

# 含有不同溶解度药物的基于羟丙甲纤维素的亲水性骨架的关键物料属性的考量

Hua Deng, Lawrence Martin, Brad Prusak, Shahrzad Missaghi, Thomas P. Farell  
和 Ali R.Rajabi-Siahboomi

海报重印  
CRS 2013

## 摘要

为了评估羟丙甲纤维素(美多秀™(METHOCEL™)K4M 羟丙甲纤维素)和善达™(Starch 1500®)(部分预胶化玉米淀粉)的物料属性对骨架缓释(ER)性能的影响,对两个案例进行了研究。尽管羟丙甲纤维素 K4M 的属性变化对茶碱释放曲线的影响极小,但羟丙基取代水平(HP%)和聚合物粒度的改变可影响药物从氢氯噻嗪(HCTZ)骨架片中释放。不管药物的溶解度如何,善达属性的变化对药物释放没有明显影响。在这两个案例研究中,粗善达颗粒可导致药片强度轻微减弱。

## 简介

羟丙甲纤维素在缓释亲水性骨架配方中是最常用的聚合物。羟丙甲纤维素(美多秀 K15M Premium CR, K100LV Premium CR)对亲水性骨架片性能的影响之前已进行过研究,并且对美多秀的关键物料属性(CMA)也进行了讨论<sup>1-3</sup>。已经表明,在羟丙甲纤维素骨架中使用善达可增强药物从亲水缓释骨架中释放的稳健性<sup>2,4</sup>。本研究的目的是探究物料属性对包含作为骨架成形剂的美多秀 K4M 和善达的亲水性缓释骨架特性的影响。使用茶碱(水溶解度为 8.3mg/mL)或氢氯噻嗪(水溶解度为~0.7mg/mL)作为模型药物,对两个案例进行了研究。

## 试验方法

使用美多秀 K4M Premium CR 的质量源于设计(QbD)的样品,属性如表 1 所示。表 2 显示用于本研究的善达的属性。使用 6 个羟丙甲纤维素样品和 4 个善达样品,对每个模型药物准备 24 个配方。两种配方的组成成分如表 3 所示。在一个装备有 10 冲的旋转式压片机(Piccola, RIVA,阿根廷)上,使用圆形、直径为 9.5mm 的标准弧形冲模,以 30rpm 的转速,在 5-20 kN (70-280 MPa)压力下生产片剂。目标药物剂量和药片重量分别为 100mg 和 330mg。

检查所压片剂的物理属性和药物释放。使用含沉降篮的 USP 装置 II,以 100rpm 转速,在 1000mL 的蒸馏水中对茶碱;在 900mL、pH6.8 的磷酸盐缓冲液中对氢氯噻嗪进行了药物溶出度检测。使用紫外-可见分光光度计(美国安捷伦科技)对药物的释放度进行测定。通过(f<sub>2</sub>)相似因子比较两个溶出度曲线。使用 Minitab 16 软件计算和分析 3 个时间点的溶出度性能(在 2、6 和 10 小时药物溶出%)。

表 1. 美多秀 K4M Premium CR QbD 样品的属性

羟丙甲纤维素样品	2%粘度 (mPa.s) <sup>a</sup>	通过 230 目筛 <sup>b</sup>	HP% <sup>c</sup>
高粘度 (HV)	4938	51.0	8.6
较低粘度 (LV)	3233	54.9	8.4
高通过 230 目筛(HPS)%	3300	60.1	8.8
低通过 230 目筛(HPS)%	3528	36.9	8.5
高 HP% (HHP)	3410	50.3	10.2
低 HP% (LHP)	3710	55.8	8.0

a 粘度规格范围(2%粘度): 2663-4970mPa.s

b 粒度规格范围(通过 230 目筛%): 50.0-80.0%

c 羟丙基含量规格范围(HP%): 7.5-9.5%

表 2. 善达样品的属性

善达样品 (CWS-通过 270 目筛%)	CWS <sup>d</sup> (%)	通过 270 目筛%
高-高	14.4	70
高-低	15.2	30
低-高	11.2	70
低-低	10.2	30

d:CWS 是冷水中溶解度

表 3. 骨架配方的组成成分

配料	用量(%w/w)	
	F1 (茶碱)	F2 (氢氯噻嗪)
模型药物	30.0	30.0
美多秀 K4M Premium CR	20.0	20.0
善达	20.0	20.0
MCC(Emcocel 90M)	29.0	-
乳糖	-	29.0
微粉硅胶(Cab-O-Sil M-5P)	0.5	0.5
硬脂酸镁	0.5	0.5
合计	100	100

