

应用于药物控释的通透性可控薄膜的研究

摘要

本文研究了作为缓释薄膜包衣致孔剂的海藻酸钠或羟丙基甲基纤维素(HPMC)对获得梯度释药速度的影响。

引言

甲基丙烯酸共聚物是常被用于保护膜以获得为酸不稳定或刺激性的药物提供肠保护。这些缓释薄膜阻止药物在酸介质中释放，并且当高于所用共聚物的溶解pH时提供完全释放。在pH值低于共聚物系统的溶解pH时，控制这样的薄膜的通透性可能实现梯度药物释放。这将实现剂量中受控部分在胃部/十二指肠中释放，而余下则在小肠中释放。本研究将描述作为缓释薄膜包衣致孔剂的海藻酸钠或羟丙基甲基纤维素(HPMC)对获得梯度释药的影响。

实验方法

本研究所用的200mg布洛芬片剂购自于LNK国际有限公司(哈博, 纽约州)。使用Erweka公司的Multicheck测试仪器来评估布洛芬片芯的物理特性。密封层: 应用欧巴代®(Opadry®)03K19229作为密封包衣来提高片剂的机械强度, 增加3%片剂的重量。在使用24英寸锅体的奥哈拉Labcoat II, 用含10%固体的欧巴代分散体密封包被片剂(15千克药量)。收集重量增加为1和2%的样品, 并进行评估以获得片剂特性。流程参数如表1所示。

表 1: 包衣工艺的流程参数

参数	欧巴代	雅克宜
进风温度 (°C)	69.0 ± 3.8	50 ± 2.0
片床温度 (°C)	38.6 ± 2.4	35 ± 3.0
排风温度 (°C)	41.9 ± 2.4	39 ± 2.0
喷液速率(克/分)	61.0 ± 1.4	11 ± 1.0
雾化空气(磅/平方英寸)	20	20
扇面气压 (磅/平方英寸)	25	25
进风量(立方英尺/分)	250	175
包衣锅转速(转/分)	13	18

雅克宜®(Acryl-EZE®)功能性包衣:

雅克宜93F19255与致孔剂羟丙基甲基纤维素(美多秀™(METHOCEL™)E5)或海藻酸钠共同构成缓释包衣系统。对于每一批, 使用Thomas Compu-Lab 15英寸锅体包被片剂(1千克药量)。根据下面概括的实验设计成批包衣。流程参数如表1所示。

实验设计:

由JMP软件生成全因子实验设计, 并评估其主要效果。致孔剂类型(美多秀或海藻酸钠), 致孔剂水平(2.5,5和10%的美多秀E5; 1和2.5%的海藻酸钠), 增重率(4级;6,8,12和16%),以及测试介质类型,比如pH为1.2介质(0.1摩尔/升的盐酸溶液)和pH为4.5的醋酸钠缓冲液, 均作为模型的独立变量。

酸摄入测试:

将精确称重的药片(n=6)在37°C下置于崩解仪中2个小时, 其中含有pH为1.2的介质和pH为4.5醋酸钠缓冲液。将完整的药片烘干以去除表面水气, 重新称重。重量差异即酸摄入百分率。

溶出度:

溶出度测试是在Vankel Total Solutions中进行, 浆法(药典II法), 以100转/分速度, 在37°C温度下进行的。在900ml含有10%乙醇的pH为4.5醋酸盐缓冲液进行溶解测试, 持续进行2个小时。使用Cary50型分光光度计采用224nm波长来测量布洛芬的吸光度。

结果与讨论

布洛芬药片的物理特性如表2所示

表2: 200毫克布洛芬片芯和200毫克欧巴代03K19229密封包被的布洛芬的药片特性

参数	核心药片(均值±标准差)	密封包被*药片(均值±标准差)
重量(毫克)	320.4 ± 3.8	328.3 ± 2.6
硬度(千帕)	10.5 ± 1.4	15.2 ± 1.5
厚度(毫米)	5.26 ± 0.04	5.34 ± 0.05
直径(毫米)	9.57 ± 0.03	9.63 ± 0.06
脆性(%)	0.2	<0.1
崩解时间(分)	< 1 min	< 1 min

*3%增重率 欧巴代03K19229

布洛芬片芯薄膜包衣可显著提高药片的硬度和脆性(p<0.01)。此外, 薄膜包衣不会改变药片的崩解时间。增加机械强度的同时降低了脆性使药片适合于缓释包衣的应用。密封包衣的布洛芬药片的物理特性如表2所示。包被12%总固体物增重率以及置于0.1摩/升盐酸醋酸盐缓冲液中的密封包被药片的酸摄入分别如图1和图2所示。

