

略溶于水的药物，对乙酰氨基酚亲水骨架的膜控包衣： 一种减少潜在的食物效应的策略

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

海报重印
美多秀™ (METHOCEL™) / 苏丽丝® (Surelease®) /
善达™ (Starch 1500®)

目的

亲水凝胶骨架系统是生产口服缓控释(ER)给药系统的不同技术中最为普遍的技术。低粘度的羟丙甲纤维素(HPMC)通常推荐用于低溶解度药物的骨架配方中。^{1,2} 然而有文献报道含有低粘度聚合物的亲水骨架配方在胃饱食的条件下可能会导致药物释放的差异。这就是通常所说的“食物效应”。³

在这一研究中，略溶于水的模型药物，对乙酰氨基酚(APAP)的亲水骨架使用药用控释级美多秀™ (METHOCEL™) K100LV CR 做为速率控制聚合物，并添加不同溶解度的填充剂：乳糖或善达™ (Starch 1500®) (部分预胶化淀粉)。

为了模拟胃饱食条件，在体外药物释放研究中使用不同的转速以及两阶段的溶出介质的转换。在已有的报道中，膜控包衣可以保护避免食物效应的影响并有助于减少药物释放的差异。⁴

因此，当前研究的目的是探索 APAP 亲水骨架应用含有乙基纤维素水分散体(苏丽丝® (Surelease®) E-7-19010)和致孔剂(欧巴代® (Opadry®) 薄膜包衣)的膜控包衣用来减少略溶于水的模型药物的亲水骨架的释放变化和潜在的食物效应影响的策略。

实验方法

配方和片剂制备

APAP 缓释骨架片的组成见表 1。APAP、羟丙甲纤维素(美多秀 K100LV CR 药用控释级)、填充剂和微粉硅 胶过 30 目筛(590 微米)，并在双筒混合器(Patterson-Kelley, 美国)中混合 10 分钟。混合粉末中加入硬脂酸镁混合 3 分钟，使用旋转式压片机(Piccola, Riva, 阿根廷)和标准弧形冲模(9.5 毫米)压片，目标片重为 400 毫克。片剂制备成足够的机械强度(硬度>15kP(3.4MPa))用来进行包衣。

膜控包衣的应用

分别含有乳糖和善达的 APAP 骨架片使用含有苏丽丝 E-7-19010 和含有羟丙甲的欧巴代配方系统做为致孔剂的混合物(重量比为 85: 15w/w)进行包衣。在应用前将包衣系统分散于水中，固含量为 10%。片剂于装有 1 毫米口径喷枪(970/7-1s 75, Schlick, 德国)的 12 英寸全打孔的包衣锅(Labcoat I, O'Hara 技术, 加拿大)中进行膜控包衣，包衣增重为 2-8%(表 2)。

释放研究

未包衣和包衣片的体外释放度研究使用装置 II(桨法)，加沉降篮，溶出介质为 900mL 指定溶出介质，温度为 37±0.5°C。体内的饱腹条件使用两阶段溶出研究模拟，首先使用 pH4.5 的醋酸缓冲液检测 4 小时(50、100、150rpm)，然后置于 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中继续检测 12 小时。在胃饱食条件下提高的机械强度在第一溶出阶段采用不同的转速条件来模拟。APAP 的释放度采用分光光度法检测，波长为 245 纳米。药物释放曲线使用 f_2 相似因子来比较。

表 1. 对乙酰氨基酚骨架片配方组成

组成	供应商	组分 (%w/w)	
		善达配方	乳糖配方
对乙酰氨基酚(Compapa,PVP3)	Mallinckrodt, 美国	50.0	50.0
PVP(Compapa,PVP3)	Mallinckrodt, 美国	1.8	1.8
羟丙甲纤维素 (美多秀 K100LV CR 药用控释级)	陶氏化学, 美国	30.0	30.0
部分预胶化淀粉 (善达)	卡乐康, 美国	17.2	—
一水乳糖 (FastFlo)		—	17.2
微粉硅胶 (Cab-O-Sil M5P)	Cabot Corp.,美国	0.5	0.5
硬脂酸镁	Mallinckrodt, 美国	0.5	0.5
总计		100.0	100.0

