

填充剂类型对聚氧乙烯亲水凝胶骨架配方稳定性的影响

Jennifer L'Hote-Gaston (jlhote@dow.com) 和 Dave Wallick

The Dow Chemical Company, Dow Wolff Cellulosics, Larkin Laboratory, Midland, MI 48642

摘要

研究了不同种类的填充剂对聚氧乙烯(PEO, 保益乐™(POLYOX™))骨架片氧化稳定性的影响。片剂硬度、释放曲线和聚合物粘度也进行了 3 个月的加速条件下的研究。结果表明保益乐的稳定性会受到配方中所使用的填充剂的种类的影响。

介绍

聚氧乙烯(PEO)是水溶性非离子型聚合物, 用于缓控释固体制剂中。这一研究的主要目的是说明 PEO 和乳糖的相容性关系。因此该研究用来以评价填充剂对 PEO 亲水凝胶骨架片稳定性的影响。填充剂甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素和部分预胶化淀粉和乳糖一起进行了评估。茶碱, 一个中等溶解度的药物, 用来做为模型药物配方。研究了填充剂类型对片剂硬度、药物释放和加速条件下 PEO 的稳定性, 同时讨论了填充剂类型影响 PEO 降解的机制。

实验方法

材料

配方中含有 44.5%的填充剂, 40%的保益乐 301(聚氧乙烯)15%的茶碱, 和 0.5%的硬脂酸镁。填充剂包括乳糖、甘露醇、磷酸氢钙(DCP)、微晶纤维素(MCC)和部分预胶化淀粉(善达™(Starch 1500®), 卡乐康)。

方法

配方组分在 V 型混合机中混合 10 分钟后, 直接于 ManestyBeta 压片机上压制成 450mg 的片剂, 压片力为 4000 磅。片剂装于密封的塑料瓶中, 贮存于可以控湿的烘箱中, 贮存条件为 40°C, 相对湿度 75%, 时间为 3 个月。使用常规技术来评价片剂的物理性质。

每个配方取 6 片检测茶碱的释放。片剂溶出采用美国药典 II 装置(Carian w/Dual VK 7025 溶出系统或 Distek 溶出系统), 溶出介质为去离子水, 溶出杯温度为 37°C, 搅拌桨转速为 50 转。PEO 的稳定性用检测溶出片剂的溶液粘度的方法来测定, 使用乌氏毛细管于 30°C 检测。取 2-3 片分别研细后加入 100g 去离子水振摇 4 小时溶解。每份溶液检测三次。

结果和讨论

尽管几个配方因素(如聚合物用量、聚合物分子量、载药量和药物的溶解度等)已经被广泛地研究, 而直压时填充剂的影响还主要局限于 PEO、乳糖和茶碱压片和可压性的研究。因此而开展了 PEO 配方中不同种类的填充剂对片剂的性质、药物释放和稳定性影响的比较研究。

片剂硬度

片剂硬度因 PEO 配方中填充剂的种类而不同(图 1)。该图也说明了片剂的硬度在 3 个月的高温与高湿的环境贮存后所有配方的片剂硬度没有变化。

药物溶出

图 2 表明了 PEO 控制药物释放的性能可以因骨架配方中使用的填充剂的种类而调整。

高溶解度的填充剂如乳糖，可以使药物的释放速率加快，而低溶解度的填充剂如 DCP 和 MCC 可以减慢药物的释放。善达尽管是略溶于水，却是所有填充剂中药物释放最慢的。相似的结论也在 HPMC 缓释骨架片配方中被观察到(2)。药物从含有 PEO 和善达的配方中释放变慢可能是因为水分向骨架片芯渗透变慢的原因。

分别对五个配方在 1、2、3 个月的加速条件下的片剂结果进行检测并与零时间点进行比较(t=0)。图 3 到 5 列出了相应的数据，甘露醇和 MCC 的数据没有列出。

