

## 保益乐™ (POLYOX™)缓释骨架片的溶出度检测

### 介绍

亲水骨架广泛应用于口服缓释药物的传递系统。羟丙甲纤维素(HPMC)仍为首选的速率控制降合物载体<sup>1</sup>。除 HPMC 外, 保益乐, 水溶性树脂(聚氧乙烯, PEO)最近被研究用来做为骨架成形聚合物。这是由于它有广大的分子量/粘度范围, 广泛的法规可接受度和独特的膨胀及溶蚀特征, 可以用来调节不同溶解度和剂量的药物的释放<sup>2,3</sup>。

当与水接触时, PEO 快速水化在润湿的片剂表面形成凝胶层。药物释放通过活性成分透过凝胶层的扩散以及凝胶的溶蚀进行, 使更多新的含有药物的表面接触到溶出介质。扩散是水溶性药物控制释放的主要机制, 而溶蚀是难溶性药物的主要控制释放的机制。通常药物的释放都含有这两种机制。

润湿、膨胀和溶蚀的速率受聚合物分子量的控制。保益乐市售有不同分子量范围的产品可用于亲水凝胶骨架系统。

药物从亲水凝胶骨架片中的释放可能会受到不同因素的影响<sup>1</sup>, 通常依赖于检测过程中的水化条件。不同的溶出装置在不同的搅拌强度下形成不同的水流动力<sup>4</sup>。这导致了水化骨架的机械强度的差异, 从而改变聚合物的溶蚀速度。

这一研究的目的是探讨不同的溶出检测方法和溶出杯中的水流动力条件对高水溶性药物, 盐酸二甲双胍, 含有 PEO 做为速率控制聚合物的骨架配方的影响。

### 材料和方法

#### 配方及缓释骨架的制备

配方中含有 50%w/w 盐酸二甲双胍(AMRI, 印度)的做为易溶于水的模型药物, 含有 30%w/w 的 PEO(保益乐, WSR-1105, IFF, 美国), 19% w/w 微晶纤维素(Microcel 102, Blanver, 巴西), 0.5% w/w 微粉硅胶(Aerosil200, 赢创, 德国)和 0.5% w/w 的硬脂酸镁(Peter Greven, 英国)。

微晶纤维素和微粉硅胶过 35 目筛(500 微米)。所有组成除硬镁外, 均加入 Turbula 混合器中(瑞典)混合 5 分钟。硬镁最后加入, 再混合 1 分钟。

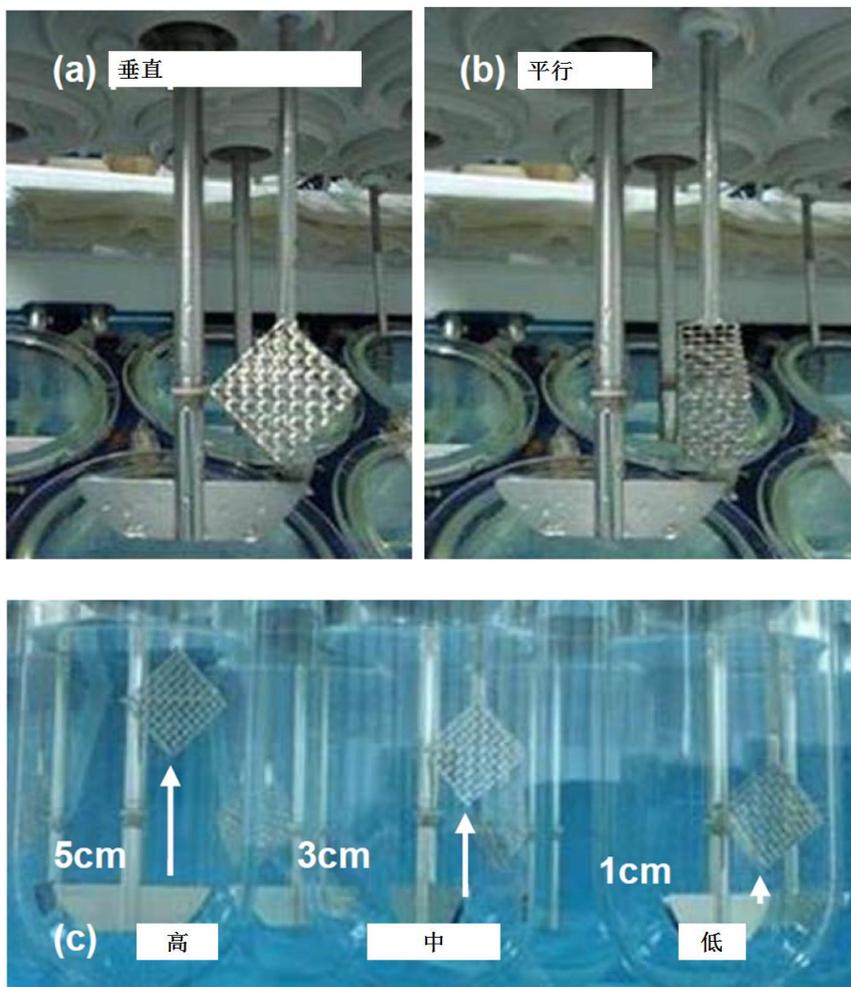
目标片重为 1000mg。使用 10 冲旋转式压片机生产(Riva, 阿根廷), 7X18mm 胶囊形冲模, 转速 20 转, 压力为 20kN。

