

体外溶出度方法对于聚氧乙烯和羟丙甲纤维素亲水缓释骨架片的高水溶性药物释放的影响

研究目的

对于口服缓释(ER)给药,亲水骨架片(HM)是一种流行并且广泛应用的方法。羟丙甲纤维素(HPMC)仍然是所选择用于控释速率载体的聚合物。^[1]除了HPMC之外,对于作为骨架片形成聚合物的聚氧乙烯(PEO)已进行了广泛的研究。这主要是由于其在分子量/粘性等级、美国食品和药品管理局(FDA)认可以及用于调节药物释放的独特溶胀/溶蚀特征的范围内具有可获得性。^[2, 3]亲水骨架片的体外释放可受到多种因素的影响^[1]并且通常依赖于溶出度测定期间的流体动力学条件。以变动搅拌强度运行的不同的溶出装置,在不同的搅拌强度下产生不同的流体动力。^[4]这将在亲水骨架片上产生不同程度的机械应力,从而导致聚合物溶蚀速率的改变。

本文的目的是研究不同溶出度测定方法对高水溶性药物(盐酸二甲双胍)从缓释骨架制剂中释放的影响,缓释制剂中羟丙甲纤维素或聚氧乙烯作为控释聚合物。

研究方法

骨架片的配制和生产

所制备的两个配方含50%(w/w)的游离水溶性药物盐酸二甲双胍,30%(w/w)的聚氧乙烯保益乐™(POLYOX™,水溶性树脂-1105,IFF公司)或羟丙甲纤维素美多秀™(METHOCEL™,药用纤维素醚K100M CR,IFF公司),19%(w/w)的微晶纤维素(Microcel 102,Blanver,Brazil),0.5%(w/w)的微粉硅胶(Aerosil 200,Evonik,Germany)以及0.5% w/w硬脂酸镁(Peter Greven,UK)。

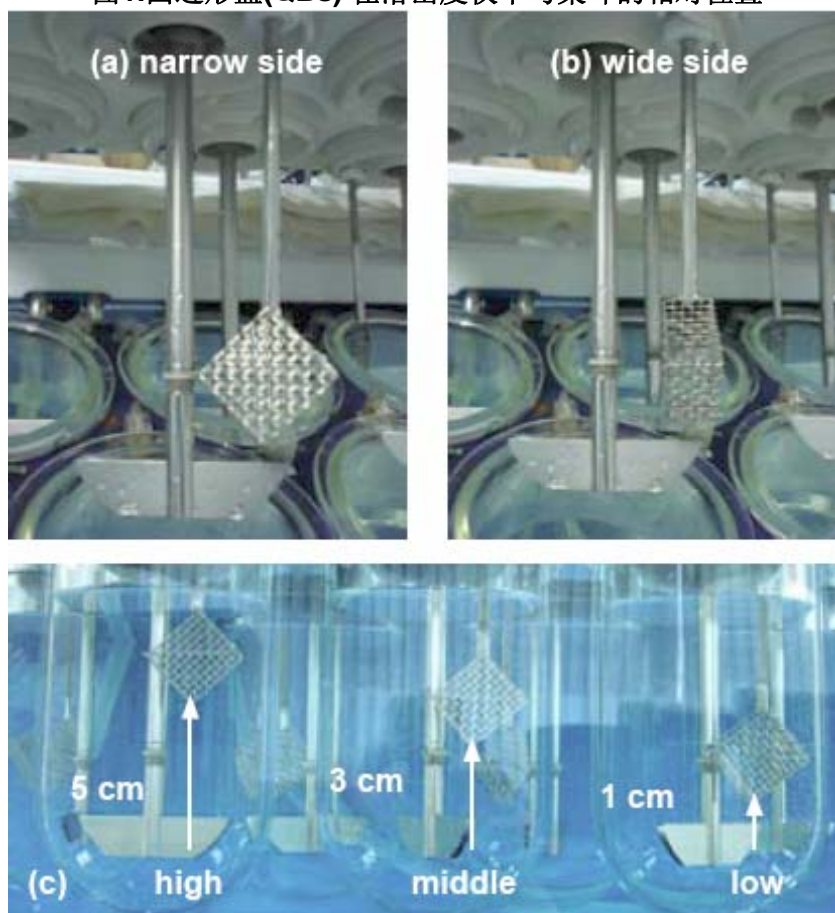
微晶纤维素与微粉硅胶混合过35目(500 μm)筛。除硬脂酸镁外,所有成分在Turbula混合器中(瑞士)混合5分钟,最后加入硬脂酸镁,再混合1分钟。使用装有胶囊形模具的10冲旋转压片机(Riva,Argentina)直接压片,压片机转速20rpm,压片力20KN,片重1000mg。