## 结果和讨论

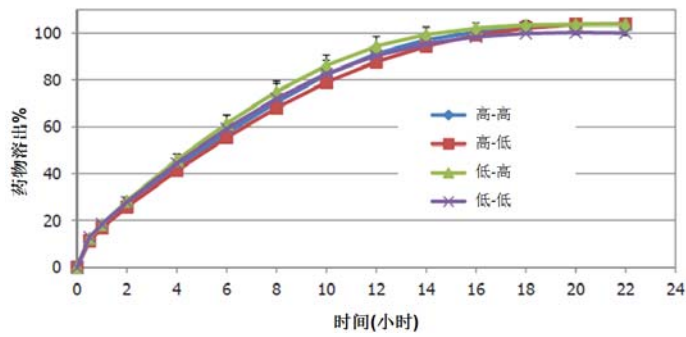
在压力为 210 MPa(相当于 15 kN)时, 所有骨架片都具有脆碎度为零的良好的机械性能, 茶碱骨架和氢氯噻嗪骨架的抗拉强度范围分别为 2.5-4.0 MPa (18-23 kp 硬度)和 1.5-2.1 MPa (8-12 kp 硬度)。然而, 含有粗善达颗粒的片剂显示强度出现轻微减弱。

### 案例研究 1: 茶碱骨架片

图 1(A&B)显示茶碱骨架片的药物释放曲线。药物主要通过扩散释放(释放指数为: 0.5-0.6)。图 1(A)显示善达的 CWS 和粒度的变化对药物释放产生极小影响( $f_2=81-90$ )。图 1(B)和图 2 都表明含有低% HP 取代的美多秀 K4M PR CR 的片剂有相对释放变慢的趋势( $f_2=55$ )。进一步的统计分析表明 HPMC 或善达对茶碱从骨架片中释放没有实质性影响( $P>0.1$ )。

图 1. 茶碱骨架的药物释放曲线

(A) 善达属性的研究(n=6)



(B) 羟丙甲纤维素 K4M 的属性的研究

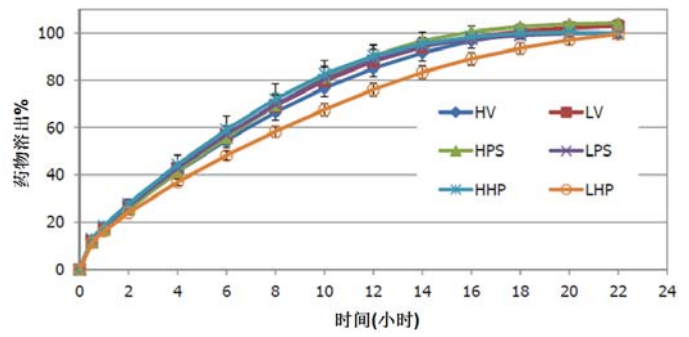
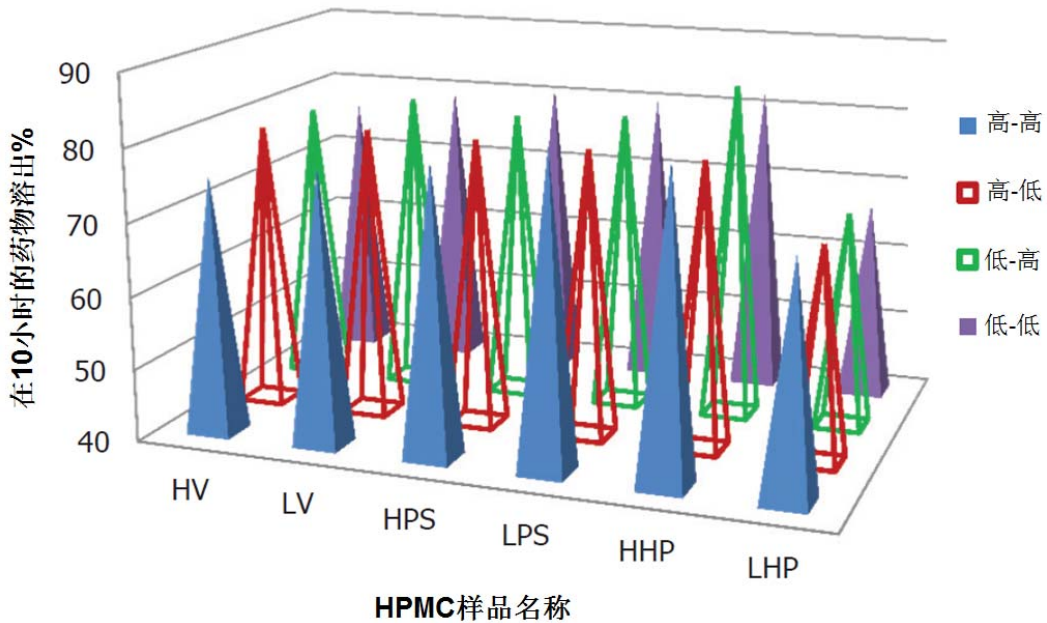


图 2. 茶碱片的溶出度数据(在 10 小时的溶出%)

