

使用善达™以尽量减少羟丙甲纤维素骨架药物释放的差异

摘要

在本研究中，善达™(Starch 1500®)部分预胶化玉米淀粉或乳糖作为缓释亲水性骨架配方的填充物，羟丙甲纤维素(美多秀™ (METHOCEL™)K100LV Premium CR)用作速率控制聚合物，低溶解度氢氯噻嗪药物用作模型药物。所研究的羟丙甲纤维素样品通过工程样品法制备，包括聚合物粘度(维持在约 80MPa 的近低药典规格上)，而粒径或%羟丙基取代(%HP)维持在正常生产范围内的“高”、“中等”或“低”水平上。研究结果表明，填充物的选择对粉末共混物和片剂的物理性质没有产生重大的影响，而无论羟丙甲纤维素性质是否出现变化(%HP 和粒径)。类似的释放曲线表明，善达作为填充物的使用，可提供非常可靠的缓释骨架，而不论羟丙甲纤维素性质是否出现变化。相比之下，随着羟丙甲纤维素性质的变化，含有乳糖填充物的骨架表明具有不同的释放曲线。

简介

据报道，当配方 1-3 使用含量为 30%w/w 的聚合物时，羟丙甲纤维素(美多秀 K15M Premium CR)参数对骨架片剂以及对含有微溶到易溶药物缓释骨架的药物释放性能都没有显著的影响。本研究的目的是探讨羟丙甲纤维素骨架中填充物选择的影响，其中这种骨架的成分包括美多秀 K100LV(30%w/w)、低水溶性药物氢氯噻嗪(0.7-1.0mg/mL)。本研究也对片剂上羟丙甲纤维素的性质变化以及药物的释放曲线进行评估。

实验方法

材料

在这项研究中，所使用的羟丙甲纤维素(美多秀 K100LV Premium CR)批次具有较低 USP 规格的聚合物粘度，而粒径或%HP 取代接近最小、中等或最大正常生产值(见表 1)。美多秀 K100LV 样本(粘度、%HP 和粒度)通过工程样品法制备。使用 5 个批次的羟丙甲纤维素，共制备 10 种缓释配方(其中 5 种配方均含善达和乳糖-填充剂)。在这项研究中，所使用的羟丙甲纤维素批次见表 1 的批次名称。

配方和片剂的制备

氢氯噻嗪配方的组成如表2所示。药物羟丙甲纤维素、填充物(乳糖或善达)和二氧化硅通过ASTM # 30筛目(600 μm)，然后在4夸脱的V搅拌机(美国帕特森凯利有限公司)进行混合。向混合物上添加硬脂酸镁粉末，同时再混合3分钟。最后的粉末混合物在10冲旋转式压片(Piccola, RIVA, 阿根廷)予以压片，其中参数包括5-20kN(70-280 MPa)和转速20rpm，片剂重量400mg。此外，使用9.5mm标准浅凹圆形冲。

表 1 美多秀 K100LV Premium CR 样品的理化性质

| 羟丙甲纤维素批次名称 (低粘度) | | 2%粘度 (mPa's) | %通过230目 | %HP | %MeO |
|------------------|-----------|--------------|---------|------|------|
| 中等%HP | 低等%通过230目 | 82.7 | 50.0 | 8.9 | 22.6 |
| | 中等%通过230目 | 78.9 | 60.0 | 8.9 | 22.6 |
| | 高等%通过230目 | 80.4 | 70.0 | 8.9 | 22.6 |
| 中等%通过230目 | 低等%HP | 80.6 | 60.0 | 7.9 | 22.7 |
| | 高等%HP | 80.3 | 60.0 | 10.2 | 22.2 |

表 2 氢氯噻嗪配方的组成

| 成分 | %组成 (w/w) | |
|---------------------------------------|-----------|-------|
| | F1 | F2 |
| 氢氯噻嗪 (湖北Maxpharm制药厂, 中国) | 50.0 | 50.0 |
| 美多秀 K100LV Premium CR (陶氏化学公司, 美国) | 30.0 | 30.3 |
| 乳糖 (Forement, 美国) | 19.0 | — |
| 善达 1500 [®] (卡乐康, 美国) | — | 19.0 |
| Cab-O-Sil M-SP (Cabot Co., USA) | 0.5 | 0.5 |
| 硬脂酸镁 (Peter Greven, 德国) | 0.5 | 0.5 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 |

