

含有善达或乳糖做为填充剂的氢氯噻嗪骨架片使用乙基纤维素膜控包衣的稳定性

Raxit Y. Mehta, Shahrzad Missaghi, Thomas P. Farrell 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

海报重印
AAPS 2012

目的

亲水凝胶骨架系统是生产口服缓控释(ER)给药系统的不同技术中最为普遍的技术。为确保不溶性药物的从亲水骨架中释放完全，低粘度的羟丙甲纤维素(HPMC)通常推荐用于低溶解度药物的骨架配方中。亲水骨架配方的挑战是低溶解度药物的潜在的食物效应，药物释放可能因空腹或饱腹的差异而不同。在之前的研究中发现不溶性控释膜骨架包衣的应用是一种消除药物释放差异和食物效应的成功手段。在这一研究中，考查了稳定性条件对药物从乙基纤维素膜控包衣的氢氯噻嗪亲水凝胶骨架中释放的影响，并且采用乳糖做为水溶性填充剂或部分预胶化淀粉(善达™(Starch 1500®))作为部分水溶性填充剂进行了研究。

实验方法

配方和片剂制备

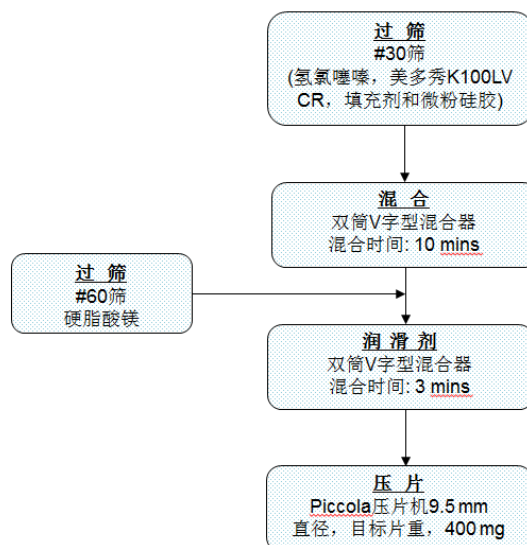
氢氯噻嗪亲水凝胶骨架片的组成见表 1。美多秀™(METHOCEL™) K100LV CR 用做速率控制聚合物，不同的溶解度的乳糖和善达做为填充剂。

表 1. 氢氯噻嗪亲水凝胶骨架片组成

组成	供应商	组成(%w/w)	
		善达	乳糖
氢氯噻嗪(HCTZ)	湖北 Max 制药, 中国	50.0	50.0
羟丙甲纤维素(美多秀 K100LV CR)	陶氏化学, 美国	30.0	30.0
善达(Starch 1500)	卡乐康, 美国	19	-
一水乳糖(FastFlo)	Foremost, 美国	-	19
微粉硅胶(Cab-O-Sil M5P)	Cabot, 美国	0.5	0.5
硬脂酸镁	Mallinckrodt, 美国	0.5	0.5
	总计	100.0	100.0

氢氯噻嗪骨架片按图 1 制备

图 1. 氢氯噻嗪(200mg)骨架片的生产工艺流程



所制片剂具有足够的机械强度(硬度(拉伸强度) $>15\text{kP}(3.4\text{MPa})$)可用于膜控包衣。

膜控包衣的应用

氢氯噻嗪骨架片使用乙基纤维素水分散体(苏丽丝[®](Surelease[®]))作为不溶于水的控释膜和欧巴代[®](Opadry[®])(羟丙甲配方)作为致孔剂,重量比为 85:15,进行包衣。在应用前将包衣系统分散于水中,固含量为 10%。片剂包衣增重为 2%(WG)。使用 12 英寸全打孔包衣机(Labcoat I, O' Hara 技术,加拿大),1mm 喷枪(970/7-1S75,Schlick,德国)包衣。推荐用于苏丽丝的包衣工艺参数应用于膜控包衣(表 2)。

