



Оценка STARCAP 1500™ в составе капсулы пропранолола гидрохлорида

Franklin J. Gulian, Budhi H. Simon, Kurt A. Fegely, Gus B. LaBella, and Thomas P. Farrell; Colorcon, West Point, PA, США

ЦЕЛИ

Сравнение сыпучести STARCAP 1500™ с таковой для других компонентов, обычно используемых при наполнении капсул, и оценка характеристик STARCAP 1500 в составе твердой желатиновой капсулы пропранолола гидрохлорида.

ВВЕДЕНИЕ

Порошки, используемые для наполнения капсулы, должны обладать хорошей сыпучестью, не быть склонными к адгезии и обладать достаточной когезионной способностью для формирования порошка в дозаторе в форме цилиндра при малых силах сжатия.¹ Коэффициент прессуемости Карра – это обычно используемый параметр для отражения сыпучести, который коррелирует с вариациями веса наполнения капсулы.^{2,3} В некоторых случаях могут потребоваться промежуточные величины коэффициента Карра, чтобы избежать проблем с наполнением при низкой сыпучести (высокий коэффициент Карра) или избыточной сыпучести (низкий коэффициент Карра).^{2,4} Повышенная сыпучесть часто соответствует низкой когезионной способности, которая может помешать формированию порошка в дозаторе в форме цилиндра для последующего наполнения капсул или количественной дозировке порошка.^{2,4}

Ранее инкапсуляционные свойства STARCAP 1500 были продемонстрированы на высокоскоростной капсулонаполняющей машине IMA Imatic 200 с производительностью 100 000 капсул в час с весом наполнения 380 мг в капсулы размера 1 с относительным стандартным отклонением в 1,2%.

STARCAP 1500 – это уникальная смесь кукурузного крахмала и прежелатинизированного крахмала. Применяемая в качестве вспомогательного вещества и предназначенная для обеспечения быстрой распадаемости во всем диапазоне pH пищеварительного тракта человека. Проводилась оценка применения STARCAP 1500 в капсулах пропранолола гидрохлорида, чтобы продемонстрировать стабильность препарата, а также характеристики распадаемости и растворимости. STARCAP 1500 также сравнивался с лактозой.

МЕТОДИКА

Коэффициент Карра вычислялся с помощью приведенного ниже уравнения с использованием значений насыпной и объемной плотности, измеренным согласно USP <616> (метод 1 в обоих случаях).

$$\text{Коэффициент Карра} = \left(1 - \frac{\text{Насыпная плотность}}{\text{Объемная плотность}} \right) \times 100$$

Желатиновые капсулы размера 1 наполнялись порошковой смесью пропранолола гидрохлорида (Medilon BP2000/EP) и STARCAP 1500 (Colorcon) компанией Pharmaceutical Research Company, Exton, PA. Желатиновые капсулы производства Capsugel® наполнялись 240 мг порошка (80% наполнитель / 20% активное вещество).

Капсулы хранились при 30°C / 65% ОВ и 40°C / 75% ОВ в герметично закрытых банках из ПЭВП с ватой и осушителем. В предварительно заданные моменты времени определялось время распадаемости 6 капсул в 0,1N HCL, деионизованной воде и фосфатном буфере с pH 6,8. Профили растворимости пропранолола гидрохлорида определялись согласно монографии USP для *таблеток пропранолола гидрохлорида*. Также были получены профили растворимости в деионизованной воде и фосфатном буфере с pH 6,8. Количественные содержания проводились с использованием методики из монографии USP *Таблетки пропранолола гидрохлорида*, применительно для капсул (содержимое 10 капсул, высыпали в 400 мл метанола и встряхивали).

Другой набор капсул изготавливался с использованием порошкообразных смесей либо пропранолола гидрохлорида и STARCAP 1500, либо пропранолола гидрохлорида и моногидрата лактозы, полученной распылительной сушкой, – 75% наполнителя и 25% активного вещества. Использовалась лактоза, полученная распылительной сушкой Foremost (Fast-Flo Lactose #316). Желатиновые капсулы Capsugel размера 0, наполнялись с помощью машины для наполнения капсул MiniCap 50, содержащее активного вещества 50 мг. Исходные профили растворимости (USP, *Таблетки пропранолола гидрохлорида*) сравнивались с профилями, полученными через 1, 3 и 6 месяцев хранения в условиях ускоренного хранения в закупоренных банках из ПЭВП, при 40°C / 75% ОВ. Капсулы также хранились в течение одного месяца в открытой посуде при 40°C / 75% ОВ.

