

羟丙甲纤维素缓释骨架片的配方变量对药物动力学的影响

摘要

本文采用统计学的实验设计方法对羟丙甲纤维素缓释骨架片的配方变量对药物动力学的影响进行了定量测定。药物的溶解性对缓释速度和延迟时间均有重大影响。动力学常数受填充剂用量和药物含量的影响。

引言

羟丙甲纤维素（HPMC）骨架片药物释放的基本原理已有广泛的研究。目前已研究开发了基于聚合物基本性质而建立的用于精确预测药物释放动力学的理论模型⁽¹⁾。对 HPMC 和其他赋形剂的结合以及过程变量的影响正在进行深入研究，以期量化它们对药物释放影响的相互关系^(2,3)。本研究的目的是利用统计学的方法设计一套实验方案，以便研究药物溶解性、药物含量、填充剂用量、填充剂溶解性和 HPMC 粘度对释放动力学模型的影响。

实验方法

实验采用 Fusion Pro™ 软件（S-Matrix，加利福尼亚州，美国）进行耐用性筛分模拟的研究。研究变量的类型和范围如表 1 所示。

表 1 实验设计

变量	类型	范围
药物含量（质量比）	混合物	5 ≤ 药物 ≤ 60
填充剂溶解性	理论值	不溶的, 可溶的
填充量（质量比）	混合物	0 ≤ 填充剂 ≤ 70
（PPGS）量（质量比）	混合物	0 ≤ 淀粉 ≤ 30
聚合物类型（HPMC, 美多秀）	理论值	K100LV CR K4M CR K100M CR
聚合物量（质量比）	混合物	25 ≤ 聚合物 ≤ 45
片剂重量（毫克）	离散数字	100, 200, 300

37个实验分三组平行进行以便测定实验误差。

片剂制备

不同溶解度（表2）下药物的亲水性缓释（ER）配方可直接压制，该配方采用羟丙甲纤维素替代类型2208（甲基纤维素K，陶氏化学品公司）作为速率控制聚合物。微晶纤维素（MCC，Avicel® PH 102，FMC公司）和喷雾干燥的乳糖（SDL，FastFlo®，Foremost公司）分别作为不溶性的和可溶性的填充剂使用。部分预胶化的玉米淀粉善达™（Starch1500®，卡乐康公司）被单独作为填充剂使用或者与MCC和SDL总的一种结合使用。硬脂酸镁（皮特-格莱汶公司）和发烟二氧化硅（Aerosil® 200，Degussa公司）的用量保持恒定（0.5%质量分数）。所有成分（除润滑剂外）均采用Turbula混合器（T2A型，Pleuger公司）混合搅拌10分钟。然后加入硬脂酸镁再混合搅拌2分钟。根据片剂的目标重

量和粉末混合物的堆积密度，可采用直径为6、7、8或9毫米的标准凹面工具在旋转压力为10kN的10冲旋转式压片机（Piccola, Riva）上制造片剂。

表 2 药物溶解度

活性药物成分	水溶性 ^(4,5)
扑尔敏（Avocado Research chemicals有限公司）	1:4
无水咖啡因（科学仪器与技术公司）	1:46
茶碱（巴斯夫公司）	1:120
羟苯丙酯（Chemlink Specialties有限公司）	1:2500
消炎痛（Fabbrica Italiana Sintetici S.p.A.公司）	1:10,000

样品分析

溶出度试验采用 Sotax 溶出仪，使用沉降环，按药典 II 法（浆法）在转速 100 转/分钟的情况下进行；如果样品中含有消炎痛，则用药典 4 法进行测试（流通池法）。

