

高溶解性活性成分的保益乐™(POLYOX™)骨架配方

应用数据摘要

- 保益乐™ (POLYOX™),水溶性树脂(WSR), 在缓释骨架片中可作为HPMC的替代产品使用。
- 该研究中盐酸二甲双胍的聚环氧乙烷 (PEO) 配方在15和20kN的压力下生产出具有低重量差异; 高硬度和低脆碎度的片剂。
- 为了得到易溶于水药物盐酸二甲双胍的12-小时释放曲线, 在处方中应该使用约30% w/w的高粘度级别的PEO。WSR-301、WSR-303和美多秀™ (METHOCEL™)K100M CR 缓释片都得到相似的药物释放。
- 为了确保得到稳定的PEO骨架配方, 应该使用至少20%的聚合物。

引言

亲水骨架是口服缓释 (ER) 给药最广泛使用的方法。羟丙甲纤维素(HPMC)仍作为控制释放的首选聚合物。¹ 除HPMC外, 已经对聚环氧乙烷作为骨架材料进行了大量研究。这主要是因为聚环氧乙烷在分子量/粘度级别上有较大范围的选择, 并且具有FDA认可的独特的溶胀/溶蚀特性, 而这些性质可用于调整药物释放。^{2, 3} PEO多聚物可用商品名为保益乐。

盐酸二甲双胍是一种口服抗高血糖 (抗-糖尿病) 药物, 是治疗非胰岛素依赖型糖尿病使用的一线药物。⁴ 与速释 (IR) 处方相比, 盐酸二甲双胍缓释(ER)制剂的主要优点是均一的血药浓度以及, 因此而产生的连续的临床作用。这可避免速释制剂重复给药引起的意外的峰值和谷值。ER制剂也降低了与二甲双胍IR处方相关的胃不良反应。

由于盐酸二甲双胍较差的自身可压缩性, 高剂量和高水溶性(> 300 mg/mL 在 25°C条件下), 给其处方带来挑战。卡乐康以前公布的研究, 主要是对将HPMC作为骨架材料制备的缓释骨架片。⁵

该研究的目的是为了研发一种盐酸二甲双胍 500mg的12-小时延长释放, 亲水性的保益乐骨架配方, 并评估处方变量的作用, 比如多聚物分子量和多聚物用量。将结果与盐酸二甲双胍HPMC 缓释骨架片相比较。

材料和方法

处方&ER骨架片的生产

通过使用三个级别的保益乐 (表格1) 对多聚物分子量对ER骨架中PEO性能的影响进行了评估。表格2提供了该研究所用的处方的详细内容。

表格1. 保益乐研究中使用的材料

近似分子量		25°C 下的粘度范围(cP)	
		5%水溶液	1%水溶液
WSR-1105 LEO	900,000	8,800 – 17,600	
WSR-301 LEO	4,000,000	1,650 – 5,500	
WSR-303 LEO	7,000,000	7,500 – 10,000	

表格2. 缓释骨架片处方

材料	供应商	% w/w	mg/片
盐酸二甲双胍	AMRI, India	50.0	500
PEO (保益乐 WSR-1105 LEO, 或 WSR-301 LEO, 或 WSR-303 LEO) 或 HPMC (美多秀 K100M CR)	Colorcon, USA	30.0	300
微晶纤维素(Microcel 102)	Blanver, Brazil	19.0	190
微粉硅胶(Aerosil 200)	Evonik, Germany	0.5	5
硬脂酸镁	Peter Greven, UK	0.5	1
总计		100.0	1000

一种亲水聚合物比如PEO，可以快速水合并骨架的外部产生一道凝胶屏障。当在凝胶层出现少量水时，高水溶性的盐酸二甲双胍就可引起药物快速溶解。结果，可能发生药物通过凝胶快速扩散到周围介质。出于该原因，使用一种水-不溶填充剂，微晶纤维素(MCC 90 µm)来抗衡有效成分的高水溶性。

