

# 羟丙甲纤维素作为造孔剂对水性乙基纤维素薄膜包衣双嘧啶胺醇优质珠剂药物释放的影响

海报重印

2007

Marina Levina, Hue Vuong 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

Flagship House, Victory Way, Crossways, Dartford DA2 6QD, UK, www.colorcon.com

## 摘要

本文研究了羟丙甲纤维素基欧巴代®(Opadry®)造孔剂对新型水性乙基纤维素分散体(苏丽丝®(Surelease®)NG E-7-19050)包衣的优质珠剂中水溶性很差的药物双嘧啶胺醇释放的影响。研究发现,在薄膜包衣中加入不同浓度的欧巴代能够调整双嘧啶胺醇的释放。

## 前言

缓释(ER)药物传递体系一直是一个研究热点,特别是在设计具有挑战性的配方,例如含有水溶性很差的活性成分的多微粒体系时,该研究尤为重要。

在药物摄取后通过胃肠道时,多微粒剂型比单片剂型要分配的更为均匀,这有利于降低局部副作用和“剂量倾销”的风险<sup>(1)</sup>。多微粒配方通常采用乙基纤维素(EC),一种广泛用于有机和水性薄膜包衣用途的水溶性的聚合物,以达到缓释效果。

在本研究中,双嘧啶胺醇作为水溶性很差<sup>(2)</sup>的典型药物使用,剂量为20毫克。本工作的目的是研究如何将水溶性羟丙甲纤维素(HPMC)加入到欧巴代剂型中,并将其作为乙基纤维素薄膜的造孔剂,以便能够调整珠剂中双嘧啶胺醇的释放。

## 实验方法

双嘧啶胺醇(S.I.M.S,意大利)按一批550-750微米糖球进行分层(NPTABR650, NP Pharm. S.A.S., 法国)。含有HPMC E6和PEG400的欧巴代OY-29020 Clear(卡乐康公司)则作为粘结剂使用。欧巴代水溶液(质量分数10、15、12、18和20%)的粘度采用Brookfield粘度计进行测定。

将双嘧啶胺醇分散于(8%, 质量分数)水性欧巴代溶液中,并使用低剪切驱动器搅拌机(IKA Labortechnik, 德国)混合45分钟。制备好的悬浊液采用250微米筛进行筛分。随后在配备Würster柱和1毫米Schlick喷嘴的Glatt GPCG-1.1(Glatt GmbH, 德国)流化床中将药物分层为一批1.2千克优质珠剂。药物分层参数如表1所示。

药物分层的丸剂(0.6千克)采用苏丽丝E-7-19050(采用油酸作为增塑剂的水性乙基纤维素分散体<sup>(3)</sup>, 卡乐康公司)进行包衣,包衣增重分别为2.5、3.5、5、7.5、10和12%。包衣分散体的制备需采用蒸馏水将苏丽丝稀释至固体含量15%。

表 1. 药物分层和缓释薄膜包衣工艺参数

工艺参数	参数值
流化气流速度(m <sup>3</sup> /h)	85-102
入口气体温度(°C)	60-65
排出气体温度(°C)	41-45
产品温度(°C)	41-43
雾化气体压力(bar)	1.5
喷雾速率(g/min)	6.5-10.5

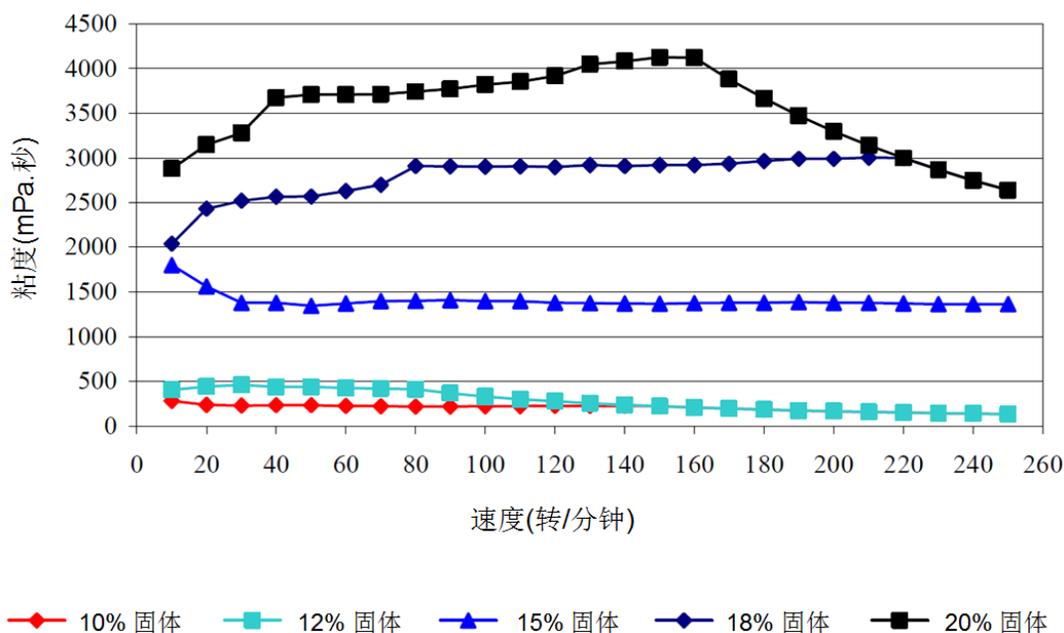
药物释放珠剂采用含有各种不同比例的苏丽丝:欧巴代 OY-29020 分散体按增重 12%进行包衣, 以便调整双嘧啶胺醇的释放速率。欧巴代作为造孔剂使用以调整乙基纤维素薄膜的渗透性, 包衣条件如表 1 所示。