Вязкость 10% суспензии измерялась анализатором вязкости Rapid Visco Analyzer производства Newport Scientific.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Коэффициент Карра

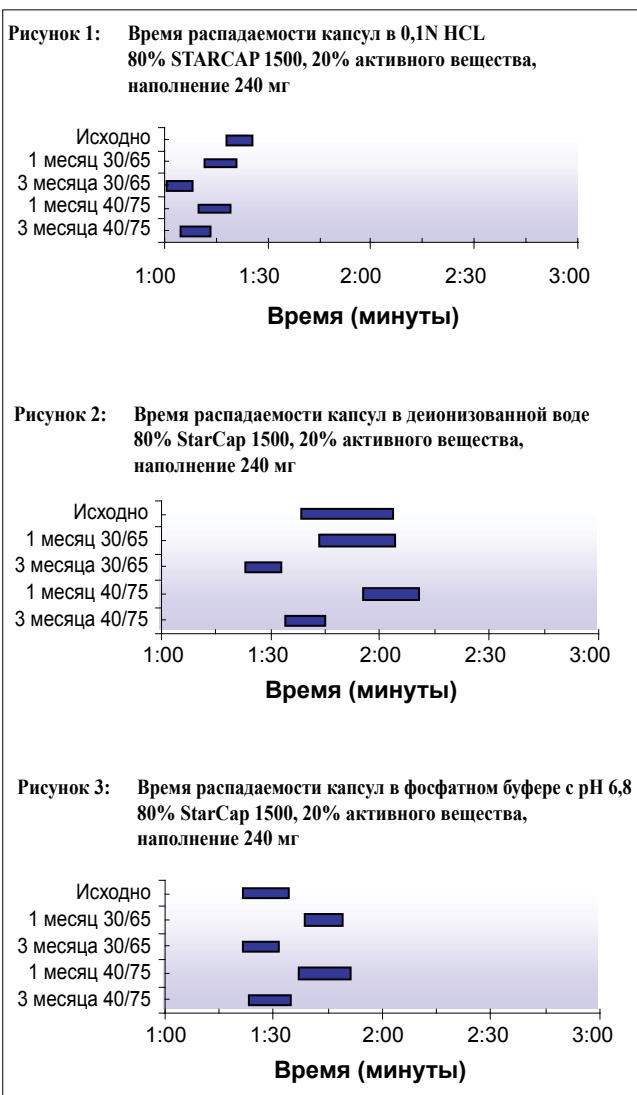
Полученные результаты говорят о том, что коэффициент Карра для STARCAP 1500 сравним с таковым для традиционно используемых капсульных наполнителей.

Таблица 1: Коэффициент Карра для капсульных наполнителей

STARCAP 1500	20,3
Микrokристаллическая целлюлоза, 90 М	24,7
Лактоза (моногидрат), полученная распылительной сушкой	20,5

Время распадаемости

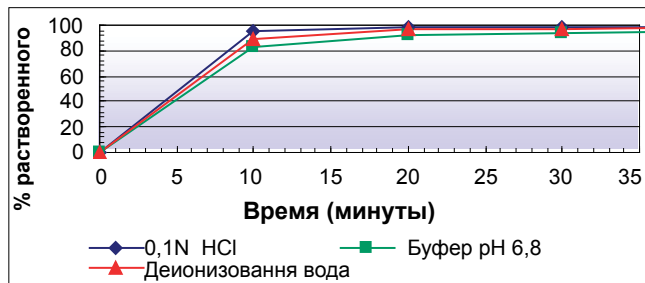
На приведенных ниже рисунках представлены результаты по времени распадаемости в 0,1N HCL, деионизованной воде и фосфатном буфере с pH 6,8 капсул, содержащих STARCAP 1500 / пропранолола гидрохлорида (рис. 1-3). Столбцами представлены доверительные интервалы в 95%. Среднее время распадаемости незначительным образом менялось в зависимости от среды: 81, 110 и 87 секунд соответственно в 0,1N HCL, деионизованной воде и фосфатном буфере с pH 6,8. Хотя эти различия были статистически значимыми, максимальная разность для всех исходных и образцов после ускоренного хранения составляла всего лишь 90 секунд.