图1: 用增重3%的欧巴代03K19229及总增重12%的雅克宜和羟丙基甲基纤维素E5密封包衣的布洛芬片剂的酸摄入量

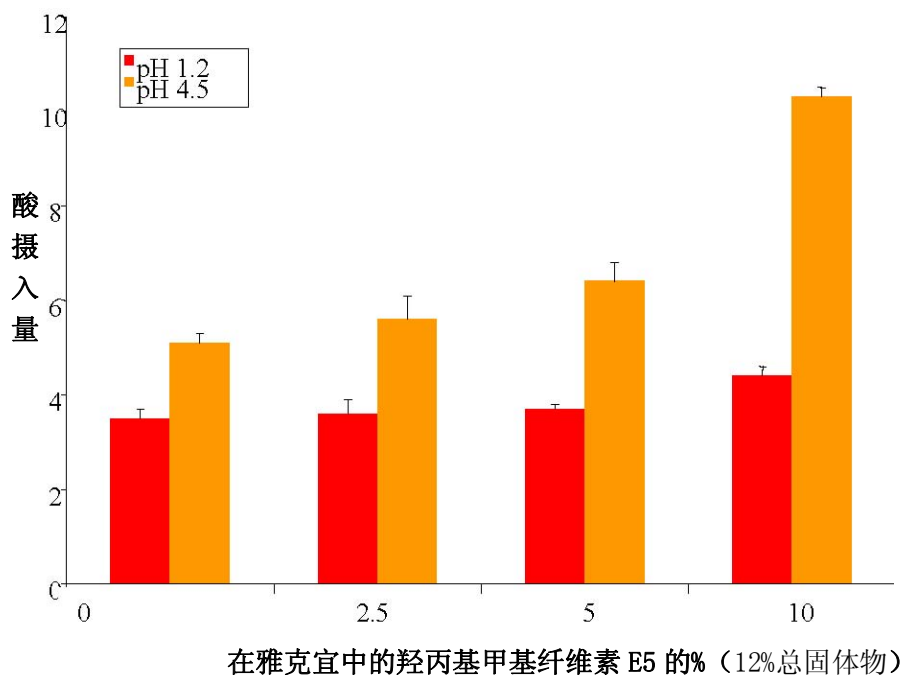
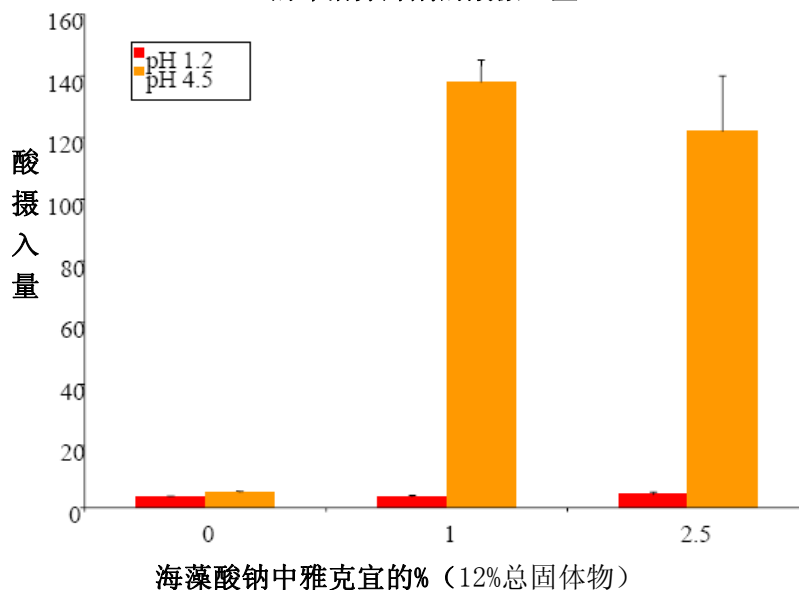


图2: 用增重3%的欧巴代03K19229及总增重12%的雅克宜和海藻酸钠密封包衣的布洛芬片剂的酸摄入量



在测试酸摄入过程中核心和密封包衣(3% w/w)布洛芬片剂在1分钟内崩解。未密封包衣的用雅克宜93F1925包衣(高达16% w/w)的片剂在30分钟内也在酸介质中崩解。然而,片剂经过密封包衣后,再用雅克宜93F(6% w/w以上)包衣,能够经受住酸达2个小时,如酸摄入值所示。增加羟丙基甲基纤维素或海藻酸钠在肠溶薄膜衣中的水平可导致更高的酸摄入量。这些值与pH成函数关系,随pH增加而变大,如在片剂在pH为4.5的介质的酸摄入量就要显著的大于pH为1.2处的。当海藻酸钠-一种阳离子聚合物-作为致孔剂时,介质pH的影响会变大。在pH大于3.0时发生溶解的海藻酸钠导致片剂以更高的比例来吸收酸。虽然这

些片剂随着酸的摄入而膨胀，但它们仍保持完整。

药物溶解度还依赖于所用致孔剂的类型。 包被雅克宜的片剂在pH为4.5的介质中未发现释放。包括低水平(2.5% w/w)的致孔剂不能改变缓释薄膜的通透性，但当羟丙基甲基纤维素的水平大于5% w/w可观察到药物释放(图3)。而对于海藻酸钠，药物释放则直接与致孔剂的水平成正比，而与缓释薄膜的总增重成反比(图4)。