粉末和片剂的特性

分析所制备的粉末混合物。用 VanKel 密度测试仪 (美国 Varian Inc.) 测定松密度和振实密度, 用振动漏斗型粉末流动性测试仪 (美国 SOTAX) 测定粉末流动性, 同时测定干燥失重 (型号 IR-200, Denver Instrument, USA)。检查所有片剂的物理性质, 包括重量变化、厚度、硬度 (Multicheck, Erweka, 德国) 和脆碎度 (VanKel 工业, 美国)。在 272nm 波长时, 使用含沉降篮的 USP 装置 II (桨法) (VK 7000, Varian, 美国) 测定药物释放的情况, 其中转速 100rpm、pH6.8 磷酸盐缓冲液 900 毫升以及温度 37±0.5°C。当羟丙甲纤维素三种理化性质中的二种发生变化时, 可通过比较释放曲线来计算相似因子 (f_2)。

结果与讨论

粉末混合物和骨架的物理性质

氢氯噻嗪粉末混合物和压缩片剂的物理性质如表 3 和 4 所示。研究结果表明, 所有的粉末混合物和压缩片剂可以获得类似的物理性质。骨架片剂的硬度和拉伸强度随着压缩力的增加而增加。在 15kN 压片力时,

所有片剂具有良好的机械强度，且与填充物的选择无关。所有骨架具有较低的片剂重量差异(0.4-0.8%)、低脆碎性(≤0.5%)和良好的含量均匀度(98.7-101.6%)。

表 3 配方氢氯噻嗪共混物的物理性质

| 羟丙甲纤维素批次 (低粘度) | | 填充物 | 密度 (g/ml) | | 卡尔指数 (%) | Sotax流 (g/sec) | 干燥失重 (%) |
|-------------------|-----------|----------|-----------|------|-------------|-------------------|-------------|
| | | | 松密度 | 振实密度 | | | |
| 中等 %HP | 低等%通过230目 | 乳糖 | 0.49 | 0.70 | 29 | 6.5 | 1.5 |
| | | 善达 1500® | 0.52 | 0.75 | 30 | 5.8 | 3.1 |
| | 中等%通过230目 | 乳糖 | 0.51 | 0.72 | 29 | 6.4 | 1.5 |
| | | 善达 1500® | 0.52 | 0.75 | 30 | 5.5 | 2.9 |
| | 高等%通过230目 | 乳糖 | 0.51 | 0.73 | 30 | 6.1 | 1.6 |
| | | 善达 1500® | 0.54 | 0.78 | 31 | 5.3 | 2.9 |
| 中等%通 过230目 | 低等%HP | 乳糖 | 0.50 | 0.70 | 28 | 6.2 | 1.3 |
| | | 善达 1500® | 0.54 | 0.74 | 27 | 5.3 | 2.8 |
| | 高等%HP | 乳糖 | 0.49 | 0.70 | 29 | 6.3 | 1.4 |
| | | 善达 1500® | 0.52 | 0.73 | 29 | 5.1 | 2.6 |

表 4 15kN(210 MPa)压缩力时配制的氢氯噻嗪骨架片剂的物理性质(n = 20)

