

填充剂，压片力，薄膜包衣及贮存条件对于羟丙基甲基纤维素骨架片的影响

简介

片剂是目前为止最常用的剂型。对于缓释制剂的持续增长的需要使得越来越多的人研究这个领域。非离子型纤维素酯，或称 HPMC 自从 20 世纪 60 年代^{1,2}以来已广泛用于口服缓控释系统。处方开发简单，释放曲线有好的重现性。HPMC 有好的可压性，能够承载高剂量的药物，并认为无毒³。与水接触时，HPMC 迅速水化并在片剂周围形成凝胶层^{4,5}。药物从该系统中释放是复杂的，涉及到三个移动的界面，通常称为溶胀层，扩散层和溶蚀层⁶。药物从 HPMC 骨架中的释放速率依赖于各种因素，例如聚合物的种类，药物，聚合物/药物的比例，药物和聚合物的粒径，以及处方中所用的填充剂的种类和用量⁷⁻¹²。

该文章描述了常用的填充剂，乳糖，MCC，部分预胶化淀粉善达™(Starch1500®)在不同压片力下得到的 HPMC 缓释片的药物释放的影响。文献中所报道的大部分研究是基于未包衣的骨架片。然而，全球大部分片剂是包衣的，为了例如美观，遮味，增加强度，隔湿，遮光和隔氧等的目的。本文中，研究了四种最常用的水性速释包衣材料对 HPMC 片剂性能的影响，同时考察了在不同条件下放置 12 个月的稳定性情况。

实验

模型配方包括：20%HPMC(METHOCEL K4M, IFF)，30%药物，49.25%填充剂，0.5%微粉硅胶(Aerosil 200, Degussa)和 0.25%的硬脂酸镁(Peter Greven)。速流乳糖(Fast-Flo, Foremost)，MCC(Avicel PH102, FMC)，预胶化淀粉善达™(卡乐康)用作填充剂。扑尔敏(CPM)和茶碱(TM)分别作为水溶性和弱水溶性的模型药物。

采用 Piccola10 冲压片机分别在 4-14KN 下压制片剂(333mg)，含主药 100mg。测量片剂的出片力和硬度。采用 USP II 法(浆法)，水中 100rpm 测定释放度。

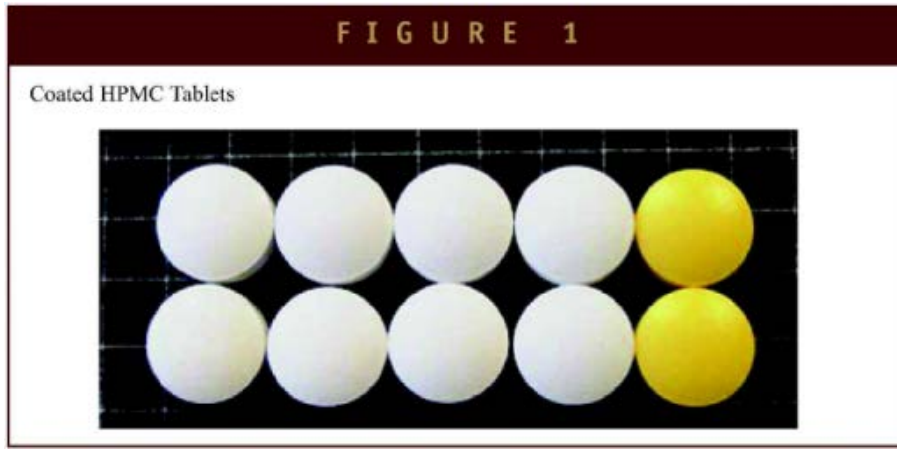
含有 MCC 作为填充剂的片剂，在 10KN 下压片，采用四种不同的包衣系统包衣，欧巴代 II(33G)，欧巴代 II(85F)，欧巴代 abm 和 Opaglos 2(卡乐康)，增重为 4%。采用 38cm 侧通风包衣锅(Labcoat IIX, O'Hara)，Schlick 的喷枪。

