Results** These preparation parameters such as preparation method, amount, viscosity and grain size and manufacturer of ethyl cellulose ethoce, tablet hardness and specific surface area that were proved to had significantly influence on the accumulative release rate. **Conclusion** After a series of comprehensive researches, some references could be provided for further study on *in vitro* release of water-soluble drug from ethyl cellulose ethoce matrix sustained-release tablets.

[Key words] ethyl cellulose ethoce; matrix sustained-release tablets; water-soluble drug

骨架型缓释片是目前临床上使用较多的口服缓释剂种类之一。按其所采用的骨架材料不同,可分为不溶性骨架缓释片、蜡质骨架缓释片、亲水凝胶骨架缓释片和混合材料骨架缓释片等。其中,不溶性骨架缓释片,是以不溶于水或水溶性极小的高分子聚合物、无毒塑料为骨架材料制成的片剂,其药物释放主要分为三步:消化液渗入骨架孔内、药物溶解和药物自骨架孔道释出。

乙基纤维素(EC)是纤维素链中的部分羟基被乙氧基取代的纤维素衍生物,是应用最广泛的水不溶性纤维素衍生物之一,可以应用于骨架缓释片的制备,但目前将其单独作为不溶性骨架缓释片的骨架而进行的研究和应用很少^[1,2],多是在混合材料

骨架缓释片中作为阻滞剂、包衣剂等得以应用。本实验以盐酸维拉帕米为模型药物,研究 EC 作为骨架缓释片的骨架时,其处方工艺对水溶性药物释放的影响因素。

1 试药与仪器

EC M70(国药集团化学试剂有限公司);EC 7FP、100(上海卡乐康包衣技术有限公司);EC 100(泰安泰瑞纤维素有限公司);微晶纤维素 101、硬脂酸镁、微粉硅胶(上海昌为医药辅料技术有限公司);盐酸维拉帕米(北京世纪博康医药科技有限公司)。

Sartorius 电子天平 BS124S 型(北京赛多利斯仪器系统有限公司);DHG-9070A 电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);信源 ZP10 型压片机(上海信源制药设备公司);HC-97 片剂硬度检测仪(德国 Kraemer-ELEKTRONIK 公司);ZRS-8G 智能释放实验仪(天大天发科技有限公司);WFZ UV-280H 型紫外可见分光光度计(尤尼柯上海仪器

[基金项目] 北京中医药大学复方中药制药研究创新团队项目(2011-CXTD-13)。

[作者简介] 王秀丽,女,博士,副研究员。Tel:(010)84738658, E-mail:lnwangxiuli@163.com。

[通讯作者] 赵保胜。Tel:(010)64286291, E-mail:zhaobs1973@163.com。

有限公司)。

2 实验方法

2.1 盐酸维拉帕米缓释片的释放度测定

2.1.1 紫外分光光度法标准曲线制备 精密称取干燥至恒重的盐酸维拉帕米 12.0 mg, 置 100 ml 容量瓶中, 加去离子水定容, 制得储备液。精密吸取上述溶液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 ml, 置 10 ml 容量瓶中, 用去离子水稀释至刻度, 分别取溶液约 3 ml 于比色皿中, 在 229 nm 处测定吸光度(A)。以吸收度与对应的样品含量线性回归, 得标准曲线方程: $C = 33.3A + 0.008$, $r = 0.999$ 。

2.1.2 释放度的测定 取缓释片, 按 2010 版中国药典释放度测定法(附录 XD 第一法), 采用溶出度测定法(附录 VC 第二法)的装置测定。释放介质(蒸馏水) 900 ml, 温度(37 ± 0.5) °C, 转速 50 r/min, 在 2、6、12 h 分别取溶液 5 ml(同时补加等量介质), 精密量取释放液 1 ml 置于 10 ml 容量瓶中, 加去离子水定容至刻度, 经 0.8 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液约 3 ml 于比色皿中, 在 229 nm 处测定吸光度(A), 根据标准曲线计算缓释片的累积释放度。

2.2 EC 处方工艺对药物释放的影响因素研究

2.2.1 制备方法的影响 湿法制粒、压片(EC 内加): 分别按照处方用量精密称取盐酸维拉帕米以及各种辅料, 将微粉硅胶、硬脂酸镁以外的原辅料, 通过等量递增法在研钵中混合均匀。加入 95% 乙醇制备软材, 20 目筛制粒, 颗粒于烘箱(60 °C) 烘干, 18 目筛整粒。整粒后加入助流剂微粉硅胶和润滑剂硬脂酸镁, 混合均匀, 压片, 片剂硬度(7 ± 1) kg。