药物溶出度测定

使用Sotax AT7 (SOTAX, Switzerland)溶出式仪,分别在50, 100, 150 以及200 rpm的转速下,通过各种溶出技术对药物释放进行测定

- USP I (转篮法)
- USP II (桨法)
- USP II (桨法) 配有沉降器(11x31 mm, Sotax)
- 2.38毫米(8目)的固定四边形筐(改为“篮”)(QBs, 质量实验室配件)(5)并且按照下述配置,将其置于溶出度仪内:
 - 它们的窄侧或宽侧朝向叶片的轴(如图1a和图1b所示)
 - 位于低、中或高位,即在叶片上方1、3或5厘米(如图1c所示)

图1. 四边形篮(QBs) 在溶出度仪中与桨叶的相对位置



溶出介质为1000毫升 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的纯化水。通过双光束分光光度计(Perkin Elmer, USA)对样品进行分析, 其中光度计使用0.1毫米的比色皿, 检测波长为233nm。在每个时间点进行三次测量, 计算平均值和标准偏差(SD)。

得到的溶出度结果可通过 f_2 因子进行比较^[6, 7]。 f_2 值在50和100之间表明两个溶出度特性(改为“曲线”)是相似的。

结果

对于本研究使用的所有溶出度测定方法, 两种制剂都产生了可重复的一级药物释放特性(如图2和图3所示)。

图2示出所使用溶出度方法不会显著影响HPMC骨架片中盐酸二甲双胍的释放。与使用USP筐或未配备沉降片的叶片相比, 当使用QBs或配备沉降片的叶片时, 对于PEO片剂, 可观察到明显较快的药物释放(如图3所示)。

改为: 对于聚乙烯骨架片, 配有沉降器的USP QBs法或桨法所测得的盐酸二甲双胍释放略快于未配沉降器的USP篮法及桨法。

图2. 溶出度方法对于HPMC 缓释骨架片的盐酸二甲双胍释放的影响

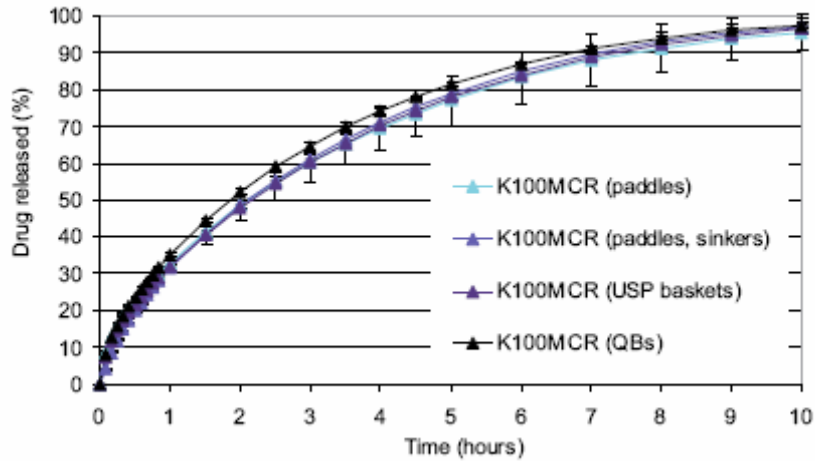
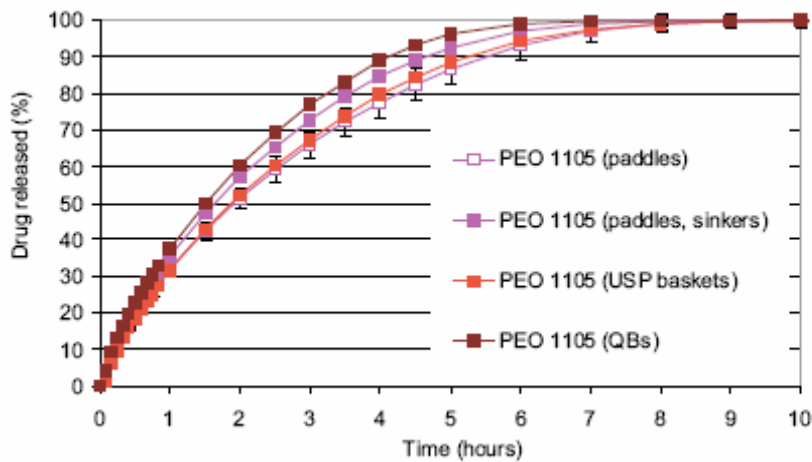


