

亲水缓释骨架片配方于生物相关介质中的药物释放性能的研究

海报重印

Hua Deng, Brad Prusak, Dave Ferrizzi 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

2013

目的

这一研究的目的是测定在符合美国药典专论要求的介质和符合美国药典溶出测定方法 III 的生物相关(饱腹和空腹状态)介质中亲水缓释骨架片配方变化对稳健性的影响。盐酸普奈洛尔做为水溶性的模型药物。美多秀™(METHOCEL™) K15M QbD 样品做为控制释放速率的聚合物，其关键材料属性(CMA)包括聚合物粘度、羟丙基含量和粒度，分别位于标准的上限和下限。善达™(Starch 1500®)和微晶纤维素做为填充剂。

方法

材料和配方

模型药物:

盐酸普奈洛尔(Ipca Laboratories 公司, 印度)

速率控制聚合物

羟丙甲纤维素, 美多秀 K15M premium CR(陶氏化学公司, 美国)。使用三个关键材料属性分别位于标准上限(HHH)和下限(LLI)的两个 QbD 样品。QbD 样品的性质请见表 1。

其他辅料:

善达(卡乐康公司, 美国)、微晶纤维素(Emcocel 90M, JRS 公司, 美国)和硬脂酸镁(彼得格文, 德国)配方见表 2。

表 1. 美多秀 K15M Premium CR QbD 样品的物理性质

羟丙甲纤维素批次	2%粘度 ^a (mPa.s)	%通过 230 目筛 ^b	%羟丙基 ^c
HHH	24933	63.4	10.5
LLI	13833	48.5	8.4

a 粘度标准范围(mPa•s): 13275-24780

b 粒度标准范围(过 230 目筛%): 50-80

c 羟丙基含量标准范围(羟丙基%): 8.5-10.5

表 2. 盐酸普奈洛尔缓释配方的组成

组分	百分比组成	
	F1	F2
盐酸普奈洛尔(160mg)	45.7	45.7
美多秀 K15M Premium CR	20.0	20.0
善达	16.9	-
微晶纤维素(MCC)	16.9	33.8
硬脂酸镁	0.5	0.5
总计	100.0	100.0

片剂制备

片剂制备流程见图 1。

图 1. 盐酸普奈洛尔骨架片直接压片制备工艺



物理性质的评价

配方粉末混合后使用 Vankel 密度检测仪(Varian 公司, 美国)分析其堆密度和振实密度。使用 SOTAX FT300 流动性检测仪(SOTAX, 美国)和红外线湿度测定仪(Denver 公司, 型号: IR-200, 美国)分别测量粉末的流动性和干燥失重(LOD)。片重、硬度、直径和厚度使用自动多功能片剂检测仪(Erweka, 德国)测定。片剂的脆碎度使用 Vankel 脆碎度仪(Varian 公司, 美国)检测 4 分钟, 每分钟 25 转。

药物释放的测定

溶出检测遵循美国药典中的专论规定, 采用方法 II(桨法)(VK7000, Varian, 美国)测定, 转速为 100 转, 使用沉降篮, 溶出介质为 1000ml pH6.8 的磷酸盐缓冲液, 检测温度为 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。药物的释放检测同时使用美国药典方法 III(往复筒法)于空腹和饱腹介质中于 37°C 测定。往复筒操作使用多步介质转换模拟人的胃肠道环境, 运行频率为 10DPM。

饱腹和空腹状态介质的组成和停留时间按照与生理学的关系列于表 3¹。溶出的药物采用高效液相色谱法测定。

表 3. 生物相关介质的溶出方法

空腹		饱腹	
介质	时间(分钟)	介质	时间(分钟)
FaSSGF 1.8	60	Ensure Plus 6.4	120
FaSSIF 6.5	15	FeSSIF 5.0	45
FaSSIF 6.8	15	FeSSIF 6.5	45
FaSSIF 7.2 ^{***}	30	FeSSIF6.5 ^{***}	45
空白 FaSSIF 7.5	120	空白 FaSSIF 7.5	45
空白 FaSSIF 6.5	720	空白 FaSSIF 6.5	840

