

水-醇介质对药物从聚氧乙烯缓释骨架片中释放的影响

Dasha Palmer, Marina Levina, Thomas P. Farrell 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

Colorcon Inc., Global Headquarters, 275 Ruth Road, Harleysville, PA 19438 USA; www.colorcon.com/about/contact

目的

亲水凝胶骨架片(HM)是广泛用于口服缓释药物传递系统的首选配方。聚氧化乙烯(PEO)是可用做骨架成形的聚合物之一^{1,2}。现在亲水凝胶骨架片已经被全球的大量产品证明是安全的和有效的,对于配方技术人员来说继续展示这一新公开的信息非常重要。在 2005 年 7 月, FDA 发布了一条健康专业人员溶出介质对药物从缓释制剂中(不包括亲水凝胶骨架片)释放的影响的警告³。例如,醇-盐酸氢吗啡酮之间的相互作用。当摄入乙醇时,由于缓释配方的破坏,氢吗啡酮的血药浓度的峰值达到致命的剂量。因此这一研究的目的是研究水-醇介质对两种不同水溶性的药物(格列齐特和盐酸二甲双胍)从 PEO 缓释骨架中的释放速率的影响。介质中的乙醇对不同分子量的 PEO 制成的片剂的水化特征也一同进行了研究。

方法

PEO 缓释骨架的制备和检测

两个分别含有几乎不溶于水的药物格列齐特或极易溶于水药物盐酸二甲双胍的配方用于研究(表 1)。微晶纤维素和微粉硅胶过 500 微米筛。所有组分除润滑剂外于 1L 的 Turbula 混合器中在 64 转下搅拌 10 分钟。然后加入硬脂酸镁,将该配方再搅拌一分钟。盐酸二甲双胍片(7x18 毫米弧形,1000 毫克)和格列齐特片(7 毫米标准弧,200mg)分别使用 10 冲旋转压片机(Piccola, Riva)在 20kN 压力下制备。

溶出检测于符合 USP 标准的 AT 7 Sotax 溶出度仪,按装置 II 的方法(即浆法)进行溶出度实验,装置配有 8 目(2.38 毫米)四角篮(QLA),溶液为 1000 毫升的水,5%或 40%w/v 乙醇,转速为 100rpm。片剂置于水-醇介质中 24 小时,或者先置于水-醇介质中 1 小时然后置于水中继续 23 小时。通过双光束紫外可见分光光度计(PerkinElmer)测定吸光度,分别使用 5 毫米石英比色皿于波长 228 纳米测定格列齐特,0.1 毫米比色皿于 233 纳米测定盐酸二甲双胍。

表 1. 盐酸二甲双胍和格列齐特的骨架配方

	格列齐特配方		盐酸二甲双胍配方	
	% w/w	mg/片	% w/w	mg/片
格列齐特(Kemprotec)	15.0	30		
盐酸二甲双胍(Ferico Labs)			50.0	500
PEO(保益乐™(POLYOX™)水溶性树脂 1105, Dow)	35.0	70		
PEO(保益乐水溶性树脂 301, Dow)			30.0	300
微晶纤维素(Microcel 102, Blanver)	49.0	98	19.0	190
微粉硅胶(Aerosil 200, Degussa)	0.5	1	0.5	5
硬脂酸镁(Peter Greven)	0.5	1	0.5	5
总计	100.0	200	100.0	1000

使用 f_2 相似因子将药物在不同介质中的释放曲线和在水中的释放曲线相比较^{5,6}。 f_2 值在 50 和 100 之间说明两种溶出曲线相似。

纯 PEO 片的制备和检测

两种不同粘度规格的 PEO，保益乐水溶性树脂，WSR-1105(900,000 道尔顿)和保益乐水溶性树脂，WSR-301(4,000,000 道尔顿)进行了试验。PEO 骨架的目标片重为 300mg，使用装有 10mm 平片冲模的半自动手动压片机(T8,Atlas,Specac)于 20kN 的压力下生产。采用 USP 标准的 AT7 Sotax 溶出度仪装置 II(即桨法)测试，加 15×31 毫米沉降篮(Sotax)，介质为 900 毫升 0:100、25:75 和 50:50 w/v 的乙醇-水混合物，转速为 100 转。片剂于不同介质中的膨胀特征使用改良的 Tahara⁷、Kavanagh 和 Corrigan⁸ 等人报道的方法，分别在 15、30、60 和 120 分钟测试水合聚氧乙烯片的湿重。每个时间点的片剂湿重测量三次，计算平均值和标准差。片剂的湿重(Ww)和起始重量(Wi)的比值做为骨架膨胀性能的特征，和 Panomsuk 等人介绍的方法相似。⁹