未包衣和包衣片贮存在 Scuritainer 聚丙烯瓶中(Jaycare 公司)，置于 25°C/60%RH，30°C/60%RH 和 40°C/75%RH 条件下放置 12 个月。分别在 1，2，3，6 和 12 个月末测定片剂的硬度和释放曲线并与新制的片剂相比较。

结果与讨论

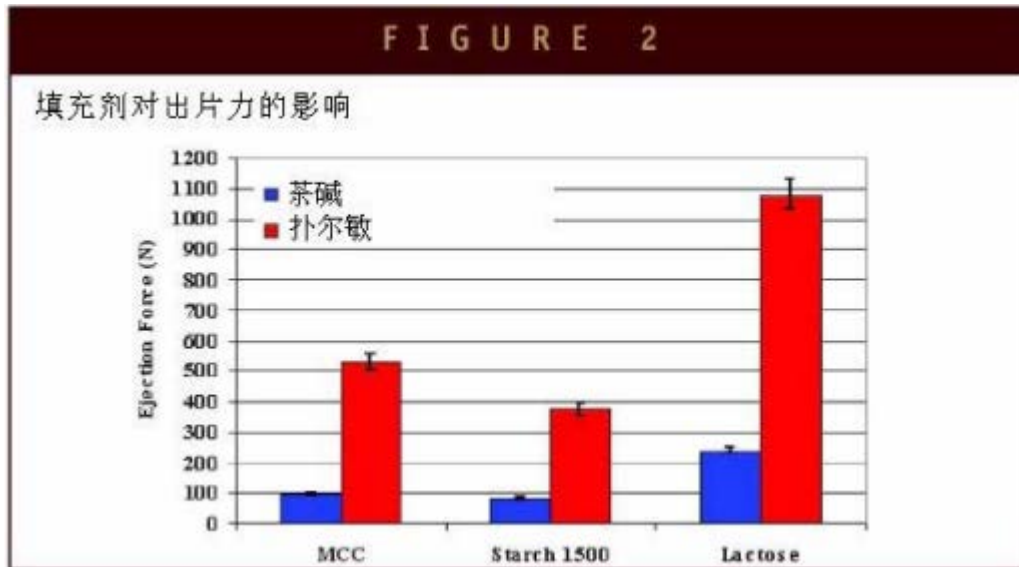
填充剂和压片力对于 HPMC 缓释片的影响

每种辅料在缓释片的配方中有着独特的功能。除了 HPMC 是控制释放速率的聚合物外，其它辅料如，填充剂，粘合剂，润滑剂，助流剂等也用于该处方中。这些材料用于增加片剂处方的特性，如提高润滑性，粉末的流动性和可压性或用于改变药物的释放曲线。填充剂对于 HPMC 骨架片特性的影响依赖于药物的性质，聚合物的用量及填充剂的用量等。



