

美多秀™ (METHOCEL™)

应用数据

羟丙甲纤维素

调节药物从羟丙甲纤维素(HPMC)骨架中的释放:

抑制初始时的突释效应

目的

羟丙甲纤维素(HPMC)被广泛应用于缓释(ER)骨架系统。高水溶性药物从此类骨架中的初始时的突释效应屡见不鲜。本研究的目的是使用乙基纤维素水分散体(苏丽丝®(Surelease®)), 调节高水溶性药物活性成分从 HPMC 骨架中的释放。目的是实现无突释效应的缓释药物释放曲线。

盐酸文拉法辛, 是一种血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)和多巴胺再摄取的弱抑制剂, 由于其高水溶性(572mg/mL)而被选为模型药物。¹

方法

盐酸文拉法辛(印度卡迪拉保健)与善达™(Starch 1500®), 部分预胶化玉米淀粉以 1: 2 的比例混合。然后, 使用稀释到含 15%固含量的苏丽丝 E-7-19040 将该混合物造粒, 造粒方法是用 Aeromatic Strea-1、流化床实验室装置(Aeromatic - Fielder AG 瑞士),采用顶喷的制粒方式。

工艺参数列于表 1 中。

表 1.制粒工艺参数

粉末装量 (g)	112.5
入口温度 (°C)	55
排气温度 (°C)	30
雾化压力 (bar)	1.5
制粒液用量 (g)	90
喷液速度(g/min)	8

盐酸文拉法辛: 善达(1: 2)颗粒 42%w/w; 美多秀™(METHOCEL™)、羟丙甲纤维素、K15M CR30%w/w 和微晶纤维素(Avicel PH 102) 27%w/w, 混合 10 分钟。加入 0.5%w/w 的微粉硅胶(Aerosil200)作为助流剂, 0.5%w/w 硬脂酸镁作为润滑剂, 混合 5 分钟。骨架配方列于表 2。使用 10 mm 标准弧形冲模压片, 片重 300mg。

表 2. 盐酸文拉法辛骨架配方(mg/片)

物料	mg
盐酸文拉法辛:善达(1:2)颗粒	126
美多秀 K15M CR(美国陶氏化学)	90
MCC (美国, FMC, Avicel PH102)	81
硬脂酸镁(印度瓦萨制药)	1.5
微粉硅胶(Aerosil 200, Degussa, DE)	1.5

为了对药物释放进行比较评估，还制备了药物未经制粒工艺的骨架。在缺乏制粒工艺的情况下，调整 Avicel PH102 的数量来补偿乙基纤维素水分散体的量。骨架配方列于表 3。然后，采用 O'Hara Labcoat-I 型包衣锅(包衣锅直径为 12 英寸)，用乙基纤维素水分散体对两个配方的骨架片进行包衣，包衣增重 4%(包衣的工艺参数如表 4 所示)，最后对药物释放情况进行评估。

表 3. 盐酸文拉法辛骨架配方-未经制粒工艺(mg/片)

物料	mg
盐酸文拉法辛	37.5
善达	70
美多秀 K15M CR(美国陶氏化学)	90
MCC (美国, FMC, Avicel PH102)	94.5
硬脂酸镁(印度瓦萨制药)	1.5
微粉硅胶(Aerosil 200, Degussa, DE)	1.5