相对片剂膨胀= Ww/Wi

结果

分别制备出稳健的高机械强度的格列齐特(13.9kp(2.5MPa))和盐酸二甲双胍(18.9kp(0.9MPa))配方。两种配方在所有检测介质中都得到了可重现的药物释放曲线。

格列齐特从 PEO 缓释骨架片中的释放没有受到影响。24 小时 f_2 值为 91.59，暴露于 5%或 40%水-醇介质后，继续在水中 23 小时 f_2 为 82.74(图 1)。盐酸二甲双胍在所有水-醇介质的检测中释放曲线都相似($f_2>50$)。只有一个暴露于 40%的乙醇中的例外， $f_2=42$ ，药物释放比较慢(图 2)。这一点可用二甲双胍在乙醇中的溶解度比水中小来解释。这一结果与之前公布的羟丙甲纤维素的缓释骨架的结果相近。¹⁰

支持这一发现的是亲水骨架结构仍保持了完整性。当模型药物的片剂暴露于水-醇介质中时，同时对 PEO 片剂的介质摄取和膨胀行为进行了研究。图 3 表明在水和水-醇介质中，所有的 PEO 片剂都经历了膨胀和凝胶形成过程，没有任何骨架完整性的破坏。相应的记录了 PEO 骨架片在水中和水-醇介质中于不同时间的片重(图 4)。表 2 表明相关的膨胀程度随 PEO 分子量从 900,000 道尔顿(保益乐 1105)增加到 4,000,000 道尔顿(保益乐 301)而增加。

