

膜控释包衣的酒石酸托洛尔亲水凝胶骨架片在生物相关测定条件下释放的稳健性—pH 值机械应力的影响

N. Seeger¹, R. Mehta², S. Missaghi², M. Levina², S. Tiwari², T. Farrell², A. Rajabi - Siahboomi², S. Klein¹

¹Ernst Moritz Arndt University, Institute of Pharmacy, C_DAT, 3 Felix Hausdorff Street, Greifswald 17487, Germany

²Colorcon Inc., Global Headquarters, 275 Ruth Road, Harleysville, PA 19438, USA
Sandra.Klein@uni-greifswald.de



介绍

亲水凝胶骨架系统是口服缓控释给药系统中最受欢迎的技术。为实现高水溶性高剂量活性药的缓慢释放，速率控制聚合物快速水化并形成较强的凝胶层是非常必要的。要实现这一目的，通常在这类骨架配方的生产过程中会使用高粘度的羧丙甲基纤维素。但是，位于或接近缓释剂表面的高水溶性药与溶出介质接触时，在形成凝胶层之前就会迅速溶解，这会导致药物在缓释之前的突释效应¹。据报道²，骨架片膜控释包衣可以抑制突释效应。本研究的目的，是调查酒石酸美托洛尔在代表典型人体胃肠道饱腹和空腹、不同pH和机械应力条件下，从膜控释包衣的亲水凝胶骨架片中体外释放的稳健性。

方法

配方与片剂的制备

使用高粘度的羧丙甲基纤维素作为速率控制聚合物制备酒石酸美托洛尔亲水凝胶缓释骨架片。由乙基纤维素水分散体(苏丽丝[®](Surelease[®])E-7-19010)和作为致孔剂的基于 HPMC 的欧巴代[®](Opadry[®])组成的膜控释包衣(85:15w/w)对骨架片进行包衣，增重为 4%(w/w)，以抑制不包衣骨架的突释，这一现象通常在高水溶性活性药中比较常见。

释放度研究

不包衣及膜控释包衣的骨架片进行一系列的释放度研究。首先，使用美国药典 III 法(RRT10,Erweka,Heusenstamm,德国)，模拟人体胃肠道条件的生物相关 pH 梯度与简化 pH 梯度条件下(表 1、2)评价药物从膜控释包衣骨架片中的释放³。然后，变化介质体积与搅拌速度(浸入速率)来评价这些参数对酒石酸美托洛尔释放影响的组内与组间差。最后，使用一种生物相关的应力测试装置，来分析在胃肠道内的胃排空、回盲部通过及转运等机械应力对药物从剂型中释放的影响⁴。所有实验平行进行三次，在设定的时间点取样，适当稀释后，以紫外分光光度计(UV2000,日立公司,日本东京)进行检测，波长为 272nm。