部分湿法制粒、压片(EC 外加): 分别按照处方用量精密称取盐酸维拉帕米以及各种辅料, 将 EC、微粉硅胶、硬脂酸镁以外的原辅料, 通过等量递增法在研钵中混合均匀。加入 95% 乙醇制备软材, 20 目筛制粒, 颗粒于烘箱(60 °C) 烘干, 18 目筛整粒。整粒后加入 EC、助流剂微粉硅胶和润滑剂硬脂酸镁, 混合均匀, 压片, 片剂硬度(7 ± 1) kg。

全粉末压片: 分别按照处方用量精密称取盐酸维拉帕米以及各种辅料, 通过等量递增法在研钵中混合均匀, 压片, 片剂硬度(12 ± 1) kg。

2.2.2 EC 用量以及主药比例的影响 分别按照湿法制粒、压片和部分湿法制粒、压片的方法, 采用 EC M70 为骨架材料, 制备缓释片。其中全粉末压片片剂硬度为(27 ± 1) kg, 湿法制粒压片硬度为(7 ± 1) kg, 测定累积释放度, 考察缓释片 EC 用量以及主药比例对药物释放的影响。

2.2.3 全粉末压片制备方法中硬度的影响 按照

全粉末压片的方法, 分别制备硬度为 12、18、24、27、30 kg 的缓释片, 考察片剂硬度对药物释放的影响。

2.2.4 片剂比表面积的影响 按照“2.2.2”所用方法, 选择直径 φ9 mm 和 φ12 mm 的圆型和胶囊型 3 种冲模, 制成不同比表面积的缓释片, 比表面积大小依次为胶囊型 > φ9 mm 圆型 > φ12 mm 圆型(比表面积 = 表面积/片重)。其中全粉末压片片剂硬度为(27 ± 1) kg, 湿法制粒压片片剂硬度为(7 ± 1) kg, 测定累积释放度, 考察缓释片比表面积对药物释放的影响。

2.2.5 全粉末压片制备方法中 EC 黏度的影响 按照全粉末压片法, 选用两种不同黏度的 EC(100, 70 M) 作为骨架材料压片, 片剂硬度为(27 ± 1) kg, 测定累积释放度, 考察 EC 黏度对药物释放的影响。

2.2.6 全粉末压片制备中 EC 粒径的影响 按照全粉末压片法, 选用两种不同粒径黏度的 EC(7FP, 70 M) 作为骨架材料, 压片, 片剂硬度为(27 ± 1) kg, 测定累积释放度, 考察 EC 粒径对药物释放的影响。

2.2.7 EC 厂家因素的影响 按照全粉末压片法, 选用黏度为 100, 分别由上海卡乐康包衣技术有限公司和泰安泰瑞纤维素有限公司生产的 EC, 作为骨架材料压片, 片剂硬度为(13 ± 1) kg, 测定累积释放度, 考察 EC 粒径对药物释放的影响。

3 结果与讨论

3.1 制备方法的影响 因为 EC 溶解后黏度大, 在湿法制粒时软材呈现非常黏腻的状态, 易黏附到筛网上; 且制备的颗粒干燥后硬度大, 增加了制粒和整粒的困难, 不仅影响药物释放, 也影响片剂外观; 制得缓释片的累积释放度不同批次之间的重现性和同一批次之间的平行性, 均不好。考虑到完全湿法制粒软材黏度大的现象比较突出, 故考察 EC 外加的方法。该法制备颗粒硬度和均匀度适中, 片剂外观光滑, 但颗粒与外加的 EC 之间容易出现分层、偏析。不同于湿法制粒压片需要经过称量、混合、制软材、制粒、干燥、整粒、总混、压片等烦琐过程, 全粉末压片只需称量、混合、压片三道程序, 工艺简单、操作方便、值得推广, 而且 EC 为颗粒状水不溶性高分子辅料, 不易粉碎, 适合于全粉末压片, 故本研究亦考察了全粉末压片的制备方法, 同时也因为 EC 在湿法制粒时黏度过大影响平行性、均匀性、重现性, 所以笔者在后续单因素试验中, 更注重全粉末压片处方因素的考察。