稳定性研究

氢氯噻嗪骨架片的膜控包衣片置于高密度聚乙烯瓶中,加入干燥剂,热封口,于 30°C/65%RH 和 40°C/75%RH 条件下放置 6 个月。在规定时间内取样测定片剂的物理特征和药物释放曲线。

释放研究

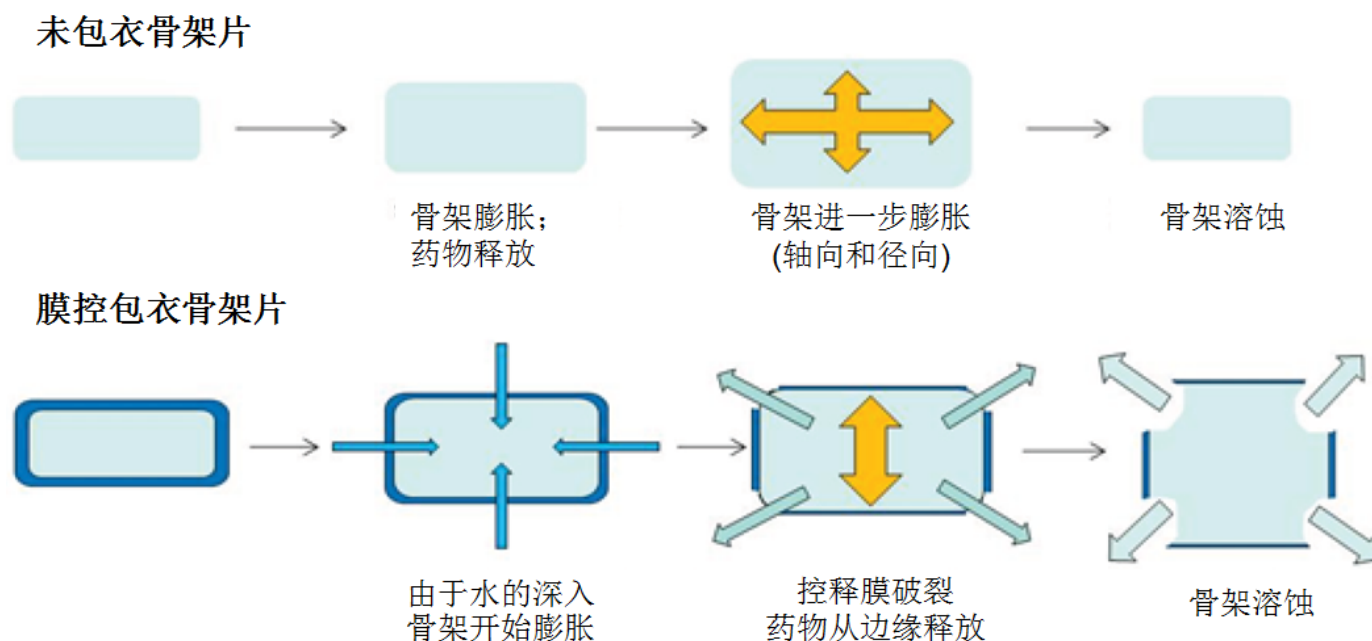
在体外研究中使用装置 II(100 转),加沉降篮,溶出介质为 900mL, pH4.5 的醋酸缓冲液,检测 4 小时,然后置于 pH6.8 的磷酸缓冲液中检测 12 小时。氢氯噻嗪的释放采用分光光度法检测,波长为 272nm。药物的释放曲线使用相似因子(f_2)进行比较。

表 2. 包衣参数

参数	值
片剂装量(kg)	1
进风温度(°C)	55-57
片床温度(°C)	42-45
出风温度(°C)	47-49
空气量(m ³ /hr)	290
喷速(g/min)	6-8

未包衣和膜控包衣后的骨架片在溶出介质中的行为如图 2 所示。

图 2. 未包衣和膜控包衣后的骨架片在溶出介质中的行为



未包衣的氢氯噻嗪骨架片的释放曲线为一级药物释放，而膜控包衣后释放接近于零级药物释放。图 3 和图 4 显示了含有水溶性填充剂(乳糖)的膜控包衣后的骨架片在最初时间点的药物释放，也分别显示了在 30°C/65%RH 和 40°C/75%RH 条件下贮存后的药物释放。

