

亲水性致孔剂对琥珀酸美托洛尔乙基纤维素水分散体包衣微片释放的影响

摘要

该研究对以聚乙烯醇(PVA)为水溶性致孔剂，采用乙基水分散体(苏丽丝®(Surelease®))薄膜包衣对模型药物琥珀酸美托洛尔从微片体外释放的影响。

简介

现在业界对多颗粒(MP)缓释(MR)药物释放系统的兴趣日益增加。服用多颗粒后，在胃中，小单元从胶囊中释放并如所预料的运送至小肠¹，沿胃肠道分散，引起持续药物释放并降低局部刺激危险。与单一剂型相比，MP通常可提供更为可靠的体内溶出表现，从而引起稳定的剂量-剂量生物利用度和临床效应²。

与挤出滚圆法相比³，微片结合了已建立的片剂生产的MP剂型的优势，并几乎没有限制。此外，微片经直接压片产生，既然其可避免使用液体，所以是丸剂的具有吸引力的替代方法。像其他多颗粒技术一样，微片填充入硬胶囊，这可整体使用，或是打开胶囊与食物混合从而易于为老年人和儿童服药⁴。微片的其他优势还包括出色的尺寸均匀度、规则的形状和光滑的表面，这都为出于缓控释目的使用聚合物膜进行包衣提供了一种理想的基质。

乙基纤维素(EC)是一种具有良好的形成薄膜能力和出色安全性曲线的不溶聚合物。其广泛用于有机和水溶性包衣用途从而达到药物缓释(ER)的作用⁵。该研究的目的是研究在水溶性EC系统(苏丽丝)中结合不同含量的致孔剂对易溶于水(157 mg/mL)⁶药物琥珀酸美托洛尔从包衣微片中释放的影响。

实验方法

该研究中所用的微片含有10% w/w琥珀酸美托洛尔(S&D Chemicals Ltd)，85.5% w/w 乳糖(FastFlo, Kerry Bio-Science)，0.5% w/w 微粉硅胶 (Aerosil 200, Evonik)，2% w/w 硬脂酸(Meade King Robinson) 和2% w/w 硬脂酸镁(Peter Greven)。微片通过使用已改良配有2 mm直径冲头的16-头的10-冲旋转压制机(Piccola, Riva)直接压制生产；压力12 kN和转速30 rpm，生产目标重量为8.0mg。

微片(批量0.6kg)使用20% w/wPVA为膜材的欧巴代®II(Opadry®II)透明, 高性能薄膜包衣(卡乐康)的水溶液进行密封包衣, 重量增加(WG)5%, 随后在两种不同比率(85:15 和 80:20, 表格 1)下使用有致孔剂(相同的欧巴代II透明)的15% w/w乙基纤维素水分散体, 达到16% WG。在GPCG 1.1流化床包衣仪(Glatt)使用底部喷雾(Würster柱)设定进行试验。工艺参数列于表格2。

表格1 苏丽丝/致孔剂分散相制备

苏丽丝:造孔剂比	数量(g)		
	苏丽丝	致孔剂溶液	水
85:15	357	105	238
80:20	336	140	224

* 苏丽丝为25%的固含量

** 致孔剂溶液在15%的固含量

表格2 包衣工艺参数

工艺参数	密封包衣	缓释包衣
风量(m ³ /h)	105	110
进风温度(°C)	56 - 60	54 - 60
排风温度(°C)	46 - 48	43 - 46
物料床温度(°C)	45 - 47	42 - 43
雾化空气压(bar)	1.5	1.5
喷雾速率(g/min)	3 - 4	5 - 7
工艺时间(min)	40	100

使用硬度(4M, Schleuniger)和脆碎度(Copley TA, Erweka GmbH)检测仪测定未包衣和密封包衣微片的机械强度。

通过按照USP专著“琥珀酸美托洛尔缓释片剂”⁷使用方法2(浆法)于50 rpm下在500mL的pH6.8的磷酸盐缓冲液, 在37 ± 0.5°C在Sotax槽中进行溶出度实验, 评估药物从微片中释放情况。双波束UV/VIS分光光度计(Lambda 25, Perkin Elmer Instruments)用于在波长274nm处的琥珀酸美托洛尔的检测。检测三个微片样品(n = 3); 计算均值和标准差(SD)值。测定25mg药剂的药物释放, 即每个样品32个微片。

结果和讨论

包衣微片显示出良好的表现, 没有出现肉眼可见缺陷。在使用密封包衣后微片的机械强度明显改善。断裂力从2.1 kp(未包衣)增加至3.0 kp(密封包衣), 脆碎度从0.46%降低至低于0.01%。密封包衣片剂的崩解时间低于10分钟。