药物释放的测定采用 1 克包衣珠剂在 Sotax 溶出水浴中根据美国药典专论“双嘧啶胺醇片剂”进行, 但仪器 I(篮式)采用的转速为 50 转/分钟。溶出介质为  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  的 0.1N HCl。双嘧啶胺醇的测定采用双电子束分光光度计 (Perkin Elmer) 在波长 283 纳米下进行。取三次测定的平均值作为报告的结果。

## 结果和讨论

对各种欧巴代 OY-29020 溶液浓度下的药物分层评估如图 1 所示。尽管测定表明喷雾的最大固体含量为 12% (质量分数), 但本研究中采用的浓度为 8% (质量分数), 这是因为当浓度达到 10 或 12% (质量分数) 时分散体粘度会相对较高。

图 1. 不同浓度下欧巴代 OY-29020 水溶液的粘度曲线



药物分层和乙基纤维素包衣丸剂具有很好的外观, 在薄膜包衣上没有任何缺陷。

乙基纤维素包衣丸剂的药物释放具有很高的重现性, 标准偏差小于 1% (图 2)。随着包衣水平从增重 2.5 逐渐增加到 3.5、5、7.5、10 和 12% (表 2), 药物释放速率逐步降低。当增重为 12% 时, 12 小时后的药物释放量仅为药物量的 50%。此外, 当包衣水平超过 5% 增重后, 延迟时间会显著增加。

图2. 没有造孔剂的水性乙基纤维素包衣珠剂的双嘧啶胺醇释放曲线

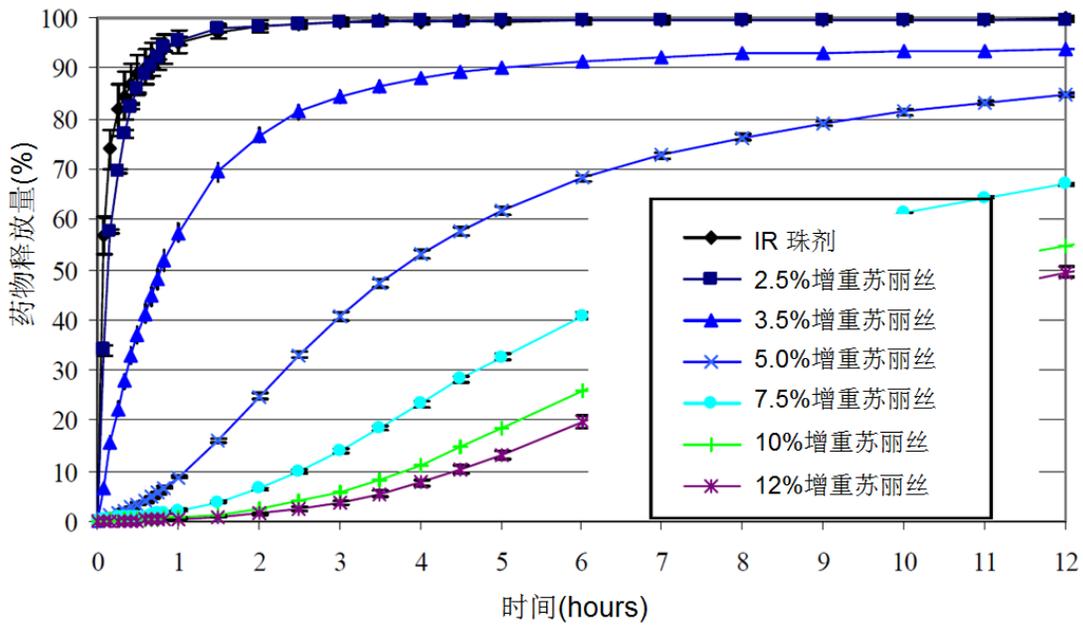


表2. 苏丽丝包衣水平对双嘧啶胺醇释放的影响(T<sub>10%</sub>、T<sub>50%</sub>)

