

# 水性乙基纤维素包衣中配方变量和药物释放之间的关系研究

海报重印

Kang Teng Ong, Kurt A. Fegely, Pankaj R. Rege 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi  
卡乐康公司, 西点市, 宾夕法尼亚州, 美国 modified\_release@colorcon.com

## 目标

通过屏障膜体系的药物释放通常会受到许多过程和配方变量的影响, 而通过对这些变量的控制能够得到期望的释放特性。例如, 亲水性基质的加入就是一种改善药物通过聚合物膜释放的常用方法。但是, 大多数关键变量并不是相互独立作用的, 因此最后的释放特性通常无法预测。本研究的目的是研究其中的关键因素以及它们对水性乙基纤维素(苏丽丝®(Surelease®))屏障膜包衣体系中药物释放特性的影响程度。

## 材料和方法

### 材料:

羟丙甲纤维素(HPMC, METHOCEL™ E5)和聚乙烯醇(PVA)作为乙基纤维素分散体(苏丽丝E-7-19040, 卡乐康, 美国)中的造孔剂(PF)使用。优质糖类(850-1000微米; Chr. Hansen, 美国)作为分层氯苯吡胺(CPM)、对乙酰氨基酚(ACE, Rhodapap, 美国)、苯磺酸氨氯地平(AML, Cadila制药公司, 印度)和愈创木酚甘油醚(GUA, Delta Synthetic公司, 台湾)的基质使用。药物分层使用的粘合剂为欧巴代®(Opadry®)YS-1-7006(卡乐康, 美国)。CPM珠剂(37.4毫克/克)以及用ACE(30毫克/克)、AML(26.9毫克/克)和GUA(37.5毫克/克)分层的珠剂均采用含有不同数量的造孔剂的苏丽丝进行包衣。

### 优质片芯上的药物分层

将一定重量的药物于7%的欧巴代YS-1-7006溶液混合制备最终药物浓度为25%的水性药物分散体。随后将药物分散体喷雾到位于Glatt GPCG-3流化床设备中的2.5千克优质片芯上。药物分层操作条件为: 喷雾速率5-8克/分钟, 产品温度变化范围为41-44°C, 流化气体提及为88-180立方米/小时, 雾化气压为1.5巴。

### 带有苏丽丝和造孔剂的药物负载珠剂包衣

药物负载小丸剂采用含有0-25%(质量分数)造孔剂的苏丽丝分散体进行包衣。分散体根据如表1所示的成分进行制备。首先将一定重量的造孔剂在水中溶解1小时, 随后加入25%(质量分数)的苏丽丝并再混合1小时。已知重量的药物负载小丸剂随后转移到配备底部喷嘴和Wurster插入器的流化床包衣设备上(流化床002, Fluid Air公司, 美国)。包衣工艺参数为: 产品温度: 38-43°C, 流化气体体积流量20-32立方米/小时; 喷雾速率4-10克/分钟和雾化气压15磅/平方英寸。珠剂包衣水平的变化范围为4-20%, 在溶出试验之前将其储存在室温条件下的试验室中。

## 溶出研究

包衣小丸剂中的药物释放采用溶出测试(美国药典XX II, 方法I, Vankel VK 7010, Varian, 美国)进行研究, 研究采用1000毫升去离子水作为溶出介质, 控制温度为37±1°C。篮式设备的转速设定为100转/分钟。按照预先设定的时间间隔进行取样并用分光光度法在265、273、243和240纳米下分别测定CPM、GUA、ACE和AML的量。药物释放百分比通过对至少测定三次的测量平均值进行计算得出。

表 1 包衣分散体的成分(固体含量=12.5%质量分数)

