

药物溶解度对乙基纤维素膜控包衣微丸释放的影响

摘要

我们研究了药物溶解度对于爱多秀™(ETHOCEL™)药用级乙基纤维素(EC)包衣小丸药物释放的影响。药物溶解度降低时，药物释放延迟。除药物溶解度以外，其他因素如药物对膜控的亲合力或药物的离子化程度也可影响药物释放速度。对于溶剂和水包衣的乙基纤维素，也观察到类似的药物释放趋势。加入致孔剂能获得更快的药物释放。溶解度差的药物在用有机溶剂乙基纤维素包衣时，释放显著变慢。

简介

一项前期的研究探讨了药物溶解度与水性乙基纤维素包衣(苏丽丝®(Surelease®)，美国卡乐康公司)中释放的关系。本工作的目的是用同样的模型药物与溶剂包衣的乙基纤维素微丸药物释放进行比较评估。

实验方法

糖丸的上药

四种具有不同溶解度的模型药物: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。用羟丙甲纤维素2910(低粘度药用级美多秀™ E6 LV, IFF)作为粘合剂，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) 药用丸芯(苏丽芯™，美国卡乐康公司)上。表1列出了本研究使用的4种模型药物。上药所用的工艺参数见表2。

表 1 药物特性

药物	药物检定(mg g ⁻¹)		药物溶解性 ^{2,3,4} (水)
	以前研究*	当前研究	
CPM	37.4	29.5	250mg/ml (易溶性)
GUA	37.5	32.7	14.3-16.7mg/ml (可溶性)
APAP	30.0	30.7	14mg/ml (热水可溶性)
AMD	26.9	33.0	3.5mg/ml (微溶性)

*数据来自参考文献 1

上药糖丸的乙基纤维素包衣

包衣溶液(7%固体浓度)的制备是将含或不含HPMC 2910(美多秀 6 cP)作为致孔剂的药用级爱多秀10cp (EC)(IFF), 以75:25的比例溶解于异丙醇和水(90:10)组成的混合溶剂中制备包衣液。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。乙基纤维素膜控包衣工艺参数见表3和4。

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	43-49	38-40	38-40
流体释放率(q/min)	100	8-10	2-3	2-3
雾化压力(bar)	1.5	1.2-1.5	0.5	0.4

表 3 用于乙基纤维素包衣的包衣参数(不含致孔剂)

参数	模型药物			
	CPM	GUA	APAP	AMD
增重(g)	600	600	600	600
空气速度(m/s)	11.0-12.5	8.5-8.7	9.0-9.3	9.5-10.0
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(q/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
固体含量(%)	7	7	7	7

表 4 用于乙基纤维素包衣的包衣参数(含致孔剂)

参数	模型药物			
	CPM	GUA	APAP	AMD
增重(g)	600	600	600	600
空气速度(m/s)	9.0-9.8	8.0-8.5	9.2-9.7	9.0-10.0
进气温度(°C)	39-41	40-42	42-43	38-39
产品温度(°C)	35-37	32-35	35-37	34-36
流体释放率(q/min)	6-8	6-8	7-8	6-8
雾化压力(bar)	0.9	1.0	0.9	0.9-1.0
固体含量(%)	7	7	7	7

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1000毫升的溶出介质中以100rpm测定1.0 g包衣微丸(n=6)的药物释放。溶出介质为1000mL纯净水, 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小时期间的药物检测(CPM在262nm波长; GUA在273nm波长; APAP在243nm波长; AMD在240nm波长)。用净化水作为参照。

结果和讨论

水溶性大小依次为CPM>GUA>APAP>AMD。药物释放速率依次为: GUA>APAP>CPM>AMD(图1、2和3), 无论何种包衣溶剂。Ragnarsson等将可溶性药物较快的释放速度归因于浓度梯度较大和跨膜渗透压增加。Hjartstam的研究也报告了这个现象, 他们提出渗透压差增加可能引起拉伸张力, 导致通透性增加。