图 1. 0 到 3 个月不同填充剂配方的片剂的硬度

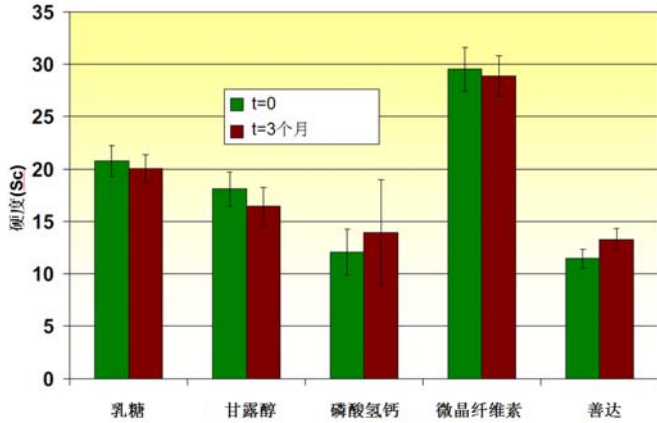


图 2. 不同填充剂种类的茶碱配方溶出结果

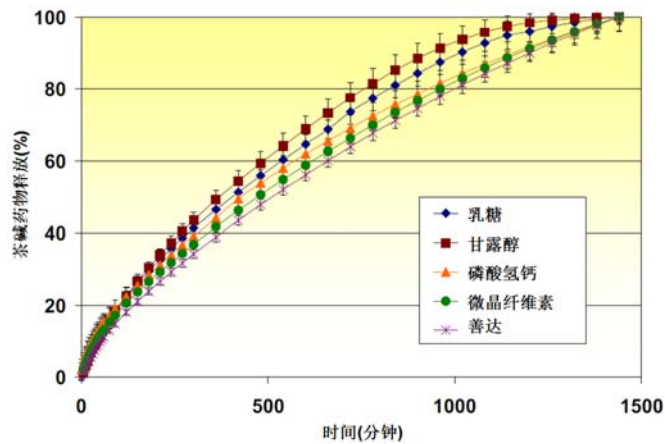


图 3. 茶碱 3 个月的溶出结果(填充剂乳糖)

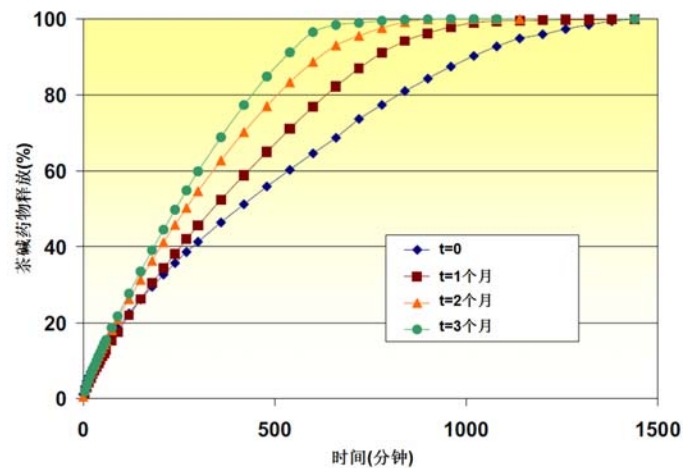


图 4. 茶碱 3 个月的溶出结果(填充剂磷酸氢钙)

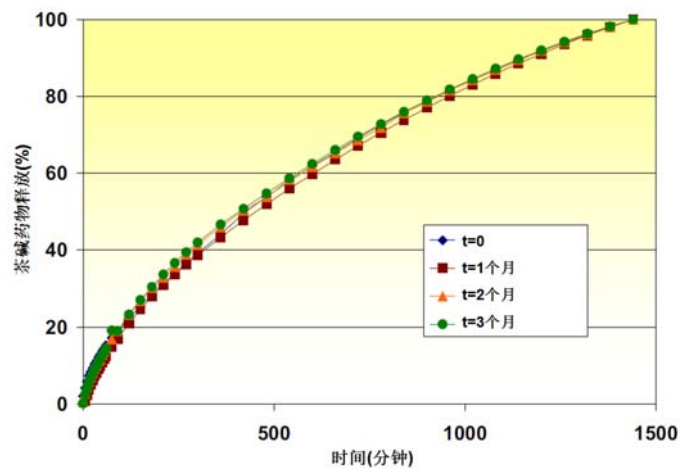
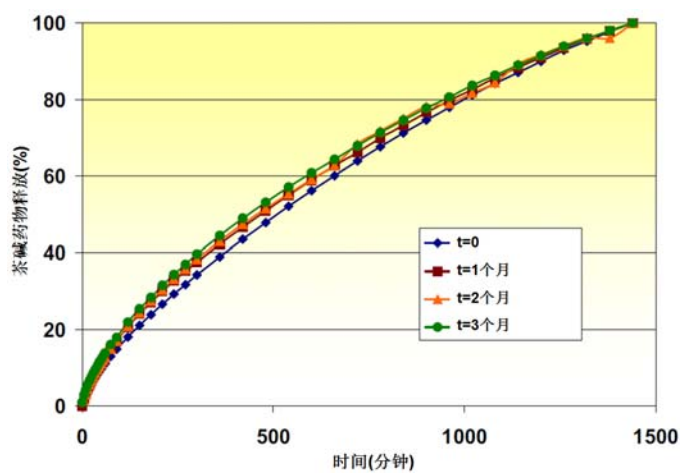


图 5. 茶碱 3 个月的溶出结果(填充剂善达)



不同时间的溶出曲线的比较请见表 1。

表 1. 零时间点的 PEO 配方的溶出曲线的相似因子(f_2)比较

填充剂	时间(月)		
	1	2	3
乳糖	58	46	39
甘露醇	65	54	53
磷酸氢钙	86	88	88
微晶纤维素	92	93	88
善达	78	74	71