结果

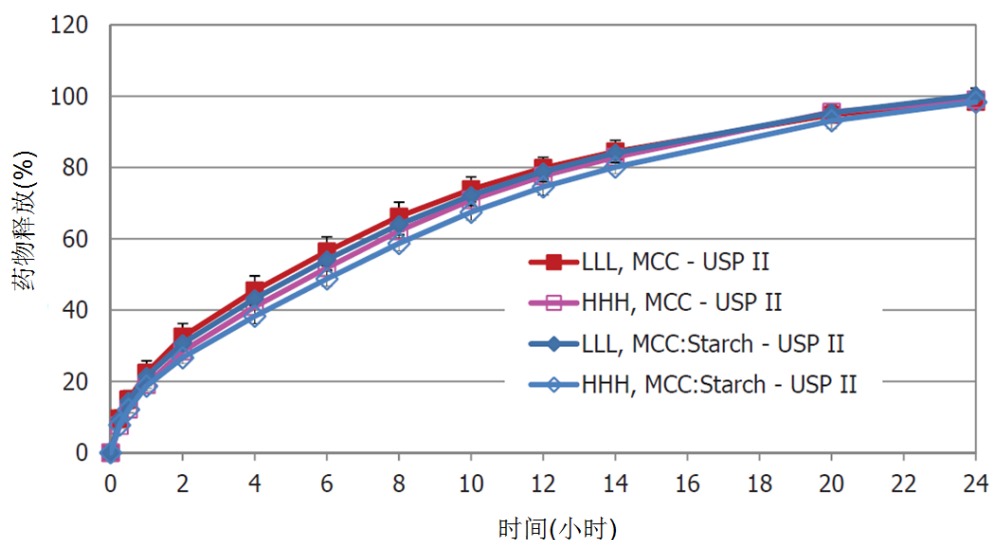
骨架片的物理性质

使用 15kN 的压片力(210MPa 压力)制备骨架片, 其物理性质列于表 4。所有骨架都表现出可接受的硬度、拉伸强度和脆碎度值。结果还表明美多秀 K15M CR 的理化性质(羟丙基含量、粒度和粘度)的变化对片剂的物理性质的影响很小。微晶纤维素做为填充剂的片剂(2.1-2.4MPa/14-16kp)比微晶纤维素/善达做为填充剂的片剂(0.8-1.1MPa/6-8kp)具有更高的拉伸强度/硬度。

表 4. 盐酸普奈洛尔骨架片的物理性质

配方号	美多秀的关键材料属性(高或低)	填充剂	硬度(kp)	拉伸强度(MPa)	脆碎度(%)	含量均匀度(%)
F1	HHH	善达+MCC	7.7±0.4	1.11±0.06	0.14	99.1±0.8
F1	LLL	善达+MCC	6.4±0.2	0.92±0.03	0.14	98.4±0.7
F2	HHH	MCC	15.7±0.5	2.35±0.07	0.00	100.4±0.8
F2	LLL	MCC	14.2±0.9	2.14±0.14	0.00	100.8±0.9

图 2. 盐酸普奈洛尔释放曲线: 美国药典方法 II, pH6.8 磷酸盐缓冲液(n=6)



骨架片的药物释放曲线

所有配方在采用美国药典方法 II, 介质为 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中检测的结果表明有相似的药物释放(图 2)。图 3 表明所有配方在空腹状态的介质中都有相似的药物释放($f_2=61-90$)。而图 4 表明 3 个配方在饱腹状态的介质中有相似的药物释放($f_2=59-69$), 而与含有美多秀 K15M LLL 做为速率控制聚合物和微晶纤维素做为填充剂的 f_2 配方释放不相似($f_2=41$)。亲水骨架配方中善达的应用减少了药物释放对生物相关介质和在方法 III 中制剂对往复运动的敏感性。在饱腹状态下更低的药物释放可以解释为在 Ensure Plus pH6.4 的介质中, 高脂低水的条件限制了聚合物的水合。因此, 使用方法 III 可以方便地识别出亲水骨架片配方的稳健性。