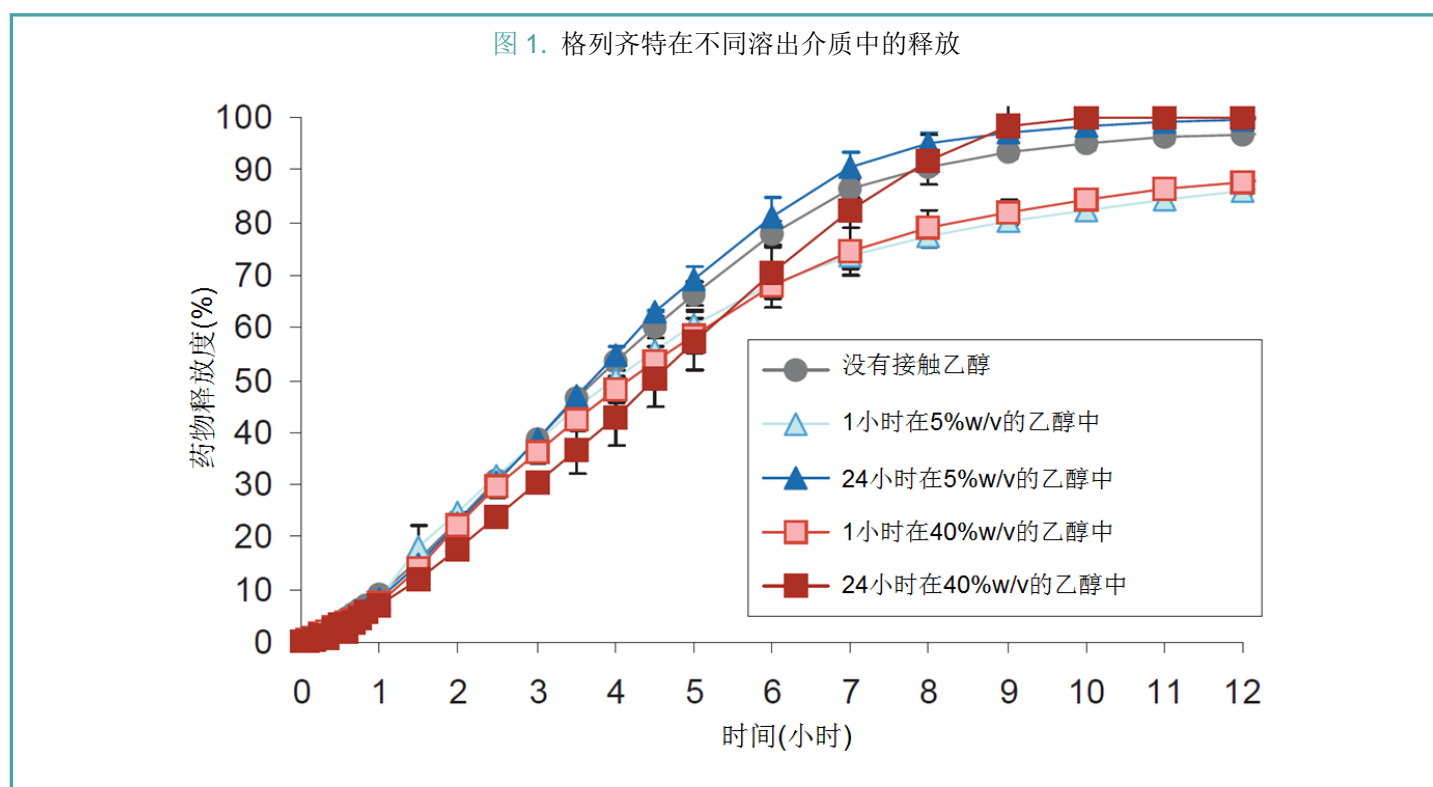


图 4. 盐酸二甲双胍在不同溶出介质中的释放

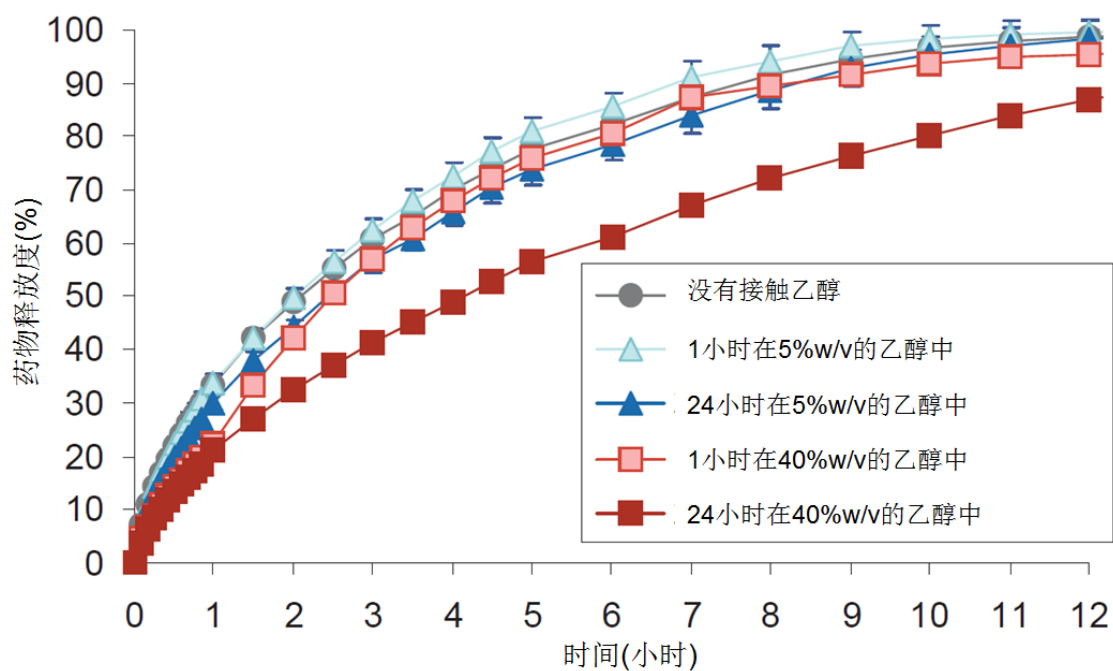


图 3. 纯 PEO 片在(a)水中和(b)25%w/v 乙醇和(c)50%w/v 乙醇中的膨胀

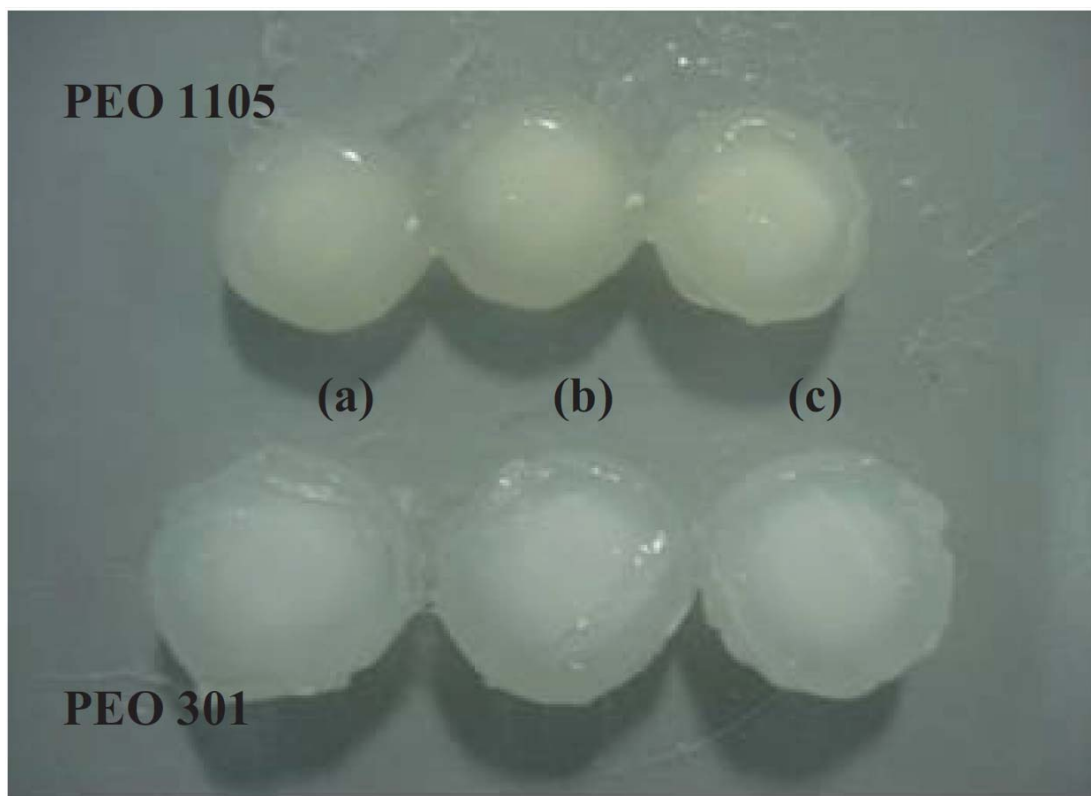


图 4. PEO 片在不同溶剂中的湿重

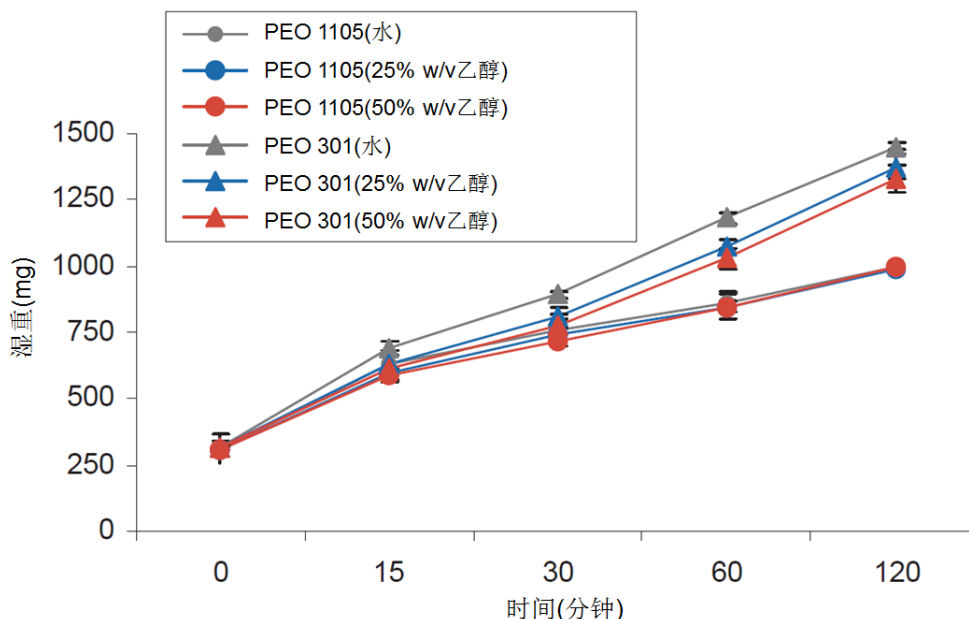


表 2. 介质对 PEO 片剂相对片剂膨胀(Ww/Wi)的影响

时间(分)	PEO1105			PEO 301		
	水	25%乙醇	50%乙醇	水	25%乙醇	50%乙醇
15	2.07	1.94	1.91	2.19	2.01	1.96
30	2.47	2.41	2.33	2.84	2.56	2.48
60	2.79	2.74	2.75	3.76	3.41	3.28
120	3.24	3.20	3.23	4.62	4.36	4.24

结论

*几乎不溶于水的药物格列齐特和易溶于水的药物盐酸二甲双胍都可以生产出稳健的保益乐骨架。

*两个配方的缓释溶出性能在 5%w/v 水-醇介质中没有受到影响。尽管格列齐特在 40%w/v 乙醇溶液中没有受到影响，而盐酸二甲双胍在里面的释放要比在水中的慢，但是在任何介质和任何配方中都没有观察到药物突释现象。

*两种规格的 PEO 片剂相对膨胀在水-醇介质中都要比水介质中稍慢。保益乐 301 有更高的相对膨胀结果，因为它和保益乐 1105 相对有更高的分子量。

参考文献

- Choi S.U., Lee J., Choi Y.W. Development of a directly compressible poly(ethylene oxide) matrix for the sustained release of dihydrocodeine bitartrate. Drug Dev. Ind. Pharm., 29 (2003) 1045-1052.