含有乳糖和善达的膜控包衣配方在稳定性条件下都有相似的药物释放(表 3)。然而含水溶性填充剂乳糖的配方释放差异更大，有比较大的标准差(平均值:3.9%，范围:0-7.8%)。更大的差异表现在 8-14 小时的释放上(平均值:6.4%，范围:3.1-10.2%)。

含有善达的部分水溶性填充剂的骨架配方减少了药物释放上的差异，标准差较小，如图 5 图 6 所示(平均值:3.1%，范围:0-7.8%)。进一步，释放差异的减少也表现在 8-14 小时的释放上(平均值:4.5%，范围:2.5-7.8%)。如此稳健的药物释放可以是受之前文献报道的善达和美多秀的协同作用的影响。善达和乳糖骨架的药物释放曲线和零时间点的药物释放相比在贮存 6 个月后，药物的释放曲线相似(两个案例中 $f_2 > 50$ ；见表 3)。

表 3. 膜控包衣骨架片的相似因子(f_2)比较(每种填充剂在最初时间点的释放做为参照)

稳定性条件	时间	善达	乳糖
40°C/75%RH	3 个月	85	77
	6 个月	65	64
30°C/65%RH	3 个月	94	60
	6 个月	63	52

图 3. HCTZ 含有乳糖做为填充剂的 2%增重膜控包衣的骨架片(200mg)在 30°C/65%RH 条件下贮存后的释放曲线

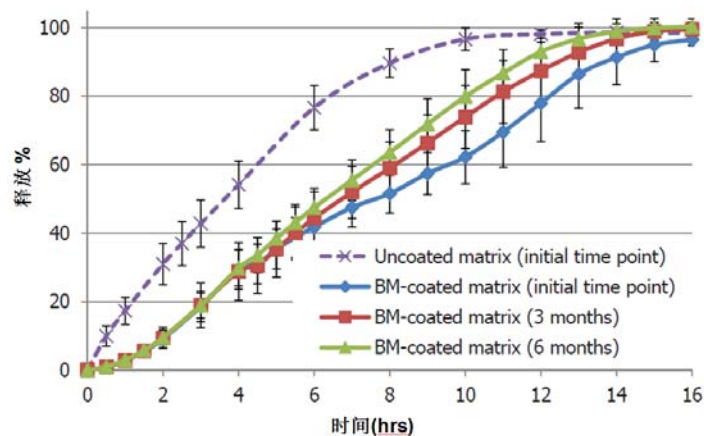


图 4. HCTZ 含有乳糖做为填充剂的 2%增重膜控包衣的骨架片(200mg)在 40°C/75%RH 条件下贮存后的释放曲线

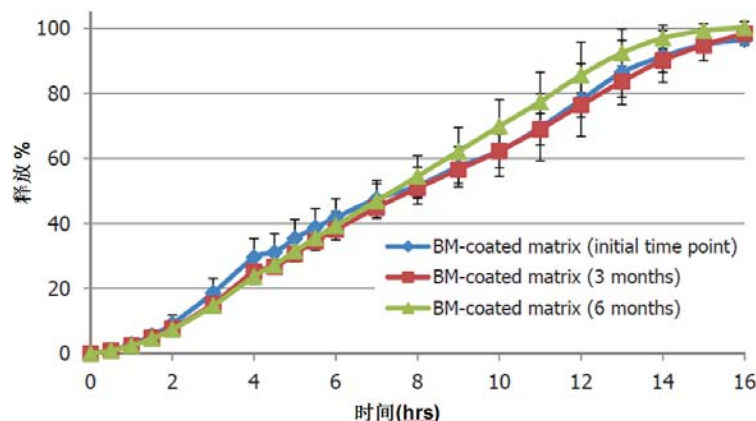


图 5. HCTZ 含有善达做为填充剂的 2%增重膜控包衣的骨架片(200mg)在 30°C/65%RH 条件下贮存后的释放曲线。

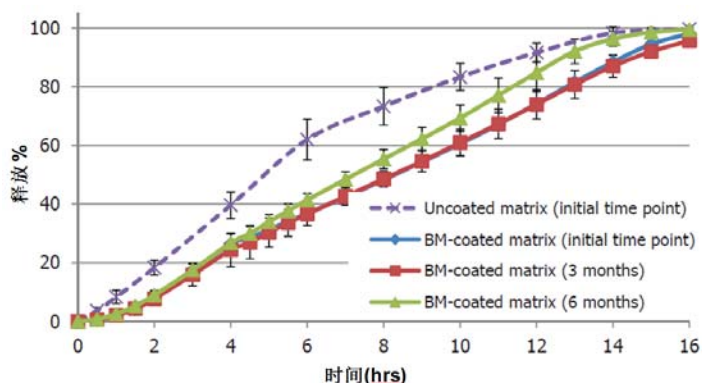
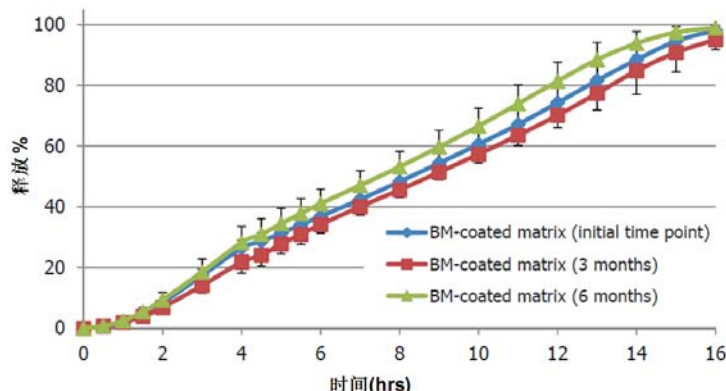


图 6. HCTZ 含有善达做为填充剂的 2%增重膜控包衣的骨架片(200mg)在 40°C/75%RH 条件下贮存后的释放曲线。



结论

亲水凝胶骨架片的膜控包衣使药物释放得以控制并变得稳健，可以消除食物效应的影响。含有善达或乳糖做为填充剂的氢氯噻嗪亲水凝胶骨架片的膜控包衣可以提供一致和稳定的药物释放曲线，且不受贮存条件的影响。配方中使用善达做为填充剂有助于获得更稳健的骨架片配方。

参考文献

1. Tiwari SB and Rajabi-Siahboomi AR. Extended-Release Oral Drug Delivery Technologies: Monolithic Matrix Systems. In: Jain KK, ed. Drug Delivery Systems, Methods Mol Biol. Vol. 437, Humana Press:Totowa, NJ; 2008:217-243.
2. Using METHOCEL™ Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems, http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL/English/hydroph_matrix_broch.pdf Accessed September 7, 2012.
3. Abrahamsson B et al. Drug absorption from nifedipine hydrophilic matrix extended-release (ER) tablet-comparison with an osmotic pump tablet and effect of food. J Control Release, 1998; 52(3):301-10
4. Mehta RY, Tiwari SB, Farrell TP, Rajabi-Siahboomi AR, Barrier membrane coating of hydrophilic matrix: An alternative to reduce variability and possible food effect of hydrophilic matrices of BCS class II drug, CRS Annual Meeting and Exposition, National Harbor, MD, 2011
5. Mehta RY, Tiwari SB, Farrell TP, Rajabi-Siahboomi AR,, Barrier Membrane Coating of Hydrophilic Matrices of Sparingly Soluble Drug, Acetaminophen: A Strategy to Reduce Possible Food Effect, AAPS Annual Meeting and Exposition, Washington DC, DC, 2011
6. Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. The Influence of Excipients on Drug Release from Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices. Journal of Pharm. Sci., (2004); Vol. 93, 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, 2014. 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