

药物从外层载药的缓释羟丙甲纤维素骨架的双相释放

介绍

羟丙甲纤维素(HPMC)广泛用作口服缓释处方的亲水性骨架片剂中控制释放速率的聚合物。在大多数临床治疗中，这些缓释制剂的制备都可以带来理想的疗效。然而在有些药物治疗过程中首先需要药物制剂快速地释放以减缓疾病的症状，然后再维持有效的血药浓度以达到持续的临床效果。

HPMC 骨架/迷你骨架系统已经可以制备成配方来达到“速释/缓释”的药物释放模式。这些骨架中含有药物的缓释部分，药物的速释部分则通过双层片系统中的速释层，或加入到骨架外层的速度控制包衣或迷你片间的空间填充整合到骨架/迷你骨架中。¹⁻³

这一工作的目的是展示羟丙甲纤维素(HPMC)骨架系统实现双相释放曲线的适宜性：通过传统的压片和包衣技术实现在 15 分钟之内快速释放(和速释的制备相似)然后是缓慢的药物释放。此外还研究了有色外层包衣对药物释放的影响。酒石酸唑吡坦，咪唑并吡啶类非苯二氮卓催眠药选做模型药物。

方法学

目前的配方研究是采用 HPMC 骨架上药的方式，即在片芯和外层的包衣层中同时含有药物。药物在每一个阶段中的释放通过片芯和外层包衣部分的剂量分配来调节。^{2&4}

酒石酸唑吡坦(Cadila 制药)4.25%w/w, 15.19%w/w 的微晶纤维素(Avicel PH102, FMC), 45.56%w/w 喷干乳糖(Borculo Domo Ingredients)和 34.00%w/w 的 HPMC(美多秀™(METHOCEL™)药用纤维素醚, K100LV CR, IFF 化学, 美国), 使用星型混合机(Kaleweka)进行湿法制粒。干燥后的颗粒过 22 目筛(710µm)。硬脂酸镁(Vasa 制药)0.50%w/w 和微粉硅胶(Aerosil 200, Degussa)0.50%w/w 加入到颗粒中混合 1 分钟。骨架的目标片重为 200mg, 采用 8 冲旋转式压片机(Rimek2, Karnavati), 使用 8mm 标准弧形冲模压片。

骨架片采用含有 4.29%w/w 唑吡坦的分散液包衣上药，其中添加或不加 0.06%w/w 十二烷基硫酸钠(SLS, Stepan), 上药粘合剂为 1.32%w/w 的欧巴代®II(Opadry® II)型高效薄膜包衣系统, 85G29119 透明型(卡乐康公司)。然后使用欧巴代 II85G 50517 蓝色包衣材料(卡乐康)对骨架进行外层外衣，增重为 2%。上药层和有色层包衣使用 O' Hara Labcoat-1(12 英寸包衣锅)工艺参数如表 1 所列。

片剂硬度使用 PTB311E 型硬度仪检测(PharmaTest)。脆碎度检测使用符合美国药典标准的脆碎度仪(EF-2,Electrolab)检测。片剂均匀性检测根据美国药典通则，<905>制剂含量均匀度检测。药物的释放度使用符合美国药典的自动溶出仪(ErwekaDT800, 装置 2(桨法)于 50 转加沉降篮(Electrolab))检测。溶出介质为 900ml0.01M HCl,温度为 37±0.5℃。使用在线双波长分光光度计检测，唑吡坦的检测波长为 294.4nm，检测时间为 5.5 小时。

表 1. 上药和有色包衣的工艺参数

	上药	有色包衣
片剂装量(g)	450	462
风量(cfm)	150	150
进风温度(°C)	55	55
出风温度(°C)	42	42
片床温度(°C)	45	45
给料速度(g/min)	8	5
锅转速(rpm)	9	8
雾化气压(bar)	2	2
包衣固含量(%)	5.67	20.00
包衣增重(%)	2.70	2.00

包衣片使用铝箔封口的高密度聚乙烯瓶包装，分别装或不装干燥剂，贮存于 40°C/75%RH 条件下。

结果和讨论

材料的物理特征

所压片剂具有非常好的物理特征。片剂在上药和有色包衣后硬度增加(表 2)。

表 2. 吡坦缓释片的物理特征(n=10)

片剂性质	片剂参数		
	片芯	药物层包衣	有色包衣
厚度(mm)	3.96±0.05	4.08±0.02	4.09±0.03
重量(mg)	201±3	206±2	210±3
硬度(kp)	7.14±0.5	7.55±0.52	8.40±0.66
脆碎度(%)	0.09	0.05	0.095

药物含量均匀度检测

分别检测每一个片剂的实际药物含量符合美国药典关于含量均匀度的要求。

药物的释放特征

酒石酸吡坦从载药的 HPMC 骨架中的释放是如图 1 所示的两个阶段。外层上药的吡坦通过包衣层的溶解形成第一个脉冲式的释放，而第二阶段的药物释放是由 HPMC 骨架控制的。增加药物部分的剂量从 20%(片芯中含 80% 吡坦)到 32%(片芯中含 68%的吡坦)，在 15 分钟之内药物的释放从 32%增加到 47%。表明药物在每一个阶段的剂量比例可以用来调节以达到理想的加快/减慢的释放。剩余的药物可继续释放 5.5 个小时。图 2 中两个曲线相比较说明药物层分散液中加了 SLS 可以增加包衣层中的药物的湿润和溶解。这说明增溶剂或其他添加剂能用来提高难溶药物在初始时间从包衣层中的释放。²