| 羟丙甲纤维素批次 (低粘度) | | 填充物 | 硬度 (kp) | 拉伸强度 (MPa) | 厚度 (mm) | 脆碎度 (%) |
|-------------------|-----------|----------|----------|---------------|------------|------------|
| 中等 %HP | 低等%通过230目 | 乳糖 | 16.8±0.7 | 3.4±0.1 | 5.0±0.0 | 0.0 |
| | | 善达 1500® | 13.3±0.5 | 2.6±0.1 | 5.2±0.0 | 0.0 |
| | 中等%通过230目 | 乳糖 | 18.7±0.9 | 3.8±0.2 | 5.0±0.0 | 0.3 |
| | | 善达 1500® | 12.4±0.5 | 2.3±0.1 | 5.2±0.0 | 0.0 |
| | 高等%通过230目 | 乳糖 | 18.1±1.0 | 3.7±0.2 | 5.1±0.0 | 0.2 |
| | | 善达 1500® | 11.2±2.7 | 2.2±0.5 | 5.2±0.1 | 0.5 |
| 中等%通 过230目 | 低等%HP | 乳糖 | 17.3±0.8 | 3.5±0.2 | 5.1±0.0 | 0.0 |
| | | 善达 1500® | 13.4±0.6 | 2.6±0.1 | 5.2±0.0 | 0.0 |
| | 高等%HP | 乳糖 | 18.2±1.0 | 3.7±0.2 | 5.1±0.0 | 0.0 |
| | | 善达 1500® | 15.2±1.2 | 3.0±0.2 | 5.1±0.0 | 0.3 |

药物释放曲线

氢氯噻嗪骨架片的药物释放曲线见图 1 和 2。对于含有乳糖填充物(F1)的配方，羟丙甲纤维素的%HP 取代和粒径显著地影响低粘度羟丙甲纤维素片剂的药物释放曲线，相似因子 $f_2 < 50$ ，如表 5 所示。相比之下，对于含有善达填充物的配方，低粘度羟丙甲纤维素片剂具有类似的药物释放曲线，相似因子 $f_2 > 50$ ，且与羟丙甲纤维素的性质无关，见图 1(b)、2(b)和表 5 所示。因此，当羟丙甲纤维素配方中使用善达时，可极大地消除粒径对药物释放曲线的影响，见图 1(a)及 1(b)；同时，在%HP 对药物释放曲线的影响上，提高了测量性，见 2(a)及 2(b)。

图1 氢氯噻嗪释放曲线。粒度的影响：(A)F1乳糖填充剂，(B)F2善达n=6)

(药物溶出度测定：用含沉降篮的 USP 装置 II-桨法，其中转速 100rpm、pH6.8 磷酸盐缓冲液 900mL 以及温度 37±0.5°C)

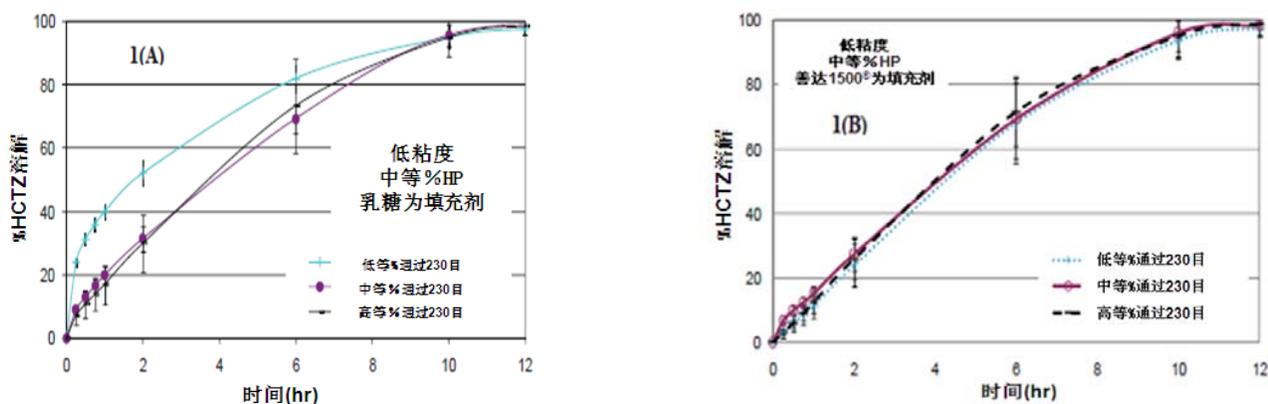


图 2 氢氯噻嗪释放曲线。%HP 替代的影响：(A)F1 乳糖填充剂，(B)F2 善达填充剂 (n = 6)