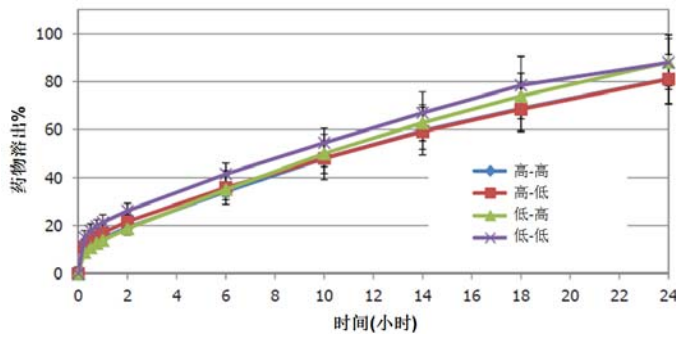


## 案例研究 2: 氢氯噻嗪骨架片

氢氯噻嗪骨架接近零级的药物释放曲线如图 3(A)所示, 表明善达的属性对药物释放没有明显影响( $f_2=73-86$ )。图 3(B)显示在含有粗羟丙甲纤维素颗粒(K4M LPS)的片剂中观察到突释, 并发现含有高 HP%水平的羟丙甲纤维素(K4M HHP)的片剂释放更快。图 3(B)和图 4 都显示美多秀 K4M Premium CR 的物化特性对药物从氢氯噻嗪骨架的释放有影响( $f_2=44-86$ )。统计分析表明 HPMC K4M 的% HP 和粒度对氢氯噻嗪的溶出度有显著影响( $p<0.1$ )。

图 3. 氢氯噻嗪骨架片的药物释放曲线

(A) 善达属性的研究(n=6)



(B) 羟丙甲纤维素 K4M 的属性的研究

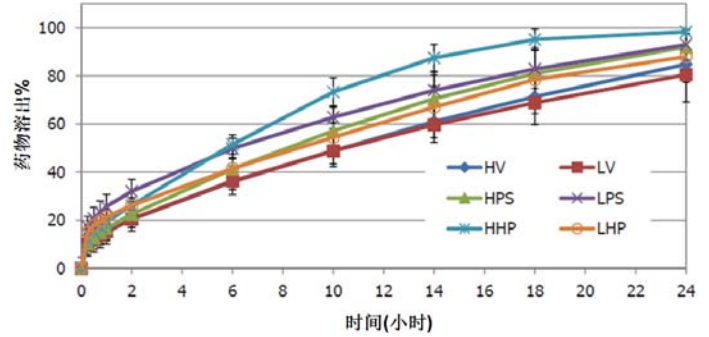
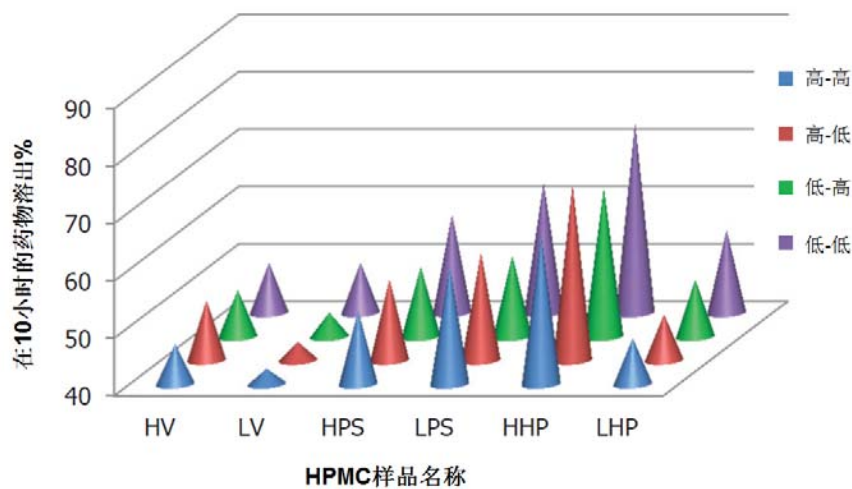


图 4. 氢氯噻嗪骨架片的溶出度数据(在 10 小时的溶出%)



## 结论

美多秀的关键物料属性(CMA)(粘度、粒度和 HP%含量)和它们对亲水性骨架片的影响取决于药物的溶解度。结果表明羟丙甲纤维素的 HP%取代度和粒度是氢氯噻嗪配方的关键物料属性，但对于茶碱配方可能被视为非关键物料属性。善达属性的变化对药物从任一骨架配方释放都没有明显影响。

## 参考文献

1. Deng H., et al. AAPS Annual Meeting & exposition, 2010
2. Deng H, et al. 38th CRS Annual Meeting and Exposition, 2011
3. Deng H., et al. AAPS Annual Meeting & exposition, 2012
4. Levina M, Rajabi-Siahboomi A.R., J. Pharm. Sci. 2004. 93(11): 2746-2754

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

CRS\_2013\_Deng\_CMA\_METH\_CHN