溶出介质为 37±0.5°C 的净化水。所有药物的浓度测定均采用配备自动采样设备的双光束分光光度计（Perkin Elmer 公司）进行。

数据分析

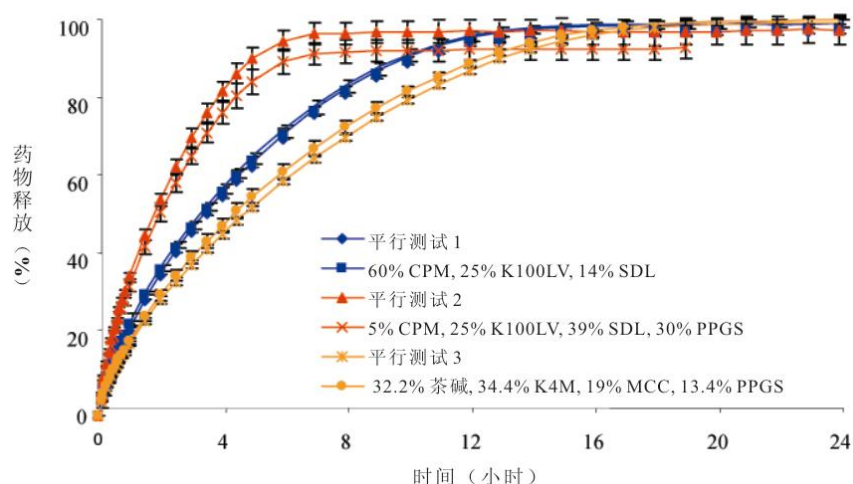
当药物释放量在 5%和 60%之间时，药物释放数据可采用方程 1 拟合，式中 Q 表示时刻 t 时药物释放分数，K1 是动力学常数，n 表示释放指数，l 表示缓释时间。根据 Schwartz 信息标准的较低值，方程 1 优于方程 2；这与其它作者公布的结果相一致⁽²⁾。数值在 n ~0.5, 0.5 < n < 1.0 和 1.0 分别表示 Fickian 扩散，非 Fickian 传递和 Case II 传递。此外，n>1.0 表示 Super Case II 传递。

$Q = K1 (t-l)^n$	方程 1
$Q = K2tn$	方程 2

结果和讨论

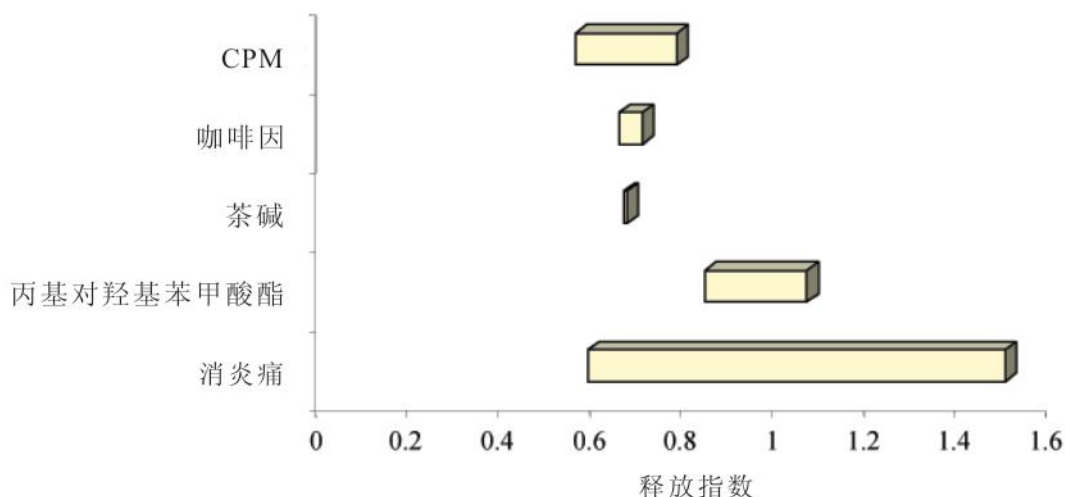
图 1 表示在三对平行配方中的药物释放曲线。与数据组中的全部变量相比，该三对平行配方的误差很小。

