

## 摘要

配制 200 毫克剂量的氢氯噻嗪亲水性缓释骨架片。30%w/w 含量的低粘度羟丙基甲基纤维素作为速率控制聚合物。此制剂的体外研究证实了药物释放速率的变化，其中搅拌速度为 50、100 和 150rpm( $f_2 < 50$ )。这种体外特性也可能证实了食物影响的可能性。膜控包衣以及苏丽丝®(Surelease®)乙基纤维素水性分散体(E-7-19010)的使用，包括致孔剂(欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统)，将可以在搅拌速度为 50、100 和 150rpm 情况下产生稳定和可靠的药物释放曲线( $f_2 > 60$ )。我们获得近零级的药物释放曲线。在膜控包衣上，包衣增重以及致孔剂含量水平是实现稳定可靠药物释放曲线的关键因素。

## 简介

用于口服缓释系统制造的不同技术中，最为常用的是亲水性骨架系统。它的优点是配方简单、易于制造、成本低、监管机构认可、宽范围剂量和溶解度的药物适用性。

低粘度羟丙基甲基纤维素(美多秀™(METHOCEL™) K100LV Premium CR)，通常用于低溶解度药物活性成分骨架的配制，例如 BCS II 类药物。低溶解度药物活性成分从骨架上的释放，主要是通过溶蚀机理进行。因此，在空腹和进食状态下，有必要进行溶蚀控制以获得稳定的释放效果。在进食时，机械力的存在以及胃肠道蠕动的增加，可能使亲水性聚合物具有较高的溶蚀速率。这种情形可能引起进食状态下释放的变化，因而出现所谓的食物效应。<sup>3</sup>

本研究的目的是分析膜控包衣的使用情况。该包衣由乙基纤维素水性分散体(苏丽丝 E-7-19010)和致孔剂(欧巴代)组成，同时作为减少药物从亲水性骨架上释放的变化；这种变化是流体力学的函数。另外，评价了膜控包衣中的包衣增重以及致孔剂含量的影响。

作为一种难溶于水的药物(溶解度约为 0.7 毫克/毫升)，氢氯噻嗪在 200mg 的剂量水平下用作模型 BCS II 类药物，其中据报道说存在食物的影响。通过 30%w/w 含量的低粘度羟丙基甲基纤维素(美多秀 K100LV Premium CR)作为速率控制聚合物，配制亲水性骨架。

## 实验方法

### 配方和片剂的制备

氢氯噻嗪缓释片的组成见表1。配制时，让过筛后的成分在双壳搅拌机(Patterson-Kelley, 美国)上混合10分钟，这些成分包括药物活性成分、羟丙基甲基纤维素(美多秀 K100LV Premium CR)、乳糖和胶体二氧化硅。粉末混合物再用硬脂酸镁混合(润滑)3分钟，然后在转动压片机(PICCOLA, 里瓦, 阿根廷)压片，目标增重为400mg。足够机械强度(硬度>15kPa或3.4MPa)的片剂用于膜控包衣上。

表 1. 缓释氢氯噻嗪骨架片的组成

成分	% 组成 (w/w)
氢氯噻嗪(湖北 Maxpharm 制药公司, 中国)	50.0
羟丙甲纤维素(METHOCEL K100LV Permium CR, 美国陶氏化学公司)	30.0
乳糖(FastFlo, Foremost, 美国)	19.0
胶体二氧化硅(CAB-O-Sil M5P, Cabot Corp., 美国)	0.5
硬脂酸镁(Mallinckrodt, 美国)	0.5
总计	100.0

### 膜控包衣的应用

氢氯噻嗪骨架片剂使用膜控包衣，包衣成分包括苏丽丝E-7-19010和作为致孔剂的含有HPMC的欧巴代，比例是85:15和60:40。在应用前，包衣成分分散到水中，包衣液固含量为10%w/w。然后，片剂进行包衣，增重值是2-8%。膜控包衣的应用时，采用标准包衣工艺参数。