(药物溶出度测定：用含沉降篮的 USP 装置 II-浆法，其中转速 100rpm、pH6.8 磷酸盐缓冲液 900mL 以及温度 $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$)

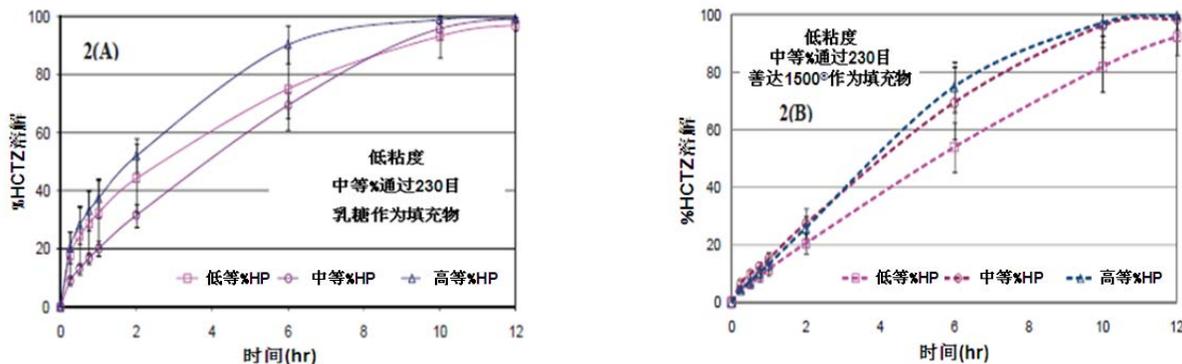


表 5 溶出度曲线相似性 (f_2)

| f_2 计算 | 粒径 | | %HP | |
|----------|----|----------------------|-----|----------------------|
| | 乳糖 | 善达 1500 [®] | 乳糖 | 善达 1500 [®] |
| 高和低 | 40 | 81 | 59 | 55 |
| 高和中 | 59 | 87 | 42 | 87 |
| 低和中 | 42 | 77 | 53 | 59 |

结论

研究表明，羟丙甲纤维素配方使用善达作为填充物时，可以尽量减少药物释放曲线的差异 ($f_2 > 50$)，且与羟丙甲纤维素性质的变化无关。可利用善达代替乳糖填充物，以有效的消除羟丙甲纤维素性质 (%HP 和颗粒大小) 对药物释放的影响，从而获得更为可靠的缓释配方。本案例研究表明，缓释配方设计使用善达时，将有利于“质量来源于设计 (QbD)” 研究支持以及配方差异的缩小。

参考文献

1. Cabelka, T., Faham, A., Bernthal, H., Rajabi-Siahboomi, A., Application of Quality by Design (QbD) principles to the formulation of a hydrophilic matrix tablet of a high dose/high solubility drug. AAPS annual meeting and exposition, Los Angeles, CA 2009.
2. Deng, H., Vass, S., Tiwari, S., Farrell, T.P., Faham, A., Cabelka, T., Rajabi-Siahboomi, A., Application of Quality by Design (QbD) principles to the formulation of extended release propranolol hydrochloride hydrophilic matrix tablets. AAPS annual meeting and exposition, New Orleans, LA 2010.
3. Deng, H., Vass, S., Tiwari, S., Farrell, T.P., Faham, A., Cabelka, T., Rajabi-Siahboomi, A., Application of Quality by Design (QbD) principles to METHOCEL™ K15M formulations of extended release theophylline matrix tablets. CRS annual meeting and exposition, National Harbor, MD, 2011.

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:+86-21-54422226

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

© BPSI Holdings LLC, 2013. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

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

* 美多秀™, METHOCEL™系IFF公司注册商标。
© 2021 IFF. 版权所有
除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有
ads_METHOCEL_STARCH_CHN_06/2013

www.colorcon.com

This document is valid at the time of distribution. Distributed 29-??-2021 (UTC)