本研究中，所有的配方，无论哪种填充剂，都必须有好的流动性，低的片重差异，好的硬度。所有批的片重差异小于1%。

图2显示含有茶碱或扑尔敏的处方的出片力。有乳糖的配方有最高的出片力。与之相比，善达™由于其自身的润滑性，具有最小的出片力。

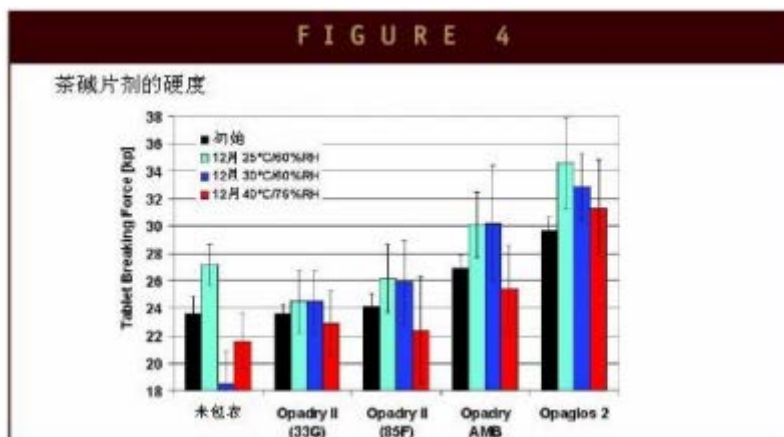
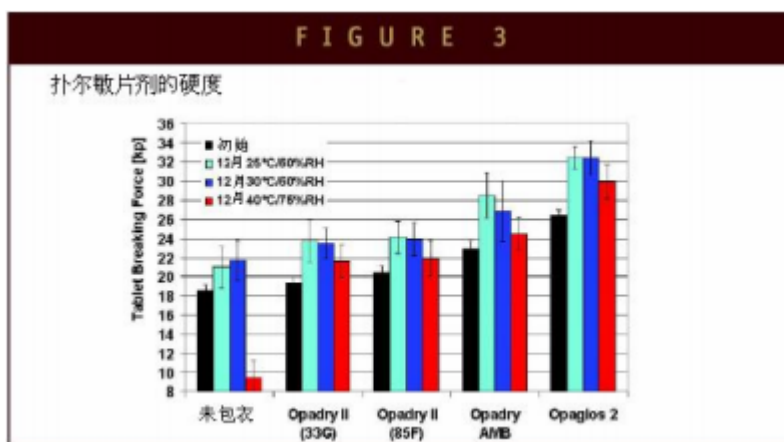


以前有报道，压片力对于 HPMC 水凝胶骨架片的释放没有或很少有影响^{10·13·14}。在本研究中发现，压力根据所选用的填充剂的不同会影响药物的释放。表 1 显示了在不同压力下制备的片剂释放 50%药物的时间。数据表明压力的增加会导致药物释放的减慢。Gupta 和 Bansal 认为，压片力，改变了颗粒内的空间，从而改变了药物的释放动力学¹⁵。这些空间既控制了液体的渗透速度，又控制了药物溶解的速度。

表 1、压片力和填充剂对药物从 HPMC 骨架片中释放 50%时间(T50%)的影响

药物	填充剂	不同压片力下片剂释放的 T50%		
		4KN	10KN	14KN
茶碱	善达™	290	470	470
	MCC	230	340	360
	乳糖	190	200	230
扑尔敏	善达™	215	380	420
	MCC	185	280	300
	乳糖	95	160	174

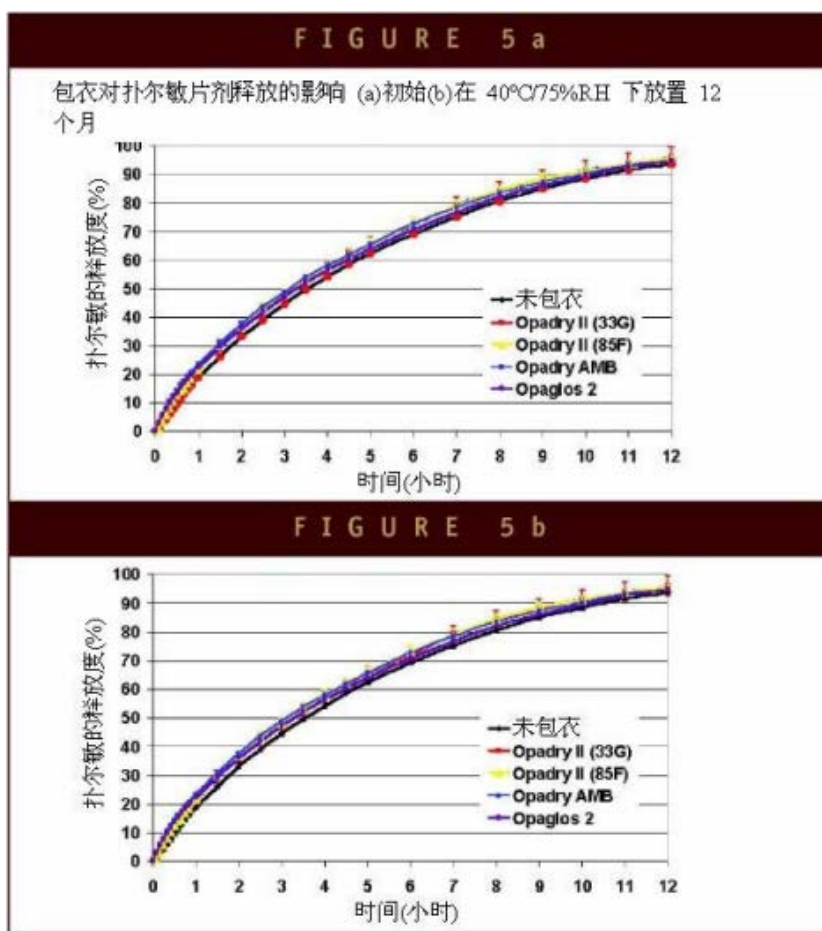
Melia 认为聚合物网络和添加的辅料的相互作用有潜在的影响，这会影 响凝胶层的形成和特性以及药物释放¹⁶。在本研究中，在所有的压片力下，对于所有的药物，含有乳糖的配方得到最快的释放。含有善达™的配方得到最慢的释放。在 2001 年，在 HPMC 中增加善达™的用量(20%，35%和 49.25%)会导致药物释放速率的降低¹⁷。善达™的效果并不只是由于不溶性或部分可溶性辅料的空间作用，而是主动的改变药物的释放动力学。这种作用是通过善达™与 HPMC 的相互作用或辅料在 HPMC 凝胶层主动形成完整的结构。薄膜包衣和贮存条件对于 HPMC 缓释片的影响 Alderman 认为在很宽的范围内纤维素酯是很稳定的⁴。聚合物是非离子型的，不会与药物结合或相互作用。正常的贮存条件通常不会影响药物的释放。这种说法被现在的研究所证实。所有包衣或未包衣的片剂都必须有低的片重差异和好的硬度，在初始和放置 12 个月后。薄膜包衣使得片剂的硬度增加(图 3 和 4)



