

# 利用盐酸文拉法辛作为模型药物消除高可溶性药物从亲水凝胶骨架片中突释

Manish Rane 和 Ali Rajabi-Siahboomi  
Colorcon, Inc. Harleysville, PA, 19438 www.colorcon.com

AAPS  
海报重印 2015

## 目的

本研究的目的在于研究消除高可溶性模型药物盐酸文拉法辛从亲水凝胶骨架片中突释的配方。在片剂中加入 20% w/w (低于常规水平) 的 4000 和 200,000mPa-s 高粘度羟丙甲纤维素聚合物, 以便调查突释的微小变化。通常建议应用适当的薄膜包衣以增加产品机械强度、辅助包装、提高外观以及支持产品的稳定性, 同时改善患者的依从性。在这项研究中, 还对亲水凝胶骨架片中低粘度非离子或离子型聚合物结合高粘度聚合物的效果进行了评估。

## 方法

### 盐酸文拉法辛亲水凝胶骨架片的制备

采用用量为 20% w/w 和 30% w/w 使用美多秀™K4M 药用级羟丙甲纤维素 CR 级或美多秀™K200M 药用级羟丙甲纤维素 CR 级(IFF, 美国)制备盐酸文拉法辛 (37.5 mg 规格)缓释片, 分别如表 1 和表 2 所示。同时制备包含低粘度(LV)离子型聚合物(如海藻酸钠、羧甲基纤维素钠(sodium CMC)或非离子型低粘度羟丙甲纤维素(美多秀 E15LV)、甲基纤维素(美多秀 A15LV)、聚氧化乙烯(保益乐™(POLYOX™)WSR N-80 NF LEO)或羟丙基纤维素(HPC-LV)的制剂, 由于先前已经证明部分预胶化玉米淀粉善达™(Starch 1500®)可协同改善亲水凝胶骨架片的凝胶强度, 从而进一步延缓可溶性药物的释放, 所以还用善达替代低粘度的聚合物进行了评估。<sup>1</sup> 首先将 API 与低粘度的聚合物预混, 接着过筛, 然后加入配方的其余部分再次混合均匀。使用 9.5 mm 标准弧形冲模在 2500 psi 压力下和保压时间为 2 秒的条件下直接压片(GlobePharma 手动压片机)。目标片重为 300mg, 药物含量为 12.5 % w/w。

根据不同低粘度聚合物在第一和第二个小时时间点对文拉法辛突释的影响的减少或消除结果对聚合物进行筛选, 对含有海藻酸钠和羧甲基纤维素钠的低粘度的离子型聚合物的配方进行湿法制粒(WG)。首先将 API 和低粘度的聚合物预混, 使用蒸馏水(约 20%w/w)进行制粒, 接着在 60°C 下干燥 2 小时(常规托盘干燥器); 然后将颗粒过 30 号标准筛后, 与其他片剂辅料混合, 最后压制成 300mg 规格的片剂(GlobePharma 手动压片机)。

表 1: 采用美多秀 K4M CR 制备的盐酸文拉法辛缓释(ER)亲水凝胶骨架片的组成

配方编号	1	3	5	7	8	11	12	15	17	7A*	8A*
原料	%w/w										
盐酸文拉法辛	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
美多秀 K4MCR	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	30.0	20.0	20.0
美多秀 E15LV	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
美多秀 A15LV	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
海藻酸钠 LV	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----	10.0	-----
羧甲基纤维素钠 LV	-----	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----	10.0
保益乐 WSR N-80 NF LEO	-----	-----	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----
HPC-LV	-----	-----	-----	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----
善达 1500	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----
MCC:善达 1500 (2:1 混合)	66.6	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5
微粉硅胶	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