表 4. 乙基纤维素水分散体包衣工艺参数

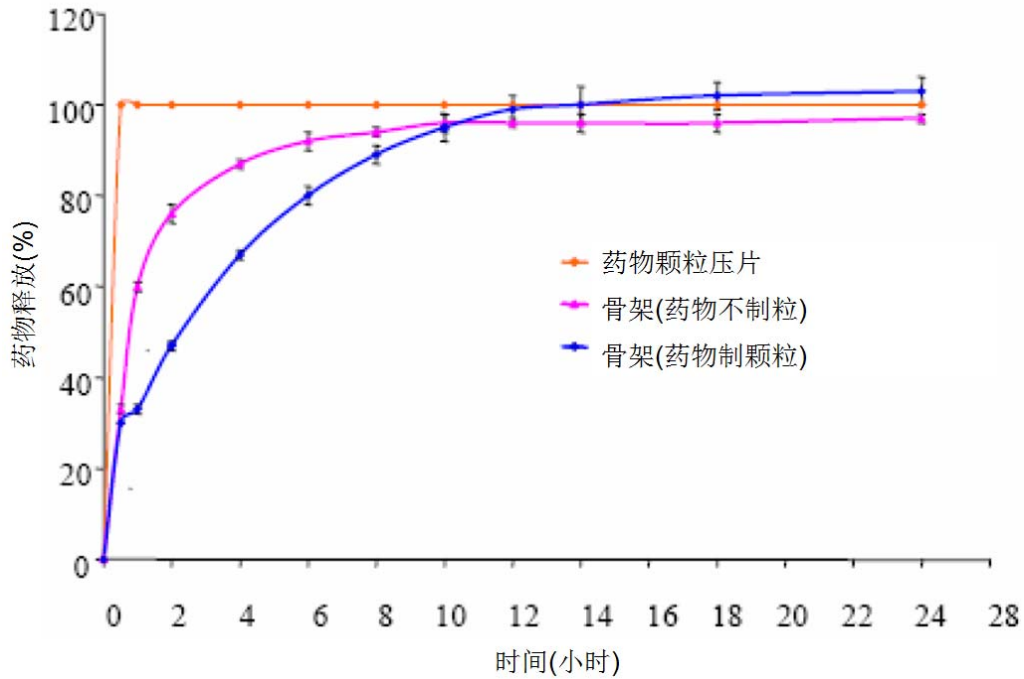
容器装量 (g)	600
风量 (CFM)	150
进风温度 (°C)	50
出风温度 (°C)	42
产品温度 (°C)	40
供液速度 (g/min)	7
锅转速 (rpm)	8
雾化压力 (bar)	1.5
扇面气压 (bar)	2
包衣液固含量 (%)	15
包衣增重 (%)	4

对药物颗粒压制后的片剂进行了药物释放度的测定。采用 USP 装置 II，桨法(印度, Electrolab)，以 100rpm 转速，在温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的 900mL 蒸馏水中进行溶出度测试。24 小时后将样品取出，采用配有 1mm 比色皿的双光束分光光度计(日本岛津)在 224.6nm 波长处对其进行分析。稳定性测定将包衣片装入用铝箔密封的 100cc HDPE 容器中，内部不加干燥剂，在 $40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ 条件下储存 3 个月。

结果

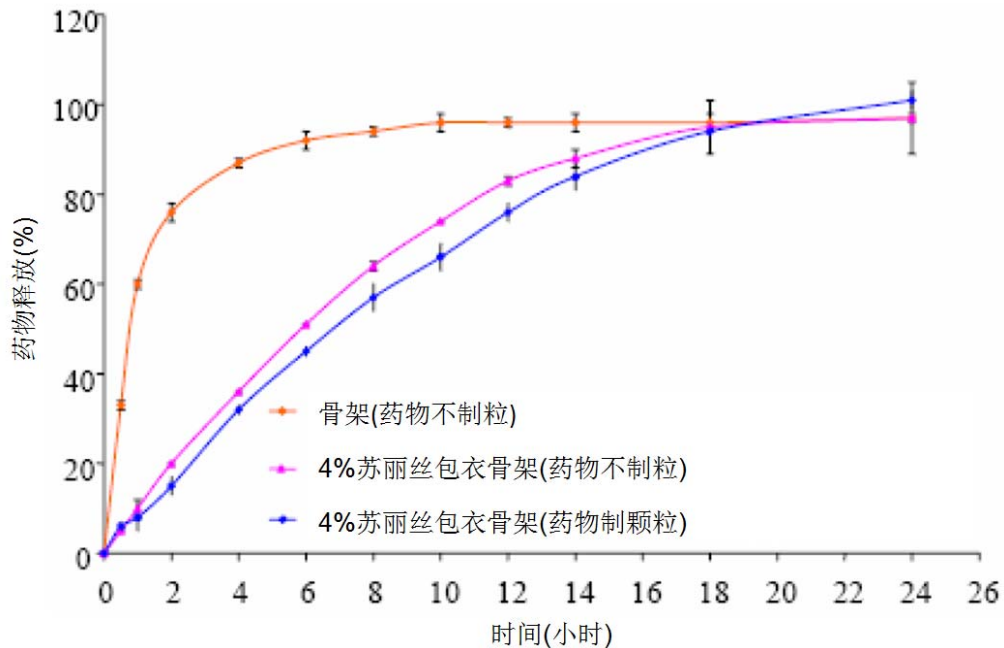
所有配方压制的片剂都取得了硬度为 6 -7kp 的稳健的物理性质。图 1 显示，与未经制粒工艺(1 小时内释放 60%，8 小时内完全释放)的配方相比，当采用乙基纤维素水分散体制粒工艺(1 小时内释放 30%，12 小时内完全释放)后，药物从骨架片中释放的速度减慢。药物释放减慢，可能是由于通过在制粒液中加入乙基纤维素使得药物-药物之间以及药物-善达颗粒之间形成固体桥而导致药物颗粒的粒度增大，表面积降低，从而降低药物溶出的速度。