### 药物溶出度研究

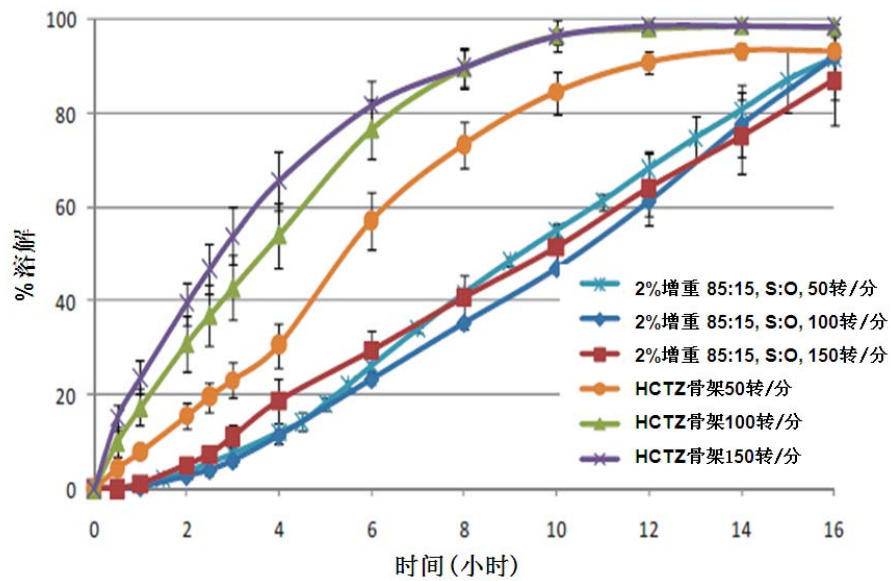
通过Apparatus II、沉降装置和900毫升指定的溶出介质(37°C ± 0.5°C)，进行氢氯噻嗪缓释片剂体外溶出度的研究。通过2-阶段溶出度的研究，模拟体内进食状态的条件；第一阶段使用pH-4.5醋酸缓冲液(50、100和150 rpm)，时间是4小时；第二阶段使用pH-6.8磷酸盐缓冲液(100rpm)，时间是后续的12小时。所释放的氢氯噻嗪在波长272nm下进行分光光度计分析。

### 结果和讨论

如图 1 所示，氢氯噻嗪从无膜控包衣的亲水性骨架上的释放表明在搅拌速率为 50、100 和 150 rpm 的情况下存在变化，参见相似因子  $f_2$  值(100rpm 比 150 rpm = 54; 50rpm 比 100 rpm = 38.74)。这种体外特性可能表明存在体内释放率的变化以及食物的影响。

当使用膜控包衣(成分包括苏丽丝和含有 HPMC 的欧巴代、比例 85:15 和增重 2%)时，可以显著地减少释放的变化，同时提供接近零级的释放速率，如图 1 所示。在所有研究的搅拌速率上，相似因子  $f_2 > 60$ 。据推测，在不同的搅拌速度下，可靠的药物释放速率是片剂腹带处薄膜均匀一致的崩解之结果。

图 1. 氢氯噻嗪 200mg 缓释片剂的溶出曲线。其中片剂含有膜控包衣，且该包衣成分包括苏丽丝和欧巴代，比例 85:15 以及增重 2%。



如果在膜控包衣上增加致孔剂用量到 40%(图 2)或提高包衣增重量到 4%(图 3)或以上时，则在不同搅拌速率情况下，将出现释放速率的变化或不完全释放的问题。在溶出度研究时，膜裂的出现表明了致孔剂浓度的增加将在膜上产生更多的介质渗透。因此，减少了膜的强度，同时降低了后来不同搅拌速度下药物释放的变化。

