

通过两种模型药研究片剂的几何外形和薄膜包衣对药物从表面积体积比恒定的羟丙基甲基纤维素基质中释放的影响

摘要

通过不同外形的片剂，研究几何外形对不同水溶性和剂量的模型药物从表面积体积比恒定的亲水性基质中释放的影响。结果表明，各药物无显著性差异，每种药物都不受片剂外形和薄膜包衣的影响。

前言

羟丙基甲基纤维素（HPMC）广泛应用于制备口服缓释药物的亲水性基质。药物从 HPMC 基质片剂中的释放受多种因素的影响，包括片剂外形、大小和表面积。^[1]当制成了亲水性基质片剂，并得到一定片剂外形的释放曲线后，产品的几何外形就很难改进了，尤其是剂量或溶解性极端的药物，这些药物的释放主要通过扩散或溶蚀控制。之前已经有对水溶性较好的药物从 HPMC 基质释放的研究，结果表明，当表面积体积比(SAV)固定时，药物释放曲线相似，不受片剂形状（圆形或椭圆形）的影响。^[2]

本研究的目的是探讨各种片剂形状对药物从 HPMC 基质释放的影响，使用两种模型药物，一是高剂量(50% w/w)的水溶性盐酸二甲双胍，另一个是低剂量(0.75% w/w)的几乎不溶性药物吲达帕胺。盐酸二甲双胍的释放机制可能主要是扩散控制，吲达帕胺主要是溶蚀控制。除了圆形和胶囊形之外，还研究了哑铃形和五角形的片剂，这些形状可以增加剂型的种类。所有剂型的表面积体积比恒定。另外，还评价了薄膜包衣对药物从这些外形的片剂上释放的影响。

实验方法

盐酸二甲双胍和吲达帕胺缓释基质的组成见表 1。所有基质都采用直接压片方法制备（批量为 2 千克）。对于盐酸二甲双胍的基质，微晶纤维素（MCC）和气相二氧化硅用 ASTM mesh35 目筛(500 μm)筛分。除了硬脂酸镁，其它所有组分用双筒混合机（Patterson Kelley，美国）混合 5 分钟。然后加入硬脂酸镁再混合一分钟。^[3]对于吲达帕胺基质，将其与一半乳糖用高剪切力制粒机(VG-25, Glatt Air Techniques，美国)混合 5 分钟，搅拌浆转速 200rpm，剪切浆转速 500rpm。然后在物料缸中加入另一半乳糖（先与气相二氧化硅用 ASTM35 目筛筛分），混合 5 分钟。加入 HPMC 再混合 5 分钟。最后，加入硬脂酸镁，混合 1 分钟，搅拌浆转速 400rpm。^[4]

表 1. 盐酸二甲双胍和吡达帕胺缓释基质的配方。

成分	每片含量(mg)	
盐酸二甲双胍 (Wanbury, 印度)	500.0	-
吡达帕胺 (中国山东济南)	-	1.5
微晶纤维素 (Emcocel 90M, JRS Pharma, 德国)	190.0	-
乳糖 (Fast Flo, Foremost, 美国)	-	119.1
HPMC(美多秀 K15M PREM CR, 美国陶氏 Dow 化学公司)	-	77.4
HPMC (美多秀 K100M Prem CR, 美国陶氏 Dow 化学公司)	300.0	-
气相二氧化硅 (Aerosil 200, Evonik, 德国)	5.0	1.0
硬脂酸镁(Mallinckrodt, 美国)	5.0	1.0
-总计	1000.0	200.0

用 10 冲旋转式压片机 (Piccola, 里瓦, 阿根廷) 压制片剂, 转速 20rpm。每种药测试 3 种片剂形状, 盐酸二甲双胍为标准凹圆形、胶囊形和哑铃形, 吡达帕胺为标准凹圆形、胶囊形和五角形。测定这些片剂的物理性能, 包括重量差异、硬度、直径 (Multicheck, Erweka, 德国)、脆碎度 (Vanderkamp 脆碎度测定仪, 美国 VanKel 公司) 以及表面积体积比值 (使用工装规格和相关的数学公式)。为测定薄膜包衣对药物释放的影响, 选择哑铃形和五角形的片剂, 将其用高性能薄膜包衣系统欧巴代®II (Opadry®II)85F18422 白色 (美国卡乐康公司) 包衣, 采用打孔包衣锅(Compu-Lab, Thomas Engineering, 美国), 增重 4% w/w。采用之前报道的方法^[3-4], 用符合美国药典要求的溶出浴(VanKel VK7000, 美国瓦里安公司)测定药物释放

结果与讨论

片剂的物理性能见表 2。两种药物配方的脆碎度值都较低 ($\leq 0.59\%$)。

表 2. 基质的物理性能。(n=10)

