

溶出介质 pH 值对乙基纤维素包衣微丸中药物释放的影响

摘要

我们研究了溶出介质pH值对爱多秀™(ETHOCEL™)药用级乙基纤维素包衣小丸药物释放的影响。结果发现药物释放与溶出介质pH无关。

简介

为了获得稳定的缓释药物释放，需要在生理pH范围内维持相似的药物释放。本工作的目的是对乙基纤维素包衣微丸在胃液和肠液中离子或非离子药物的释放进行比较评估。

实验方法

糖丸上药

四种模型药物：马来酸氯苯吡胺(CPM)、愈创甘油醚(GUA)，对乙酰氨基酚(APAP)和苯磺酸氨氯地平(AMD)用于这个研究。四种模型药品的特性如下(表1)。

表 1 模型药物描述

药物	药物检定 mg g ⁻¹	药物溶解度 ^{1,2,3} (水)	pK _a
CPM	29.5	易溶性	9.2
GUA	32.7	可溶性	—
APAP	30.7	略溶性	9.500
AMD	33.0	微溶性	8.6

用羟丙甲纤维素2910(美多秀™(METHOCEL™) E6药用级LV，美国陶氏化学公司)作为粘结剂，在装有Würster柱(长200mm)的Pam-Glatt GPCG-1流化床包衣机(印度Pam-Glatt制药技术公司)上将模型药物包衣到18/20目(850-1000µm)糖丸(苏丽芯™(SUGLETS®)，美国卡乐康公司)上。表2列出了上药所用的工艺参数。溶解度差的药物(APAP和AMD)需要较高比例的粘结剂，以帮助悬浮药物颗粒粘结到包衣骨架上。低溶解度的药物不会促进上药分散体的粘稠度，因此包衣分散体需要较高的药物固体百分比。使用较低的流体输出速度以使低溶解度的药物包衣更均一。

可溶性药物(CPM和GUA)能促进包衣溶液粘稠度。因此，高粘度的包衣溶液需要较低的药物百分比，上药溶液中的粘结剂含量也较低。上药时的雾化压力和流化床温度高于不溶药物。

表 2 上药工艺参数

参数	模型药物			
	CPM	GUA	APAP	AMD
进气温度(°C)	65-70	52-58	43-48	42-45
产品温度(°C)	45-48	43-48	38-40	38-40
流体释放率(g/min)	8-10	8-10	2-3	2-3
雾化压力(bar)	1.5	1.2-1.5	0.5	0.4
上药分散液体				
API浓度(%)	7	7	25	25
粘结剂浓度(%)	3	3	5	5

上药糖丸的乙基纤维素包衣

包衣溶液(7%固体浓度)的制备是将爱多秀 10 Std药用级(EC)(美国陶氏化学公司)溶解于异丙醇和水(90:10)组成的溶剂混合物中。加入癸二酸二丁酯[DBS, 美国凡特鲁斯公司](10% w/w相对于聚合物)作为塑化剂。上药后的小丸经用GPCG 1.1流化床设备包衣后达到10%增重。表3列出了乙基纤维素包衣的包衣工艺参数。

表 3 用于乙基纤维素包衣的包衣参数

参数	模型药物			
	CPM	GUA	APAP	AMD
增重(g)	600	600	600	600
进气温度(°C)	34-35	40-43	40-42	38-39
产品温度(°C)	32-33	33-35	35-37	35-36
流体释放率(g/min)	5-6	6-8	6.5-8	6-7
雾化压力(bar)	0.8-1.0	1.0	0.8	0.9

溶出度试验

用符合USP的自动溶出仪(德国Erweka DT 800)按方法1在1000mL的溶出介质中以100rpm测定1.0 g包衣微丸(n=6)的药物释放。受测试的溶出介质为纯净水、0.1N HCl和USP pH 7.4的磷酸盐缓冲液, 温度 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。在线双光束分光光度计(美国Perkin-Elmer)用于24小时期间的检测(CPM在262nm波长; GUA在273nm波长; APAP在243nm波长; AMD在240nm波长)。用各自的溶出介质作为参照。