表 2. 应用于 APAP(200mg)缓释骨架片的膜控包衣参数

参数	值
片剂装量(kg)	1
进风温度(°C)	55-57
片床温度(°C)	42-45
出风温度(°C)	47-49
空气流量(m ³ /hr)	290
喷速(g/min)	6-8

结果和讨论

图 1. 未包衣的含有乳糖做为填充剂的 APAP(200mg)缓释骨架片的释放曲线

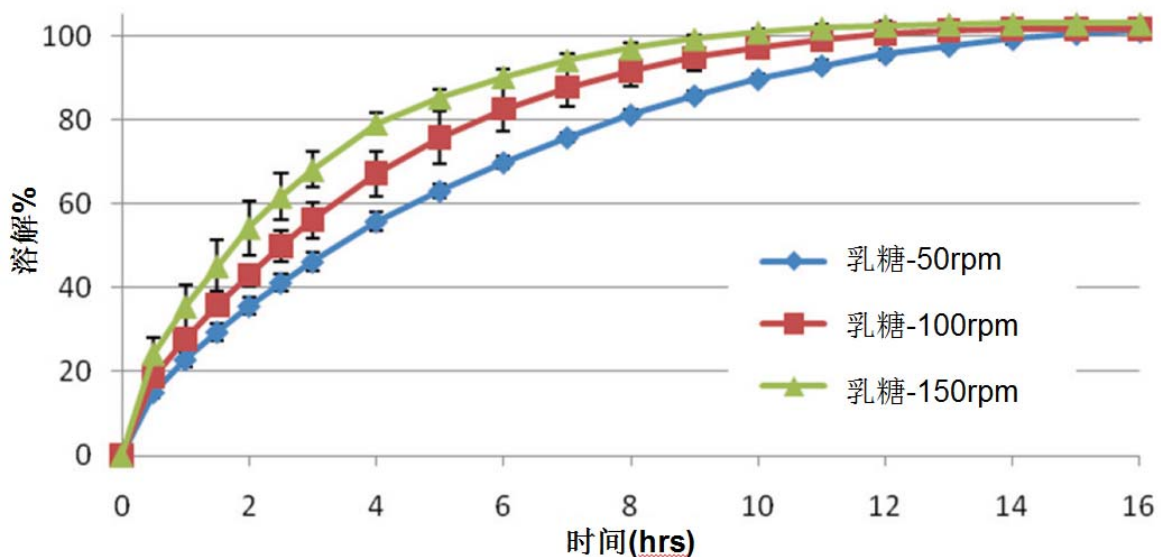


图 2. 未包衣的含有善达做为填充剂的 APAP(200mg)缓释骨架片的释放曲线

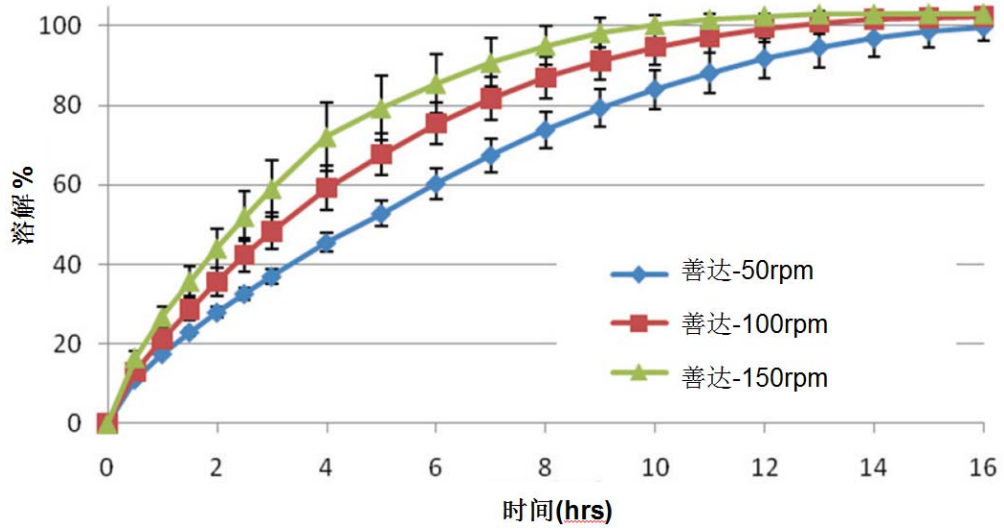


图 3. 含有乳糖和苏丽丝与欧巴代(85:15 w/w)2%增重膜控包衣的 APAP(200mg)缓释骨架片的释放曲线

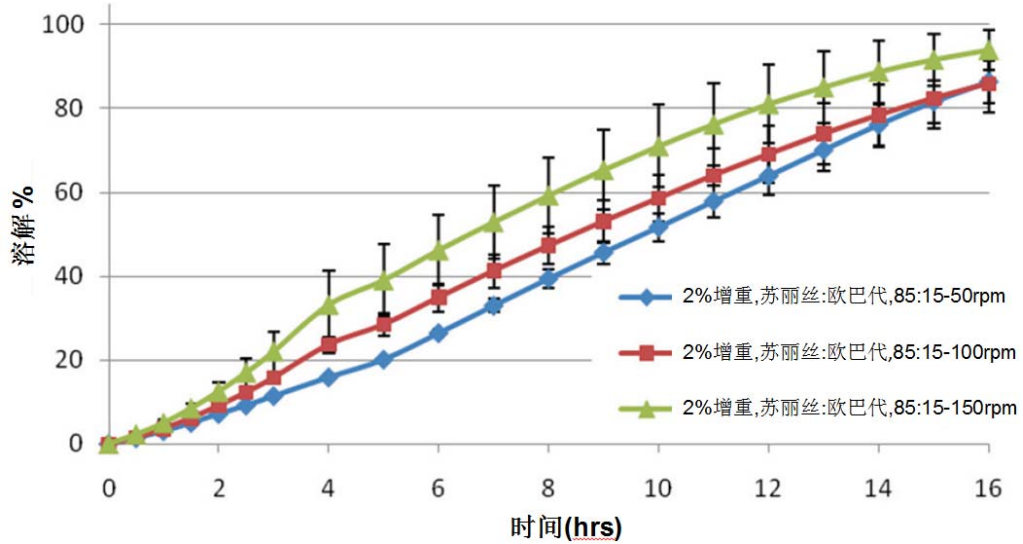


图 4. 含有善达和苏丽丝与欧巴代(85:15 w/w)2%增重膜控包衣的 APAP(200mg)缓释骨架片的释放曲线

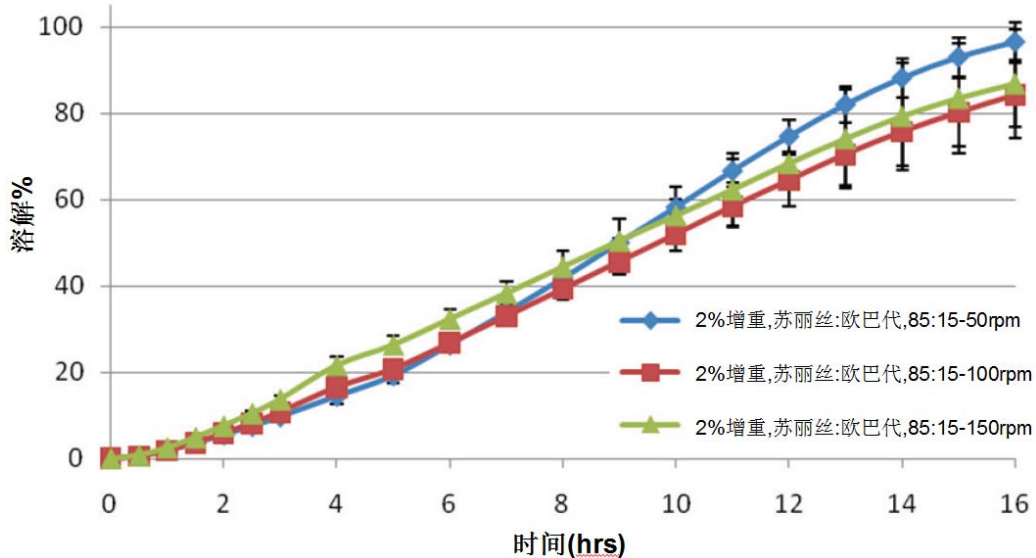


图 1 和图 2 是药物从未包衣的使用水溶性填充剂:乳糖和部分水溶性填充剂:善达的 APAP(200mg)亲水骨架片中的释放。药物释放在不同的转速条件(50、100、150rpm)条件下有显著差异,通过乳糖和善达配方的 f_2 数值的比较更明显。表 3 这一体外释放行为表明体内释放存在差异和潜在的“食物效应”影响。

