

## 摘要

本研究探讨水性乙基纤维素薄膜包衣对易水溶性模型药物琥珀酸美托洛尔从聚氧乙烯微型骨架片中体外释放的影响。

## 简介

多颗粒控释给药系统引起了越来越大的兴趣。和单一剂型相比，多颗粒具有更可靠的体内溶解性能，可以获得一致性的剂量-剂量生物利用度和临床效果。<sup>1</sup>

迷你片剂具有多颗粒剂型和片剂成熟制造技术相结合的优势。和挤出滚圆的工艺相比，相关的限制较少。<sup>2</sup>通过直接压片生产的迷你片剂，是一个很有吸引力的药丸替代产品，因为可以避免液体的使用。像其它多颗粒产品一样，迷你片剂可以装入硬胶囊剂上，可以服用硬胶囊剂，或者打开硬胶囊剂让里面的成分和食物混合服用(适用于老人、儿童以及吞咽<sup>3</sup>困难的患者)。另外的优点是良好的大小均匀性、形状规则和表面光滑，所以它是多颗粒包衣的理想底物。

大多数的口服缓释给药剂型是骨架系统。在水或生物体液存在的情况下，它们在片剂周围的水合凝胶层可以快速形成。为获得这种效果，可以从市场上得到不同溶胀性的亲水聚合物，尤其是高粘度的羟丙基甲基纤维素最为常用。最近，人们对作为亲水性缓释骨架的替代载体的聚氧乙烯 PEO(保益乐™ (POLYOX™)WSR)进行了研究。<sup>4</sup>

乙基纤维素(EC)是一种不溶于水的聚合物，具有良好的薄膜成型能力以及卓越的安全性。它被广泛应用于有机和水性薄膜包衣上，以获得药物缓释的效果。<sup>5</sup>

这项研究的目的是，研究苏丽丝水性乙基纤维素系统包衣对 PEO 缓释微型骨架片性能的影响，该骨架片包含易溶于水的药物琥珀酸美托洛尔(157mg/mL)。<sup>6</sup>

## 实验方法

这项研究中所使用的迷你片剂，包含 10%w/w 琥珀酸美托洛尔(S&D 化工有限公司)、86.5%w/w PEO(POLYOX WSR Coagulant, 陶氏化学公司)、0.5%w/w 气相二氧化硅(Aerosil® 200, Evonik)、2%w/w 硬脂酸(Meade King Robinson)和 1%w/w 硬脂酸镁(Peter Greven)。通过直接压片工艺制造微型片剂。制造过程中，采用改进型冲旋转式压片机(Piccola, Riva)，其中安装了 2mm 的圆形标准凹模(Notter GmbH)。工艺参数为 0.6kN 的压片力、35 RPM 的转速以及 6.0mg 的目标片重。

微型片剂进行隔离包衣。先使用 PVA 打底的欧巴代® II (Opadry® II) Clear(卡乐康)水溶液，让包衣增重到 5%，然后使用 15%w/w 乙基纤维素分散体(苏丽丝®(Surelease®), 卡乐康)，让包衣增重到 20%。在 GPCG 1.1 流化床包衣机(Glatt)上进行试验，同时设置底喷(Würster 列)参数。包衣工艺参数列于表 1。

表 1. 包衣工艺参数

| 工艺参数                  | 密封包衣  | 缓释包衣  |
|-----------------------|-------|-------|
| 风量(m <sup>3</sup> /h) | 105   | 110   |
| 进风温度(°C)              | 57-60 | 55-58 |
| 排风温度(°C)              | 48-49 | 44-46 |
| 产品温度(°C)              | 46-48 | 42-45 |
| 雾化(风扇)空气压力(bar)       | 1.5   | 1.5   |
| 喷雾速率(g/min)           | 4-5   | 6-8   |
| 工艺时间(min)             | 33    | 110   |

使用硬度(4M, Schleuniger)和脆碎度(Copley TA, Erweka GmbH)测试仪，测试无包衣以及隔离包衣微型片剂。使用千分尺(Mitutoyo, 日本)以测定微型片剂的厚度。