图 1 用爱多秀 10 cP(10% w/w)包衣

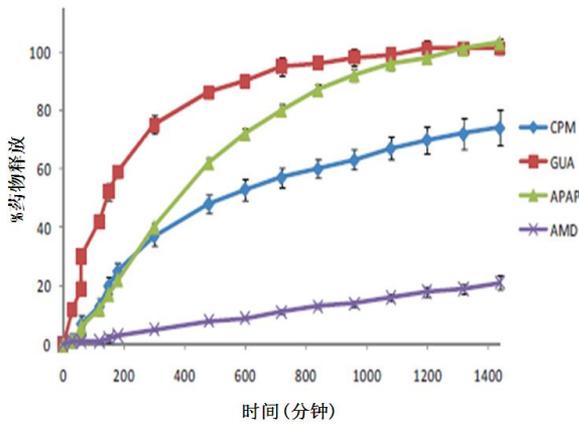


图 2 用苏丽丝(16% w/w)包衣

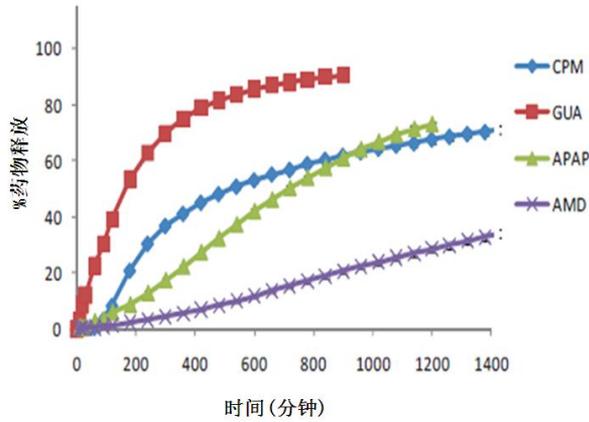
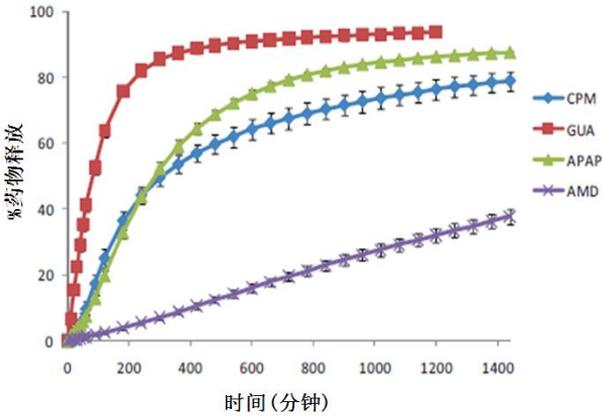


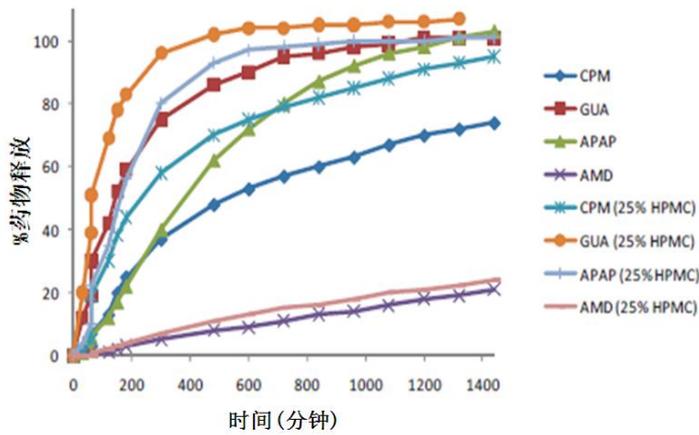
图 3 用苏丽丝(8% w/w)包衣



观察到CPM与趋势不符，CPM可自由地溶于水，对EC亲和力低。CPM与APAP(水溶性较差)相比，对于水和其他溶剂包衣的EC来说，释放较慢。

愈创甘油醚是一种中性分子，为水溶性药物，释放快于CPM。对于微溶药物(氨氯地平)，当EC用有机溶剂包衣时，药物释放非常缓慢。加入致孔剂不引起氨氯地平药物释放速度增加。(图4)。

图4 用含/不含致孔剂的爱多秀10 cP以10%w/w包衣：美多秀 E6(75:25)



含CPM和AMD的配方显示药物释放非常缓慢且不完全，这反映了AMD的水溶性极低，以及CPM和乙基纤维素之间可能存在相互作用。药物释放可以通过阻隔型薄膜厚度的变化、引入致孔剂如羟丙甲纤维素而增加薄膜通透性，或使用水性乙基纤维素系统如苏丽丝，加以调节。

结论

用溶剂型乙基纤维素膜控包衣导致药物释放慢于用水分散体包衣的情况。加入羟丙甲纤维素作为致孔剂时，药物释放速度增加。与预计不同的是，释放速度的顺序并不与药物溶解度一致。这可能与药物进入乙基纤维素膜的不同分配系数有关。对于溶剂剂以及水包衣的乙基纤维素，也观察到类似的药物释放趋势。

参考文献

1. Ong KT, Rege PR and Rajabi-Siahboomi AR, 2007. Poster presented at the Controlled Release Society's annual meeting and exposition.
2. USP 33/ NF 28, Accessed online, October 21, 2010
3. Remington: The Science and Practice of Pharmacy Physical Pharmacy, 20th edition, Lippincott Williams and Wilkins.
4. http://www.pfizer.com/files/products/uspi_norvasc.pdf. Accessed Nov 25, 2010.
5. Ragnarsson, G., Sandberg, A., Johansson MO., Lindstedt B., Sjogren, J., 1992. Int J. Pharm.; 79:223-232.
6. Hjartstam, J, Borg K and Lindstedt B, 1990. Int J. Pharm.; 61:101-107.
7. Bodmeier, R. and Paeratakul, O., 1994. Drug Dev Ind Pharm.; 20(9); 1517-1533.

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。我司对意外的利润损失、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。即不担保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:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

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

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

* 除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 公司所有

*美多秀™/爱多秀™/METHOCEL™/ETHOCEL™是 IFF 公司
商标

ads_ETHOCEL_EC_CHN_09/2011