图3. 溶出度方法对于PEO 缓释骨架片的盐酸二甲双胍释放的影响



对于这两个配方，使用QBs法可产生重现性最好的结果，其标准偏差SD值小于1.3%。桨法SD值最大，高达7%。这可通过以下事实来解释，即PEO和HPMC骨架片可粘附到溶出度仪的底部或者漂浮于溶出介质的表面，从而导致可变的药物释放。

QBs法相对于桨叶轴的位置对于HPMC或者PEO的药物释放没有显著的影响。另外，对于聚氧乙烯片剂，QBs法在桨叶上方1cm的位置可导致盐酸二甲双胍HCl的释放略慢于在桨叶上方3cm或5cm等较高的位置时。这些结果证实了McCarthy等人的一项发现（2003）⁽⁸⁾，即相对低流体速度的区域仅存在于叶片上方，从而导致略微较慢的药物释放。

亲水骨架片的药物释放可通过凝胶层的扩散和片剂表面凝胶的溶蚀进行控制。对于作为水溶性化合物的盐酸二甲双胍，亲水骨架片的释放速率主要由扩散决定。这种制剂的体外释放最不依赖于溶出仪的流体动力学条件。图4显示HPMC的药物溶出速率不受所使用叶片的转速影响。

然而对于PEO片剂，当使用较高的叶片转速时，置于QBs内的骨架片的药物释放明显较快。图4和图5所示的结果差异可通过聚合物粘度的差异进行解释。PEO的较低粘度（相对HPMC）导致了药物释放时具有较低的凝胶强度以及较大的溶蚀效果。因此，随着搅拌强度的增加，水溶骨架片上的机械应力也增加，从而导致盐酸二甲双胍HCl释放也加快。