图 3. 盐酸普奈洛尔骨架片的释放曲线：美国药典方法 III，空腹状态介质(n=6)

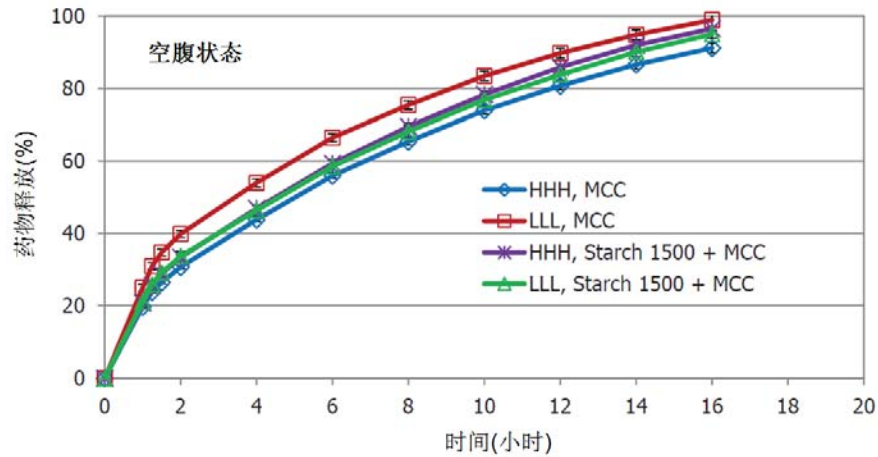
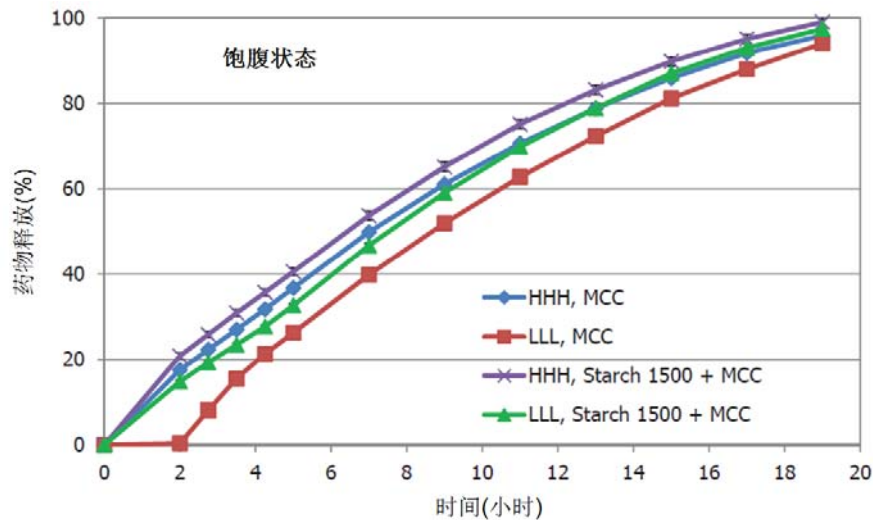


图 4. 盐酸普奈洛尔骨架片的释放曲线：美国药典方法 III，饱腹状态介质(n=6)



结论

配方变化如美多秀性质(关键材料属性)和填充剂的选择，会影响药物在生物相关介质中的释放，但是在药典规定的检测条件下却影响很小。因此，使用美国药典方法 III 在生物相关的介质中检测药物溶出可以作为进一步检测和区分亲水缓释骨架配方稳健性的工具。研究结果还表明在美多秀为基质的亲水缓释配方中使用善达可以减小药物释放对生物相关介质和使用方法 III 检测时往复运动的敏感性。在饱腹和空腹状态的介质下，释放曲线的相似性表明了使用美多秀 K15M CR 和善达的盐酸普奈洛尔缓释配方有更稳健和始终如一的性能。

参考文献

1. Dressman, J., Kramer, J., Pharmaceutical Dissolution Testing, Taylor & Francis, 2005

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™/MEHOCEL™是陶氏化学公司的商标

AAPS_2013_Deng_CMA_METH_CHN