Время растворимости

Результаты по растворимости говорят о том, что скорость высвобождения высока и не зависит от pH. (Видимая разность в точке 10 минут находится в пределах погрешности с достоверностью в 95%.) Химическая стабильность и совместимость с лекарством были подтверждены анализами количественного содержания, полученных через 3 месяца хранения в жёстких условиях ускоренного старения при 40°C / 75% ОВ в банках из ПЭВП, как показано на рис. 4.

Рисунок 4: Растворимость пропранолола HCL со STARCAP 1500



Количественное содержание пропранолола HCL

	(%)
Исходно	101
1 месяц 40°C/75% ОВ	100
3 месяца 40°C/75% ОВ	98

СРАВНЕНИЕ STARCAP 1500 С ЛАКТОЗОЙ

Стабильность STARCAP 1500 относительно лактозы показана ниже. В составе с лактозой после хранения при 40°C / 75% ОВ в банках из ПЭВП с осушителем и ватой образуется замедление в профиле растворения. (Различия в профиле растворения после шести месяцев хранения в точке 10 минут превышает предел достоверности в 95%, как показано на рис. 5.) Состав со STARCAP 1500 не обнаруживает никаких изменений в профиле растворимости (рис. 6). Аналогичные результаты получены после хранения образцов в течение одного месяца в открытой посуде.

Рисунок 5: Растворимость пропранолола HCL с лактозой 0,1N HCL, банки ПЭВП

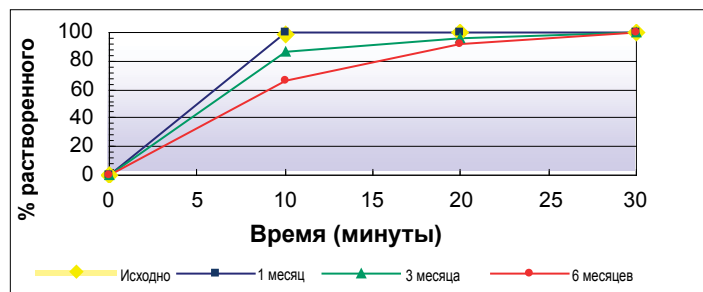
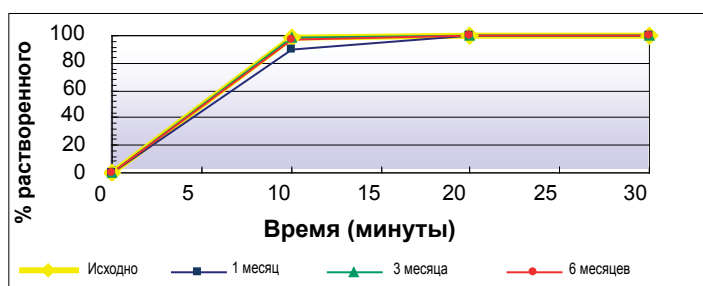


Рисунок 6: Растворимость пропранолола HCL со StarCap 1500 0,1N HCL, банки ПЭВП

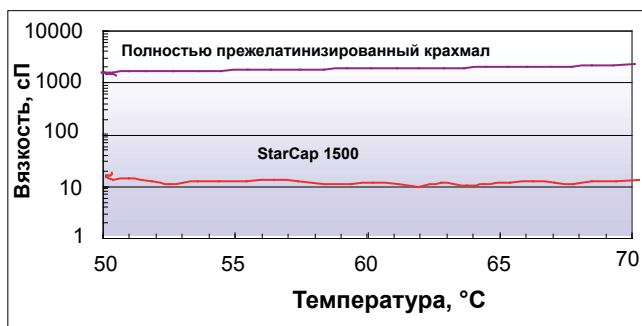


STARCAP 1500

Для STARCAP 1500 характерна низкая степень желатинизирования, он не может желатинизироваться в кислой среде, характерной для пищеварительного тракта человека. Поэтому STARCAP 1500 не может образовывать высоковязких гелей, которые могут снизить скорость растворения или увеличить время распадаемости. Вязкость 10% суспензии STARCAP 1500 (в пересчете на сухое вещество) на 2 порядка величины ниже таковой для полностью прежелатинированного крахмала (рис. 7).

STARCAP 1500 также имеет преимущество перед нежелатинизированными крахмалами вследствие сниженной ферментативной активности.⁵ Это улучшает микробиологическую стабильность и снижает выделение глюкозы в пищеварительном тракте.