实验结果显示, 在相同处方时, EC 外加的缓释效果优于 EC 内加, 2、6、12 h 累积释放度分别依次为 33.2%、59.4%、85.9% 和 41.8%、73.1%、92.3%; 而全粉末压片在较低压力时(硬度 < 10 kg)

难以成型。片剂硬度 12 kg 时,投入释放仪后快速崩解、无骨架存在;当处方相同时,全粉末压片制得的缓释片的释药速度明显快于湿法制粒压片制得的缓释片,2 h 时累积释放度分别为 59.3% 和 41.8%,因为经过润湿剂润湿、黏合制粒后,对扩散孔道的形成有影响,使药物释放减慢。

对全粉末压片,物料必须满足流动性、均一性以及可压性的要求,即休止角 $\leq 40^\circ$ 、流速 $> 3 \text{ ml/s}$,物料含量差异 $\text{RSD} < 3.5\%$,可压性好。所以必须考虑物料间的密度差或粒径差引起的物料混合的均匀性及物料相容性,以及高含量药物处方中药物的可压性、流动性、填充性等问题。如果这些要求能够满足,并可以在规定的范围内进行释放、储存,则重现性最理想、操作最方便的全粉末压片工艺是值得选择的。本研究试验结果表明,文中所选各型号的 EC,除 EC 100(泰安泰瑞)外,均有较好的可压性,流动性,以及与主药和其他辅料的相容性、填充性,尤以 EC M70 为佳,同时其控释效果也最为理想。

3.2 EC 用量以及与主药比例的影响^[3] 采用不同制备方法时,EC 用量对释药速率均有显著影响,即随着 EC 用量的增加而释药速率减慢。全粉末压片制得的缓释片,当 EC 用量从 75% (主药: EC = 1:3) 降至 70% (主药: EC = 1:2.8) 时,2 h 累积释放度从 24% 增加到 30.6%,增加了 6.6%,而当 EC 用量从 70% (主药: EC = 1:2.8) 降至 66.6% (主药: EC = 1:2) 时,2 h 累积释放度从 30.6% 增加到 46.4%,增加了 15.8%;湿法制粒压片制得的缓释片,当 EC 用量从 50% (主药: EC = 1:1) 降至 45% 时,2 h 累积释放度从 50% 增加到 82.7%,增加了 32.7%,而当 EC 用量从 45% (主药: EC = 1:0.9) 减少至 30% (主药: EC = 1:0.6) 时,2 h 累积释放度从 82.7% 增加到 91.9%,只增加 9.2%,说明主药与 EC 的比例也对释放具有显著的影响。

EC 缓释骨架片在水溶性药物释放过程中将形成孔隙。载药量较低时,骨架的孔隙率也较低,导致药物被骨架 EC 包裹,药物释放不彻底;随着主药含量的增加,主药颗粒形成连续网络,主药异常扩散(即不同于常规的 Ficks 扩散或 Higuchi 扩散);当药物含量增大到超过乙基纤维素颗粒能在片剂中形成连续的骨架时,乙基纤维素在释放过程中将不能保持完整而破碎崩解。所以,主药和 EC 含量均直接影响主药释放速度。

3.3 全粉末压片中硬度的影响^[3] 硬度对全粉末压片制备的盐酸维拉帕米缓释片的释放度有显著影响。当骨架片硬度为 12、18、24 kg 时,2 h 累积释放度依次为 99.0%、69.8%、46.5%,骨架无法有效控制水溶性

药物盐酸维拉帕米的释放;当骨架片硬度达到 27 kg 和 30 kg 时,2、6、12 h 的释放度分别为 30.6%、60%、86.5% 和 28.9%、56.9%、84.7%,均符合 2010 版中国药典中规定的 20%~45%、45%~70% 和 70% 以上的要求,且硬度为 27 kg 时,在保证缓释效果的同时可以更好地释放药物,故在以后的研究中全粉末压片时片剂硬度选定在 27 kg 左右。当骨架片硬度达到 27 和 30 kg 时,药物释放曲线和药物在水中释放模型拟合方程分别见图 1 和表 1。从表 1 中各拟合模型结果可知,各模型间释放度与时间均有较好的相关性,以具有最大 r 值为标准,EC 为骨架的盐酸维拉帕米缓释片的最佳拟合模型为 Higuchi 模型。

