

# 亲水凝胶骨架的膜控包衣:一种实现零级药物释放的简单策略

Raxit Y. Mehta, Shahrzad Missaghi, Sandip Tiwari, Thomas P. Farrell and Ali R. Rajabi-Siahboomi

海报重印  
CRS 2011

## 摘要

使用羟丙甲纤维素做为速率控制聚合物制备了格列吡嗪亲水凝胶缓释骨架片。使用乙基纤维素水分散体 (苏丽丝® (Surelease®)) 和致孔剂(欧巴代® (Opadry®)) 做为膜控包衣, 得到最初有时滞, 接着是零级释放的药物释放曲线。这一研究表明亲水凝胶骨架的膜控包衣能实现一种简单而经济的实现零级释药动力学的配方策略。

## 介绍

近些年, 人们对开发能实现零级释药动力学的口服固体制剂越来越感兴趣, 例如推拉式渗透泵(PPOP)制剂和多层片剂, 如几何骨架技术。这些剂型有明显的优势, 比如降低患者间的差异, 更准确地从体外释放曲线来预测体内行为以及最小化物理因素(pH变化, 胃肠道运动和离子强度)的影响。<sup>2,3</sup> 然而, 这些技术的使用往往需要复杂的和成本高昂的工艺过程以及单元操作。

这一研究是探讨水不溶性膜控包衣做为一种简单而经济的实现零级药物释放曲线的配方形式对亲水骨架的影响。几乎不溶于水的格列吡嗪用来做模型药物。

## 实验方法

### 配方和片剂制备

研究中所用的格列吡嗪亲水骨架片配方见表 1。低粘度的羟丙甲纤维素, 美多秀™ (METHOCEL™) K100LV CR 药用控释级用来做速率控制聚合物, 乳糖做为水溶性填充剂用来帮助实现一致的药物释放。格列吡嗪骨架配方组分过 30 目筛, 接着在 V 型双筒混合机中混合 10 分钟。然后加入硬脂酸镁再混合 3 分钟。最终混合物使用装有 7.1mm 直径冲模的压片机(Piccola,Riva,阿根廷)压片, 目标片重 200mg。所制备的片剂的机械强度(硬度)>10kP(3.1MPa)用来进行膜控包衣。

### 膜控包衣的应用

格列吡嗪骨架片使用含有苏丽丝和欧巴代做为致孔剂(85:15w/w)的配方来包衣。包衣分散液用水来配制, 固含量为 10%。包衣增重(WG)为 2-8%, 按推荐的包衣工艺参数包衣。<sup>4</sup>

### 释放度研究

未包衣和已包衣的格列吡嗪骨架片的体外释放度研究采用美国药典装置 II(桨法), 转速为 50 转, 加沉降篮, 溶出介质为 900mL pH7.5 的模拟肠液(SIF), 不加酶。药物释放采用分光光度法检测, 检测波长为 275nm。所有骨架片的药物释放数据使用释放速率和三个点的释放数据( $t_{10\%}$ ,  $t_{50\%}$ ,  $t_{90\%}$ , 药物释放 10%、50%、和 90%需要的时间)来比较。

表 1. 格列吡嗪缓释骨架片的配方组成

| 组成                                      | 用量 (%w/w) |
|---|-----------|
| 格列吡嗪<br>(Ria International LLC, 美国)     | 5.0       |
| 羟丙甲纤维素<br>(美多秀 K100LV CR, 陶氏化学, 美国)     | 35.0      |
| 一水乳糖<br>(FastFlo, Formost, 美国)          | 59.0      |
| 微粉硅胶<br>(CAB-O-Sil M5P, Cabot CorP, 美国) | 0.5       |
| 硬脂酸镁<br>(Mallinckrodt, 美国)              | 0.5       |
| 总计                                      | 100       |

## 结果和讨论

图 1 表明未包衣格列吡嗪骨架和不同增重膜控包衣的骨架的药物释放。格列吡嗪骨架膜控包衣的应用实现了在一个时滞阶段之后，接着是零级或接近于零级动力学的线性的药物释放。