## 溶出度检测

药物释放使用 AT7(Sotax, 英国)溶出杯在 50, 100, 150 及 200 转下, 采用不同的溶出方法检测:

- 美国药典 I(篮法)
- 美国药典 II(浆法)
- 美国药典 II(浆法)加沉降篮(11X31mm, Sotax)
- 2.38mm(8 目)固定四角篮(QBs)<sup>5</sup> Quality 实验室装置(美国), 与溶出杯的位置如下配置:
- 垂直或平行于浆的轴(图 1a 和 1b)
- 在浆上低、中、高的位置(图 c 中的 1、3、5)

图 1: 四角篮在溶出杯中与浆相对应的位置



溶出介质为 1000mL 纯水，温度  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。样品使用双光束分光光度计(Perkin, Elmer, 美国)和 0.1mm 的石英池在 233nm 波长下检测。每个时间点重复检测 3 次，计算平均值和标准差(SD)。溶出结果使用  $f_2$  相似因子比较<sup>6,7</sup>。 $f_2$  值在 50-100 之间表明溶出曲线相似。

## 结果和讨论

所有溶出方法都得到可重现的一级释药曲线(图 2)。

图 2 表明盐酸二甲双胍从 PEO 骨架中的释放当使用四角篮( $f_2=57$ )或使用浆法加沉降篮( $f_2=62$ )时与单纯使用浆法不加沉降篮或只采用美国药典的篮法于 100 转检测时，药物的释放都稍有，但又不显著地加快。

使用四角篮会有更好的可重现性结果，SD 值小于 1.3%。美国药典 II(浆法)的 SD 值最高，达 7%。这可以由一些 PEO 骨架片被发现粘于溶出杯低或漂浮于溶出介质表明而导致释放上的差异。

图 2: 溶出方式对盐酸二甲双胍从 PEO 缓释骨架中释放的影响(100 转)

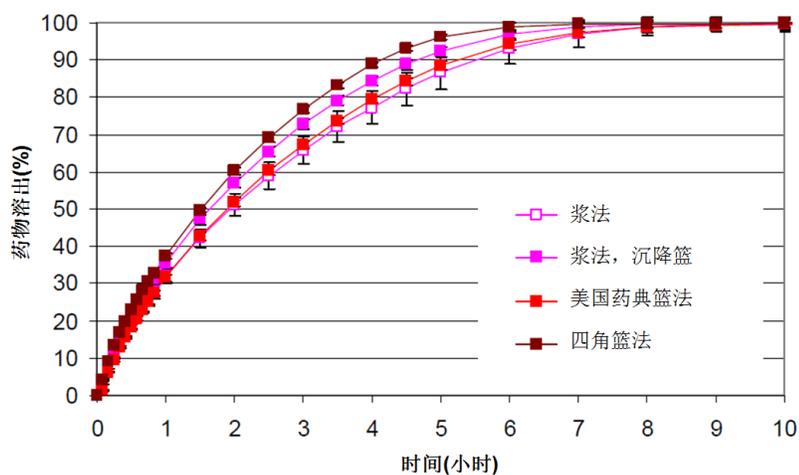


图 3 表明四角篮相对于浆轴的位置对药物从 PEO 骨架中的释放没有影响( $f_2=80$ )。

另外，四角篮在浆上的 3cm, 5cm 的位置和 1cm 的低位置相比，盐酸二甲双胍的释放速度有轻微的变快， $f_2$  的值分别为 57 和 60(图 4)。这一结果被 McCarthy 等人(2003)<sup>8</sup>的发现所证实，在浆上存在一个相对较低的流体速率，导致药物释放稍微变慢。

图 3: 四角篮相对于桨轴的位置对盐酸二甲双胍从 PEO 缓释骨架中释放的影响(100 转)

