

让大小相同药物剂量不同的羟丙甲纤维素骨架片保持相似的药物释放曲线

简介

在临床试验的早期阶段，常常要求使用具有一系列药物剂量的盲态配方。为了消除与固体剂型的视觉和感官性质有关的安慰剂效应，片剂具有完全相同的外观很重要。^{1, 2}

增加活性成分剂量并保持相似药物溶出度的盲态缓释配方的设计比速释片难度更大，尤其在活性成分浓度大于 10% w/w 的情况下。

羟丙基甲基纤维素(HPMC)被广泛应用在缓释骨架片配方系统中。药物的释放速率依靠骨架片表面的水合凝胶层来调节³。聚合物的类型和用量，药物的溶解度，聚合物与药物的比例，填充剂的选择，片型的大小等都是影响药物释放的重要因素。

本项研究工作的目的是采用两种模型药物，开发出适用于临床试验早期的盲法研究的缓释配方。

材料和方法

采用卡乐康初始配方库一口服固体制剂配方服务，开发六个包含有 30% w/w HPMC 作为缓释控制聚合物的缓释骨架配方(表 1)⁴。将易水溶性药物(1:4)扑尔敏(CPM)和微水溶性药物(1:120)茶碱(TP)用作模型药物。配方还包含乳糖(可溶性填充剂)和微晶纤维素(不溶性填充剂)的组合物；微粉硅胶作为助流剂和硬脂酸镁作为润滑剂。

当药物浓度从 10%提高到 20%和 30%w/w 时，可溶性填充剂或不溶性填充剂的量要相应减少，以平衡各配方中可溶性和不可溶性成分的比例。

表 1. 用于本研究的配方

物料	供应商	浓度					
		10.0	20.0	30.0	10.0	20.0	30.0
扑尔敏	Avocado Research Chemicals Ltd	10.0	20.0	30.0			
茶碱	Knoll AG				10.0	20.0	30.0
羟丙甲纤维素 2208 (美多秀™(METHOCEL™) K4M CR)	卡乐康	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
喷雾干燥乳糖(FastFlo)	Foremost	30.0	20.0	10.0	24.5	24.5	24.5
微晶纤维素(Avicel PH102)	FMC	29.0	29.0	29.0	34.5	24.5	14.5
微粉硅胶(Aerosil 200)	德固赛	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硬脂酸镁	Peter Greven	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合计		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

将乳糖、微晶纤维素(MCC)和微粉硅胶与其中一种原料药一起通过 500 微米筛, 然后放入高剪切混合器中(型号为 P1/6, Diosna); 加入 HPMC, 在 400 rpm 搅拌浆转速和 1000 rpm 切刀转速下混合 3 分钟。然后, 加入硬脂酸镁在 400 rpm 搅拌浆转速下再混合 1 分钟。

在装有直径为 9 mm 的标准弧形冲模的 10 冲旋转式压片机(Piccola, Riva)上, 生产片重为 333 mg、硬度为 10 kp 的片剂。

采用自动溶出仪(Sotax)和配有沉降篮的装置 II(桨法), 以 100 rpm 转速, 在 1000 mL、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的水中检测药物释放。使用双光束分光光度计进行在线紫外检测。分别在 261 nm 和 271 nm 波长处测定 CPM 和 TP 的浓度。

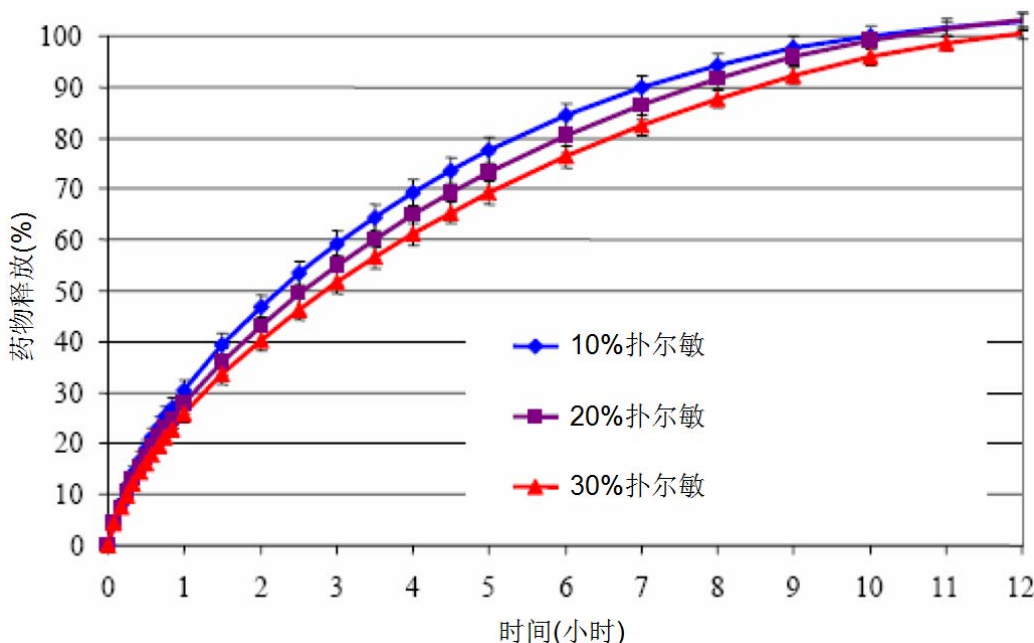
使用 f_2 相似因子分析对在本研究中生产的骨架配方的溶出度曲线进行比较^{5, 6}。如果 f_2 的值介于 50 和 100 之间, 则表明两条溶出曲线具有相似性。