含有乳糖和甘露醇的配方在 1 个月加速后药物释放曲线有很大的变化，尽管 f_2 值在所有配方中仍表现为可接受的相似性(3, 4)。在 2 个月之后，与零时间点的溶出曲线的比较乳糖表现出不可接受的 f_2 值，而甘露醇配方也接近不相似。3 个月时的溶出曲线比较也表现出相似的结果。然而，含有磷酸氢钙，微晶纤维素和善达的配方一致维持着可接受的相似度。

粘度稳定性

粘度减小，通过乌氏管流出相对时间的改变来测量，分别检测 5 个片剂配方在 1, 2, 3 月加速后与零时间点的比较。PEO 粘度的改变按时间顺序记录数值和相对降低的百分比，见表 2。

表 2. 全部 PEO 配方随时间变化的乌氏检测量(秒)和粘度减失(%)的比较

填充剂	t=0	t=1 个月	t=2 个月	t=3 个月
乳糖				
流出时间	80±2.2	48±3.3	39±0.2	33±1.7
粘度减失	-	41%	52%	59%
甘露醇				
流出时间	82±3.0	54±1.4	52±0.7	47±6.6
粘度减失	-	35%	38%	43%
磷酸氢钙				
流出时间	129±7.5	122±5.4	126±0	128±8.5
粘度减失	-	6%	3%	1%
微晶纤维素				
流出时间	129±3.3	119±6.4	117±3.5	118±7.8
粘度减失	-	8%	10%	9%
善达				
流出时间	118±6.1	127±19.8	125±9.2	115±1.7
粘度减失	-	-8%	-6%	3%

在这里粘度的改变可能是因为配方中 PEO 的分子量发生改变的原因(5)。PEO 的降解更多地表现在乳糖和甘露醇的配方中。结果表明乳糖配方在 3 个月中有持续的粘度的减少。甘露醇配方在 1 个月之后也有相似的粘度下降，但之后粘度下降的速率下降。而含有磷酸氢钙、微晶纤维素和善达的配方在 3 个月里粘度的减失小于 10%。善达配方在最初的 2 个月里，实际上粘度没有下降。在溶出曲线中观察到的药物释放的改变与每个配方的粘度变化是相关的。有理由认为乳糖和甘露醇配方中释放速率的变快是由于 PEO 分子量降解的原因。此外，磷酸氢钙、微晶纤维素和善达的配方在 3 个月保持相似，其粘度结果也表现为最小的粘度减失。

乳糖，还原性糖和甘露醇以及还原性有机化合物对 PEO 的降解的影响可能是他们相对容易地自氧化，导致活性氧的产生，引起了 PEO 高分子量的异裂解聚。当解聚在 PEO 分子量上很小的改变可以显著地影响溶液粘度以及 PEO 控制药物溶出的能力。类似的还原糖和甘露醇对聚合物降解的影响还表现在 DNA(6, 7)，肽类和蛋白质上(8-10)以及对氧敏感的活性药物(10)和多聚糖上(11)。此外的工作是计划更好地定义 PEO 粘度降解的化学机制。

结论

PEO 的稳定性以及相应的药物释放随配方中填充剂种类变化而有所区别。PEO 的降解更多地发生在含有乳糖和甘露醇的配方中，这些配方还会导致药物在加速条件下释放速率的增加。含有磷酸氢钙、微晶纤维素和善达的配方的 PEO 降解小于 10%，只产生较小的粘度的减失。这些结果表明骨架片配方中 PEO 分子量的稳定性受配方中所使用的填充剂种类的影响，这些影响最终影响了药物释放曲线。

参考文献

1. Yang, L., Venkatesh, G., Fassihi, R. Int. J. Pharm., 152(1): 45-52 (1997).
2. Levina, M., Rajabi-Siahboomi, A.J. Pharm. Sci. 93(11): 2746-2754 (2004).
3. Moore, J.W., Flanner, H.H. Pharm. Tech., 20(6): 64-74 (1996).
4. Shah, V., Tsong, Y., Sathe, P. Pharm. Res., 15: 889-896 (1998).
5. Bailey Jr., F.E., Koleske, J.V. Poly(ethylene oxide), Academic Press, New York (1976).
6. Kashimura, N., Morita, J., Sato, J., Kumazawa, Z., Nisikawa, S., Ito, S., Koma, Y., Komada, M. Dev. Food Sci., 13: 401-410 (1986).
7. Morita, N., Takagi, M. Agric. Biol. Chem., 47(9): 2111-2112 (1983).
8. Steckel, H., Bolzen, N. Int. J. Pharm., 270(1-2): 297-306 (2004).
9. Horowitz, P., Butler, M., McClure Jr., G.D. J. Biol. Chem., 267(33): 23596-23600 (1992).
10. Dubost, D.C., Kaufman, M.J., Zimmerman, J.A., Bogusky, M.J., Coddington, A.B., Pitzenger, S.M. Pharm Res., 13(12): 1811-1814 (1996).
11. Kashimura, N. Tanpakushitsu ... Trademark of The Dow Chemical Company ("Dow") or an affiliated company of Dow Kakusan Koso., 33(16): 3116-3126 (1988).