图 1. 未包衣和膜控包衣的格列吡嗪骨架片在不同增重下的药物释放曲线

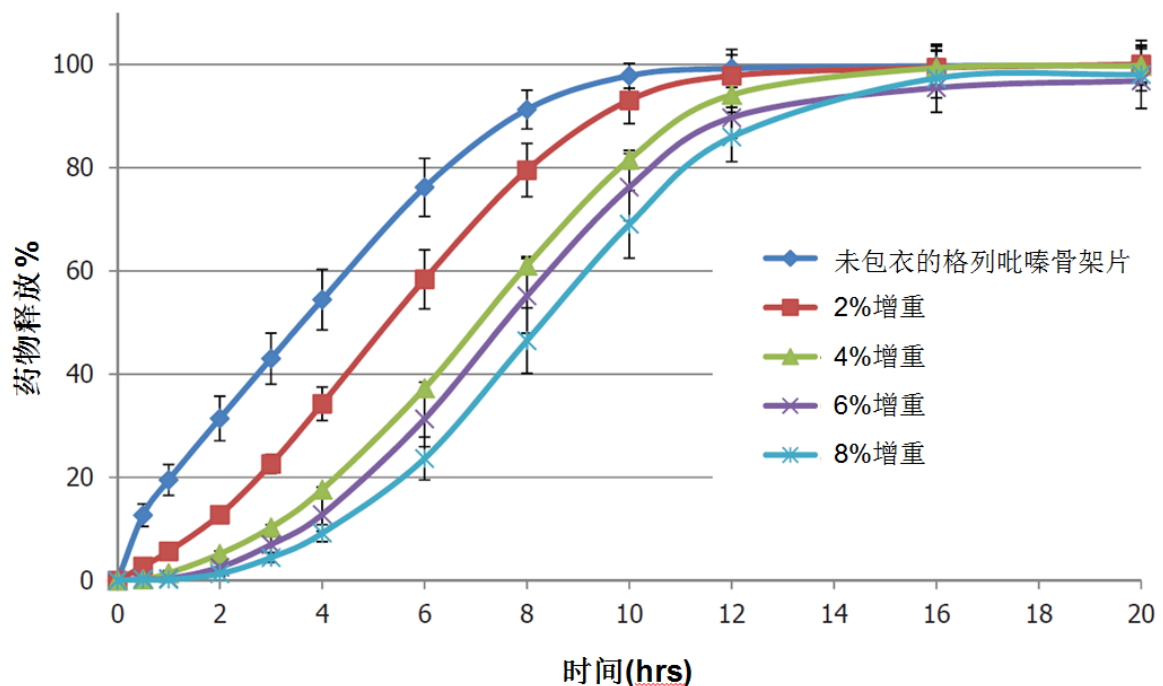


图2显示了药物从膜控包衣骨架和推拉式渗透泵配方中的释放结果。骨架在6%增重的不溶于水的控释膜包衣时，药物的释放曲线相似( $f_2$ 值=65)。

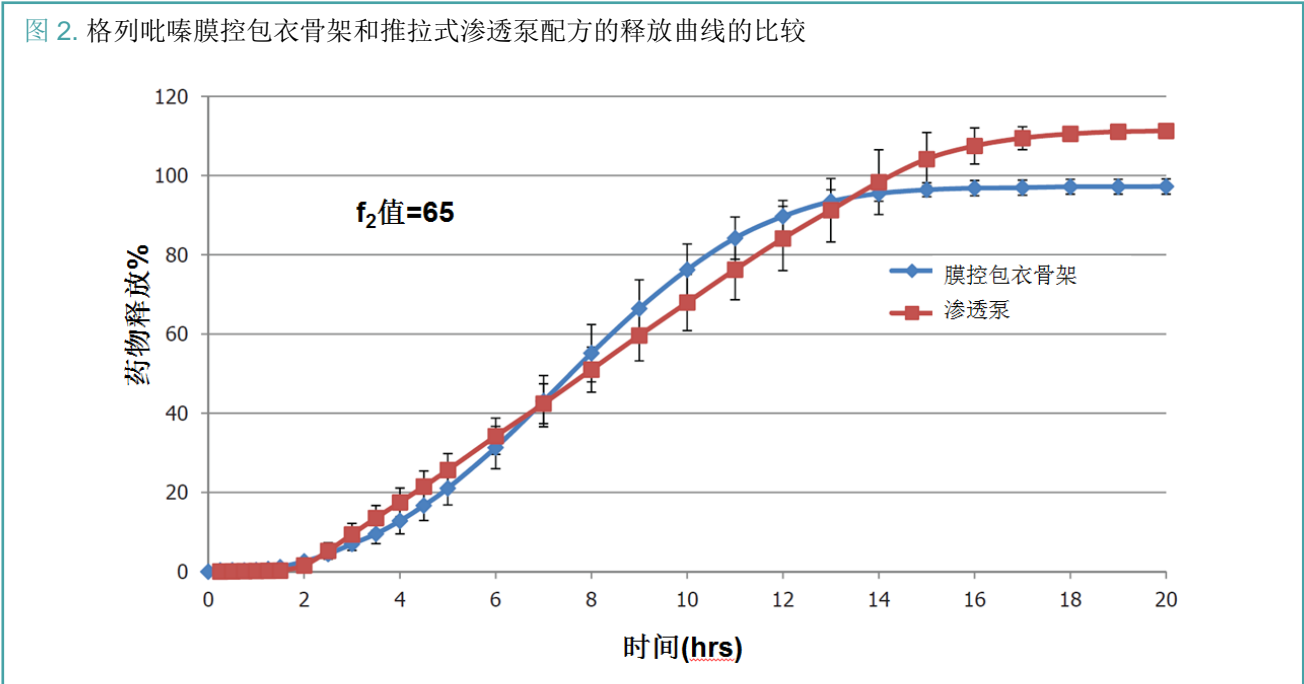


图 3 显示了药物从未包衣和膜控包衣骨架中释放的可能机制。可以观察到在释放检测时控释膜的破裂，及骨架随时间暴露于溶出介质中的表面积都受到了更多的控制。

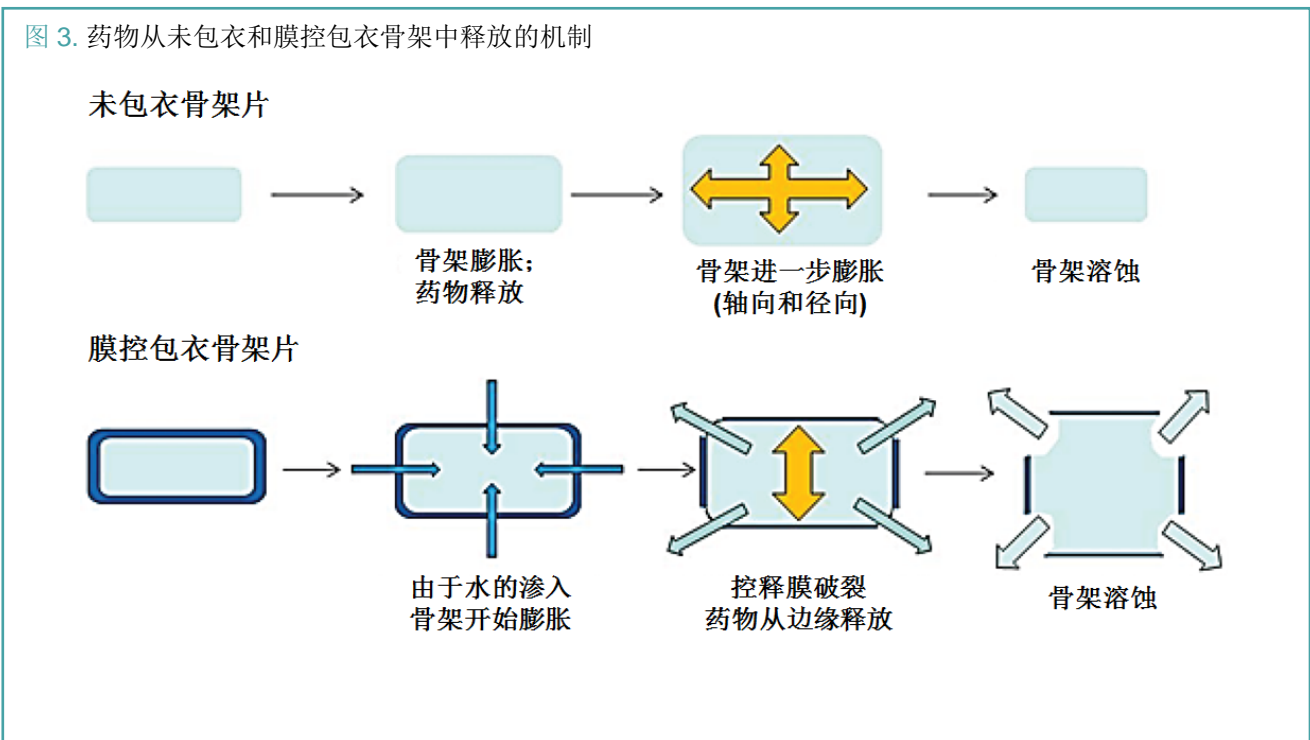


表 2 显示了释放速率和三个点的释放数据。对未包衣骨架而言，药物的释放数据(10-90%)适用于幂律模型<sup>5</sup>。n=0.6893 的值表明溶蚀是药物从未包衣骨架中释放的主要机制。

对膜控包衣骨架而言，药物释放速率只计算释放曲线范围在 5-85%的线性部分。药物从膜控包衣骨架中实现了符合零级释药动力学的释放。增加包衣增重从 2%到 8%会导致更长时间的时滞， $t_{10\%}$ 药物释放的值(从 1.6 到 4.1 个小时)表明了这一点(图 2 和表 2)。释放速率的下降趋势(从 10.4 到 8.9 小时)说明随着膜控包衣增重的增加骨架的释放变得更慢。

表 2. 未包衣和膜控包衣骨架药物释放速率的比较

| 配方    | 方程 | R <sup>2</sup> | 释放速率<br>(%/小时) | t <sub>10%</sub><br>(小时) | t <sub>50%</sub><br>(小时) | t <sub>90%</sub><br>(小时) |