图 2. 氢氯噻嗪 200mg ER 片剂的溶出曲线。其中片剂含有膜控包衣，且该包衣成分包括苏丽丝和欧巴代，比例 60:40 以及增重 2%。

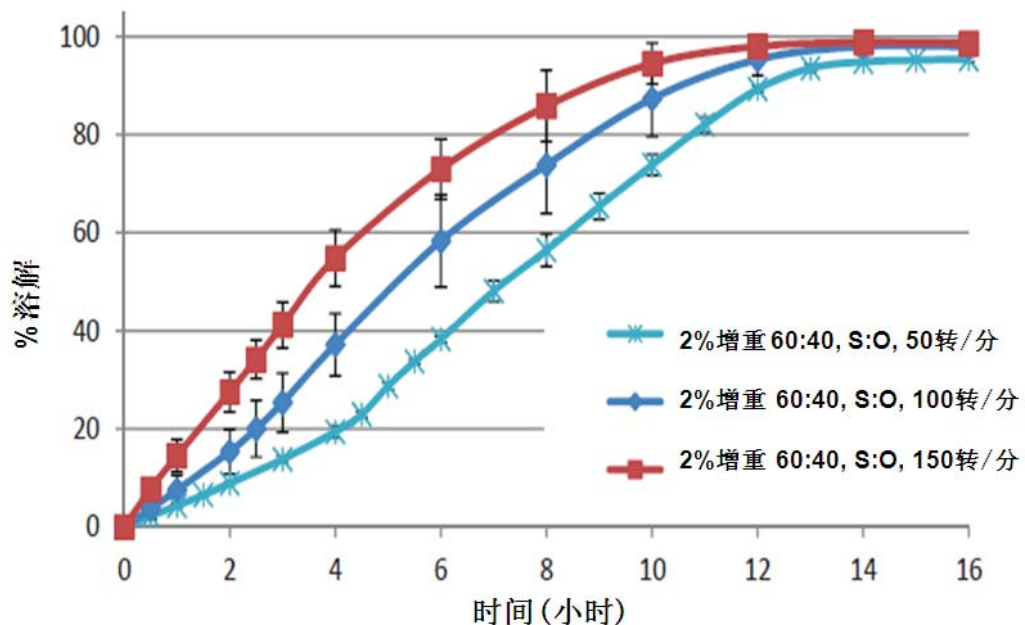
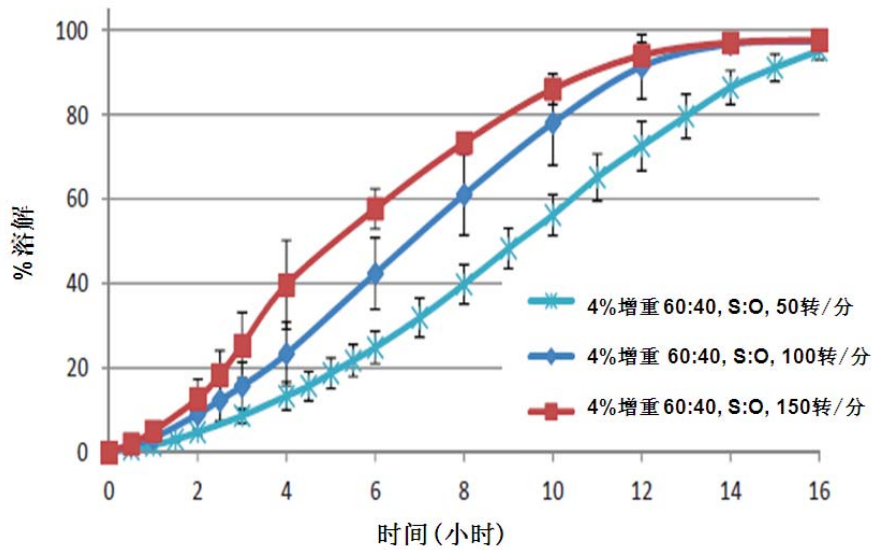


图 3. 氢氯噻嗪 200mg ER 片剂的溶出曲线。其中片剂含有膜控包衣，且该包衣成分包括苏丽丝和欧巴代，比例 60:40 以及增重 4%。



## 结论

膜控包衣(成分包括苏丽丝和作为致孔剂的含有HPMC的欧巴代)的应用，被认为是从亲水性骨架上获得稳定可靠的药物释放的有效方法；在此过程中，对搅拌速度(水动力学条件)以及食物影响的敏感度非常低。在获得可靠药物释放曲线过程中，包衣增重以及膜控包衣的致孔剂用量被认为至关重要，因为在进食和空腹状态下，这样可以抵制骨架配方上具有高度变化性的机械力。

## 参考文献

1. Tiwari SB and Rajabi-Siahboomi AR. Extended-Release Oral Drug Delivery Technologies: Monolithic Matrix Systems. In: Jain KK, ed. Drug Delivery Systems, Methods Mol Biol. Vol. 437, Humana Press: Totowa, NJ; 2008:217-243.
2. Using METHOCEL™ Premium Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems, <http://www.colorcon.com> Accessed January 26, 2011.
3. Abrahamsson B et al. Drug absorption from nifedipine hydrophilic matrix extended release (ER) tablet comparison with an osmotic pump tablet and effect of food. J Control Release, 1998; 52(3):301-10

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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto: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](http://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™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\_Metha\_BM\_Matrix\_Food Effect\_CHN