

高剂量易溶于水的药物，酒石酸美托洛尔骨架的膜控包衣： 一种消除药物突释的策略

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

海报重印
CRS 2012

摘要

酒石酸美托洛尔亲水凝胶缓释骨架配方采用高粘度的羟丙甲纤维素(美多秀™(METHOCEL™)药用级纤维素醚，K15M)做为速率控制聚合物。片剂在体外释放研究的起始阶段发生突释，接下来是缓慢的药物释放模式。使用乙基纤维素水分散体(苏丽丝®(Surelease®)，E-7-19010)和致孔剂(欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统)的膜控包衣(BM)的应用可以消除突释的影响，接着以接近零级的药物释放。研究结果表明膜控包衣后的骨架系统在生物相关介质中，在不同的转速条件下可以稳健地、恒定地释放药物。

简介

亲水凝胶骨架系统是用于口服缓释药物传递系统的最常见的技术。为了实现高剂量、高水溶性药物如酒石酸美托洛尔的缓释，快速地水化并形成强大的凝胶层是非常重要的。通常使用高粘度的羟丙甲纤维素。然而，高水溶性的药物极易在与溶出介质接触时，在形成凝胶层之前迅速脱离骨架表面释放到介质中去。这就在药物得到控释前产生了突释。¹

有报道称骨架的膜控包衣可以帮助减少最初的突释²。因此，本实验的目的是以酒石酸美托洛尔(MT)，做为易溶于水的模型药物(~1000mg/mL)，使用适合的控释膜(苏丽丝)和致孔剂(欧巴代)组合，来消除药物从亲水凝胶骨架最初释放时的突释。此外，还研究了在模拟体内的条件下，不同的溶出介质、转速及转动类型时，药物从膜控包衣骨架中释放的稳健性和一致性。

实验方法

高剪切制粒和片剂特征

酒石酸美托洛尔缓释骨架片的配方见表 1。粉碎后的药物与一半的羟丙甲纤维素和一半的填充剂(微晶纤维素(MCC)，或善达™(Starch 1500®)(部分预胶化淀粉))干混，然后在高剪切制粒机(Diosna P/VAC 10,德国)中制粒。水做为制粒溶剂，喷速为 35 克/分钟。所制颗粒在干燥箱中烘干，温度为 45-50°C，至含水量约为 5%。然后使用 1.18mm 孔径筛网过筛(Quadro Comil, Quadro Engineering,加拿大)。过筛后的颗粒和剩余的羟丙甲纤维素以及填充剂、微粉硅胶混合 10 分钟(双筒式混合器,Patterson Kelly,美国)。再加入硬脂酸镁混合 3 分钟，然后使用旋转式压片机(Piccola,Riva,阿根廷)压片，冲模为 9.5mm 标准弧形冲模，目标片重和剂量分别为 400mg 和 200mg。

膜控包衣的应用

片剂使用苏丽丝 E-7-19010 和羟丙甲纤维素配方的欧巴代包衣系统做为致孔剂的配方包衣，苏丽丝和致孔剂的比例为 85:15w/w。在膜控包衣之前，将包衣分散液分散于水中制成 10%w/w 固含量的包衣液。片剂的包衣增重(WG)为 2-8%。膜控包衣使用常规的包衣工艺参数。³

释放研究

未包衣片和膜控包衣片的体外释放研究使用以下方法:

1. 药典的溶出介质:

溶出测定使用装置 II(桨法), 加沉降篮于 900mL 指定溶出介质中测定, 检测温度为 37°C。片剂首先置于 pH4.5 的醋酸缓冲液 4 小时(50,100 和 150 转), 接着置于 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中(100 转)检测 12 小时, 药物的释放采用分光光度法于波长 275nm 检测。

2. 生物相关介质:

溶出测定使用装置 III(往复筒法)和饱腹及空腹的溶出介质, 于 37°C 测定。往复筒每分钟运动 10 冲, 不同介质中步骤一致来模拟人类的胃肠道环境。药物释放使用高效液相色谱法检测。药物释放曲线使用 f_2 相似因子比较。