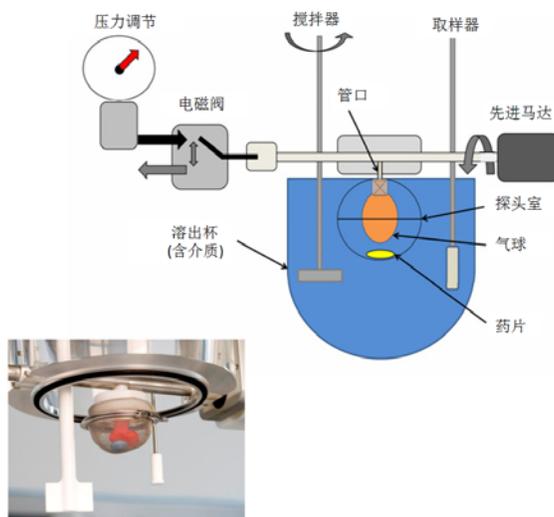
表1. 模拟空腹状态下的胃肠道

胃肠道部位	介质—步骤 1~2	介质—步骤 3	介质—步骤 4	停留时间
胃	pH1.8 的模拟胃液	pH1.8 的模拟胃液	pH1.8 的模拟胃液	60min
空肠近端	pH6.5 空白模拟空腹状态肠液	pH6.8 空白模拟空腹状态肠液	pH6.8 碳酸酸盐缓冲液	60min
空肠远端	pH6.8 空白模拟空腹状态肠液	pH6.8 空白模拟空腹状态肠液	pH6.8 碳酸酸盐缓冲液	60min
回肠近端	pH7.2 空白模拟空腹状态肠液	pH6.8 空白模拟空腹状态肠液	pH6.8 碳酸酸盐缓冲液	60min
回肠远端	pH7.5 空白模拟空腹状态肠液	pH6.8 空白模拟空腹状态肠液	pH6.8 碳酸酸盐缓冲液	60min
结肠近端	pH5.8 模拟结肠液	pH5.8 模拟结肠液	pH5.8 模拟结肠液	300min
结肠	pH6.5 空白模拟空腹状态肠液	pH5.8 模拟结肠液	pH5.8 模拟结肠液	360min
结肠	pH6.8 空白模拟空腹状态肠液	pH5.8 模拟结肠液	pH5.8 模拟结肠液	480min

表2. 模拟饱腹状态下的胃肠道

胃肠道部位	介质—步骤 1~2	介质—步骤 3	介质—步骤 4	停留时间
胃	pH5.0 的模拟饱腹状态胃液	pH5.0 空白模拟饱腹状态肠液	pH5.0 空白模拟饱腹状态肠液	120min
胃	pH2.0 的模拟胃液	pH5.0 空白模拟饱腹状态肠液	pH5.0 空白模拟饱腹状态肠液	120min
空肠近端	pH5.0 的模拟饱腹状态胃液	pH6.8 空白模拟饱腹状态肠液	pH6.8 碳酸酸盐缓冲液	60min
空肠远端	pH6.5 空白模拟饱腹状态肠液	pH6.8 空白模拟饱腹状态肠液	pH6.8 碳酸酸盐缓冲液	60min
回肠近端	pH6.8 空白模拟饱腹状态肠液	pH6.8 空白模拟饱腹状态肠液	pH6.8 碳酸酸盐缓冲液	60min
回肠远端	pH7.5 空白模拟饱腹状态肠液	pH6.8 空白模拟饱腹状态肠液	pH6.8 碳酸酸盐缓冲液	60min
结肠近端	pH5.8 模拟结肠液	pH5.8 模拟结肠液	pH5.8 模拟结肠液	240min
结肠	pH6.5 空白模拟空腹状态肠液	pH5.8 模拟结肠液	pH5.8 模拟结肠液	240min
结肠	pH6.8 空白模拟空腹状态肠液	pH5.8 模拟结肠液	pH5.8 模拟结肠液	480min

图1. 生物相关应力测试装置(©Physiolution GmbH)



结果

pH值的变化对药物释放的影响

图2、图3显示了在模拟空腹及饱腹胃肠道pH条件下药物从膜控释包衣的酒石酸美托洛尔亲水凝胶骨架片的释放度。在胃肠道生理pH范围内，无论是pH值的变化，搅拌速度的变化，还是介质体积的变化，对药物的释放都没有影响。