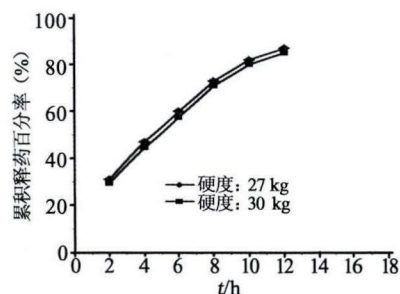


图 1 不同硬度的盐酸维拉帕米缓释片体外释放曲线

表 1 不同硬度的盐酸维拉帕米缓释片在水中释放模型拟合方程

拟合模型	硬度 (kg)	拟合方程	r
零级模型	27	$Mt/M_\infty = 0.061t + 0.2544$	0.9849
	30	$Mt/M_\infty = 0.0625t + 0.227$	0.9884
一级模型	27	$\ln(1 - Mt/M_\infty) = -0.233t + 0.2074$	0.9909
	30	$\ln(1 - Mt/M_\infty) = -0.2267t + 0.2297$	0.9892
Higuchi 模型	27	$Mt/M_\infty = 0.304t^{1/2} - 0.0948$	0.9975
	30	$Mt/M_\infty = 0.3104t^{1/2} - 0.1279$	0.9974

压片力增大,片剂硬度增加,会导致骨架片密度、孔道弯曲率增大和孔隙率减小,从而减小释药速率,所以随着硬度的增加释放速度明显降低;随着压片力增加,孔隙率的可减小空间越来越低,以致当压片力增加到一定程度时,随着硬度的增加,主药释放速度的降低幅度减小。

EC 作为不溶于水的缓释性载体,内部存在着错综复杂的孔道,药物就是经过这些极细的孔道缓慢向体液扩散释出。孔隙率是影响不溶性骨架片药物释放的一个十分重要的因素,由压片形成的初始孔隙率和药物释放后产生的释放孔隙率两部分组成。压片的压力直接影响初始孔隙率,主药的溶解度和含量则影响释放孔隙率,而制备方法对初始孔隙率和释放孔隙率均有影响。笔者在研究了制备方法、药物和 EC 含量对释放度的影响后,进一步研究了压力对药物释放的影响。

在处方固定的条件下,压片力(片剂硬度)是影响全粉末压片法制备的不溶性骨架片药物释放速度的重要因素之一。当压片力过小时,初始孔隙率过大,可溶性药物迅速释放后,随着释放孔隙率的增加,导致骨架在释放过程中散开;相反,当压片力大于此范围时,初始孔隙率太小,药物释放过慢呈异常扩散机制。因此,压片力应选在适合的范围内,当然,这与药物的溶解度、直径、粒度范围和密度等因素有关。

3.4 片剂比表面积的影响 全粉末压片和湿法制粒压片两种制备方法所制得的片剂,其释药速度均随着比表面积的增大而增大。全粉末压片制得胶囊型、φ9 mm 圆型、φ12 mm 圆型缓释片,2 h 累积释放度依次为 64.8%、59.3%、54.1%,湿法制粒压片制得胶囊型、φ9 mm 圆型、φ12 mm 圆型缓释片 2 h 累积释放度依次为 40.2%、41.8%、36%。因为骨架缓释片的药物释放主要分为三步:消化液渗入骨架孔内、药物溶解和药物自骨架孔道释出。随着比表面积增加,消化液渗入骨架孔内和药物自骨架孔道释出的面积增大,路径缩短,有助于药物的释放。

3.5 全粉末压片对 EC 黏度的影响 EC 黏度的差异对缓释片的释放速度有显著影响。在处方及工艺相同的情况下,2、6、12 h 的累积释放度,EC 70M 缓释片依次为 24%、51.6%、76.1%;EC 100 (上海卡乐康)缓释片依次为 36.4%、74.5%、82.7%。释放曲线见图 2,药物在水中释放模型拟合方程见表 2,以具有最大的 r 值为标准,EC70M 为骨架的盐酸维拉帕米缓释片的最佳拟合模型为 Higuchi 模型,EC100 为骨架的盐酸维拉帕米缓释片的最佳拟合模型为一级模型。