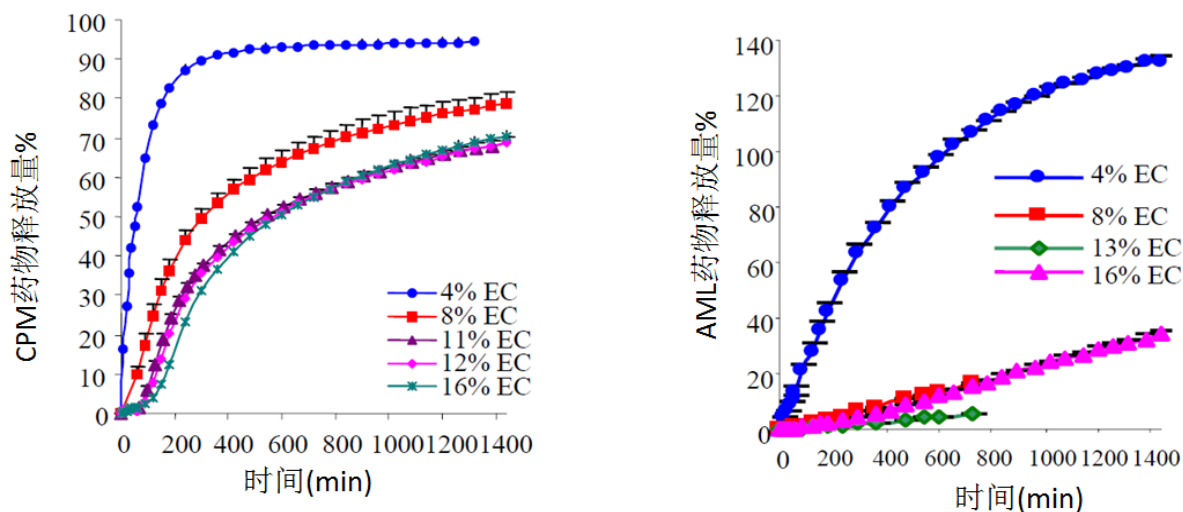
造孔剂 (%质量分数总固体含量)	造孔剂重量 (克)	苏丽丝 (25%质量分数)	水的重量 (克)
0	0.00	500	500.00
5	6.25	475	518.75
10	12.50	450	537.50
15	18.75	425	556.25
20	25.00	400	575.00
25	31.25	375	593.75

## 结果与讨论

### 包衣水平的作用

乙基纤维素是一种使用非常广泛用于控制药物透过屏障膜释放的聚合物。通过控制药物透过乙基纤维素屏障薄膜的扩散速率即可得到期望的释放速率。根据费克第一扩散定律，假定诸如底物的表面积和透过薄膜的浓度梯度之类的其它变量恒定，那么释放速率将主要由薄膜的厚度和渗透性决定。但是，包衣珠剂的溶出曲线(图1)表明这一理论仅适用于某一特定的包衣水平。除了ACE珠剂外，在施加到AML、CPM和GUA珠剂上的苏丽丝含量超过8%、11%和13%后(图1)，研究并未观察到释放速率的进一步降低。

图1 包衣水平对苏丽丝包衣珠剂中(a)CPM (b) AML释放的影响

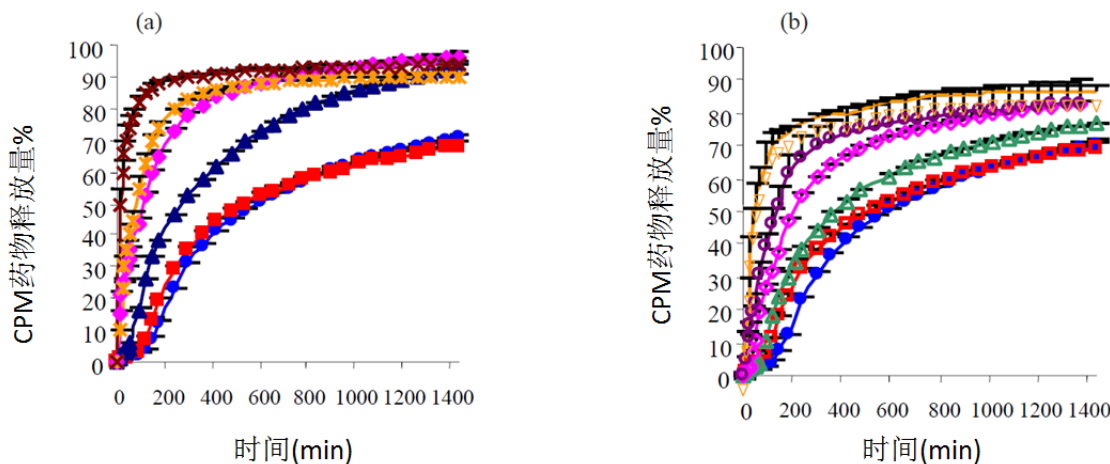


### 造孔剂水平的影响

不同的CPM释放曲线可通过将亲水性聚合物，例如HPMC或PVA，加入到苏丽丝薄膜(图2)中得到。当HPMC和PVA的加入两较少时，它们于苏丽丝分散体(1)相近，对物理薄膜的特性没有显著性的影响。CPM珠剂释放速率的增加与HPMC和PVA水平相应，并且有苏丽丝的包衣水平决定。因此，为得到期望的释放曲线，必须同时考虑造孔剂和包衣水平的影响。CPM包衣珠剂释放数据的分析表明造孔剂水平比包衣水平对释放速率的影响要大得多。