7A\*和 8A\*配方是采用湿法制粒制备

表 2: 采用美多秀 K200MCR 制备的盐酸文拉法辛缓释(ER)亲水凝胶骨架片的组成

配方编号	2	4	6	9	10	13	14	16	18	9A*	10A*
原料	%w/w										
盐酸文拉法辛	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
美多秀 K200MCR	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	30.0	20.0	20.0
美多秀 E15LV	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
美多秀 A15LV	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
海藻酸钠 LV	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----	10.0	-----
羧甲基纤维素钠 LV	-----	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----	10.0
保益乐 WSR N-80 NF LEO	-----	-----	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----	-----
HPC-LV	-----	-----	-----	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----	-----
善达 1500	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	10.0	-----	-----	-----
MCC:善达 1500 (2:1 混合)	66.6	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5
微粉硅胶	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

9A\*和 10A\*配方是采用湿法制粒制备

## 溶出度测试

采用美国药典装置 II 进行药物释放度测试。检测介质为 37°C 900 mL 去离子水，转速为 50 转，加沉降篮，检测时间为 12 小时<sup>2</sup>。使用装有在线检测系统的分光光度计于 224 nm 波长处测定文拉法辛释放量。对药物释放曲线在第 1 和 2 小时时间点的突释情况进行评估。同时对药物释放曲线的相似因子( $f_2$ )<sup>3</sup> 进行比较。

## 结果

### 高粘度美多秀类型和用量的影响

在前 6 个小时，从含有不同粘度等级和用量的美多秀的制剂中释放的文拉法辛如表 3 所示。粘度范围为~4000mPa·s 和~200,000mPa·s 的美多秀，用量为 20%和 30%时，释放曲线保持相似。无论是增加美多秀的用量还是粘度等级都没有使前 2 小时内药物突释减少。在早期的研究中，当使用 30%用量的美多秀 K100M CR (粘度为 100,000 mPa·s) 时，文拉法辛显示出相似的药物释放。<sup>4</sup>

表 3: 采用直接压片方式生产的含有不同粘度和用量的聚合物配方中文拉法辛在前 6 个小时的药物释放

配方编号	1	2	17	18
高粘聚合物	20% K4M CR	20% K200M CR	30% K4M CR	30% K200M CR
时间(分钟)	文拉法辛的平均累积释放值%			
15	15.4	14.8	16.1	13.0
30	23.0	21.9	22.3	19.0
45	28.5	26.9	26.9	23.6
60	32.9	31.0	30.8	27.7
90	40.2	37.9	37.5	34.5
120	46.2	43.9	43.3	40.1
180	56.1	53.8	53.1	49.1
240	64.1	61.8	60.9	56.5
360	76.0	73.8	72.4	67.3*

在所有时间点的平均累积释放值的标准偏差介于±0.0%至±5%。  
\*标准偏差介于±5.1%至±6.0%。

### 添加低粘度非离子型聚合物的影响

在与其他材料最后混合和压片之前，将低粘的聚合物与盐酸文拉法辛混合。表 3 显示当使用更高粘度等级的美多秀(K200M 与 K4M)或更高用量的聚合物(30%与 20% w/w)时，高可溶性药物(如盐酸文拉法辛)的突释没有下降。因此，假设将低粘度的聚合物与高粘度美多秀结合使用，可能有助于骨架快速水合，从而减少突释。