(A) 盐酸二甲双胍缓释基质片剂

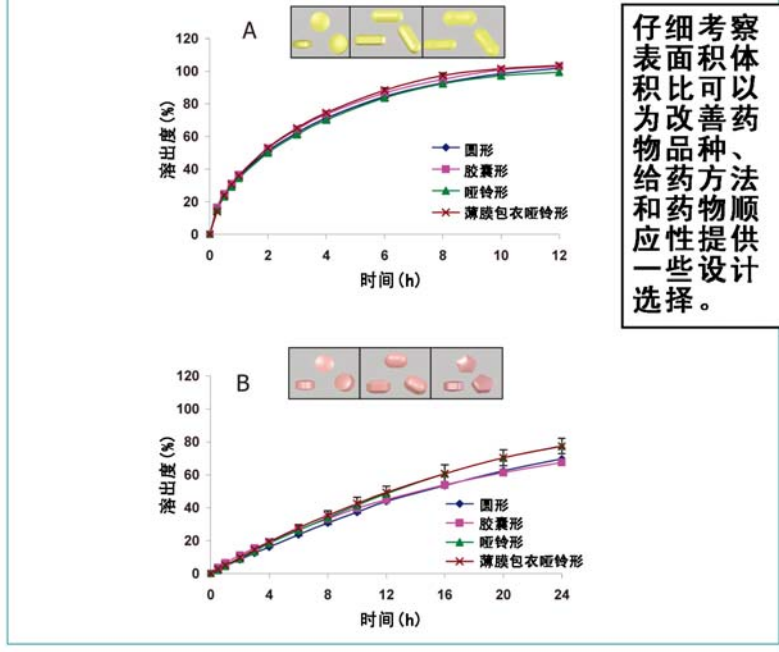
片剂形状	片重 (mg)	厚度 (mm)	直径 (mm)	表面积体积比	硬度 (kp)
圆形	1010 ± 6	6.34	14.30	15.54	14.9 ± 0.5
胶囊形	1008 ± 7	6.70	19.07	15.52	16.5 ± 0.7
哑铃形	1001 ± 8	7.25	19.00	15.68	16.1 ± 0.9

(B) 吡达帕胺的缓释基质

片剂形状	片重(mg)	厚度(mm)	直径(mm)	表面积体积比	硬度(kp)
圆形	206 ± 1	4.77	7.12	24.73	12.5 ± 0.5
胶囊形	203 ± 1	3.83	9.40	26.84	10.0 ± 0.2
哑铃形	200 ± 1	4.14	7.94	26.44	12.7 ± 1.0

每种药物的释放曲线见图 1。以圆形为参照, 计算了每种形状的相似因子 (f_2)^[5]。盐酸二甲双胍片剂的 f_2 值为 88.2 (胶囊形) 和 92.4 (哑铃形); 吡达帕胺基质的 f_2 值为 78.4 (胶囊形) 和 64.0 (五角形)。因此, 可以认为这些药物释放曲线相似 ($f_2 > 50$)^[5], 这表明, 在表面积体积比恒定时, 改变片剂的几何形状并不影响药物的释放。盐酸二甲双胍基质, 其药物释放机制主要是通过扩散控制。如图 1 所示, 用欧巴代 II 85F 包衣基质并不改变药物的释放曲线。以未包衣片剂为参照, 包衣片剂的 f_2 值大于 75.0。这与 Levina 等人在传统片剂形状上的发现一致。^[6]

图1. 基质的药物释放曲线 (n=6) (A) 盐酸二甲双胍基质 (B) 吡达帕胺基质。图中的照片仅为了表示片剂的形状。



结论

对美多秀基质来说，表面积体积比 (SA/V) 是控制药物释放的重要参数，与药物溶解度、剂量和释药机制无关。用欧巴代 II 包衣基质，不会改变药物的释放曲线。这些结果为控制基质设计 (形状和包衣)，从而改善药物品种提供了机会。

参考文献

1. Colombo P, Catellani PL, Peppas NA, et al. Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release: new dimensionless number to describe the swelling and release behavior. Int. J. Pharm. 1992; 88: 99-109.
2. Reynolds TD, Mitchell SA, Balwinski KM. Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled-release matrix tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 2004; 28(4) : 457-466.
3. Palmer F, Levina M, Rajabi-Siahboomi, AR. Investigation of a directly compressible metformin HCl 500mg extended release formulation based on hypromellose. CRS annual meeting. 2005.
4. Levina M, Palmer F, Rajabi-Siahboomi AR. Investigation of a directly compressible hypromellose matrix formulation for a low dose, practically insoluble drug. AAPS annual meeting and exposition. 2005
5. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. Pharm.Tech. 1996; 20(6): 64-74.
6. Levina M. Influence of fillers, compression force, film coating and storage conditions on performance of hypromellose matrices. Drug Del. Tech. 2004; 4(1): 34-42.

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

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

北美

+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲

+44-(0)-1322-293000

亚太区

+65-6438-0318

拉丁美洲

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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 实公司所有
* METHOCEL™, 美多秀™, 是陶氏化学公司商标。

ads_METHOCEL_effect_tab_geo_CHN_03_2010