图2 包衣水平16%时(a)HPMC和(b)PVA浓度对苏丽丝包衣珠剂中CPM释放的影响

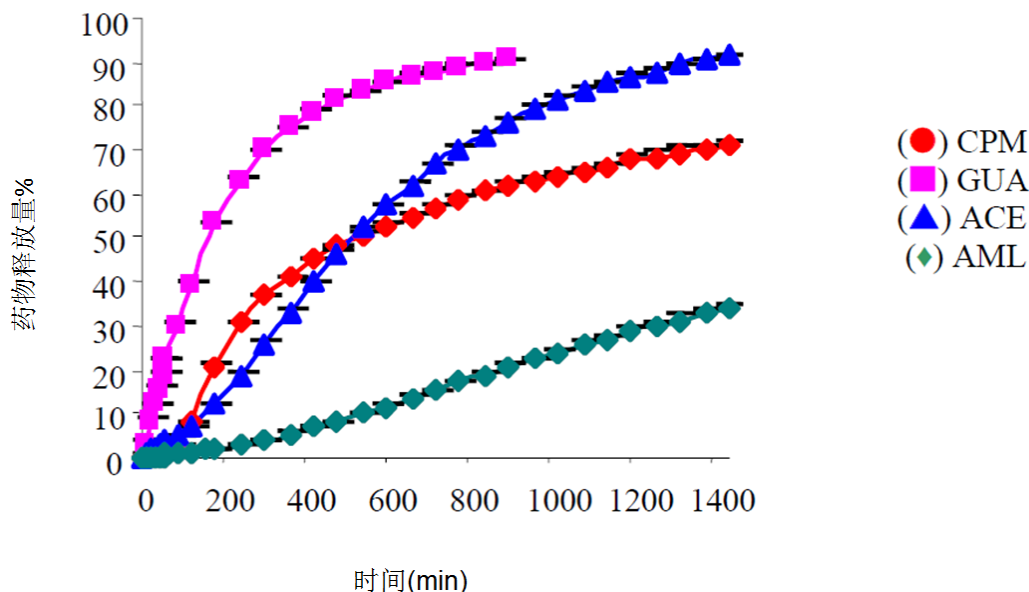
(●) EC, (■) EC:HPMC (95:5), (▲) EC:HPMC (90:10), (◆) EC:HPMC (85:15), (\* ) EC:HPMC (80:20); (×) EC:HPMC (75:25)  
(□) EC:PVA (95:5), (△) EC:PVA (90:10), (◇) EC:PVA (85:15); (○) EC:PVA (80:20); (▽) EC:PVA (75:25)



## 水性药物溶解度的影响

除了屏障膜的性质外，药物的水溶性被认为是影响释放特性的重要因素(2)。一般而言，释放速率随着药物水溶性的增加而增加，如图3所示。但是，药物释放曲线与药物水溶性的增加并不在同一数量级上，这表示存在其它的应予以考虑的影响药物释放的重要因素。

图3 16%苏丽丝包衣珠剂的药物释放曲线



## 结论

HPMC或PVA的加入是改善药物透过苏丽丝屏障膜体系释放特性的有效措施。通过控制关键变量，例如造孔剂浓度、包衣水平和药物溶解度，可以达到期望的释放特性。药物释放特性对透过屏障膜薄膜的药物释放的影响正在进一步的研究中。

## 参考文献

1. KT Ong, PR Rege, AR Rajabi-Siahboomi, AAPS Journal 8 (2006) S2, Abstract W4284
2. Akbuga, J. *International Journal of Pharmaceutics* 100 (1993) 257-261

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话: +86-21-6198-2300/4001009611 · 传真: +86-21-5442-22  
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, 2014. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用时。

除了特别指出外, 所有商标均属 BPSI 实公司所有。

美多秀™/METHOCEL™是陶氏化学公司的商标。

mr/crs\_2007/form\_var\_drug\_release\_REV/01.  
2009\_CHN\_2014