无包衣和带包衣微型片剂的药物释放，可在 Sotax 溶出仪中测定；测定的依据是 USP 的琥珀酸美托洛尔缓释片专章，采用方法 II(桨式)以及 pH6.8 磷酸盐缓冲液 500mL，且参数包括转速 50rpm 和温度 37 ± 0.5°C。双光束紫外/可见分光光度计(Lambda 25, Perkin Elmer)用于检测药物活性成分，所用波长为 274nm。进行三次重复测量，并计算平均和标准偏差值。

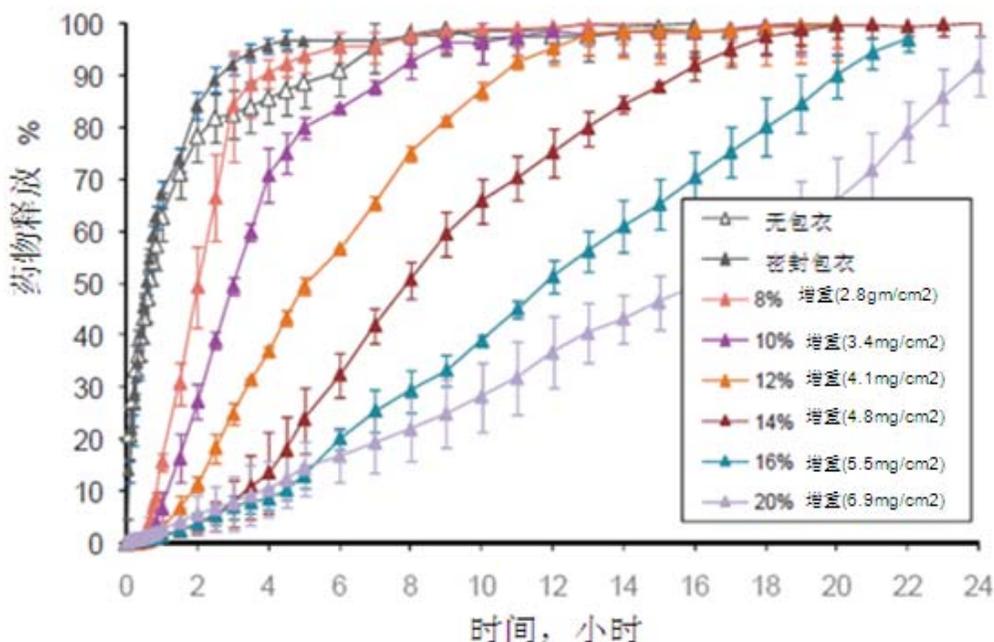
测量 25mg 药物剂量的释放情况，即使用 42 个微型片剂样品。微型片剂的数量适合 0 号尺寸的胶囊中。但是，在这项研究中，将测量非胶囊样品的溶出度。

## 结果与讨论

制片时，记录  $17.36 \pm 1.94\text{N}$  的低推片力。所得片剂重量为  $6.0 \pm 0.2\text{mg}$ ，厚度为  $1.922 \pm 0.040\text{mm}$ 。无包衣和带包衣的微型片剂具有良好的外观，没有视觉的缺陷。由于保益乐塑性变形，所以无法进行破断力的测量。但是，我们发现脆碎度非常低(小于 0.01%)。

图 1 为 3 小时内无包衣和带隔离包衣 PEO 微型骨架片释放的药物情况。苏丽丝薄膜的使用，使得较高包衣增重的过程出现较慢的药物溶出速度和较慢的释放速率。对于易溶于水的琥珀酸美托洛尔 12 小时或更长时间的释放，要求阻隔型膜包衣至少有 12% 的增重。苏丽丝 16-20% 增重的应用，可以使微型片剂产生超过 23 小时的近零级药物释放曲线。

图 1. 琥珀酸美托洛尔从苏丽丝包衣微型片剂中的释放(n = 3)