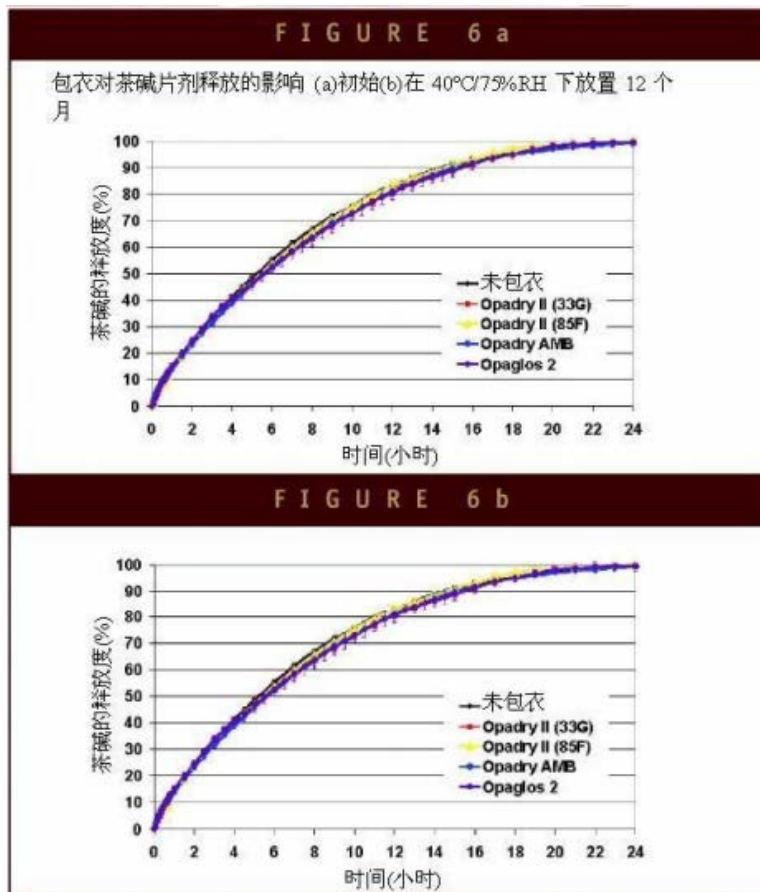
在 1, 2, 3, 6 和 12 个月都有好的稳定性结果。片剂外观上没有变化。采用 f2 相似因子比较释放曲线¹⁸。在 50-100 之间表明两条曲线相似。表 2 的结果表明在所有的贮存条件下放置 12 个月后药物的释放没有显著性的变化。对于扑尔敏和茶碱，包衣和未包衣的骨架片的释放没有影响(图 5a 到 6b)

