

## 缓释骨架配方中超高粘度羟丙甲纤维素的功用

### 摘要

羟丙甲纤维素(HPMC)高粘度级别K100M和 K200M都用于配制酮洛芬和盐酸二甲双胍缓释(ER)片剂。使用20%至30%聚合物水平,进行两种粘度级别的HPMC对药物释放曲线和片剂性质的影响的研究。结果表明聚合物水平下HPMC粘度不会影响药物释放曲线。与HPMC K200M相比,使用HPMC K100M会产生相似的或更优的片剂性质。

### 简介

HPMC 是口服ER药物中控制释放速率最常用的亲水骨架聚合物,可以提供稳定的配方并简化生产。HPMC的粘度级别通过改变骨架系统1-2的扩散和溶蚀行为影响药物释放曲线。通常大家都接收使用HPMC聚合物粘度级别越高,药物从片剂中溶出越慢的观点。然而,在文献中有些实例报道不同粘度级别对释放没有影响。例如,已经报道茶碱HPMC K15M和K100M骨架的释放率相似,茶碱是一种微溶药物。在配制缓释骨架中HPMC高粘度级别的相对效用,比如K100M和 K200M,都没有广泛报道。目前的研究是比较HPMC两种高粘度级别, K100M和K200M对药物释放的影响:微溶药物酮洛芬和易溶药物盐酸二甲双胍。

### 实验方法

通过混合过筛API、填充剂(微晶纤维素或乳糖)、HPMC(BENECEL K200M PH-CR或美多秀™ (METHOCEL™),药用级纤维素醚、K100M CR)和可选助流剂(胶态二氧化硅)制备配方(表格1)。粉末混合物使用硬脂酸镁润滑,并使用旋转式压片机在盐酸二甲双胍1000mg和酮洛芬400mg的目标重量下压制片剂。

在10、15、20和25 kN压力下生产片剂。使用自动片剂检测仪(Multicheck, Erweka, 德国)测定片剂性质。在每个压力下测定片剂断裂力、脱模力、片重差异、厚度和脆碎性。在 $20 \pm 2$  kN下生产的片剂用于溶出度实验。使用沉降蓝, 100rpm的USP II法,在1000mL的去离子水中,用分光光度法测定二甲双胍的药物释放。使用II法改良吊篮, 50 rpm条件下,在900 mL的0.05M磷酸缓冲液, pH 5.8条件下测定酮洛芬释放。

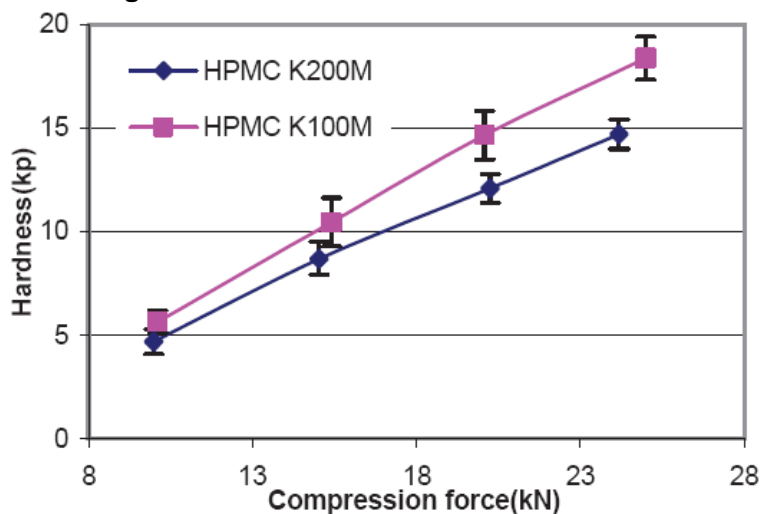
表格1 盐酸二甲双胍和酮洛芬缓释骨架配方

成分	组成%(w/w)	
	盐酸二甲双胍	50
酮洛芬	-	20
BENECEL K200M PH-CR 或美多秀K100M 药用级别CR (陶氏化学, 美国)	20 或 30	30
微晶纤维素(Emcocel 90M, JRS Pharma LP, 美国)	29或19	-
乳糖 (极细级, Sheffield Products, USA)	-	49
胶态二氧化硅 (CAB-O-Sil M5P, Cabot Corp., USA美国)	0.5	-
硬脂酸镁(Mallinckrodt, USA美国)	0.5	1
总计	100	100