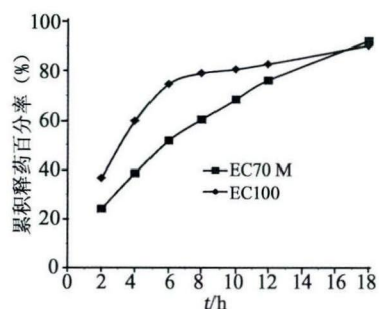


图 2 不同黏度 EC 制备的盐酸维拉帕米缓释片体外释放曲线。

3.6 全粉末压片中 EC 粒径的影响 EC 粒径不仅对全粉末流动性引起的差异明显,而且对药物的累积释放度亦有显著影响,且粒径越大,释药速率越快。药物释放曲线见图 3,处方及工艺相同的情况下,EC7FP 缓释片 2、6、12 h 累积释放度依次为 14.6%、33.2%、52.3%;EC70M 缓释片 2、6、12 h 累

积释放度依次为 24%、51.6%、76.1%。而且 EC 粒径对药物后期释放的影响比前期释放影响大。药物释放速率随 EC 粒径的减小而变慢,因为较小颗粒更有利于片剂骨架的形成。

表 2 不同黏度 EC 制备的盐酸维拉帕米缓释片在水中释放模型拟合方程

拟合模型	EC 黏度	拟合方程	r
零级模型	EC70M	$Mt/M_{\infty} = 0.0557t + 0.1871$	0.9903
	EC100	$Mt/M_{\infty} = 0.0474t + 0.4312$	0.8929
一级模型	EC70M	$\ln(1 - Mt/M_{\infty}) = -0.1421t + 0.0222$	0.9958
	EC100	$\ln(1 - Mt/M_{\infty}) = -0.1956t - 0.3245$	0.9689
Higuchi 模型	EC70M	$Mt/M_{\infty} = 0.2766t^{1/2} - 0.1293$	0.9995
	EC100	$Mt/M_{\infty} = 0.2458t^{1/2} + 0.1354$	0.9412

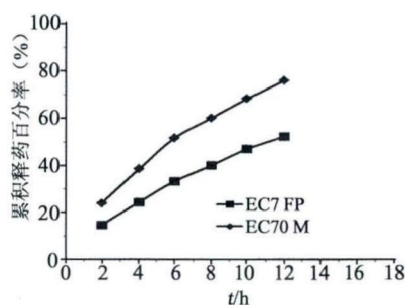


图 3 不同粒径 EC 制备的盐酸维拉帕米缓释片体外释放曲线

3.7 EC 厂家因素的影响 由不同厂家生产的相同型号的 EC,对药物的累积释放度的影响差别显著。体外释放曲线见图 4,2、6、12 h 的累积释放度如下:EC 100(上海卡乐康)缓释片分别为 42.3%、64.8%、95.1%,EC 100(泰安泰瑞)缓释片分别为 33.3%、58.9%、80.8%;同时两者的流动性和可压性也区别明显,EC 100(泰安泰瑞)缓释片硬度无法达到 27 kg。不同厂家生产的 EC 为骨架的盐酸维拉帕米缓释片在水中释放模型拟合方程见表 3,以具有最大的 r 值为标准,两者的最佳拟合模型均为一级模型。

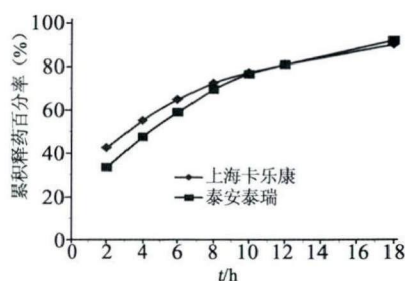


图 4 不同厂家 EC 制备的盐酸维拉帕米缓释片体外释放曲线

表3 管理措施实施前、后检查发现问题及次数[次(%)]

时间	问卷得分($\bar{x} \pm s$)	放置不规则	药品过期	标识不清	无专人管理	储存方法不当
实施前	9.87 ± 0.39	5(41.7)	2(16.7)	4(33.3)	5(41.7)	3(25.0)
实施后	16.02 ± 0.92 ¹⁾	0(0) ¹⁾	0(0) ¹⁾	1(8.3) ¹⁾	0(0) ¹⁾	1(8.3) ¹⁾

¹⁾ $P < 0.05$, 与管理措施实施前比较

病区是高危药品管理的重要环节,也是最薄弱的环节,这就需要药师定期深入病区进行监督检查指导,向护士宣传高危药品的管理和使用知识。并对全院高危药品的使用情况进行动态分析,不断优化流程,确保高危药品的使用安全。

【参考文献】

- [1] ISMP Medication Safety Self Assessment for Hospitals[EB/OL]. (2011-03-10) [2013-01-13]. <http://www.ismp.org/Survey/>

survey results/Survey HospI.asp.

