

亲水骨架的膜控包衣：药片形状与几何结构对药物释放的影响

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

海报重印
CRS 2011

摘要

本研究的目的是探讨药品的各种形状(如圆形、椭圆形、五角形、平板形)对极微溶药物双氢氯噻嗪(HCTZ)无包衣和膜控(BM)包衣亲水骨架片释放曲线的影响。不同药片形状的HCTZ骨架片的药物释放相似,因为它们的表面积/体积(SA/V)比相似。但是,使用了包括苏丽丝®(Surelease®)乙基纤维素水分散体以及欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统作为这些骨架上的致孔剂时,尽管SA/V比仍然相似,但是释放曲线却不再相似。此结果是由于药片中段带状区屏障膜的受控破裂,同时取决于药片的形状和几何结构。本研究结果显示不同形状亲水骨架片的膜控包衣提供了调控药物释放和调整药物释放曲线的可能性。此外,还存在其他优越性,比如对现有产品启用新品牌,以及创制独特的配方。膜控包衣还可能保护药片不受其他研究所报告的食物影响。

简介

羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素, HPMC)是在亲水骨架中使用最广泛的控速聚合物,用于控制缓释药物的释放,可提供稳定的配方和简化的生产。²不同药片形状的采用可出于各种理由,例如品牌识别、剂量强度区分和患者依从性。选择某种形状可能提高外表美观、包装和处理时的机械强度,以及使药片易于吞咽。骨架片的形状和几何结构是决定从亲水骨架释放速度的重要参数之一。³有人报道,无论药物的溶解性如何,只要SA/V比值恒定,那么不同药片形状时,从同等量骨架片的药物释放曲线都是相似的。³

本研究的目的是膜控包衣对表面积/体积(SA/V)比值相等、形状和几何机构不同的亲水骨架的药物释放速度的影响。双氢氯噻嗪(HCTZ)是一种极微溶的药物(溶解度约为 0.7mg/mL),剂量水平为 200mg,它被用作模型药物。

实验方法

配方和片剂制备

双氢氯噻嗪缓释药片包括: 50% w/w 活性成分(中国湖北美康)、30% w/w HPMC(美多秀™(METHOCEL™)K100LV药用级CR, 美国陶氏化学公司)、19% w/w 乳糖(FastFlo, 美国Foremost公司),以及胶体二氧化硅(美国卡博特公司)和硬脂酸镁(美国Mallinckrodt公司)各0.5% w/w。用装有测量仪表的旋转式压片机(阿根廷Riva市Piccola公司),以400 mg为固定目标重量,以固定的SA/V比值来压制不同的形状(圆形、椭圆形、五角形和平面形)的药片。将具有足够机械强度[硬度 $\geq 15\text{kp}$ ($\geq 2.9\text{ MPa}$)]的药片用于膜控包衣的应用。

膜控包衣的应用

HCTZ骨架片包有膜控包衣,包衣由苏丽丝E-7-19010和作为致孔剂的含有HPMC的欧巴代组成,比例为85:15。制作包衣前,包衣材料以10% w/w的固体浓度分散在水中。药片包衣增重(WG)2%。标准包衣工艺参数用于膜控包衣(表1)。

药物溶出研究

配制HCTZ缓释片的体外溶出研究采用含铅锤的装置II(沉降篮法), 100 rpm, 和900 mL溶出介质(pH 4.5的醋酸盐缓冲液4小时, 然后是pH 6.8的磷酸盐缓冲液12小时), 温度 $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。用分光光度法在272nm波长测定HCTZ释放情况。

表 1. 用于在亲水骨架片上包裹 BM 包衣的包衣工艺参数

参数	值
片剂增重(kg)	1
进气温度($^{\circ}\text{C}$)	55-57
流化床温度($^{\circ}\text{C}$)	45-48
排气温度($^{\circ}\text{C}$)	47-49
空气速度(m^3/hr)	290
喷雾速率(g/min)	6-8

