

不同填充剂对低剂量缓释亲水骨架片的影响

Jessica Tran-Dinh, Manish Rane , Ali Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

www.colorcon.com

CRS
海报重印 2020

简介

缓释(ER)亲水骨架配方是一种十分普遍的技术，能够改善治疗效果，提高患者接受度，从而降低给药频次。根据所期望的药物缓释曲线，设计低剂量药物缓释配方可能需要大量的聚合物和填充剂。而如何选择填充剂与聚合物的组合可能会影响药物释放曲线。因此，了解填充剂对缓释亲水骨架配方的影响十分重要。¹

众所周知，淀粉辅料作为填充剂被广泛应用于口服固体制剂中。现已证实，通过与羟丙甲纤维素(HPMC)的协同作用，部分预胶化玉米淀粉——善达™(Starch® 1500)，能够显著提高亲水骨架的凝胶强度。²新一代淀粉产品，直压型淀粉善捷™(StarTab®)，可以改善粉末流动性以及片剂可压性。³然而，善捷在缓释骨架配方中的应用尚未得到评估。本研究旨在探索改性淀粉产品对含有水溶性或水不溶性模型药物的低剂量缓释亲水骨架片的影响。

方法

两种低剂量模型药物，盐酸文拉法辛(水溶性)和萘普生(水不溶性)的缓释亲水骨架片的配方组成如表1和表2所示。使用美多秀™(METHOCEL™)K100M DC2(IFF公司)制备盐酸文拉法辛，同时使用美多秀K100 LV DC2和美多秀K4M DC2(杜邦公司)制备萘普生。所有配方均使用善捷(卡乐康公司)或善达(卡乐康公司)作为填充剂进行制备。按配方称量除硬脂酸镁外的所有组分，混合10分钟，然后加入0.5%硬脂酸镁(通过60目筛网)再混合1分钟。接着利用手动压片机(GlobePharma)，在3000 psi压片力，停留时间2s的条件下，使用9.5mm标准圆弧形冲模进行压片，目标片重300mg。然后使用美国药典的溶出装置II(桨法)，100 rpm转速下，在37℃的900mL去离子水(盐酸文拉法辛)或pH 7.4磷酸盐缓冲液(萘普生)中进行溶出度测定。最后，利用分光光度法，分别在225nm和332nm波长分析盐酸文拉法辛和萘普生的释放度。

表 1. 盐酸文拉法辛缓释配方的组成

成分	F1	F2
	% w/w	
盐酸文拉法辛	5.0	5.0
美多秀 K100M DC2	30.0	30.0
善捷	64.5	-
善达	-	64.5
硬脂酸镁	0.5	0.5
总计	100.0	100.0

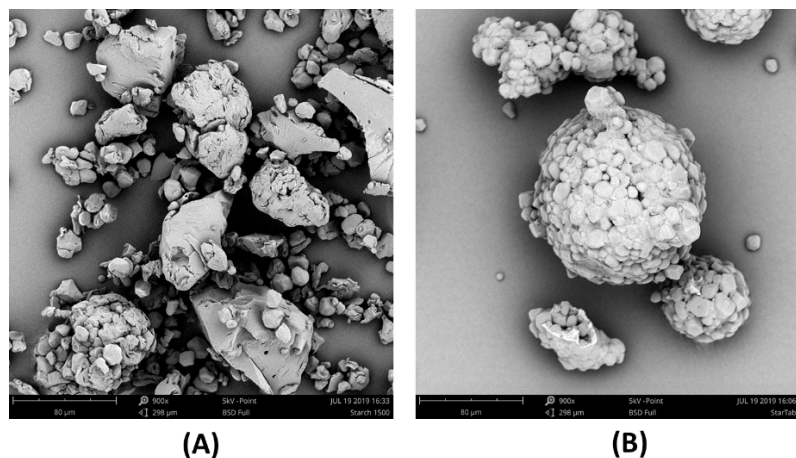
表 2. 萘普生缓释配方的组成

成分	F3	F4	F5	F6
	% w/w			
萘普生	5.0	5.0	5.0	5.0
美多秀 K100LV DC2	30.0	30.0	-	-
美多秀 K4M DC2	-	-	30.0	30.0
善捷	64.5	-	64.5	-
善达	-	64.5	-	64.5
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5
总计	100.0	100.0	100.0	100.0