2%包衣增重的膜控包衣的应用可以用来减少所观察到的药物释放的差异。最终减小了释放差异并且得到了近于零级的药物释放曲线。这一影响,善达做为填充剂的配方(图 4)比乳糖做为填充剂的配方(图 3)中更加明显。对于善达的配方 f_2 的值>50,而乳糖配方的 f_2 值<50。善达和美多秀的潜在的协同作用加上片剂腹周控释衣膜的均匀开裂可能是药物在不同转速条件下稳健的药物释放的主要原因。

表 3. APAP 200mg 缓释骨架片未包衣和膜控包衣后的 f_2 相似因子的比较

配方	填充剂类型	50 转和 100 转	150 转和 100 转	50 转和 150 转
膜控包衣骨架	善达	59	67	61
	乳糖	57	47	37
未包衣骨架	善达	47	53	37
	乳糖	50	52	38

结论

含有苏丽丝和羟丙甲纤维素配方的欧巴代系统做为致孔剂的膜控包衣的应用可以做为一个有效地工具在略溶于水的模型药物,对乙酰氨基酚亲水骨架片上获得稳健和一致的释药曲线。膜控包衣骨架表现出对转速变化和潜在的食物效应的最小的敏感性。尤其是含有善达作为辅料的骨架配方药物从膜控包衣的骨架中得到了均匀一致的释药。

参考文献

1. Tiwari SB and Rajabi-Siahboomi AR. Extended-Release Oral Drug Delivery Technologies: Monolithic Matrix Systems. In: Jain KK, ed. Drug Delivery Systems, Methods Mol Biol. Vol. 437, Humana Press: Totowa, NJ; 2008:217-243.
2. Using METHOCEL™ Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems, <http://www.colorcon.com> Accessed January 26,2011.
3. Abrahamsson B et al. Drug absorption from nifedipine hydrophilic matrix extended release (ER) tablet-comparison with an osmotic pump tablet and effect of food. J Control Release, 1998; 52(3):301-10
4. Ayrus JW, Coated Platform-Generating Tablets, US Patent 6733784B1
5. Moore JW, Flanner HH. Pharm. Tech. 1996; 20(6): 64-74.
6. Mehta RY et al, CRS annual meeting and exposition, National Harbor, MD,2011.
7. Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. The Influence of Excipients on Drug Release from Hydroxypropyl

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。

* 除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有
*美多秀™/METHOCEL™系陶氏化学公司(DOW)的商标