- Li H., Hardy R.J., Gu X. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets. AAPS PharmSciTech, 9(2) (2008) 437-443.
- FDA, Alert for Healthcare Professionals. Hydromorphone Hydrochloride Extended-Release Capsules (marketed as Palladone™), Alcohol-Palladone™ Interaction, July 2005 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm129288.htm>) accessed Sept. 7, 2010.
- Levina M., Palmer D., Rajabi-Siahboomi A.R., 2010. Evaluation of In Vitro Dissolution Methods for the Assessment of Drug Release from Hydrophilic Extended-Release Matrices Based on Polyethylene Oxide. Drug Del. Tech., June 2010, Vol 10 No 5.
- FDA, Federal Register, Volume 60, No. 230, (1995), p. 61642.
- Moore J.W., Flanner H.H., Mathematical Comparison of Dissolution Profile. Pharm. Tech., 20(6) (1996) 64-74.

7. Tahara K., Yamamoto K., Nishihata T., Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose. J. Contr. Rel., 2910 (1995) 35, 59-66.
8. Kavanagh N. and Corrigan O.I., Swelling and erosion properties of HPMC matrices – influence of agitation rate and dissolution medium composition. Int. J. Pharm., 279 (2004) 141-152.
9. Panomsuk S.P., Hatanaka T, Aiba T, Katayama K, Koizumi T, A study of the hydrophilic cellulose matrix: effect of drugs on swelling properties. Chem. Pharm. Bull., 44 (1996) 1039-1042.
10. Levina M., Vuong H., Rajabi-Siahboomi A.R., The influence

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	欧洲/中东/非洲	亚太区	拉丁美洲
+1-215-699-7733	+44-(0)-1322-293000	+65-6438-0318	+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

* 保益乐™/POLYOX™是陶氏化学公司的商标