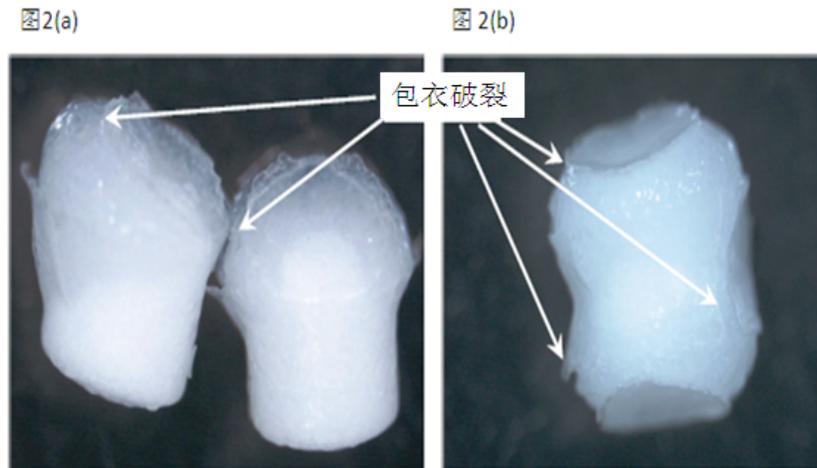


对于所有测试的带苏丽丝包衣的微型骨架片，因 PEO 骨架溶胀和舒张而引起的内部压力将导致溶出度测试期间<sup>8</sup> 乙基纤维素膜的破裂。阻隔膜在迷你片边缘发生破裂(这是包衣最为薄弱的地方)，同时这种破裂将在片芯圆形底座周围扩散，这样所形成的压力可以从溶胀核心处排出。

微型骨架轴向性舒张，将导致不溶性但可透水的乙基纤维素膜将沿着迷你片剂其中一个面周边初步被打开(图 2a)，并随后在对面上被打开；另外还包括迷你片剂的侧面(图 2b)。只在迷你片剂面上出现包衣的初步破裂的原因，可能是在制片期间位于顶部附件的模具中的粉末颗粒被压缩的程度比底部的颗粒要大。在溶出度测试期间，具有较大变形的颗粒表现出较大的轴向性舒张，因而在所测试的迷你片剂的一个面上出现随后阻隔膜的初步破裂。

对于具有较高增重的微型骨架片，因为微型骨架要求具有较高溶胀力以克服阻隔膜的机械阻力，所以薄膜将在长时间内保持完好无缺。

图 2. 溶出度试验期间 PEO 微型骨架片溶胀和苏丽丝包衣破裂



## 结论

高可靠性的琥珀酸美托洛尔保益乐迷你片剂予以制作，同时具有良好的重量均匀性和力学性能。在 3 小时内易溶于水的琥珀酸美托洛尔将从无包衣和带隔离包衣微型骨架片中释放出来。当迷你片剂使用苏丽丝阻隔型薄膜时，将使药物的溶出延长到 24 小时。随着乙基纤维素包衣增重的增加，释放曲线将移向零级的位置。

对于所有苏丽丝阻隔膜微型骨架片，在溶出度测试过程中，可以观察到片剂边缘周围的膜破裂具有一致性。对于低包衣增重的情况，膜破裂要比 12-20%苏丽丝增重的情况早得多。

## 参考文献

1. Riis T., Bauer-Brandl A., Wagner T., Kranz H. pH-independent drug release of an extremely poorly soluble weakly acidic drug from multiparticulate extended release formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007;65(1):78-84.
2. Alderborn G. Tablets and compaction. in: *Pharmaceutics; The Science of Dosage Form Design*. M.E. Aulton (Ed.); Churchill, Livingstone, UK: Churchill; 2002, 404-410.
3. Lopes C.M., Sousa Lobo J M, Pinto J F, Costa P. Compressed minitables as a biphasic delivery system. *Int. J. Pharm.*, 2006;323 (1-2):93-100.
4. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas N A. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior, mechanisms and optimal performance. *Pharm. Sci. Tech. Today.* 2000;3(6):198-204.
5. Frohoff-Hülsmann M A, Schmitz A, Lippold B C. Aqueous ethyl cellulose dispersions containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methylcellulose as coating material for diffusion pellets I. Drug release rates from coated pellets. *Int. J. Pharm.* 1999;177(1):69-82.
6. Ravishankar H, Patil P, Samel A, Petereit H, Lizio R, Jayanthi I. Modulated release metoprolol succinate formulation based on ionic interactions: in vivo proof of concept. *J. Contr. Rel.* 2006;111(1-2): 65-72.
7. Metoprolol succinate extended-release tablets. United States: USP 28-NF23; 2005.
8. McGinity J.W. (Ed.). *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, 2nd edition. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 1997, pp 78-79.

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。

\* 保益乐™/POLYOX™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\_Levina\_Surelease\_PEO\_Mintabs\_CHN