微晶纤维素和微粉硅胶一起过35-目 (500 µm)筛。除硬脂酸镁外的全部成分随后在Turbula (Type T2 C, Willy A. Bachofen, Switzerland)振摇混合器中于30rpm混合5分钟。最后加入硬脂酸镁，处方再混合1分钟。

使用PEO WSR-1105，在处方中为5%、10%、20%、30%、40% 和 49% w/w和50% w/w盐酸二甲双胍 (50% w/w)、 0-44% w/w MCC qs、 0.5% 微粉硅胶和0.5% w/w 硬脂酸镁的条件下，研究了多聚物用量对药物从PEO骨架中释放的影响。

使用配有7 x 18 mm的胶囊型冲模 的10-冲旋转式Piccola (Riva, Argentina)压片机，在20rpm和5kN、10 kN、15 kN和20 kN压力下，直接压片生产目标重量为1000mg的片剂。

片剂物理性质的检测

使用片剂硬度计(Schleuniger, Germany)测定片剂的断裂力数值。使用脆碎性检测仪(Copley, UK)，在25rpm下旋转4分钟，测定片剂脆碎度。

药物溶出度检测

在AT7 (Sotax, UK)溶出仪中，于100 rpm条件下，使用USP 仪器II（浆法）和购自Quality Lab Accessories (美国)的2.38 mm (8-目)固定四边型篮(QBs)⁶测定药物释放，四边型篮放置在溶出容器内，与浆轴垂直并在其上方3cm处。

溶出介质为 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下的1000mL纯净水。使用配有0.1 mm石英比色皿的双束分光光度计(Perkin Elmer, 美国)在233 nm波长处分析样品。每个时间点重复测定三次, 计算平均值和标准差(SD)。使用纯净水作为参照。

测定在20 kN 压力下生产的PEO和HPMC骨架片的药物释放。

结果和讨论

片剂的物理性质

发现全部所生产骨架片的重量差异都低于2%, 这表明处方粉末流动性可接受(图1)。

图1.表格2中所述处方的片剂重量差异(n = 20)

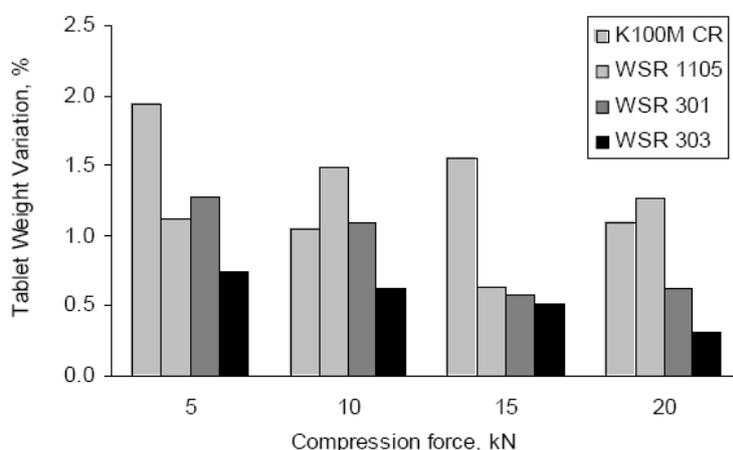


图2 显示了表格2中所述处方的片剂断裂力度。全部三个级别的PEO都产生相似的数值。片剂机械强度在分别从在5kN至10 kN, 15 kN与 20 kN的压力下大约分别从3 kp增加到9 kp、15 kN和20 kN。HPMC处方产生最坚固的片剂, 其断裂力值高达32 kp。

图2.表格2中所述处方的片剂断裂力值(n = 20)

