

使用羟丙甲纤维素(HPMC)骨架的盐酸文拉法辛(37.5mg)缓释释放配方研究

摘要

该项工作的目的是研究进行控释膜包衣的盐酸文拉法辛(高水溶性药物)从HPMC缓释配方中释放的变化。高溶解性药物和亲水性骨架常见的突释效应现象得到降低。

HPMC通常用于缓释(ER)骨架系统配方。药物释放率可通过骨架表面的水合凝胶层进行调整,影响释放率的关键因素包括聚合物的类型和浓度,药物溶解度,填充剂的选择,片剂的大小和聚合物/药物比率¹。高水溶性药物(比如盐酸文拉法辛的溶解度为572mg/mL),引发从HPMC骨架的突释。因而,该项工作的目的是研究水分乙基纤维素分散体(苏丽丝®(Surelease®))对含有盐酸文拉法辛的HPMC(甲基纤维素)骨架配方突释的影响。

引言

盐酸文拉法辛(Cadila Healthcare, 印度)和善达™(Starch1500®)(卡乐康, 印度)以1:2的比率在聚乙烯袋中混合。混合在试验室规模的顶喷流化床(Aeromatic-Fielder AG 瑞士)中使用苏丽丝E-7-19040(在使用前使用纯化水稀释至15%固体)制粒,至12%增重。配方包括42%w/w的干化颗粒,30%w/w,美多秀™(METHOCEL™)K15MCR(卡乐康, 印度),27% w/w微晶纤维素(Avicel® PH102, FMC),0.50% w/w烟熏硅胶和0.50% w/w硬脂酸镁(Vasa Pharma, 印度)进行制备。颗粒、聚合体和填充剂混合10分钟,随后加入助流剂和润滑剂,再混合5分钟。

300mg片剂包含37.5mg药物在安有10mm标准凹形冲的8冲旋转压片机(Rimek, 印度),在20rpm和15kN压力下加工。使用振实密度计(Pathak Industrial Works, India)测定粉末的体积和振实密度。使用自动片剂检测仪(Pharmatest Incorp.)和脆性检测仪(Electrolab, 印度)测定片剂机械强度。压制的片剂使用O'Hara Labcoat - I(包衣锅直径12英寸)用苏丽丝E-7-19040进行包衣至增重达4%。包衣过程参数在表1列出。

包衣片剂样品使用高密度聚乙烯瓶包装(每瓶50片,无干燥剂)。瓶子密封(金属箔)并在40°C/75%RH的加速条件下储存3个月。溶出试验在100rpm的USP仪器II,浆法(Electrolab, 印度)完成。溶出介质是900mL蒸馏水。样品在超过24小时后回收并在波长224.6nm处使用具有1mm检测池的双光束分光光度计(Shimadzu, 日本)进行分析。(有或没有制粒)并对使用苏丽丝包衣的片剂进行评价。在加速条件下40°C/75%RH储存3个月的样品也进行药物释放评价。

表1. 用于骨架包衣的包衣参数

包衣锅负荷(gms)	600
风量(cfm)	150
入口空气温度(°C)	50
出口空气温度(°C)	42
片床温度(°C)	40
喷液速度(克/分钟)	7
包衣锅转速(rpm)	8
雾化压力(帕)	1.5
扇面压力(帕)	2.0
包衣固体含量(%)	15
增重(%)	4

结果和讨论

全部混合物表现出良好的流动特性并且所生产的压制饱满片剂可经受为6-7kp破坏力而脆性为0.1%。不同配方的药物释放曲线如图1所示。由于进行了制粒，可观察到药物从压制的颗粒中快速释放并无显著延迟。甲基纤维素骨架配方产生一种延迟释放曲线，以最初突释(~60%1小时内)为特征，并且在8小时内完成释放。与苏丽丝制粒的药物和甲基纤维骨架结合引起更加缓慢的释放曲线，并且突释效应(~30%1小时内)减弱并在12小时内结束药物释放。