Рисунок 7: Вязкость 10% суспензии крахмала - Rapid Visco Analyzer



ВЫВОДЫ

STARCAP 1500 – это стабильный наполнитель на основе крахмала с сыпучестью, оптимизированной для капсульных наполнителей. Коэффициента Карра сравним с таковым для лактозы, полученной распылительной сушкой и микрокристаллической целлюлозы, а проведенные ранее исследования показали, что STARCAP 1500 обладает отличными инкапсулирующими свойствами при его применении на высокоскоростном оборудовании в крупномасштабном производстве.

STARCAP 1500 обладает свойствами растворимости, независимыми от pH среды. Скорость высвобождения и время распадаемости стабильны после хранения при 40°C / 75% ОВ.

STARCAP 1500 характеризуется низкой степенью желатинизирования. STARCAP 1500 более устойчив к ферментативному разложению, чем желатинизированные крахмалы, и не образует высоковязких гелей, которые могут замедлить высвобождение активного вещества и увеличить время распадаемости.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы хотят поблагодарить Дэвида Ферризи, Альфреда Скила, Буффи Янга и Дженнифер Пэйни за проведение всех лабораторных исследований в этой работе.

ССЫЛКИ

1. Dekker, Marcel (2002) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*.
2. Heda, P. et. al., (2002) *AAPS PharmSci.*, 4 (3), 17.
3. Tan, S. et. al., (1990) *International Journal of Pharmacy*, 61 (145-155).
4. Podczeczek, F., et. al., (1999) *International Journal of Pharmacy*, 185 (237-254).
5. Belitz, H., & Grosch, W., Springer-Verlag, *Food Chemistry*, 1987

ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА AAPS, НЭШВИЛЛ, НОЯБРЬ 2005

Международный Центральный офис

Colorcon

415 Moyer Blvd., P.O. Box 24, West Point, PA 19486-0024, США

Тел.: 215-699-7733 Факс: 215-661-2605 На Интернетe: <http://www.colorcon.com> Эл. почта: modified_release@colorcon.com

Адрес США	Телефон	Факс	Адрес Азиатско-Тихоокеанский регион	Телефон	Факс
Санта Ана, Калифорния	714-549-0631	714-549-4921	Сингапур	65-6438-0318	65-6438-0178
Индианаполис, Индиана	317-545-6211	317-545-6218	Фуджи-ган, Шизуока, Япония	81-5-4465-2711	81-5-4465-2730
Гумакао, Пуэрто-Рико	787-852-3815	787-852-0030	Шанхай, Китай	86-21-5442-2222	86-21-5442-2229
			Гоа, Индия	91-832-288-3434	91-832-288-3440
			Сеул, Корея	82-2-2057-2713	82-2-2057-2179
<i>Европа</i>					
Дартфорд, Кент, Великобритания	44-1322-293000	44-1322-627200			
Буживаль, Франция	33-1-3082-1582	33-1-3082-7879	<i>Латинская Америка</i>		
Идштгайн, Германия	49-6126-9961-0	49-6126-9961-11	Буэнос-Айрес, Аргентина	54-11-4552-1565	54-11-45523997
Галларате, Италия	39-0331-776932	39-0331-776831	Котия, Бразилия	55-11-4612-4262	55-11-4612-3307
Будапешт, Венгрия	36-1-200-8000	36-1-200-8010	Богота, Колумбия	571-418-1202	571-418-1257
Стамбул, Турция	90-216-465-0360	90-216-465-0361	Каракас, Венесуэла	58-212-442-4819	58-212-442-8724
Барселона, Испания	34-9-3589-3756	34-9-3589-3792	Санта Фе, Мексика	52-55-3000-5700	52-55-3000-5701&02

Данная информация, насколько нам известно, является правдивой и точной. Наши рекомендации или предложения не являются каким-либо основанием или гарантией, поскольку использование данной информации находится вне сферы нашего контроля. Любая информация, содержащаяся в данном документе, является рекомендацией по использованию нашей продукции без нарушения каких-либо патентов.

© Colorcon, 2005. Информация, содержащаяся в данном документе, является собственностью фирмы Colorcon и не может быть использована или распространена несоответствующим образом.

STARCAP 1500™ и Colorcon® являются зарегистрированными торговыми марками BPSI Holdings, Inc.

ex_poster_starcap_prophcl_RU_ver1_0607