结果和讨论

药物释放通常是通过包衣中的聚合物网络、通道或孔隙进行扩散。药物在聚合物薄膜包衣中的分离一般取决于药物分子的离子状态、分子亲合力(取决于溶解度参数)及其水溶性。药物的离子化程度取决于其pKa和其所溶解的水溶液的pH。对乙酰氨基酚是一种弱有机酸(pKa=9.5), 在生理pH(0.1M HCl和pH 7.4的缓冲液)下基本上为非电离。在相当于体内胃肠道环境的pH1.2-8.0范围内, 对乙酰氨基酚的可溶性不变。与预计一样, 对乙酰氨基酚的溶出情况与pH无关(图1)。

愈创甘油醚是一种中性分子, 分子中没有任何离子化基团, 也显示与pH无关的药物释放(图2)。愈创甘油醚在较酸性的环境中溶解度较小, 而在pH较高的环境中, 愈创甘油醚很容易溶解。马来酸氯苯吡胺(pKa=9.20)是弱碱性氯苯吡胺与马来酸的盐, 已报道它具有类似的可溶性, 37°C 时在0.1 M HCl和pH7.4的磷酸盐缓冲液中也显示与pH无关的释放特性(图3)。

苯磺酸氨氯地平，弱碱性氨氯地平的盐，在生理pH范围内有混合的离子化。但是，从包衣微丸的药物释放也与pH无关(图4)。氨氯地平在酸性pH下具有最大溶解度。⁷

亦有其他研究者报告过这种与pH无关的乙基纤维素包衣微丸药物释放行为。^{8,9}

图 1. 爱多秀包衣的对乙酰氨基酚小丸

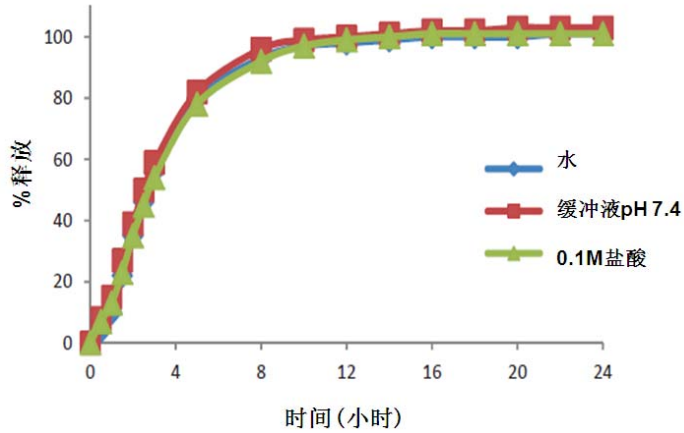


图 2. 爱多秀包衣的愈创甘油醚小丸

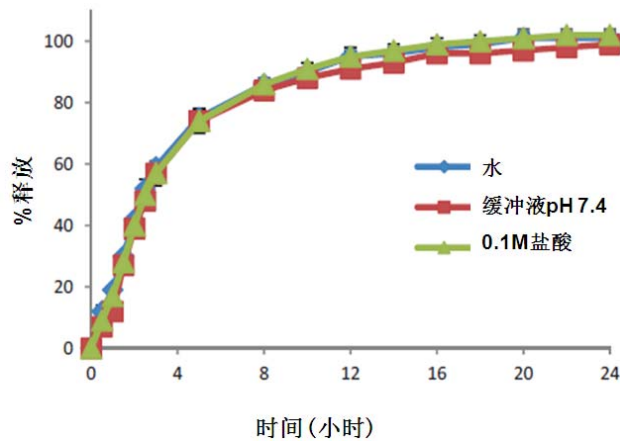


图 3. 爱多秀包衣的马来酸氯苯吡胺小丸

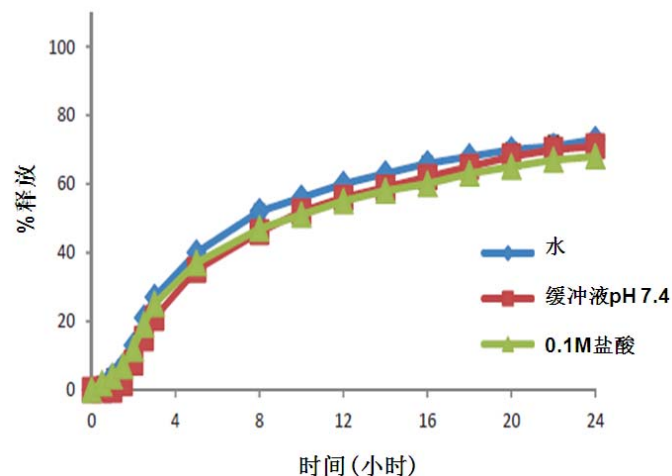
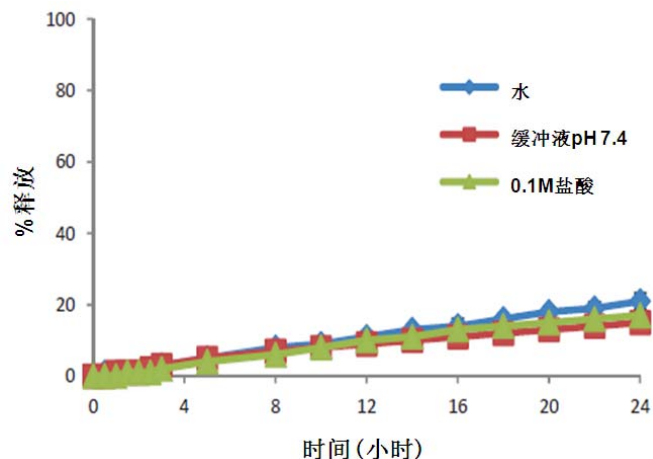


图 4. 爱多秀包衣的苯磺酸氨氯地平小丸



对于释放与溶出介质pH无关的药物，扩散可能是药物释放的主要机制⁸。已有报道，当膜控增重较多时，形成更完整的薄膜，药物释放速度由药物扩散并通过薄膜的速度控制。¹⁰

尽管含CPM(可能是CPM与乙基纤维素相互作用的结果)和AMD(可能是AMD水溶性极低的结果)的配方显示释放很缓慢且不完全，但是可通过减少屏障薄膜厚度，或引入羟丙甲纤维素这样的致孔剂以增加薄膜渗透性来加速药物释放。

结论

对许多不同溶解度的活性成分来说，爱多秀包衣微丸的药物释放与溶出介质的pH无关。

参考文献

1. USP 33/ NF 28, Accessed online, October 21, 2010
2. Remington: The Science and Practice of Pharmacy Physical Pharmacy, 20th edition, Lippincott Williams and Wilkins.
3. http://www.pfizer.com/files/products/uspi_norvasc.pdf. Accessed Nov 25, 2010.
4. Shaw LR, Irwin WJ, Grattan TJ, Conway BR, 2005. The effect of selected watersoluble excipients on the dissolution of paracetamol and ibuprofen. Drug Dev Ind Pharm, 31(6), 515-525.
5. US patent 6372252.
