

# 低剂量，几乎不溶于水的药物的羟丙甲纤维素直压型骨架配方的研究

Marina Levina, Fiona Palmer, Ali. R. Rajabi-Siahboomi; Colorcon, Dartford, Kent, UK  
(modified\_release@colorcon.com)

海报重印  
AAPS 2005

## 介绍

本研究的目的是使用羟丙甲纤维素(HPMC, 美多秀™(METHOCEL™))制备一种低剂量、几乎不溶于水的药物的直压(DC)型缓释片配方的研究。

HPMC 被广泛应用于缓释骨架配方系统。药物的释放速率通过骨架表面形成的凝胶层来调节。影响药物从骨架中释放的主要因素包括 HPMC 聚合物的类型和用量、药物的溶解度、填充剂的选择、片剂大小和聚合物/药物的比例<sup>1</sup>。

呋达帕胺是一种低剂量的噻嗪类的利尿药,它几乎不溶于水,用它做为模型药物。呋达帕胺缓释制剂的主要优点是需要维持血药浓度一致性的剂量较低,并因此提供均一的临床疗效<sup>2</sup>。

使用初始配方™(HyperStar®)服务制成最初始的起始配方<sup>3</sup>,并与对照药纳催离缓释片相比较。对填充剂类型的影响也进行了研究。

## 方法

呋达帕胺(Calao Srl, Italy)的粒度使用激光扫描技术(马尔文激光粒度仪)检测。平均粒度为 13.54 微米。

500g 配方中含有 0.75%w/w 的药物, 38.68%w/w 的 HPMC(美多秀 K15MCR), 0.50%的微粉硅胶(Aerosil200)以及 0.5%的硬脂酸镁(彼得格文)。两种不同的填充剂用量都为 59.79%, 分别为喷干乳糖(FastFlo)及微晶纤维素(Avicel PH102)。

表 1. 实验所用的配方

| 材料           | 用量 (%w/w) |       |
|--------------|-----------|-------|
|              | A*        | B     |
| 呋达帕胺         | 0.75      | 0.75  |
| HPMC K15M CR | 38.68     | 38.68 |
| 乳糖           | 59.57     | -     |
| 微晶纤维素        | -         | 59.57 |
| 微粉硅胶         | 0.50      | 0.50  |
| 硬脂酸镁         | 0.50      | 0.50  |

\*配方使用初始配方库生成。

低剂量药物的混合过程:

- 1、药物和一部分填充剂在 Diosna 高剪切制粒机中混合 5 分钟(搅拌桨转速=200 转, 切刀转速 500 转)。
- 2、将剩余填充剂(和微粉硅胶预混过 500 微米筛)加入到 Diosna 锅中, 同上述条件混合 5 分钟。
- 3、加入 HPMC, 再按上述条件混合 5 分钟。
- 4、最后加入硬脂酸镁, 将搅拌桨转速调整为 400 转, 再混合 1 分钟。

使用振实密度检测仪(Sotax, UK)检测混合物堆密度和实密度。

采用直压方式, 在 10 冲旋转式压片机(Piccola, Riva, 阿根廷)上, 使用 7mm 标准弧冲模压制含药 1.5mg 的片重为 200mg 的片剂。转速为 20 转。检测出片力。

释放度检测根据美国药典专论<711>吡达帕胺片剂来检测。使用符合美国药典的装置 I(篮法), 在 100 转条件下检测溶出度。溶出介质为 900ml 的 0.05M 的磷酸盐缓冲液(pH6.8)。样品检测 24 小时, 采用高效液相色谱法分析。

片剂含量均匀度的检测按美国药典专论<905>吡达帕胺片项目检测<sup>4</sup>。片剂的机械强度使用自动片剂检测仪(Schleuniger, 德国)和脆碎度仪(Copley, 英国)检测。