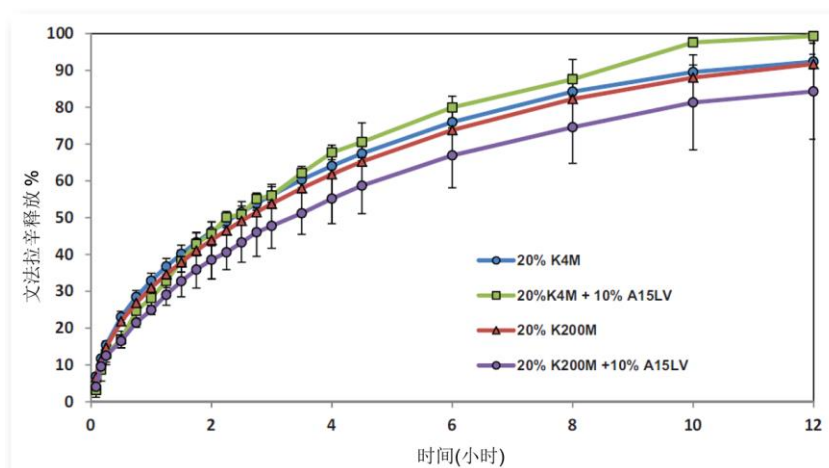
表 4 显示文拉法辛在前 6 个小时从制剂中释放的溶出度，制剂包含 10% w/w 低粘度的非离子聚合物，如美多秀 E15 LV (羟丙甲纤维素)、美多秀 A15 LV (甲基纤维素)、保益乐 WSR N-80(聚氧化乙烯)、HPC-LV(羟丙基纤维素)和辅料善达 1500 (部分预胶化淀粉)。在前 2 个小时期间，含有这些原料的制剂没有一个显示突释下降。释放曲线与那些只含有高粘度聚合物的制剂相似。释放曲线如图 1 所示，图中比较了含有 10%美多秀 A15LV 的配方与不含低粘度聚合物的配方对文拉法辛释放的影响。

表 4: 在前 6 个小时，含有低粘度非离子型聚合物或辅料(善达 1500)且通过直接压片制备的文拉法辛释放

配方编号	3	4	5	6	11	12	13	14	15	16
高粘聚合物	20% K4M CR	20% K200M CR	20% K4M CR	20% K200M CR	20% K4M CR	20% K4M CR	20% K200M CR	20% K200M CR	20% K4M CR	20% K200M CR
低粘度(非离子型)聚合物	10% E15LV	10% E15LV	10% A15LV	10% A15LV	10% N-80	10% HPC-LV	10% N-80	10% HPC-LV	10% 善达 1500	10% 善达 1500
时间(分钟)	文拉法辛的平均累积释放值%									
15	15.2	11.6	13.0	12.5	12.9	16.0	14.3	15.2	17.4	12.6
30	22.2	16.1	16.9	16.5	19.5	22.7	22.2	21.6	24.4	18.8
45	27.6	22.2	24.7	21.5	24.4	27.2	27.9	26.3	29.2	23.3
60	32.2	26.0	28.2	24.9	28.5	30.8	32.6	30.1	32.9	27.0
90	40.0	35.1	38.2	32.7	35.5	36.8	40.5	36.4	39.1	33.1
120	46.5	41.6	45.6*	38.5*	41.6	41.8	47.0	41.6	44.2	38.2
180	57.3	52.2*	56.0	47.7*	52.1	50.5	57.8	50.3	52.7	46.6
240	66.1	60.2*	67.7	55.1*	61.0	57.9	66.3	57.4	59.6	53.2
360	79.0	73.2*	80.0	66.9*	74.1	69.4	78.3	68.0	70.8	63.5