|-------|----|----------------|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 未包衣骨架 | 幂律 | 0.9926         | 20.2           | 0.4                      | 3.6                      | 7.8                      |
| 2%增重  | 线性 | 0.9924         | 10.4           | 1.6                      | 5.2                      | 9.0                      |
| 4%增重  | 线性 | 0.9912         | 9.9            | 3.0                      | 7.1                      | 11.0                     |
| 6%增重  | 线性 | 0.9906         | 9.3            | 3.6                      | 7.8                      | 12.3                     |
| 8%增重  | 线性 | 0.9826         | 8.9            | 4.1                      | 8.3                      | 13                       |

## 结论

格列吡嗪亲水凝胶骨架应用苏丽丝和欧巴代膜控包衣可以形成和渗透泵技术相似的时滞阶段，继而是符合零级释药动力学的药物释放。这一配方策略可以实现理想的满足零级药物释放的制剂的可供选择的开发需要。

## 参考文献

1. Tiwari SB et al., Modulation of drug release from hydrophilic matrices. Pharm. Technol. (2008).
2. Shamblin SL, In: Wen H, Park K, Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to practice. John Wiley & Sons, Inc., 129-153 (2008).
3. Moodley Kovanya et al., Oral Drug Delivery Systems Comprising Altered Geometric Configurations for Controlled Drug Delivery, Int J Mol Sci. 2012; 13(1): 18–43.
4. Mehta RY et al., AAPS annual meeting and exposition, Washington DC, Oct. 2011. AAPS poster
5. Korsmeyer RW et al., Mechanisms of potassium chloride release from compressed, hydrophilic, polymeric matrices: effect of entrapped air. J. Pharm. Sci. 72, 1189-1191 (1983).

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

亚太区

+65-6438-0318

拉丁美洲

+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2014. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

\* 美多秀™/METHOCEL™系陶氏化学公司(DOW)的商标

\* 除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有

CRS\_2013\_Mehta\_BM\_SURE\_CHN