图4. 叶片速率对于使用四方形筐的HPMC ER骨架片的盐酸二甲双胍HCl释放的影响

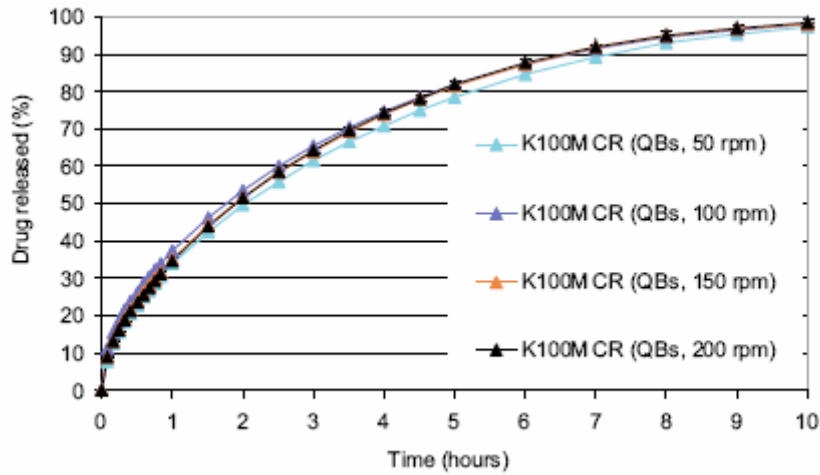
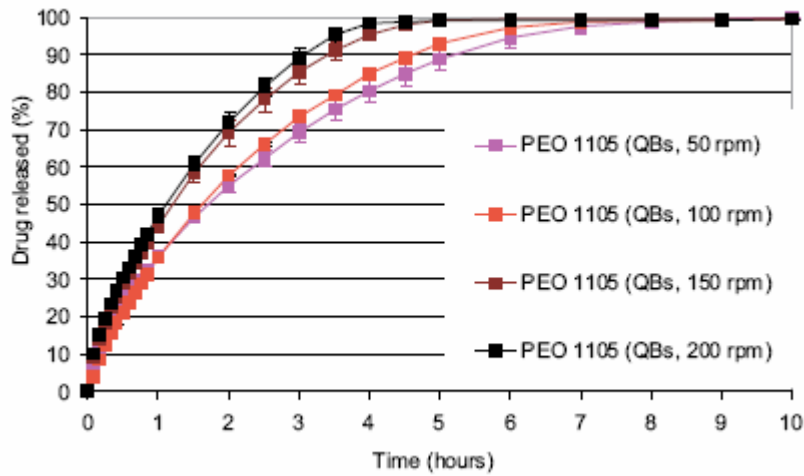


图5. 叶片速率对于使用四方形筐的HPMC ER骨架片的盐酸二甲双胍HCl释放的影响



结论

HPMC骨架片的盐酸二甲双胍HCl的释放不会明显受到所选择的溶出度方法、溶出度仪内的QBs的位置或者叶片（桨叶）转速的影响。

对于PEO骨架片，当使用不同的配置或搅拌时，盐酸二甲双胍的释放具有明显的变化。HPMC和PEO的性能差异完全归因于聚合物粘度的差异。

对于这两种制剂，使用QBs可产生重现性最好的溶出结果，其标准偏差SD值小于1.3%。因此，建议使用四方形筐代替篮法以及桨法进行基于HPMC或PEO的水溶骨片架片剂的体外药物溶出度的测定。

参考文献

1. Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R., 2006. Application of a modeling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices. *Pharm. Tech. Eur.*, 18(7), 20-26.
2. Choi S.U., Lee J., Choi Y.W., 2003. Development of a directly compressible poly(ethylene oxide) matrix for the sustained-release of dihydrocodeine bitartrate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 29, 1045-1052.
3. Li H., Hardy R.J., Gu X., 2008. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets. *AAPS PharmSciTech*, 9(2), 437-443.
4. Costa P., Sousa Lobo J.M., 2001. Influence of dissolution medium agitation on release profiles of sustained-release tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27(8), 811-817.
5. USP 27/NF 22, 2004, p. 779.
6. Moore J.W. and Flanner H.H., 1996. Mathematical comparison of curves with an emphasis on *in-vitro* dissolution profiles. *Pharm. Tech.*, 20(6), 64-74.
7. FDA, Federal Register, Volume 60, No.230, 1995, p.61642.
8. McCarthy L.G., Kosiol C., Healy A. M., Bradley G., Sexton J.C., Corrigan O.I., 2003. Simulating the hydrodynamic conditions in the United States Pharmacopoeia paddle dissolution apparatus. *AAPS PharmSciTech*, 4 (2), 1-16.

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.com

北美

+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲

+44-(0)-1322-293000

亚太区

+65-6438-0318

拉丁美洲

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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
* METHOCEL™, 美多秀™是 BPSI 公司注册商标
© 2011 BPSI 版权所有。

ads_POLYOX_hpmc_martrices_CN_03_2010