图 1. 包衣层药物比例对释放曲线的影响

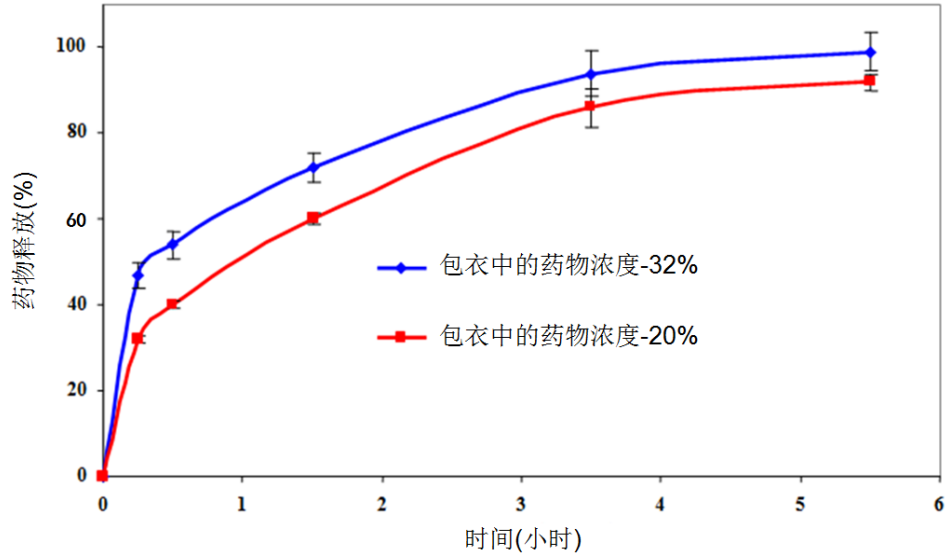
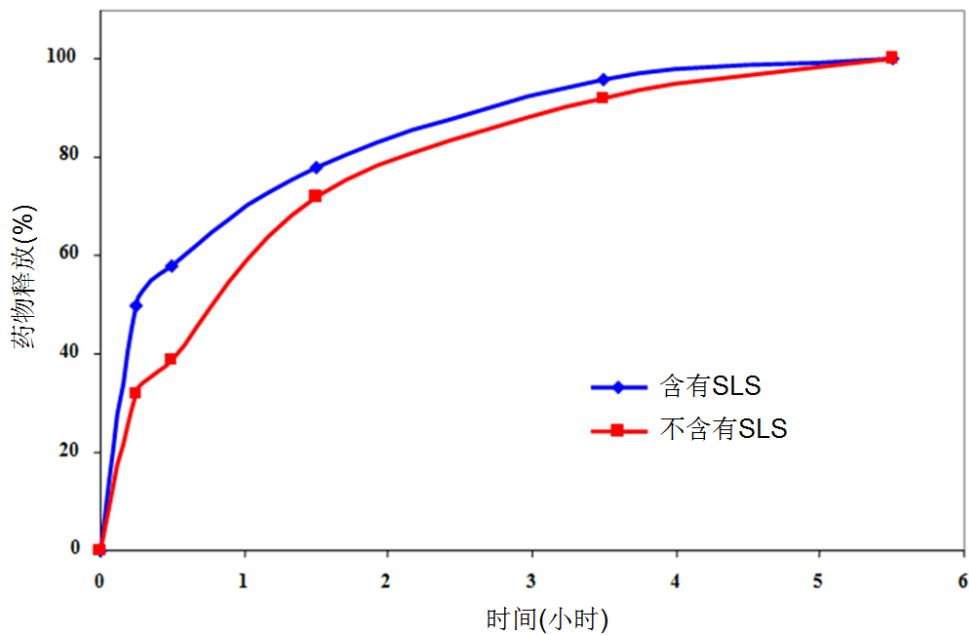