图3： 包衣片布洛芬释放与致孔剂羟丙基甲基纤维素的水平的函数关系 (含有10%乙醇pH为4.5的醋酸盐缓冲液)

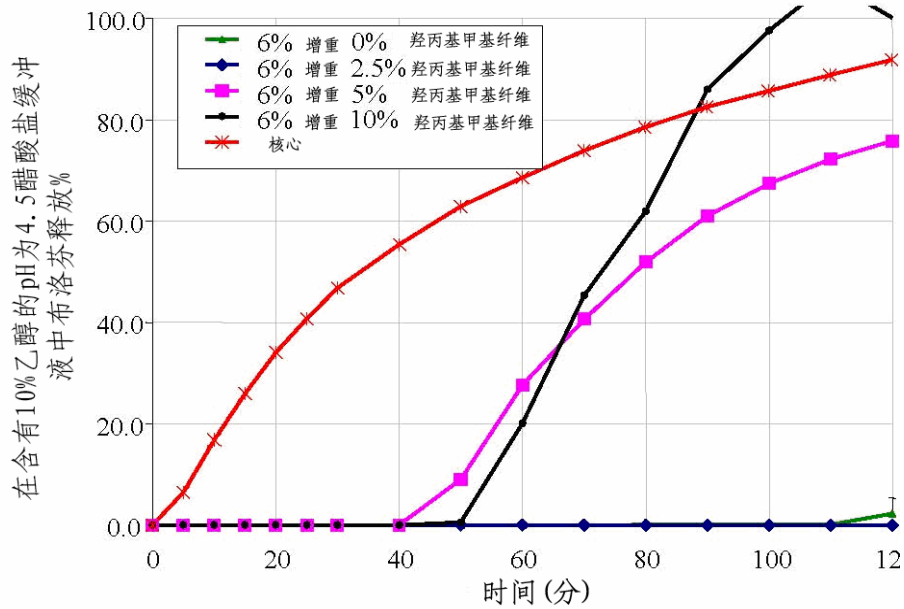
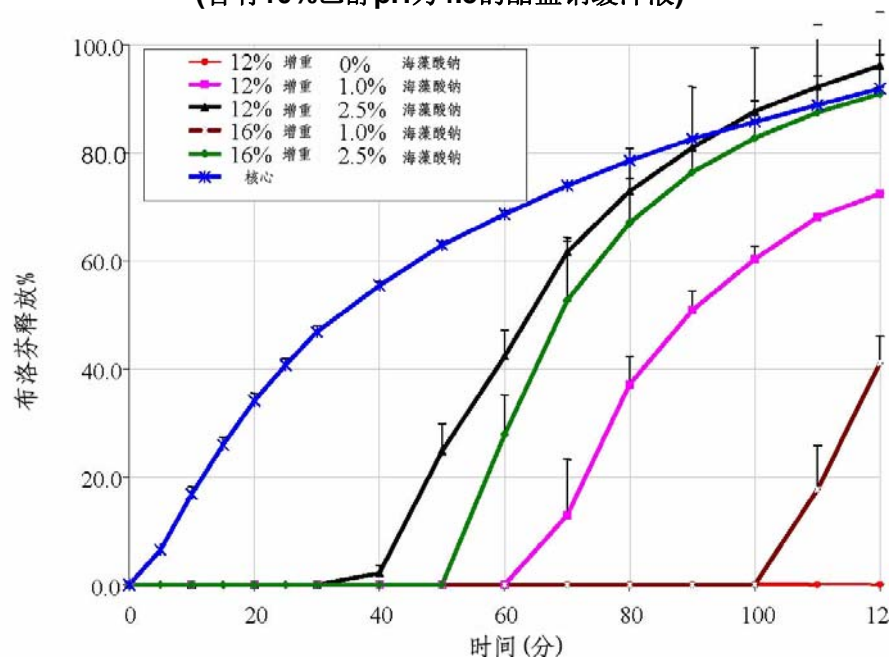


图4： 包衣片布洛芬释放与致孔剂海藻酸钠的水平的函数关系 (含有10%乙醇pH为4.5的醋盐钠缓冲液)



结论

增加羟丙基甲基纤维素或海藻酸钠在缓释薄膜中的水平可增加酸的摄入量。这些值与pH成函数关系，随pH增加而变大，如片剂在pH为4.5的介质的酸摄入量就要大于pH为1.2的介质。当羟丙基甲基或海藻酸钠作为致孔剂，在pH为4.5的介质中，雅克宜提供肠衣保护，不过药物释放显著。药物释放与所用致孔剂直接成正比，而与缓释薄膜总增重成反比。这些数据显示出致孔剂在梯度药物释放的缓释薄膜中的作用。

参考文献

1. A. Rajabi-Siahboomi, An overview of current modified release technologies, Business Briefings, Pharmatech, 181-184, 2003.

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:8009881798-+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.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

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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

acrylEZE_cont_perm_film_CHN_03_2010