

## 使用美多秀™作为速率控制聚合物的大剂量维生素C(1000mg)缓释骨架片的研究

Vaibhav Ambudkar, Shantanu Damle, Neha Velingkar, Nitin Tayade, Prashant Thakker, Daniel To, Ali Rajabi-Siahboomi  
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS 海报重印 2022

### 简介

本研究旨在使用亲水凝胶骨架系统开发和研究一种大剂量，具有8小时缓释曲线的维生素C(1000mg)缓释片配方，并使用防潮型薄膜包衣系统包衣。

缓释配方被广泛用来减少给药频次，并且在较长时间内保持预期疗效。许多保健品的配方为速释制剂，通过一天内多次间隔地摄入一定剂量来实现活性成分的最大吸收。然而，为了提高消费者的依从性以及改善给药效果，较好的方法还是开发用于保健品的缓释配方。

维生素C是一种高结晶的水溶性成分，在支持免疫方面发挥着重要作用，而且有多种剂型可供选择。维生素C的缓释配方主要用于治疗坏血病或预防营养素缺乏<sup>1</sup>。维生素C缓释片配方所需的每日剂量从500mg到1.5g不等<sup>2,3</sup>。从配方角度来看，维生素C由于其流动性差、可压性低以及缓释骨架需要大剂量而导致压片面临诸多挑战。

### 方法

部分预胶化玉米淀粉善达™作为粘合剂，美多秀™K100 LV优质纤维素醚作为缓释辅料，利用高剪切制粒法制备维生素C(1000mg)缓释片。配方组分如表1所示。

表 1:1000 mg 维生素C缓释片的组成

	成分	% w/w	mg/片
颗粒内	维生素C(抗坏血酸) (Shandong Luwei Pharma)	66.667	1000.05
	美多秀 K100LV (IFF)	10.000	150.00
	善达 (Colorcon)	3.660	54.90
颗粒外	美多秀 K100LV (IFF)	10.000	150.00
	MCC PH 102 (Avicel)	8.923	133.85
	Aerosil (Degussa)	0.250	3.75
	硬脂酸镁 (Ackros)	0.500	7.50
总计		100.000	1500.00

#### 利用高剪切制粒法制备片剂:

将维生素C和美多秀™K100 LV通过ASTM#40筛网。将善达加入水中(室温)，制备固含量为20%w/w的制粒粘合剂。在高速混合制粒机(Bowman and Archer, 2L, India)中，以低叶轮转速进行颗粒内混合物的干混，随后使用善达浆进行湿法制粒。在30-35℃的烘箱中干燥湿颗粒，干燥失重(LOD)不超过2.0%。将干燥的颗粒通过装有1.5mm筛网的整粒机。称量颗粒外成分(美多秀™K100LV, MCC和胶体二氧化硅)并通过ASTM#40筛网。将颗粒内和颗粒外成分在20rpm下混合10分钟(Rimek Kalweka, India)，然后用预先通过

ASTM # 60筛网的硬脂酸镁润滑2分钟。测试粉末混合物的流动性，并使用21.5×10.8mm的标准凹面冲模进行压片 (Karnavati, Rimek Minipress SF II, India)。

骨架片置于有孔包衣锅(O'Hara Labcoat LCM)中，使用水为溶剂，固含量为20%w/w的防潮型薄膜包衣系统纽特斐®为片剂进行包衣，至增重3.0%。

#### 片剂测试:

测试片剂的物理性质，包括重量、硬度、厚度、脆碎度(USP脆碎度仪，旋转100次)、药物含量。然后使用900.0mL pH3.0磷酸盐缓冲液，浆法及沉降篮装置，在50rpm下检测12小时，测定药物的溶出曲线。

#### 稳定性测试:

将包衣片装入100cc HDPE中，在30°C/65% RH和40°C/75%RH下储存3个月，然后评估药物含量以及溶出曲线。

## 结果

相比于API，粉末混合物表现出优异的可压缩性能(表2)。

表 2. 粉末混合物的物理性质

参数	维生素C混合物	维生素C
堆积密度, g/ml	0.625	0.806
振实密度, g/ml	0.862	1.19
可压性指数, %	27.5	32.258
豪斯纳比	1.38	1.476
LOD, %	2.76	0.25

#### a) 片剂物理性质:

维生素C缓释片展现出良好的硬度约16kP以及较低的脆碎度约0.33%(100次旋转)。包衣后片剂的外观十分光滑精致 (图1)。

图 1. 未包衣和包衣的维生素C缓释片的比较



b) 药物含量和溶出曲线:

未包衣片和包衣片的药物含量达到98-100%。骨架片显示出一致的8小时药物释放,  $f_2$ 值>75(图2)。

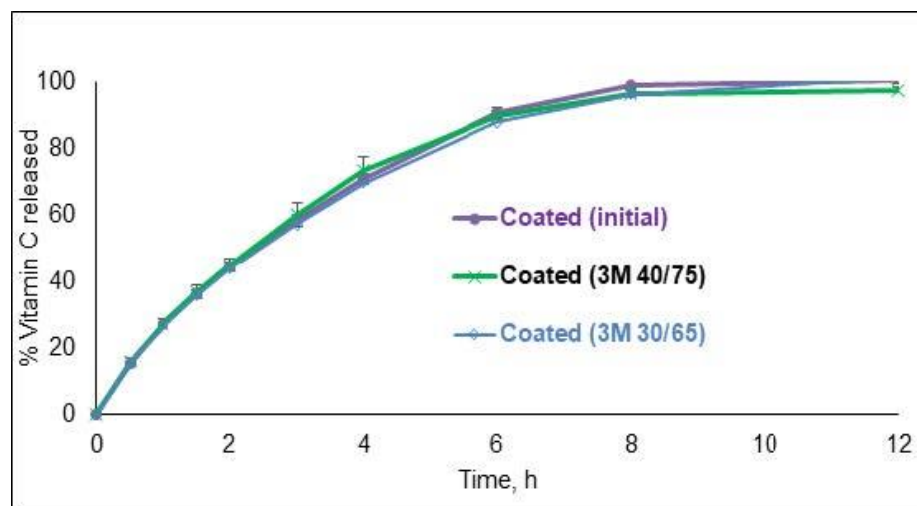
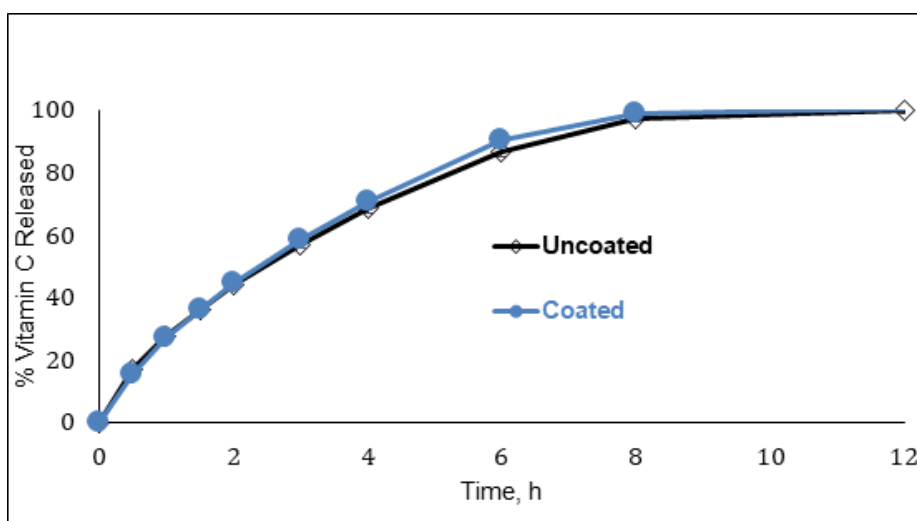
c) 稳定性测试:

在为期3个月的40°C/75%RH稳定性研究中, 防潮型纽特斐包衣的片剂外观未发生褪色迹象, 而未包衣片剂则略有褪色。在第3个月稳定性研究结束时, 包衣片中的药物含量测定大于95%(表3), 并且药物释放曲线没有明显差异,  $f_2$ 值大于75(图3)。

表 3. 药物含量测定的稳定性数据

0月	40°C/75%RH 3个月	30°C/65%RH 3个月
98%	96%	97%

图 2. 未包衣与包衣的1000mg维生素C缓释片的释放比较



## 结论

美多秀™K100LV可成功用作亲水凝胶骨架聚合物，善达用作粘合剂，设计出大剂量(1000mg)维生素C缓释配方。

防潮型薄膜包衣系统纽特斐成功应用于维生素C缓释片配方的包衣，而且在3个月的稳定性研究期间保持了片剂性能的稳定。

## 参考文献

1. Accessed online on 10th April 2022. <https://reference.medscape.com/drug/ascor-cenolate-vitamin-c-ascorbic-acid-344416>
2. Mark Levine, Cathy Conry Cantlena et al. Vitamin C Pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Medical Sciences Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*1996; 93:3704-3709.
3. Accessed online on 28th April 2022. <https://reference.medscape.com/drug/ascor-cenolate-vitamin-c-ascorbic-acid-344416>

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

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 拉丁美洲 +54-11-5556-7700 印度 +91-832-6727373 中国 +86-21-61982300

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2022. 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公司所有  
\* METHOCEL™/美多秀™是IFF公司注册商标。© 2021 IFF.版权所有

AAPS\_2022\_VitaminC\_CHN