图1: 颗粒, 甲基纤维骨架和甲基纤维骨架中颗粒的药物释放

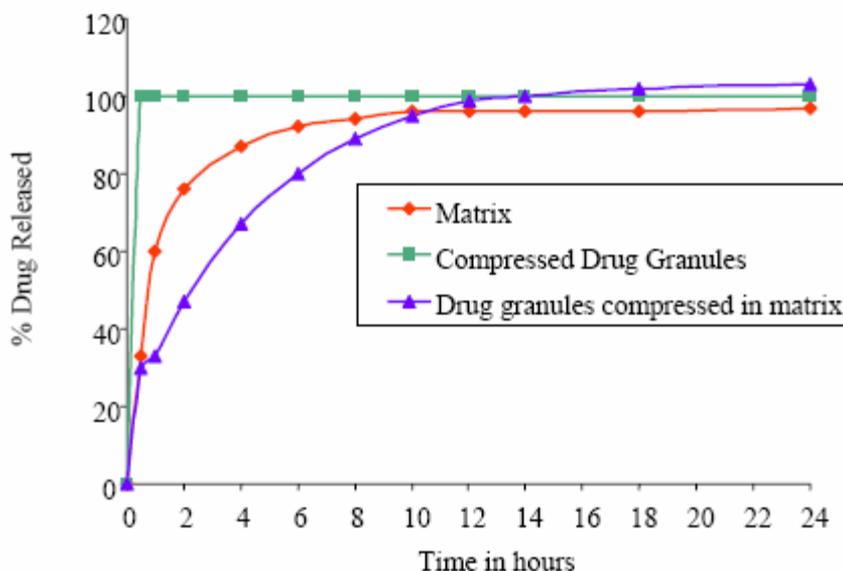
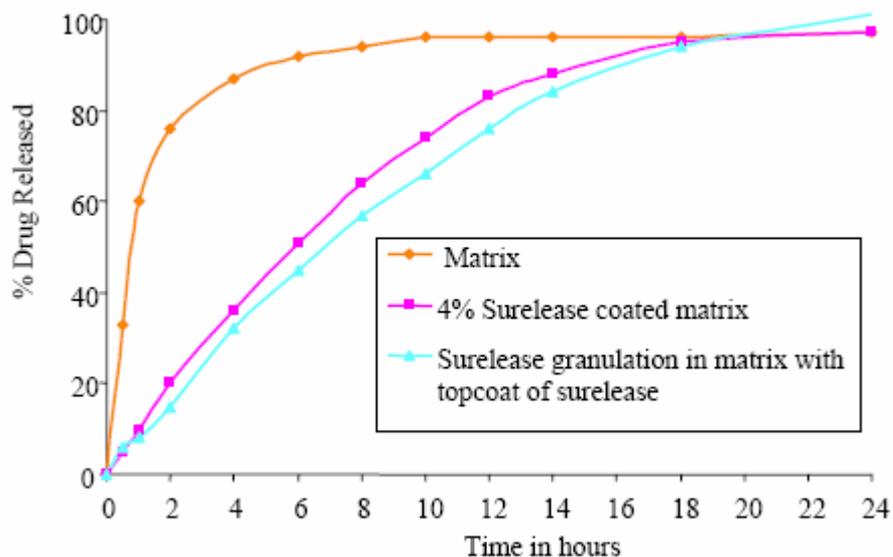


图2表明了药物从使用4%苏丽丝增重包衣的骨架中释放具有显著的延迟。这些结果表明在药物制粒期间使用苏丽丝作为粘合剂，可引起骨架配方释放曲线的明显延迟。此外，使用4%苏丽丝包衣在的骨架可引起药物释放的进一步延迟，并防止骨架的突释效应。

突释效应可通过非水溶性但可渗透的骨架片剂外的苏丽丝薄膜得到抑制。亲水骨架外的控释膜防止了药物快速溶解和从骨架表面的释放，因而延迟在释放最初阶段的药物释放。此外，在粘合剂(苏丽丝)中的乙基纤维素可在药-药和药-善达颗粒之间形成部分固体桥。这将增加颗粒的大小和降低药物颗粒表面积，并降低骨架中药物分解率。而且，药物颗粒可使用非水溶性甲基纤维素薄膜包衣，在这种情况下药物通过薄膜

经扩散释放²。与药物直接混合再在HPMC骨架中压制的配方相比，这些颗粒在HPMC骨架配方中的结合引起药物更加缓慢的释放(图2)。

图2: 盐酸文拉法辛从含有苏丽丝的甲基纤维素骨架(未包衣和包衣)释放

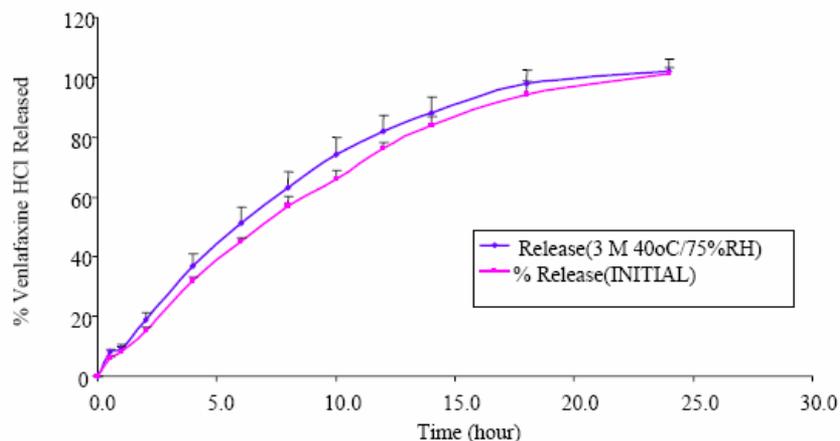


在溶解测试期间中作为骨架的膨胀和松弛的结果，内部的压力可引起甲基纤维素薄膜的微裂³。我们发现该研究中骨架片剂上的苏丽丝薄膜在进行分解研究中90分钟后发生破裂。骨架片剂的轴向松弛引起薄膜沿片剂表面圆周开裂(图3)。在加速条件下(40°C/75%RH)3个月后，在 f_2 为72.33的相似因素下，药物从骨架的释放曲线表现出良好的重现性(图4)

图3. 在分解进行期间苏丽丝包衣骨架的膨胀和松弛



图4 储存条件对使用苏丽丝包衣骨架的盐酸文拉法辛药物释放的影响



结论

单剂量HPMC骨架配方具有简便易行的生产优势。使用苏丽丝控释膜在亲水性骨架外包衣可预防高水溶性药物通常可见的突释效应。联合使用不同的控缓释技术，诸如亲水性骨架，制粒和控释膜的使用为高水溶性药物如盐酸文拉法辛的研发过程中提供了配方的灵活性。

参考文献

1. Rajabi-Siahboomi, A. R., and Jordan, M.P. (2000), Slow release HPMC matrix systems, European Pharmaceutical Review 5: 21-23
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. Aqueous polymeric coatings for Pharmaceutical Dosage forms.edited by James W. McGinty pp 78-79.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

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

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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 实公司所有

*美多秀™/METHOCEL™是IFF公司注册商标。
© 2021 IFF. 版权所有

ads_METHOCEL_venlafaxine_hpmc_CN_03_2010