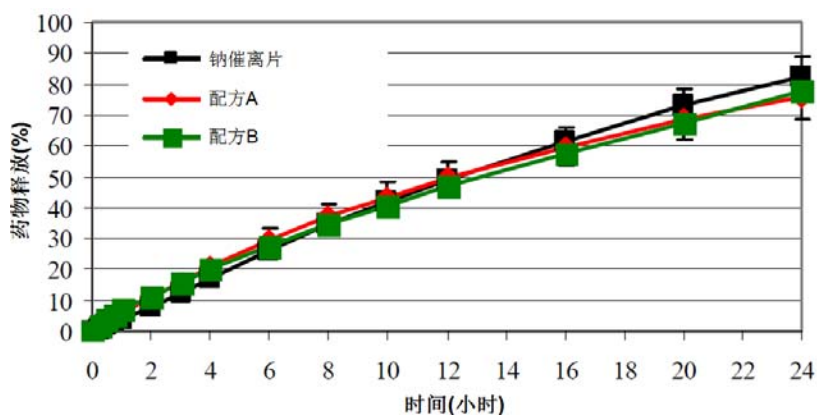
## 结果和释放度

表 2. 片剂的物理特征

| 配方       | A         | B         |
|----------|-----------|-----------|
| 堆密度      | 0.52      | 0.43      |
| 实密度      | 0.69      | 0.58      |
| 卡尔指数(%)  | 25.0      | 26.0      |
| 出片力(N)   | 136.6±3.6 | 50.3±2.3  |
| 压片力(kN)  | 12.9±0.3  | 4.7±0.2   |
| 直径(mm)   | 7.0±0.0   | 7.0±0.0   |
| 厚度(mm)   | 4.8±0.0   | 5.1±0.0   |
| 片重(mg)   | 204.0±0.0 | 204.5±1.5 |
| 硬度(kN)   | 11.4±0.3  | 12.2±0.5  |
| 脆碎度(kN)  | 0.1       | 0.3       |
| 含量均匀度(%) | 95.0±0.9  | 96.9±1.0  |

所有的混合物都表现出可接受的流动性特征。配方 A 含有乳糖, 需要更高的压片力(12.9kN)才能获得所需要的硬度。两个配方的出片力的数值都很低(A:136.6 和 B50.3N)所有骨架片都具有稳健的物理特征, 含量均匀度的数值在美国药典的标准范围内(表 2)。

图 1. 药物释放曲线



使用 F2 相似因子来比较释放曲线<sup>5,6</sup>。F2 的值在 50-100 表明两条释放曲线相似。初始配方 A 与对照产品比较，F2 值为 70，表明二者相似。配方 A 和 B 比较来评估填充剂对释放的影响。其 F2 值为 83.5 表明填充剂改变不会影响药物从骨架片中的释放行为。

释放曲线使用幂律模型来判断药物的释放机制<sup>7</sup>。

$$Mt/M_{inf}=ktn$$

n 值为 0.5 表明是扩散机制，为 1.0 表明是溶蚀机制。钠催离和配方 A/B 的 n 值分别为 1.014，0.834 和 0.771。这些数据表明所有配方的释放机制都是以溶蚀为主的释放机制。

## 结论

含有低剂量、几乎不溶于水的药物吲达帕胺的缓释骨架可以通过直压的方式成功地生产。配方 A 和 B 所制片剂有好的物理特征、片重和含量均匀度，和可重现的、理想的药物释放曲线。在这一研究中填充剂的选择对药物释放曲线没有显著影响。

## 参考文献

1. Slow release HPMC matrix systems ; Rajabi-Siahboomi, A. R., and Jordan, M.P. (2000) European Pharmaceutical Review 5: 21-23.
2. Martindale Pharmaceutical Press, London, UK
3. Colorcon technical literature 2004
4. The United States Pharmacopeia, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2004
5. Dissolution testing of immediate release oral solid dosage forms, FDA Guidance for Industry (1997)
6. Extended release oral dosage forms, scale up and post approval changes (SUPAC-MR), FDA Guidance for Industry (1997)
7. Spiepmann J, Peppas NA (2001). Modelling of Drug Release from Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48: 139-157

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

亚太区  
+65-6438-0318

拉丁美洲  
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2015. 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™/METHOCEL™是陶氏化学公司的商标

mr/aaps2005/gliclazide\_fp.mle/11.2005\_CHN