表 2、零时间点的溶出和在 40°C/75%RH 下放置 12 个月的 f2 因子的比较

	扑尔敏	茶碱
未包衣	64	98
Opadry II (33G)	90	80
Opadry II (85F)	91	88
Opadry amb	82	82
Opaglos 2	87	86



~ ~



结论

药物从 HPMC 骨架片的释放受到所施加的压片力的影响。在所有压片力和所有的药物，当用善达™时，药物的释放与含 MCC 和乳糖的相比显著减慢。部分预胶化淀粉会延迟水溶性或弱水溶性药物的释放。这种作用可能是由于善达™与 HPMC 的协同作用，或者填充剂在 HPMC 凝胶层中主动形成完整的部分。PPS 对于药物从 HPMC 骨架片中的释放依赖于药物，用量，HPMC 的种类和用量，以及善达™的用量。扑尔敏和茶碱的模型配方，采用 K4M 作为速率控制聚合物，显示了很好的缓释特性，在 25°C/60%RH，30°C/60%RH 和 40°C/75%RH 条件下放置 12 个月有很好的释放重现性。四种薄膜包衣系统均能提高片剂的硬度并且在不同的条件下放置 12 个月不会影响药物的释放。

参考文献

1. Rajabi-Siahboomi AR, Jordan MP. Slow release HPMC matrix systems. *Eur Pharm Rev.* 2000;5(4):21-23.
2. Pham AT, Lee PI. Probing the mechanisms of drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *Pharm Res.* 1994;11(10):1379-1384.
3. Tahara K, Yamamoto K, Nishihata T. Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tables prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910. *J Contr Rel.* 1995;35:59-66
4. Alderman DA. Review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms. *Int J Pharm Tech & Prod Mfr.* 1984;5:1-9.
5. Ford JL, Mitchell K, Rowe P, Armstrong DJ, Elliott PNC, Rostron C, Hogan JE. Mathematical modelling of drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices: effect of temperature, *Int J Pharm.* 1991;71:95-104.
6. Rodriguez CF, Bruneau N, Barra J, Alfonso D, Doelker E. Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers: influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets. In: Wise DL, ed. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology.* New York, NY: Marcel Dekker;2000.
7. Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm.* 1985;24:327-338.
8. Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm.* 1985;24:339-350.
9. Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. Dissolution of poorly water-soluble drug, indomethacin from hydroxypropyl methylcellulose controlled release tablets. *J Pharm Pharmacol.* 1985;37:33P.
10. Ford JL, Rubinstein MH, McCaul F, Hogan JE, Edger PJ. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Int J Pharm.* 1987;40:233-234.
11. Dahl TC, Calderwood T, Bormeth K, Trimble K. Influence of hydroxypropyl methylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets. *J Contr Rel.* 1990;14:1-10.
12. Mitchell K, Ford JL, Armstrong DJ, Elliott PNC, Hogan JE, Rostron C. The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose in gels and matrices. *Int J Pharm.* 1993;100:143-154
13. Velasco MV, Ford JL, Rowe P, Rajabi-Siahboomi AR. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J Contr Rel.* 1999;57:75-85.
14. Doelker E. Water-soluble cellulose derivatives in pharmacy. In: Peppas NA, ed. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy Volume II: Polymers.* Boca raton, FL: CRC Press, Inc.;1987.
15. Gupta P, Bansal AK. Patent opportunities in matrix-based oral controlled release drug delivery systems, part II. *Pharm Tech Eur.*2002;10:47-54.
16. Melia CD. Hydrophilic matrix sustained release systems based on polysaccharide carriers. *Crit Rev Ther Drug Carr Sys.* 1991;8(4):395-421.
17. Levina M, Taylor J, Rajabi-Siahboomi AR. The influence of Starch 1500 on drug release from HPMX matrices. AAPS National Meeting. October 2001.
18. Federal Register. Food and Drug Administration. 1995;60(230):61642.

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