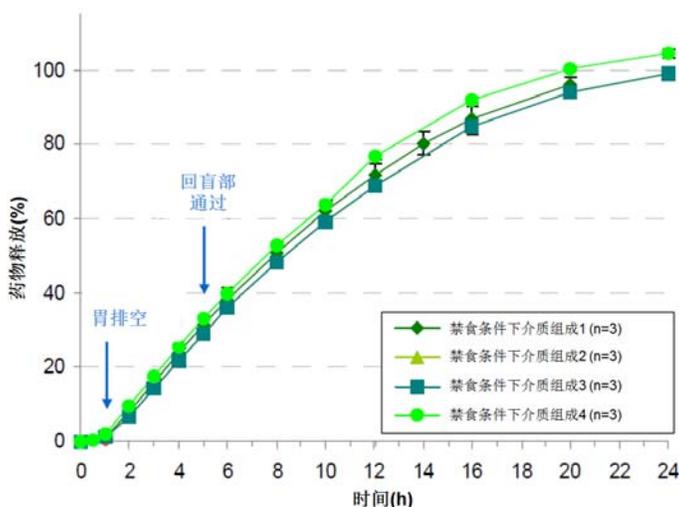


图2. 药物在模拟空腹pH梯度条件下从膜控释包衣的酒石酸美托洛尔骨架片中的释放(n=3,平均值±SD),装置1、3、4(2):200mL/杯,10(5)转/分

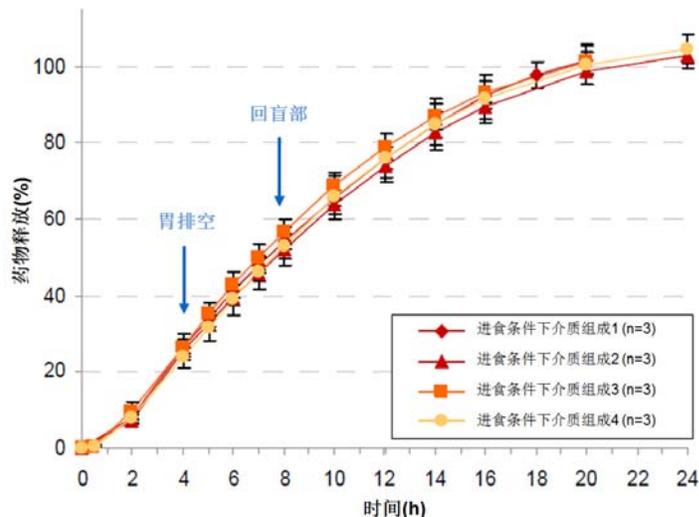


图3. 药物在模拟饱腹pH梯度条件下从膜控释包衣的酒石酸美托洛尔骨架片中的释放(n=3,平均值±SD),装置1、3、4(2):200mL/杯,10(5)转/分

机械应力对药物释放的影响

图4显示了药物在模拟空腹及饱腹胃肠道的应力测试装置条件下从膜控释包衣的骨架片中的释放度。变化饱腹状态下受到的机械力，以代表剂型在空腹及饱腹极端条件下在胃肠道所受到的高、低“研磨力”与转运活动。空腹及饱腹应力测定条件下的

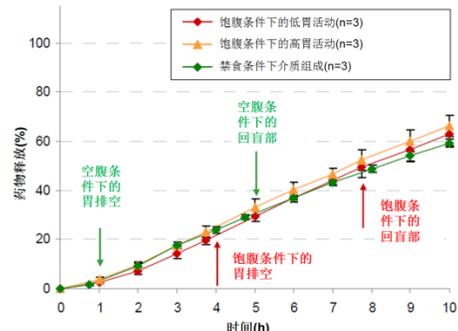


图4. 药物在空腹及饱腹条件应力条件下从膜控释包衣的酒石酸美托洛尔缓释片中的释放(n=3,平均值±SD)

释药曲线是叠加了，表明相似的释药速率且没有突释效应。这些结果表明剂型的稳健性，在模拟人体胃排空过程中剂型不受被施加的高机械力(高达300mbar)的影响，也不受模拟人体胃肠道转运过程中旋转及剪切力的影响。基于体外溶出实验的结果，在体内胃肠道介质物理组成及机械应力变化的情况下，药物从膜控释包衣的酒石酸美托洛尔骨架片的释放也不太可能会受到影响。

结论

膜控释包衣的亲水凝胶骨架显示出一种非常有前景的方法，即通过消除所观察到的药物突释获得可控、稳健的洒石酸美托洛尔的释放。未来的研究需要表明，同样的方法是否对其它生物药剂学I类药物提供相似的优势。更加令人感兴趣的是，pH5.8模拟结肠液是否同样适用于生物药剂学II化合物。

致谢

作者在此感谢Grzegora Garbacz博士的支持，感谢Physiolution GmbH提供应力测定装置的图片。



参考

1. S.B. Tiwari et al., Modulation of drug release from hydrophilic matrices. Pharm. Technol. 2008
2. V.D. Dias et al., Modulation of drug release from HPMC matrices. AAPS meeting, San Antonio, TX, November 2006 (Poster)
3. S. Klein S. Predicting food effects on drug release from extended - release oral dosage forms. Dissol Technol. 2009
4. G. Garbacz et al., A biorelevant dissolution stress test device – background and experiences. Expert Opin Drug Deliv. 2010

W5034

第26届美国药学科学家协会年会与展览会，2012年10月14日~18日，美国芝加哥。