## 结果和讨论

全部片剂配方重量差异都较低(<1.8% RSD)，断裂力变化范围为5-22 kP。20至30%聚合物水平的HPMC K100M 和 K200M在更高的压力(>10 kN)下显示出相似的脆碎度。然而在较低的压力(10 kN)下，与HPMC K100M配方(1.5%-2.0%)相比，使用HPMC K200M引起脆碎度增加(2.5%-6.5%)。在较高的压力下(>15 kN)，使用HPMC K100M会具有更佳的片剂机械强度（图1）。HPMC K100M 和K200M片剂脆碎度和机械强度的差异可归结于其各自的物理差异，比如颗粒大小和形状。

图1 盐酸二甲双胍500 mg ER片剂的断裂力vs.压力曲线（30%聚合物）（均值SD， n=10）



使用HPMC K100M 和K200M的酮洛芬和盐酸二甲双胍配方，在20%或30%聚合物水平下，表现出相似的药物释放曲线。在30%聚合物水平，酮洛芬和盐酸二甲双胍配方的相似因子(f2)分别为81和97（图2和3）。即便在20%聚合物水平，使用HPMC K100M 和 K200M的二甲双胍配方表现出相似的释放曲线(f2 = 72, 图4)。该结果暗示在此处进行的配方研究中这两种聚合物具有相似的扩散和溶蚀性质。使用超高粘度HPMC (K200M) 比 K100M用于高剂量、高溶解度的APIs的设计时，比如盐酸二甲双胍或是微溶的APIs像酮洛芬，都没有明显的优势。这些数据符合在文献中所报道的结果，文献中假定对于一种药物，在HPMC特定的粘度级别可达到一个阈值效应。在此处的两种情况下，K100M达到阈值。