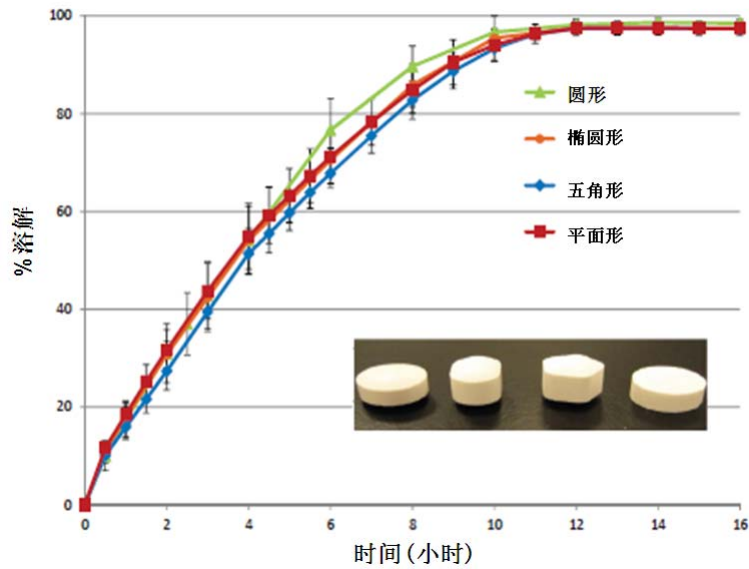
结果和讨论

表2列出了不同药片形状HCTZ亲水骨架片的物理特性。所有药片配方都显示相等的SAV比值和可接受包衣过程的机械特性。不同形状无包衣HCTZ骨架片的药物释放曲线见图1。结果显示, 在保持SAV比值恒定的情况下, 相似系数、 f_2 值(以圆形为参照, 椭圆形为74.1, 五角形为64.7, 平面形为74.2)明显显示形状和几何结构明显不同的药片, 其药物释放曲线相似。

表 2. 不同形状药片的物理特性

形状	厚度 (mm)	硬度 (kp[Mpa])	SAV mm^2/mm^3	f_2 值 (BM coated)
圆形	5.11 ± 0.02	17.0 ± 0.7 [3.9]	0.821	Ref.
椭圆形	6.62 ± 0.01	17.8 ± 1.2 [2.9]	0.780	45.1
五角形	7.19 ± 0.04	18.1 ± 1.5 [3.2]	0.780	32.7
平面形	3.73 ± 0.02	16.2 ± 0.8 [4.5]	0.936	51.8

图 1. HCTZ 200 mg 无包衣缓释片的溶出曲线



从不同形状和几何结构膜控包衣骨架的药物释放见图2。结果显示，几何结构不同而SA/V比值固定的亲水骨架片添加了含致孔剂的膜控包衣后，引起药物释放速度的不同(见表2中的 f_2 数值)。膜控包衣的圆形药片释放速度最慢；相反五角形药片释放速度最快。此结果是由于药片中段带状区屏障膜的破裂，事实上取决于片剂的形状和几何结构(图3)。如图3所示，在所选的几种药片形状中，五角形的边缘面积最大，因此这些边缘的膜控包衣薄膜覆盖也就较弱。这些边缘上薄膜在溶出期间的破裂导致药物释放速度快于其他形状的药片。相反，圆形药片的中段带状区面积小，因此释放速度较慢。还可以用溶出期间在药片表面的屏障膜的残留量来解释观察结果，因为这个残留量在圆形和平面形药片中高于五角形和椭圆形药片。