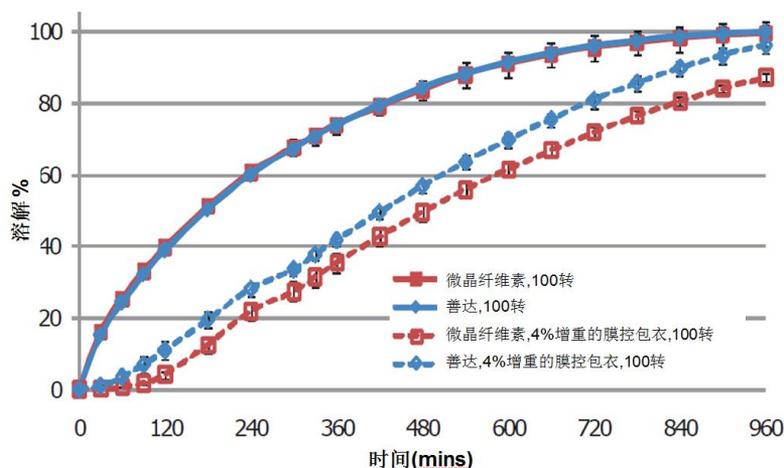
表 1. 缓释骨架配方

组成	百分组成 (%w/w)
酒石酸美托洛尔 (Polydrug Pvt. Ltd.印度)	50
羟丙甲纤维素 (药用级美多秀™ K15 (IFF.,美国))	30
部分预胶化淀粉 (善达,卡乐康,美国) 或微晶纤维素(MCC) (JRS,美国)	19
微粉硅胶 (CAB-O-Sil,M5P,Cabot,美国)	0.5
硬脂酸镁 (Mallinckrodt,美国)	0.5
总计	100

结果和释放

所有片剂配方都有可接受的机械强度(硬度>12kPa(2.8MPa))。图1表明药物从含有不同填充剂的未包衣骨架中的释放结果是相似的($f_2>90$)。两个骨架配方在最初的两个小时内都有约40%的药物突释。

图 1. 含有善达或微晶纤维素做为填充剂的酒石酸美托洛尔包衣及未包衣骨架的释放曲线(药典规定的介质)



4%膜控包衣的应用可以消除最初的突释，并在药物释放曲线上产生一个时滞阶段。两种填充剂在 100 转时都获得了近于零级的药物释放， $f_2=56$ 。在骨架片腹边区域控释膜破裂，而在片剂表面的控释膜仍在保持完整。包衣增重的增加可以减少控释膜包衣骨架的药物释放速率。

同样的现象在 50, 100 和 150 转条件下，先置于 pH4.5 条件 4 小时，后放于 pH6.8 磷酸盐缓冲液 100 转检测过程中都相似(一致的包衣破裂和相似的药物释放)。药物从膜控包衣骨架中释放的一致性进一步使用美国药典装置 III(往复筒法)采用生物相关介质进行检测。结果表明药物释放对物生相关介质和制剂在装置中(图 2 和 3)的往复运动不敏感。表 2 为不同释放条件下的 f_2 值。

图 2. 含有善达或微晶纤维素的酒石酸美托洛尔 4%增重的膜控包衣骨架的释放曲线(生物相关空腹介质)