6. Bodmeier R, Paeratakul O, 1991. Process and formulation variables affecting the drug release from chlorpheniramine maleate- loaded beads coated with commercial and self prepared aqueous ethyl cellulose pseudolatexes. Int J Pharm, 70, 59-68.
7. Lakshmi, NY. S.; Barhate, VD. Kinetic and intrinsic solubility determination of some β -blockers and antidiabetics by potentiometry, 2011. Journal of Pharmacy Research, 4(2), 532-536.
8. Iyer, U., Hong, W-H., Das, N., Ghebre-Sellassie, I., 1990. Comparative evaluation of three organic solvent and dispersion-based ethylcellulose coating formulations, Pharm. Technol., 14 (9), 68-86.
9. Goodhart FW, Harris MR, Murthy KS, Nesbitt RU, 1984. An evaluation of aqueous film-forming dispersions for controlled release, Pharm Technol April., 64-71.
10. Sorasuchart W, Wardrop J, Ayres JW, 1999. Drug release from spray layered and coated drug-containing beads: Effects of pH and comparison of different dissolution methods. Drug Dev Ind Pharm, 25(10), 1093-1098.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。



更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美	欧洲/中东/非洲	亚太区	拉丁美洲
+1-215-699-7733	+44-(0)-1322-293000	+65-6438-0318	+54-11-4552-1565

www.colorcon.com

© BPSI Holdings LLC, 2011. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。
* 美多秀™,爱多秀™,METHOCEL™ 和 ETHOCEL™系陶氏化学公司 (DOW) 的商标
* SUGLETS®是卡乐康 NP Pharm SAS 的商标
* 除了特别指出外,所有商标均属 BPSI 公司所有

ads_ETHOCEL_EC_CHN_09/2011

This document is valid at the time of distribution. Distributed 20-?-2019 (UTC)