图 2. 上药分散液中 SLS 的使用对释放的影响



药物从上药层、有色包衣的骨架中的溶出与无有色包衣的骨架相似($f_2=98.9$)。 f_2 值在 50-100 之间表明两条曲线是相似的。⁶

稳定性研究

在加速稳定性条件下(40°C/75%RH 条件下 6 个月)药物从包衣骨架中的释放保持不变(图 4)。 f_2 相似因子的值为 73.02。

图 3. 有色包衣对释放的影响

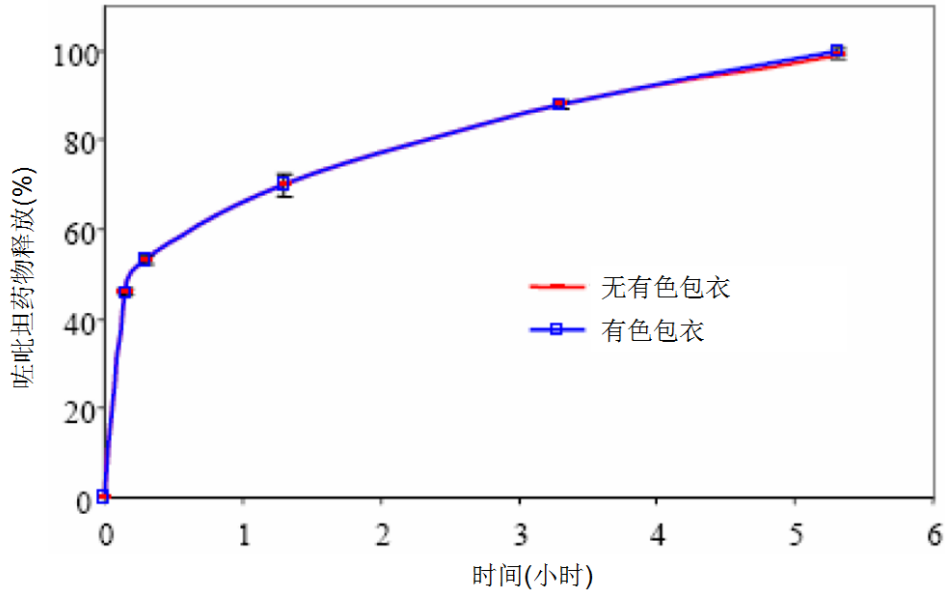
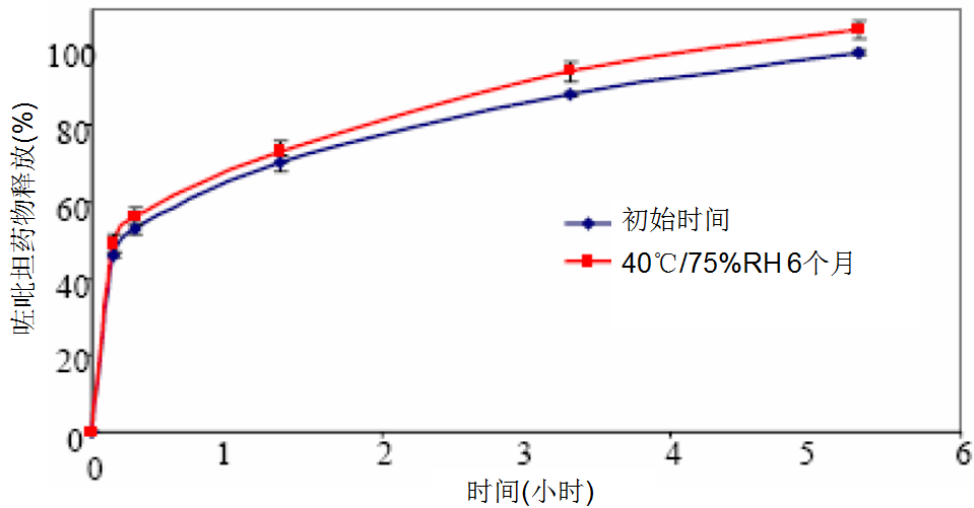


图 4. 贮存条件对释放的影响



结论

通过对 HPMC 骨架的调节实现双相的药物释放曲线。在每一阶段的药物释放百分比可以按需要进行调整，其取决于剂量在骨架和包衣中的比例。更大程度的首次脉冲可以通过增加药物在包衣上药层中的比例而获得。增溶剂或其他辅料也可以加入到上药物溶液中以进一步调整药物的释放。骨架上药层外的有色包衣不会影响药物的释放曲线。

药物从骨架中的释放在加速条件下(40°C/75%RH)6 个月后表现出非常出色的可重复性。

2007 年 11 月 AAPS 海报重印。作者：Viena D. Dias, Kurt Fegely and Ali R. Rajabi-Siahboomi.

参考文献

1. Maggi, L., Machiste, E.O., Torre, M.L., Conte, U., Formulation of biphasic release tablets containing slightly soluble drugs. Eur. J. Pharm. Biopharm. 48 (1999) 37-42.
2. Lee, B.-J., Cui, J.-H., Ryu, S.-G., Controlled release of dual drug-loaded hydroxypropyl methylcellulose matrix tablet using drug-containing polymeric coatings. Int. J. Pharm. 188 (1999) 71-80.
3. Lopes, C.M., Lobo, J.M.S., Pinto, J.F., Costa, P., Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. Int. J. Pharm. 323 (2006) 93-100.
4. Otsuka, M., Matsuda, Y., Programmable drug release of highly water-soluble pentoxifylline from dry-coated wax matrix tablets. J Pharm. Sci. 84 (1995) 443-447.
5. United States Pharmacopeia 29/National Forum 24 Online, 2006.
6. Federal Register, Food and Drug Administration, Volume 60, No. 230, 1995, p. 61642.

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™/METHOCEL™是 IFF 公司注册商标

ads_methocel_bi_phas_drug_v2_07_2009_CHN