包衣增重(%)	T <sub>10%</sub> (分钟)	T <sub>50%</sub> (分钟)
无包衣	1	4
2.5	1	9
3.5	7	47
5.0	65	230
7.5	150	470
10.0	230	650
12.0	267	720

在苏丽丝薄膜中加入欧巴代作为造孔剂将增加双嘧啶胺醇的释放速率(图3和表3)。在乙基纤维素薄膜中加入质量分数20%或者更多的造孔剂后，样品中的药物在12小时后会100%的溶解，而没有造孔剂的薄膜在12小时后药物的释放量仅为50%。理论上讲，溶出速率的增加是由于包衣珠剂上的薄膜渗透性的增加造成的<sup>(4,5)</sup>。有报道表明，水溶性聚合物(例如羟丙甲纤维素)可能会从薄膜上溶出，从而形成多孔薄膜从而增加渗透性<sup>(6)</sup>或者产生结合水充满膜中的羟丙甲纤维素区域从而使药物传递通过薄膜。

结果还表明双嘧啶胺醇释放速率会随着包衣配方中欧巴代浓度的增加而增加。这可能是由于随着亲水性造孔剂使用量的增加造成薄膜渗透性的增加造成的。

还有报道表明<sup>(7)</sup>在使用不含造孔剂的水性乙基纤维素分散体时可能会存在一个临界包衣水平。有人指出，机械造孔的多孔薄膜在小丸剂完全包衣后可能会变成无孔薄膜。在苏丽丝中使用造孔剂的一个好处就是能够避免达到临界包衣水平的可能性。

图3. 苏丽丝/欧巴代增重12%包衣的珠剂的双嘧啶胺醇释放曲线

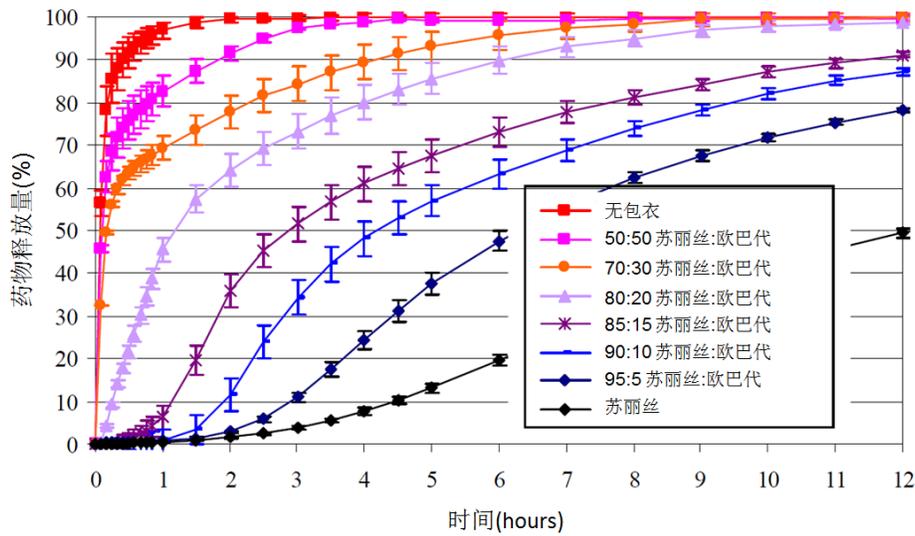


表 3. 苏丽丝薄膜中欧巴代浓度对包衣增重 12%的珠剂中双嘧啶胺醇释放的影响(T<sub>10%</sub>、T<sub>50%</sub>)

欧巴代浓度 (%质量分数)	T <sub>10%</sub> (分钟)	T <sub>50%</sub> (分钟)
无包衣	1	4
50	1	7
30	2	10
20	16	72
15	68	172
10	115	250
5	175	378
0	267	720

## 结论

本研究表明，在苏丽丝E-7-19050(水性乙基纤维素)薄膜中加入各种浓度欧巴代能够用于调整水溶性较差的药物双嘧啶胺醇的释放。

## 参考文献

1. Bechgaard H., Nielsen G.H. Drug Dev. Ind. Pharm. 4(1); 53-67(1978)
2. Martindale, Parfitt K(Ed.), Pharmaceutical Press, London 857( 1999).
3. Vesey C.F. et al. AAPS Annual Meeting (2006)
4. Saettone M.F. et al. Int. J. Pharm., 126; 83-88(1995).
5. Gunder W., et al, Eur. J. Pharm. Sci., 3(4); 203-214(1995)
6. Sakellarios P., Rowe, R.C., Int. J. Pharm. 125, 289-296(1995)
7. Tang L., et al. Pharm. Dev. Tech., 5(3); 383-390(2000).

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话: +86-21-6198-2300/4001009611 · 传真: +86-21-5442-2229  
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.cn



© BPSI. 2014. 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 实公司所有。

hypromellose\_pore\_former\_CHN