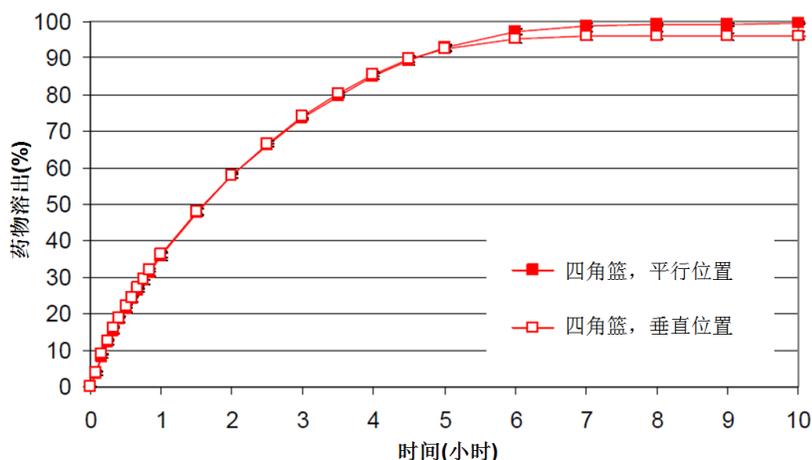
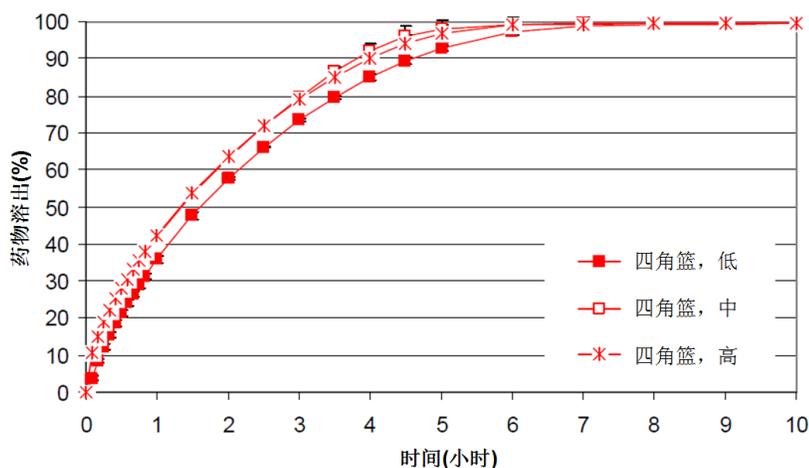
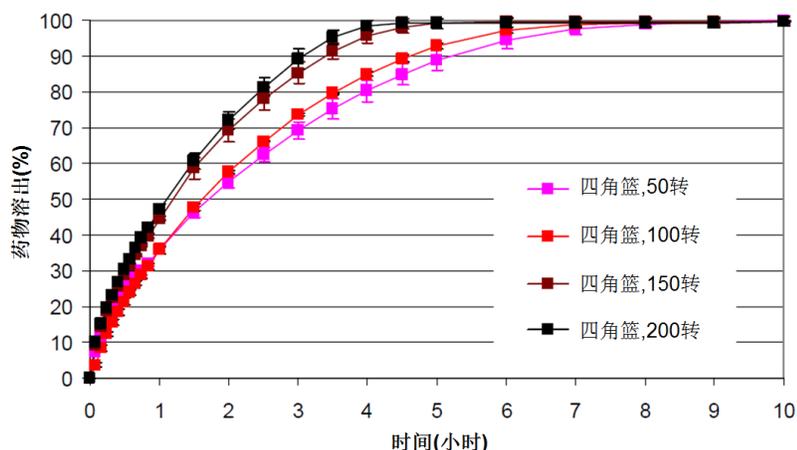


图 4: 四角篮在桨上面的位置对盐酸二甲双胍从 PEO 缓释骨架中释放的影响(100 转)



药物从亲水凝胶骨架中的释放受透过凝胶层的扩散和片剂表面的溶蚀控制。对盐酸二甲双胍, 易溶于水的化合物而言, 其从骨架中的释放速率主要由扩散决定。药物从这一配方中的释放常依赖于溶出杯中的水流动力条件。就所生产的 PEO 缓释骨架来说, 药物在四角篮中从骨架中的释放, 与 50 转的转速相比, 随转速的增加 100 转( $f_2=72$ )、150 转( $f_2=50$ )、200 转( $f_2=46$ )而变得更快(图 5)。这可以解释为在这一研究中的聚合物的分子量和粘度较低, 因此, 随搅动强度的增加溶蚀得更快。

图 5: 浆转速对使用四角篮检测盐酸二甲双胍 PEO 缓释骨架释放的影响



## 结论

使用保益乐做为骨架成形材料得到可重现的一级释放的盐酸二甲双胍缓释配方用于所有本研究中的检测方法的研究。盐酸二甲双胍从 PEO 骨架中的释放，当使用四角篮( $f_2=57$ )或加沉降篮的桨法( $f_2=62$ )时，与使用不加沉降篮的桨法或美国药典的篮法相比，有轻微但不显著地增加。

四角篮相对于桨轴的位置对药物从 PEO 骨架中的释放没有显著影响( $f_2=80$ )。此外，四角篮在桨上方 3cm 或 5cm 的位置与 1cm 的低位置相比盐酸二甲双胍的释放稍有增加， $f_2$  值分别为 57 和 60。药物从四角篮中的释放随浆的转速 100 转( $f_2=72$ )，150 转( $f_2=50$ )和 200 转( $f_2=46$ )的增加与 50 转相比而逐渐变快。

使用四角篮可得到更具重现性的溶出结果，SD 值低于 1.3%。因此，推荐使用四角篮用来代替美国药典 I(篮法)和美国药典 II(桨法)，或使用美国药典 II 法加沉降篮用于保益乐亲水凝胶骨架片的体外药物溶出度的检测。

## 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.

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。即不担保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, 2019. 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 IFF 公司商标

ads\_polyox\_diss\_test\_V1\_07.2009\_CHN