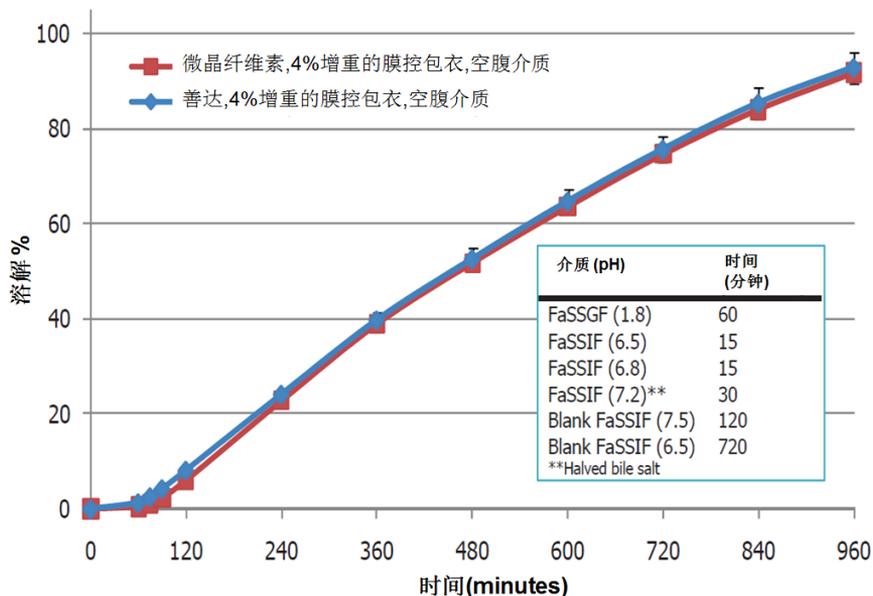


图 3. 含有善达或微晶纤维素的酒石酸美托洛尔 4%增重的膜控包衣骨架的释放曲线(生物相关饱腹介质)

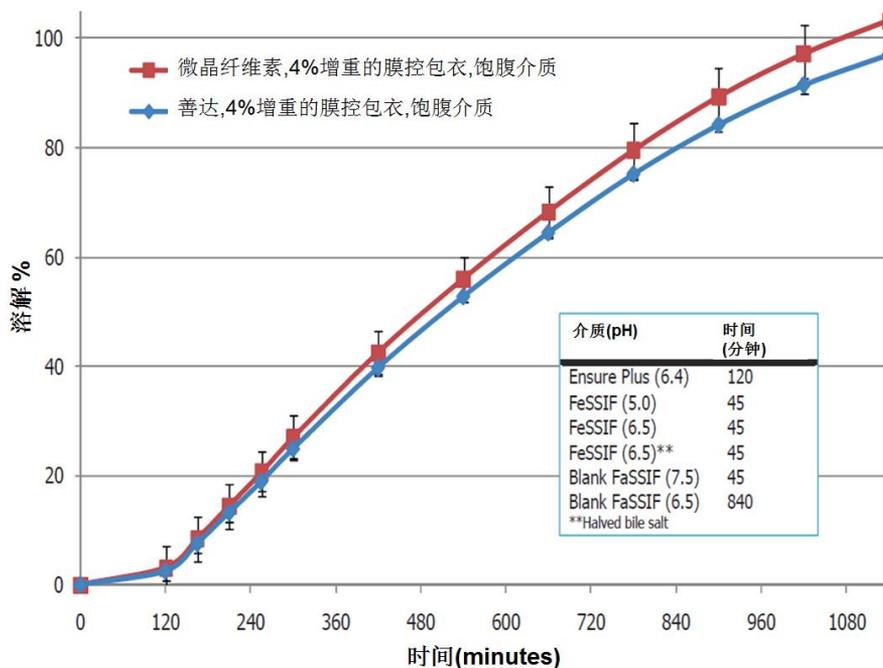


表 2. 膜控包衣骨架相似因子(f₂)的比较

填充剂类型	释放方法			
	饱腹与空腹	50 转与 100 转	150 转与 100 转	50 转与 150 转
微晶纤维素	76	88	68	75
善达	60	72	74	84

结论

苏丽丝和欧巴代组合的控释膜骨架包衣的应用可以消除酒石酸美托洛尔，一种易溶于水的药物的骨架的突释。在生物相关介质和不同的转速及模拟胃肠状态条件下，膜控包衣的骨架片可以获得一致的药物释放。这种方法可以为有可能出现突释并且要实现零级释放药物配方提供进一步的选择。

参考文献

1. Tiwari SB et al., Modulation of drug release from hydrophilic matrices. Pharm. Technol. Sep-2008.
2. Dias VD et al, AAPS annual meeting and exposition, San Antonio, TX, Nov. 2006. AAPS poster
3. Mehta RY et al, AAPS annual meeting and exposition, Washington DC, Oct. 2011. AAPS poster

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。我司对意外的利润损失、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



SI 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

CRS_2012_Metha_BM_SURE_CHN