图1 平行试验的重现性



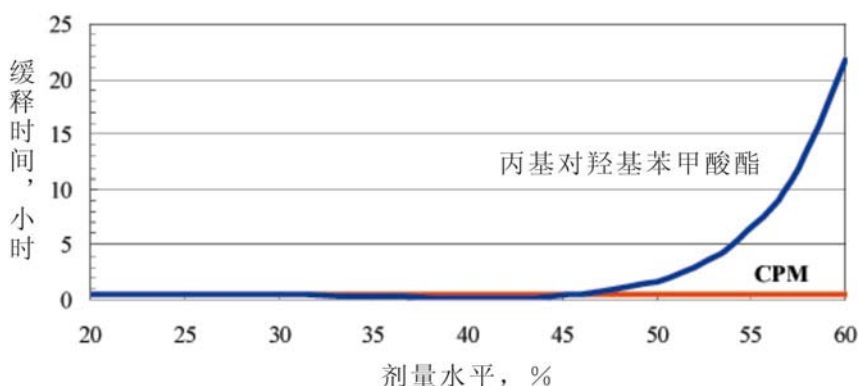
结果表明药物溶解性对释放指数的影响最大。不溶性活性成分（羟苯丙酯和消炎痛）的存在将会导致释放指数增加。由于溶蚀控制通常与不溶性药物有关，因此这一结果完全可以预计。然而，消炎痛释放指数的观测值根据特定配方参数的不同在~0.6 到 ~1.5 的范围内（Fickian 到 Super Case II）变动。高溶解性药物的释放指数范围测定值如图 2 所示。填充剂浓度对释放指数的影响较小，填充剂浓度越高，释放指数值越低。填充剂的溶解性和聚合物的类型对释放指数的影响相应也较弱。当采用 MCC 代替乳糖时，n 值增加。

图2. 药物释放的释放指数



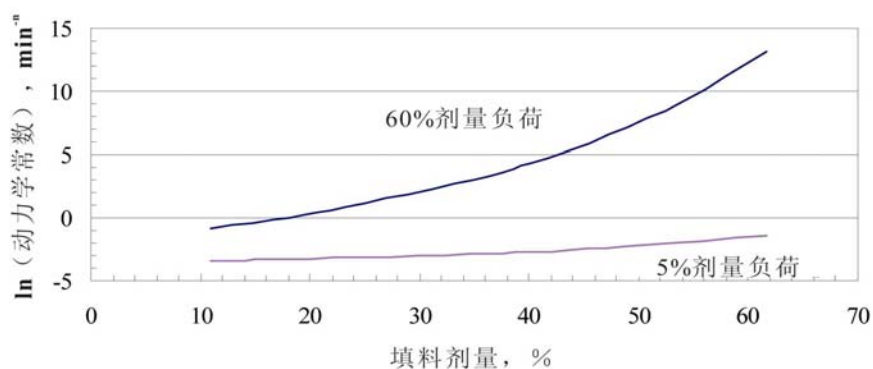
延迟释放时间受药物溶解性及浓度的影响很大。当低溶解性的活化物质浓度很高时，延迟释放时间增加（图 3）。

图3. 药物溶解性对缓释时间的影响



填充剂浓度对动力学常数的影响最大，在填充剂浓度增加时动力学常数也会增加（图 4）。在较高的药物含量下这种影响也被提高。因为配方中高剂量的填充剂和药物与低浓度的 HPMC 相对应，因此这种结果完全可以预测。K100LV CR 与 K4M CR 的动力学常数相似，但 K100M CR 的动力学常数较小。

图4.填料剂量对动力学常数的影响



结论

本文对药物含量、药物溶解度、羟丙甲纤维素（HPMC）种类、填充剂用量和填充剂溶解度对缓释骨架片片剂释放动力学的影响进行了量化。研究结果给出了各配方变量对幂律方程中的释放速度、动力学常数和延迟时间的影响的内在机制。

大量相互影响的配方变量的综合性数字模拟与统计软件的预测功能的结合还将有助于开发符合所需药物释放曲线的要求的配方。进一步的研究将会测试模型提供的预测功能，并进一步扩大现有的卡乐康亲水性骨架片初始配方库™的功效（HyperStart®）。

参考文献

1. Siepman, J., Peppas, N.A., Pharm Res., Vol. 17, (10) 2000, 1290 – 1298.
2. Dabbagh, M. A., et al, Pharm Devel & Tech., 4(3), 313-324 (1999).
3. Velasco, M.V., et al, J of Contr Rel, 57, (1999) 75-85.
4. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2004, editors: Anthony C Moffat, M David Osselton, Brian Widdop.
5. USP 29, NF 24 Online, "Description and Solubility of USP and NF Articles"
6. Peppas, N.A., Pharm. Acta Helv., 60 (1985) 110-111.

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™, 是陶氏化学公司商标。

ads_METHOCEL_hyperstart_hpmc_CN_03_2010