- [2] 王焕新,林莹,李研,等. 胰岛素类似物致恶心呕吐3例分析[J]. 中国医院药学杂志,2011,32(20):1745-1746.
[3] 孙世光,李秀敏,闫荟. 高危药品管理方法探讨[J]. 中国基层医药,2009,16(9):1705-1705.
[4] 张幸国,吴永佩. 高危药品安全管理的实践与对策[J]. 中华医院管理杂志,2009,25(9):600-602.

[收稿日期] 2013-03-04 [修回日期] 2013-06-24

[本文编辑] 陈静 李睿旻

(上接第117页)

表3 不同厂家EC制备的盐酸维拉帕米缓释片
在水中释放模型拟合方程

拟合模型	生产厂家	拟合方程	r
零级模型	泰瑞泰安	$Mt/M_{\infty} = 0.052t + 0.2996$	0.9837
	上海卡乐康	$Mt/M_{\infty} = 0.0423t + 0.4308$	0.9755
一级模型	泰瑞泰安	$\ln(1 - Mt/M_{\infty}) = -0.1688t - 0.0656$	0.9983
	上海卡乐康	$\ln(1 - Mt/M_{\infty}) = -0.1652t - 0.2941$	0.9998
Higuchi模型	泰瑞泰安	$Mt/M_{\infty} = 0.2595t^{1/2} + 0.0011$	0.9974
	上海卡乐康	$Mt/M_{\infty} = 0.2121t^{1/2} + 0.1851$	0.9949

3.8 湿法制粒压片中润湿剂用量的影响 制粒过程控制是湿法制粒压片的关键,以润湿剂种类(浓度)、润湿剂加入方式、润湿剂用量、制粒时间(终点判断)、含水量控制等因素为制粒过程控制的关键点。在湿法制粒制备工艺中,粘合剂用量和搅浆速度对中、高压范围范围的片剂抗张强度起正作用;原料粒度对中高压范围范围压制片剂的抗张强度起负作用;粘合剂浓度及加入速度则对低压片力范围压制片剂的抗张强度起负作用,高压片力范围则起正作用^[3]。但是,本文中选用骨架EC,因为润湿后黏度大而不利于制粒,所以本文以全粉末压片为研究重点,没有进行润湿剂种类(浓度)的筛选,直接选用了黏度较小的95%乙醇;因为本文的研究均为小样品量操作(每个试验处方为20片量),润湿剂加入方式、制粒时间(终点判断)的研究误差会比较大,所以没有进行。

3.9 其他 当处方中只有主药和EC以及微粉硅胶、硬脂酸镁时,可压性并不理想,加入微晶纤维素后,可压性会明显好转,同时,微晶纤维素对药物的

累积释放度也有一定的促进作用。

4 总结

EC无毒,一般不溶于水,热稳定性好,燃烧时灰份极低,很少有黏着感或发涩;有极强的抗生物性能、代谢惰性,防老化性能好,对化学品稳定,长期储存不变质;有优良的耐吸湿性、耐碱性、耐弱酸性、耐盐、耐低温。这些优点体现了EC作为缓释片骨架的优势;同时,作为流动性粉末,EC在操作简便的全粉末压片制备方法中有很好的推广价值。但EC在阳光下或紫外光下易发生氧化降解,在强碱性环境和受热条件下易变色,所以EC骨架缓释片的制备、运输和储存过程中,应加强保护措施。

本文从处方工艺、尤其是处方的角度,研究了EC作为骨架缓释片时对水溶性模型药物盐酸维拉帕米释放的影响,为EC作为水溶性药物的缓释片骨架的药物研发进行了初步摸索。

【参考文献】

- [1] Pather S. I., Russell I., Syce JA, et al. Sustained release theophylline tablets by direct compression part 1: formulation and in vitro testing[J]. Int J Pharm, 1998, 164:1.
[2] 吕竹芬,谭载友,张蜀,等. 美沙拉嗪缓释片的处方筛选及体外释放度研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2000, 17(6):461.
[3] 王晋,张汝华. 用渗滤理论研究乙基纤维素骨架片的最适压片力范围[J]. 药学学报, 2000, 35(7):531.
[4] 王晋,张汝华,马晓光,等. 高速搅拌制粒工艺与片剂抗张强度的关系[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(9):391.

[收稿日期] 2012-09-06 [修回日期] 2013-05-24

[本文编辑] 陈静 李睿旻