图2 酮洛芬 80mgER 片剂（30%聚合物）的溶出曲线（均值± SD, n = 6）

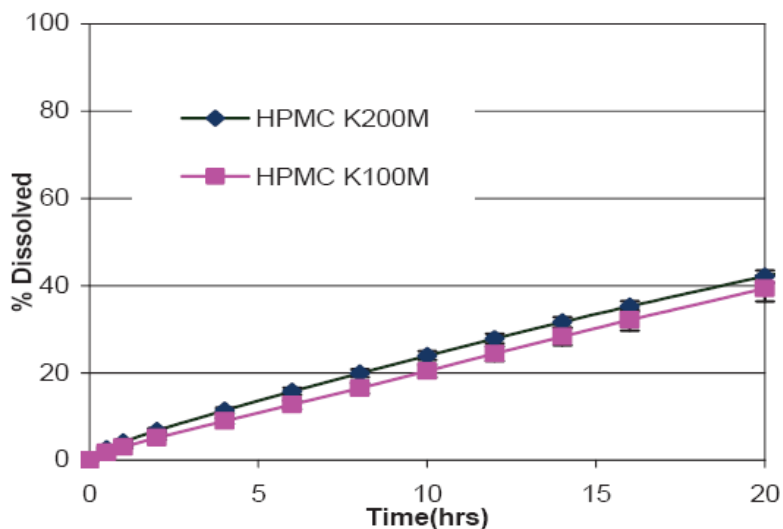


图3 盐酸二甲双胍500mgER片剂（30%聚合物）的溶出曲线（均值± SD, n = 6）

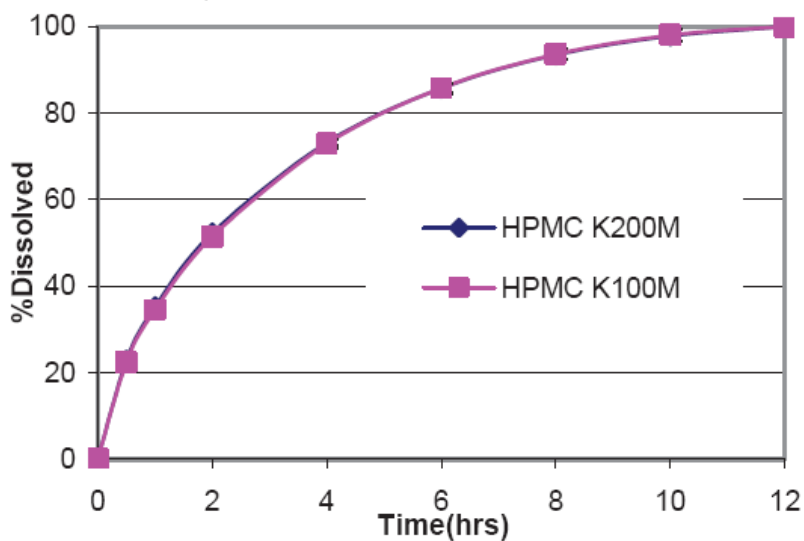
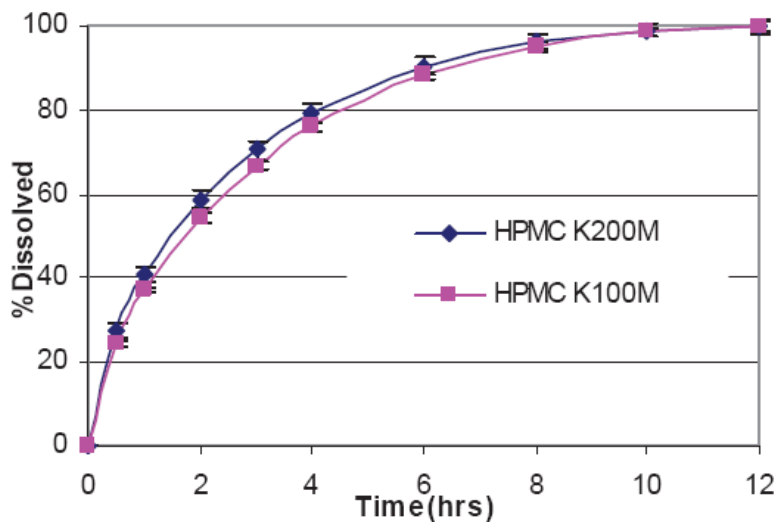


图4 盐酸二甲双胍500mgER片剂的溶出曲线（20%聚合物）（均值± SD, n=6）



## 结论

在微溶药物或易溶药物的缓释骨架系统中使用超高粘度HPMC K200M相对于更广泛使用的粘度级别聚合物即美多秀，在药物释放延迟中没有显示出优势。的确，与HPMC K200M相比，使用美多秀K100M产生相似或更佳的片剂性质和释放曲线。

## 参考文献

1. Tiwari SB and Rajabi-Siahboomi AR. Extended-Release Oral Drug Delivery Technologies: Monolithic Matrix Systems. In: Jain KK, ed. Methods Mol Biol. Vol. 437, Humana Press: Totowa, NJ; 2008:217-243.
2. Rajabi-Siahboomi AR, Jordan MP. Slow Release HPMC Matrix Systems. Eur. Pharm. Rev. 2000; 5(4):21-23.
3. Using METHOCEL™ Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems, www.Colorcon.com

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。即不担保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\_Hydroalcoholic\_media\_CHN\_08\_2010