在所有时间点的平均累积释放值的标准偏差介于±0.0%至±5%。  
\*标准偏差介于±5.1%至±9%

图 1: 不含或含有 10%低粘度非离子型聚合物(美多秀 A15LV)配方的文法拉辛释放曲线的比较



### 添加低粘度离子型聚合物的影响

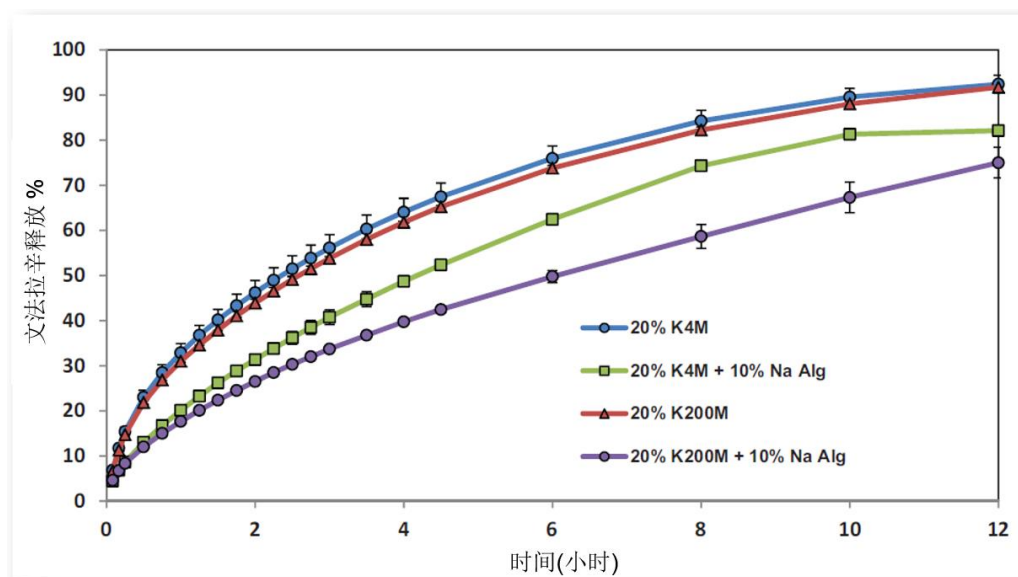
在前 6 个小时内从含有低粘度离子型聚合物(如海藻酸钠和 CMC 钠)的制剂中文法拉辛释放量如表 5 所示。在溶出曲线的前 2 个小时内药物突释减少, 而美多秀 K200M 进一步减少了药物的释放。含有美多秀 K200M 和两种离子型聚合物的骨架制剂的药物释放显示相似的近似于零级的药物释放。如图 2 所示的释放曲线比较了 10%低粘的海藻酸钠对文法拉辛释放的影响。

表 5: 在前 6 个小时含有低粘度离子型聚合物且通过直接压片制备的文拉法辛的释放

配方编号	7	8	9	10
高粘度聚合物	20% K4M CR	20% K4M CR	20% K200M CR	20% K200M CR
低粘度(离子型)聚合物	10%海藻酸钠	10% CMC 钠	10%海藻酸钠	10% CMC 钠
时间(分钟)	文拉法辛的平均累积释放%			
15	8.7	8.2	11.1	7.9
30	13.0	12.6	15.7	11.6
45	16.7	16.5	19.1	14.6
60	20.1	20.1	22.0	17.4
90	26.2	27.1	27.0	22.5
120	31.4	33.7	31.4	27.3
180	40.8	46.2	39.5	36.8
240	48.7	56.3	47.6	45.6
360	62.5	71.6	63.1	60.9

在所有时间点的平均累积释放值的标准偏差小于±3%

图 2: 不含或含有 10%低粘度离子型聚合物(海藻酸钠)的文法拉辛配方的释放曲线比较



## 生产工艺对含有离子型低粘度聚合物配方的影响

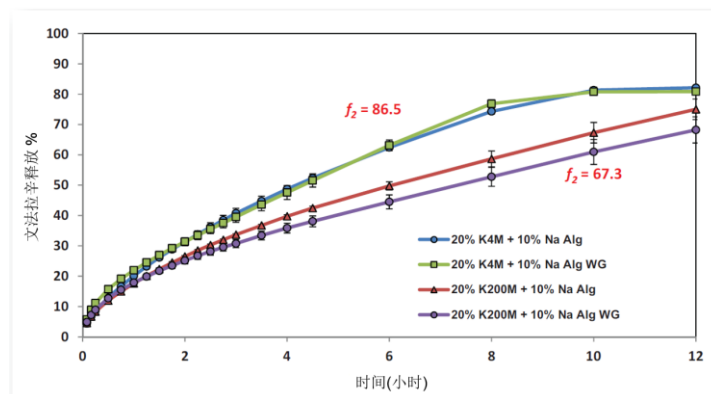
离子型聚合物(如 CMC 钠)与弱碱性药物的盐酸盐(如盐酸二甲双胍)联合应用的概念先前已经有人进行研究;<sup>5</sup> 在采用双相控释的配方, 由于酸-碱反应, 使得盐酸二甲双胍与 CMC 钠制粒时生成一个具有相对较低溶解度的弱碱。制粒似乎激活酸碱反应非常关键。同样, 我们把盐酸文法拉辛与海藻酸钠或 CMC 钠的用水进行湿法制粒, 然后对颗粒进行混合、干燥和过筛制成含美多秀骨架片。所获得的释放曲线类似于从直接压片制造的相似成分片剂的释放曲线。表 6 给出了前 6 个小时含有离子型聚合物且通过湿法制粒制备的文法拉辛配方的释放曲线。虽然在前 2 小时突释减少; 然而, 当制造方法改变时, 进一步抑制突释没有明显改善。如图 3 所示, 比较了制备方法对含有 10% 低粘度海藻酸钠的文法拉辛配方释放的影响。