结果

善达和善捷均为部分预胶化(改性)淀粉，具有不同的颗粒形态。善达由不规则形状颗粒组成，而善捷则是球形颗粒。图1描绘了善达和善捷的颗粒形态。

图1. 900倍放大率下的 (A) 善达和 (B) 善捷的扫描电镜图像



水溶性和水不溶性模型药物的释放曲线

所有配方显示模型药物的缓释时间长达12小时。对于高可溶性药物盐酸文拉法辛，包含善达或善捷的配方均显示出相似的药物释放曲线(在12h时约为100%)(图2)。相比之下，对于水不溶性药物萘普生，所含善达的配方会导致药物释放较慢，而含善捷的配方则导致较快的药物释放(图3)。

图2. 盐酸文法拉辛骨架片的药物释放曲线 ($f_2 = 75.7$)

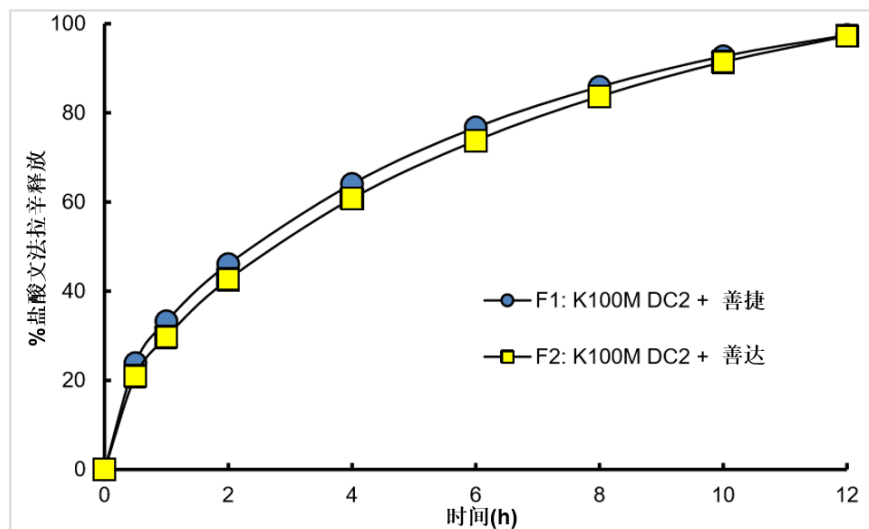
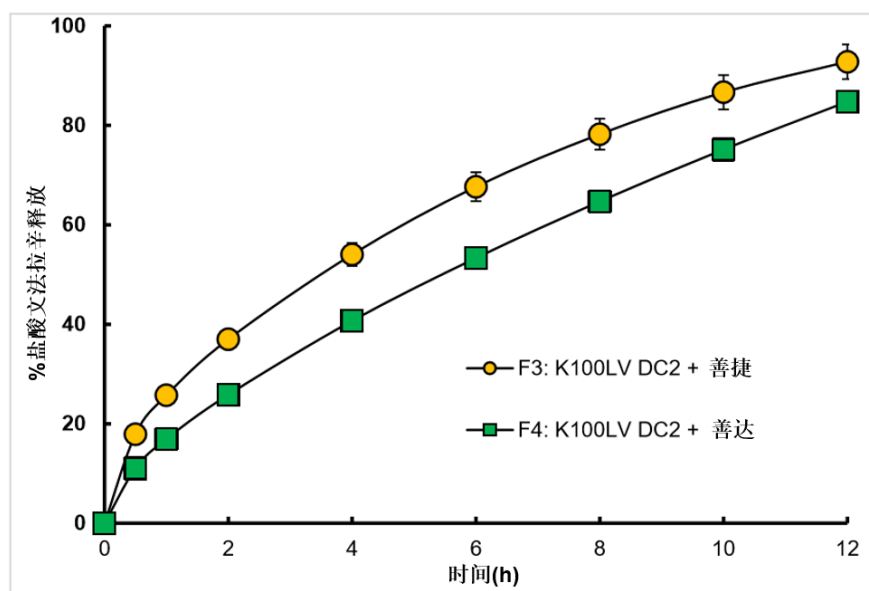