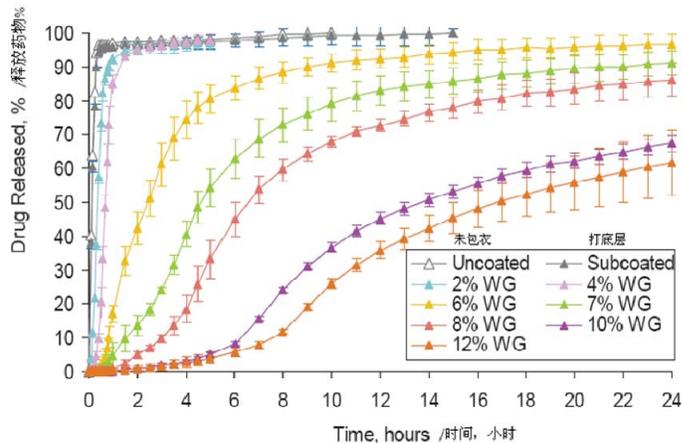
图1 表明在暴露于溶出介质后发生由于缓冲液进入而引起的包衣微片溶胀, 因此形成静水压力从而发生渗透性驱动药物释放⁸。

图1 在24小时溶出后缓释包衣微片(10% WG)的表现



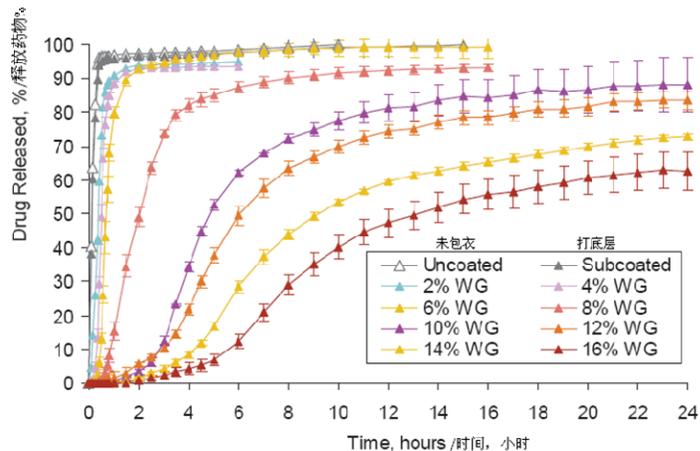
图2和3表明对于两种致孔剂浓度，对于低包衣增重，分别为2%-4%和 2%-6%，都产生药物即刻释放。随着包衣水平达到16%，琥珀酸美托洛尔的释放率显著降低。所有曲线都证明如标准差值所证明的，持续释放具有低变异。

图2 使用苏丽丝/致孔剂(85:15)包衣的微片的琥珀酸美托洛尔释放



微片含有的致孔剂浓度越低，产生的释放率越慢。比如，与 86%琥珀酸美托洛尔从 80:20 系统中溶出相比，在经过 24 小时的溶出测试后，在 10% 增重，仅 62%的药物从 85:15 包衣中释放。当使用更多的致孔剂时，这种在药物释放量的显著性差异可通过增加薄膜的渗透性进行解释。

图 3 使用苏丽丝/致孔剂(80:20)包衣的微片的琥珀酸美托洛尔的释放



此外，随着包衣重量增加形成的时滞延长。之前有相似报道结果，使用含有HPMC或PVA/PEG作为致孔剂的苏丽丝包衣层积上药微丸时^{9,10}。

结论

使用多头模具生产稳定的琥珀酸美托洛尔微片，通过使用欧巴代II5%增重的密封包衣，显著改善其机械强度。通过改变所用乙基纤维素致孔剂和/或薄膜包衣水平，改变从乙基纤维素包衣的已包衣微片药物释放率。

微片提供给了对常规多微粒系统的可信选择，具有有效改进药物释放的稳定基质。

参考文献:

1. Khosla R., Feely L.C., Davis S.S., *Int. J. Pharm.*, 53; 107-117 (1989).
2. Riis T., Bauer-Brandl A., Wagner T., Kranz H., *Eur. J. Pharm & Biopharm.*, 65; 78-84 (2007).
3. Alderborn G., *Tablets and compaction in pharmaceuticals*, Churchill, UK, 2002, pp. 397- 440.
4. Lopes C.M., Sousa Lobo J.M., Pinto J.F., Costa P. *Int. J. Pharm.*, 323; 93-100 (2006).
5. Frohoff-Hülsmann M. A., Schmitz A., Lippold B.C., *Int. J. Pharm.*, 177; 69-82 (1999).
6. Ravishankar H., Patil P., Samel A., Petereit H., Lizio R., Jayanthi I., *J Contr.Rel.*, 111; 65-72 (2006).
7. USP 28-NF23 (2005), Metoprolol Succinate Extended-Release Tablets, p. 1280.
8. Hjartstam J., Hjertberg T., *Int. J. Pharm.*, 161; 23-28 (1998).
9. Vuong H., Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R., *CRS* 2007.
10. Palmer D., Vuong H., Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R., *AAPS* 2007.

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™，是陶氏化学公司商标
*除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有

ads_metoprolol_mini_tabs_ver1_04.2011_CHN