结论和讨论

所有配方均能生产出片重差异小于 2% 和硬度超过 8 p 的稳健性片剂。

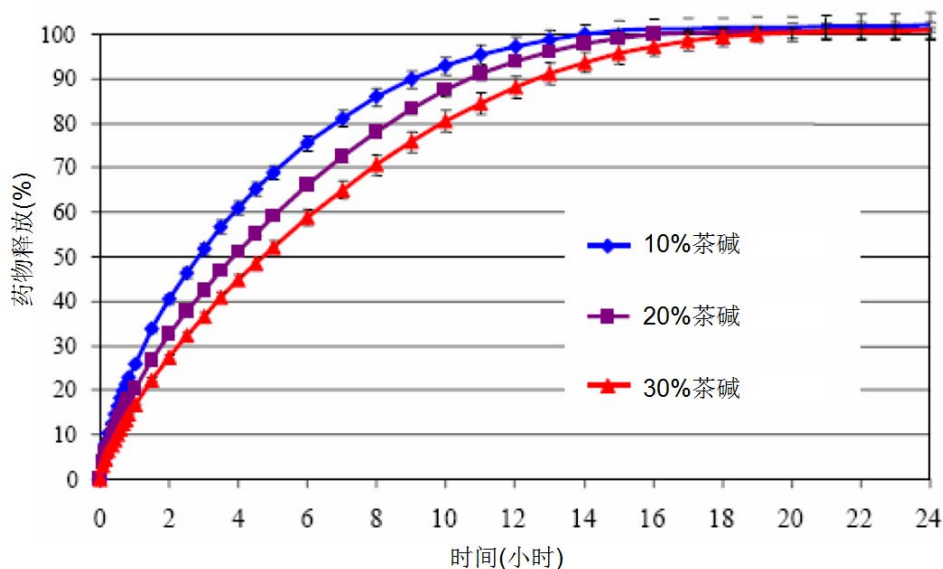
对于含有扑尔敏的片剂, 其活性成分的溶解主要通过扩散, 如果只改变乳糖与药物的比率而不可溶性填充剂(MCC)保持在恒定水平, 则可以产生几乎完全相同的释放曲线(图 1)的片剂。在这些骨架中, 可溶性填充剂基本上充当药物的替代品。与包含 20% w/w CPM 的药物配方产生的曲线相比, 包含 10 或 30% w/w CPM 的配方产生的释放曲线的 f_2 值为 74, 表明他们之间具有相似性。

图 1. 药物从扑尔敏缓释 HPMC 骨架中的释放



由于茶碱骨架的药物释放机制更复杂, 且由扩散和溶蚀同时影响药物的释放, 因此配制难度更大。采用可溶性和不可溶性填充剂(表 1)的组合物, 试图实现不同剂量强度的相似药物溶出度。与包含 20% w/w TP 的配方相比, 包含 10 和 30% w/w TP(表 2)的 HPMC 骨架产生的 f_2 值分别为 52-55。这些 f_2 值表明具有临界相似性。

图 2. 药物从茶碱缓释 HPMC 骨架中的释放



结论

在卡乐康初始配方库™ (HyperStart®) 服务提供的配方基础上，开发出了大小、形状和重量完全相同的 CPM 和 TP(作为模型药物)的缓释 HPMC 骨架配方。这些骨架适用于要求不同药物剂量具有相似释放曲线的盲态临床研究。

对于包含 10、20 和 30% w/w 的易水溶性药物的骨架片剂、其活性成分主要通过扩散释放，如果改变乳糖与药物的比率和保持不可溶性填充剂的水平恒定，则可得到几乎完全相同的释放曲线。在这些骨架中，可溶性填充剂基本上充当药物的替代品。

包含 10、20 和 30% w/w 的微水溶性药物的缓释骨架片剂，其活性成分的释放机制更复杂，且同时受扩散和溶蚀的影响，开发难度更大。通过简单地降低不可溶性填充剂的浓度来增加活性成分的数量，不能得到完全相同的释放曲线。因此，对于难溶性药物，需要做考虑药物的溶解度和可能的骨架密度、孔隙率和膨胀参数的额外工作。

参考文献

1. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, Mcquay HJ. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? Control. Clin. Trials. 17(1) (1996) 1-12.
2. Heejung B, Liyun N and Davis CE. Assessment of Blinding in Clinical Trials. Control. Clin. Trials. 25(2) (2004) 143-156.
3. Rajabi-Siahboomi AR and Jordan MP. Slow Release HPMC Matrix Systems. Eur. Pharm. Rev. 5 (2000) 21-23.
4. Colorcon technical literature, 2004.
5. Federal Register, Food and Drug Administration, Volume 60, No.230, 1995, p.61642.
6. Moore JW and Flanner HH, Mathematical Comparison of Dissolution Profile. Pharm. Tech., 20(6) (1996) 64-74.

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_main_sim_drug_v3_07_2009_CHN