图 2. 含 BM 包衣的 HCTZ 200 mg 缓释片溶出曲线，包衣组成：苏丽丝和欧巴代比例 85:15，2% WG。

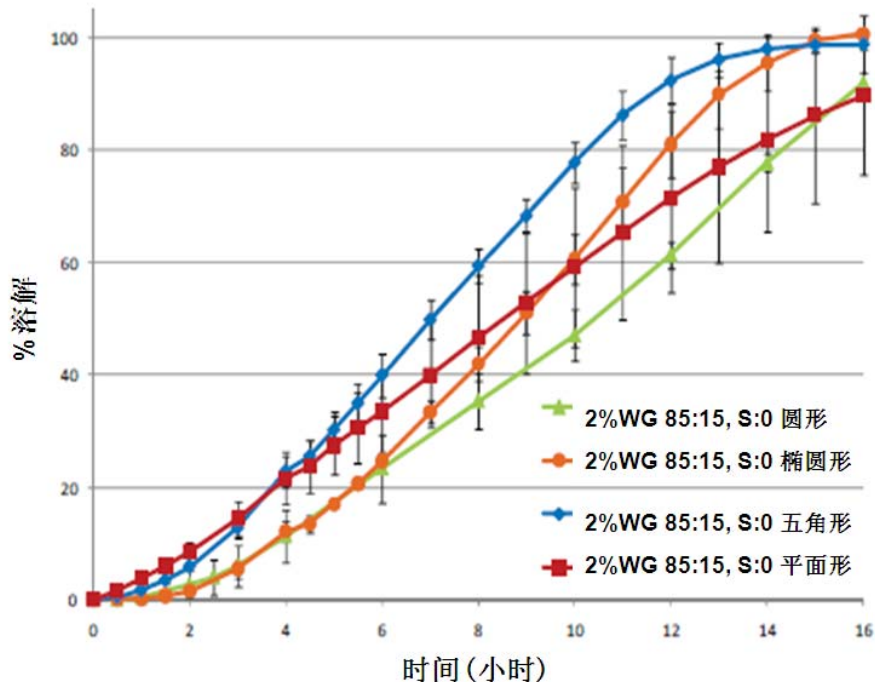
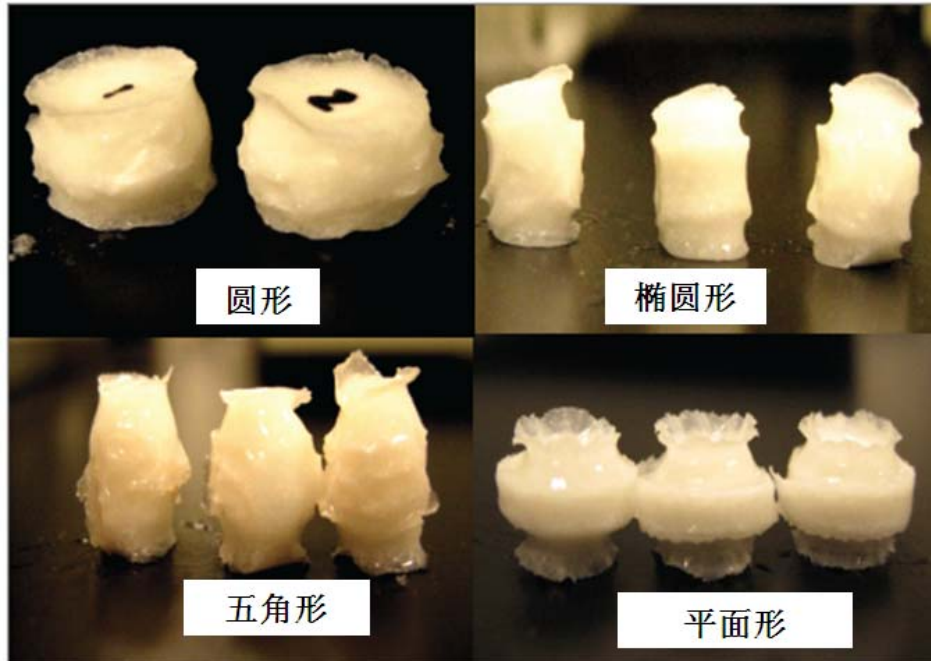


图 3. 含膜控包衣的 HCTZ 200 mg 缓释药片在暴露于溶出介质 4 小时后的包衣破裂模型。



结论

研究结果显示亲水骨架片的膜控包衣引起零级药物释放。不同形状亲水骨架片的膜控包衣不但提供了对现有产品启用新品牌及创制独特配方的好处，而且提供了药物释放调控和修饰药物释放曲线的机会。

参考文献

1. Ayrus JW, Coated Platform-Generating Tablets, US Patent 6733784B1
2. 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.
3. Shahrzad M. et al. Investigation of the Influence of Tablet Shape, Geometry & Film Coating on Drug Release From Hypromellose Extended-Release Matrices, Drug Del. Tech., Mar 2010, Vol:10, 2-8.

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 2011 Metha_BM Matrix Shape CHN