图 1. 制粒对药物释放的影响



此外，包有乙基纤维素膜的颗粒可以通过膜扩散释放²。在骨架片上包乙基纤维素水分散体膜(图 2)降低了初始时的突释效应，药物释放超过 18 个小时。然而，采用盐酸文拉法辛制粒或盐酸文拉法辛不制粒的骨架都得到了相似的药物释放曲线。

图 2. 包衣对药物释放的影响



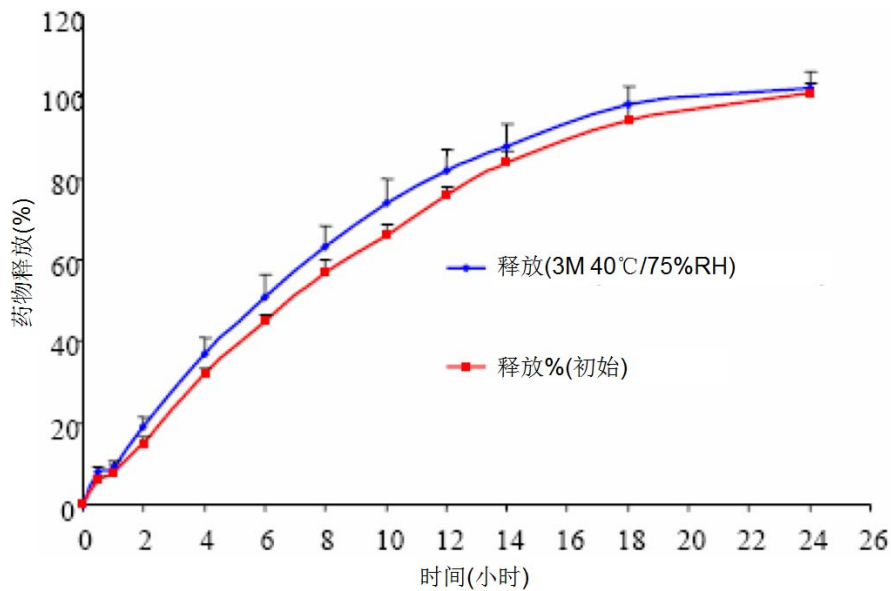
已有文献表明，在溶出度测试过程中，由于骨架的膨胀和松弛产生的内部压力会引起乙基纤维素膜出现微小破裂³。在这一研究中，进入溶出度测试 90 分钟后，骨架片上的乙基纤维素水分散体膜也沿着药片两面的圆周方向出现破裂(图 3)。

图 3.在溶出度测试过程中苏丽丝包衣骨架的膨胀和破裂



当药物被储存在一个加速稳定性试验条件(40°C/75%RH 储存 3 个月)下时, 药物从包衣骨架中的释放保持不变, 其中相似因子 f_2 为 72.33(图 4)。

图 4. 储存条件对药物释放的影响



结论

制备了良好物理特性的盐酸文拉法辛的缓释片剂。当药物从 HPMC 骨架中释放速度过快, 并出现突释效应时, 可以通过将药物的释放速度调慢来消除最初时的突释效应。结合两种不同的缓释技术(膜控技术和亲水骨架技术结合)可以生产出稳定(3 个月加速试验条件)、独特的释放曲线。

美国药学科学家学会(AAPS)上的海报重印— 2006 年 11 月。作者: Viena D. Dias, Abhijit V. Gothoskar, Kurt A. Fegely and Ali R. Rajabi-Siahboomi.

参考文献

1. Merck Index , thirteenth edition, 2001.
2. Gothoskar, A.V., Oza, K.P. & Rajabi-Siahboomi, A.R.,(2005) Study of Slow Release Matrix Formulation of a Highly Soluble Drug (Venlafaxine HCl), Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioac. Mater.
3. Bodmeir, R., Guo, X., Paeratakul, O., in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, edited by James McGinity (Marcel Dekker Inc., New York) pg 76-79.

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™系陶氏化学公司(DOW)的商标

ads_methocel_mod_drug_rel_v2_07_2009_CHN