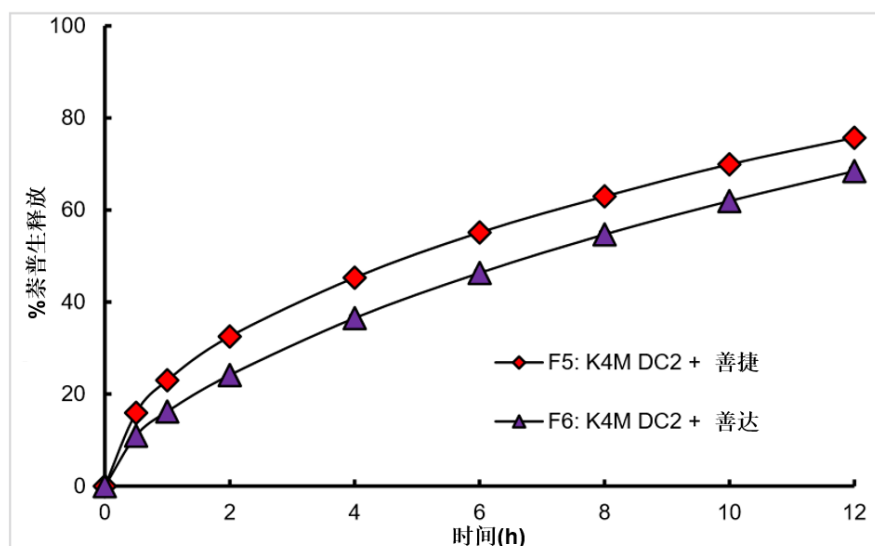
图 3. 萘普生骨架片的药物释放曲线 ($f_2 = 47.4$)



聚合物粘度对水不溶性模型药物释放的影响

利用粘度等级较高的羟丙甲纤维素(美多秀K4M DC2)进一步评估包含善达和善捷的萘普生缓释骨架片配方的药物释放。在这两种淀粉配方中，粘度等级较高的美多秀导致药物释放降低至小于80%。然而，相比于善达，善捷仍会导致药物释放更加快速(图4)。这一数据显示出善达和善捷之间凝胶化水平的差异。善捷的凝胶化程度较低，会影响亲水骨架片中水不溶性药物的释放。这点可以通过水不溶性药物通过溶蚀释放药物的释药机制进行解释。较高水平凝胶化的改性淀粉(例如善达)有助于亲水骨架凝胶强度的形成，溶蚀变慢，导致药物更慢的释放。因此，选择合适的羟丙甲纤维素粘度等级和淀粉辅料类型的组合可以帮助调节缓释片中水不溶性药物的释放曲线。

图 4. 使用较高粘度聚合物的萘普生骨架片的药物释放曲线 ($f_2 = 55.4$)



结论

现已成功制备包含低剂量药物的亲水骨架片，能够延缓药物的释放。在水溶性模型药物盐酸文法拉辛的亲水骨架配方中，所包含善达和善捷的配方均显示出相似的释放曲线。然而，由于凝胶化水平较低，包含善捷的水不溶性模型药物萘普生的释放速度明显更快。淀粉类产品是一种非常适用于亲水骨架片的填充剂，能够提供稳健的配方、生产和体内性能。

参考文献

1. Rane M., Parmar J. and Rajabi-Siahboomi A. Hydrophilic matrices for oral extended release: influence of fillers on drug release from HPMC matrices. *Pharma Times*. 2010; 42(4), 41-45.
2. Levina M. and Rajabi-Siahboomi A. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *J Pharm Sci*. 2004; 93(11), 2746-2754.
3. Tran-Dinh J., Roberts M., Rane M. and Rajabi-Siahboomi A. Compression profiles of a directly compressible starch using compaction simulation and high-speed tablet press. *AAPS 2019, San Antonio, USA*.

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, 2020. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

*美多秀™/METHOCEL™是IFF公司注册商标。© 2021

IFF. 版权所有

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

CRS_2020_Tran-Dinh_StarTab_CN