**表 6: 在前 6 个小时含有低粘度离子型聚合物且通过湿法(水)制粒制备的文法拉辛配方的释放**

配方编号	7A	8A	9A	10A
高粘度聚合物	20% K4M CR	20% K4M CR	20% K200M CR	20% K200M CR
低粘度(离子型)聚合物	10%海藻酸钠	10% CMC 钠	10%海藻酸钠	10% CMC 钠
时间(分钟)	文法拉辛的平均累积释放%			
15	8.4	7.4	9.0	8.1
30	12.0	11.0	12.7	11.3
45	15.0	13.9	15.5	13.8
60	17.7	16.3	17.9	16.1
90	22.4	20.7	21.8	19.9
120	26.5	24.5	25.2	23.3
180	33.7	31.2	31.0	29.2
240	39.8	37.0	35.9	35.0
360	49.8	47.5	44.5	45.5

在所有时间点的平均累积释放值的标准偏差小于±3%

**图 3: 对含有低粘度离子型聚合物(海藻酸钠)通过直接压片和湿法制粒制备的文法拉辛配方的释放曲线的比较**



## 结论

低粘度离子型聚合物(如海藻酸钠和 CMC 钠)连同高粘度美多秀聚合物在药物释放的前 2 小时内减少了高可溶性的盐酸文法拉辛的突释。然而, 低粘度的非离子型聚合物(如美多秀 E15LV、美多秀 A15LV、保益乐 WSR N-80、HPC-LV 和善达 1500 辅料), 并没有减少突释。这种配方方法对于试图减少含有高可溶性药物的亲水凝胶骨架突释效果的配方设计师来说是非常有帮助的。亲水骨架片的薄膜包衣可帮助易于识别和提高吞咽, 有助于提高患者的依从性<sup>6</sup>, 并且不会影响药物的释放曲线。<sup>7</sup>

## 参考文献

- Levina M and Rajabi-Siahboomi A, The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices, J Pharm Sci, 93(11), 2004, 2746–2754.
- USFDA dissolution methods database (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>) accessed on April 16th, 2015.
- Moore J and Flanner H, Mathematical comparison of dissolution profiles, Pharm Tech, 20, 1996, 64–74.
- Dias V, Gothoskar A and Rajabi-Siahboomi A, Investigation of venlafaxine HCl (37.5 mg) extended release formulation using hypromellose (HPMC) matrices, Controlled Release Society Annual Meeting, July 2006.
- Timmins P, Dennis A and Vyas K, Biphasic controlled release delivery system for high solubility pharmaceuticals and method, US Patent no. 6,475,521 (filed in Sept 1999).
- Wilson C, O' Mahony B, Farrell T, Friend, B and Taylor D, Modern tablet film coatings and influence on ease of swallowing, AAPS Annual Meeting and Exposition, October 2006.
- Patel P, Missaghi S, Tiwari S, Farrell T and Rajabi-Siahboomi R, Investigation of the effect of variable surface area-to-volume ratios and film coating on drug release from hypromellose matrices, AAPS Annual Meeting and Exposition, November 2009.

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 · 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



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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

\*美多秀™/保益乐™/METHOCEL™/POLYOX™是 IFF 公司商标

pr\_aaps\_burst\_matrix\_ven\_04\_2016\_CHN