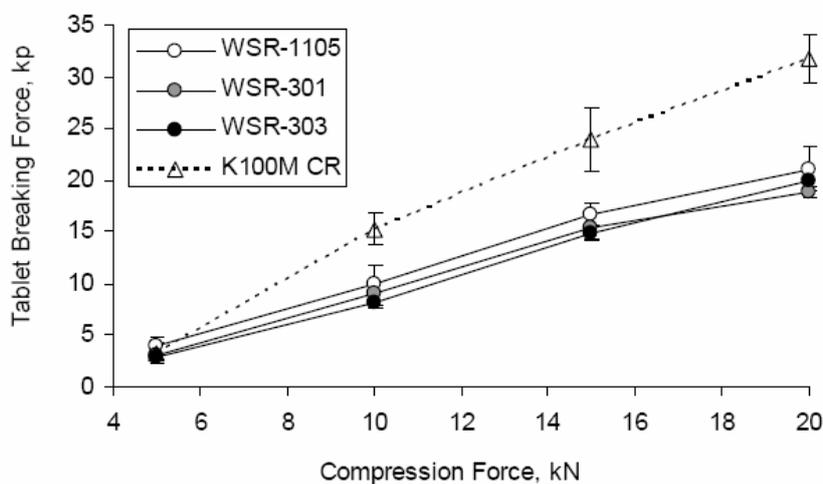
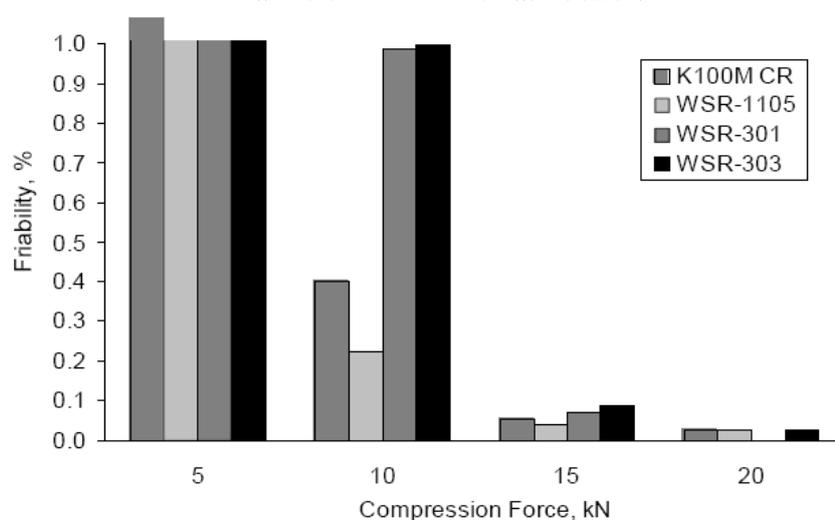


图3显示了全部四种处方（表格2）的片剂脆碎性.在15 kN和20 kN压力下得到少于0.1%的可接受低数值。

图3.表格2中所述处方的片剂脆碎性数值。

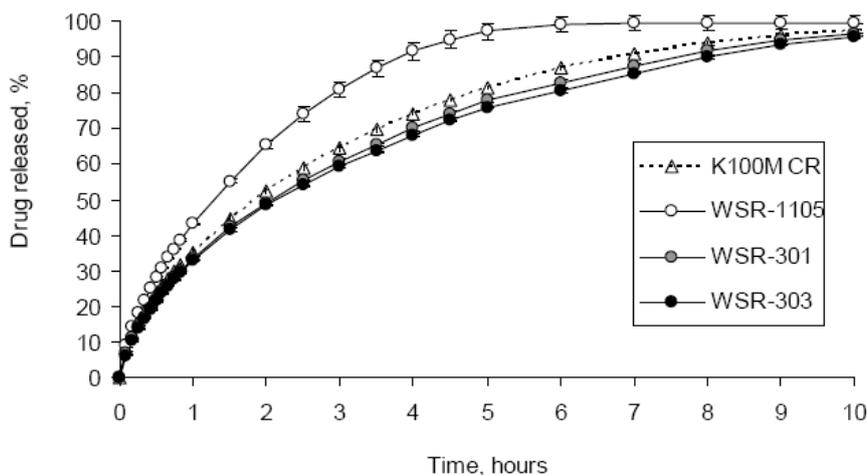


多聚物分子量对药物释放的作用

全部三种处方都产生可重现的一级药物释放曲线（图4）。图表明随着保益乐的分子量从900,000升高到4,000,000，盐酸二甲双胍释放率显著降低。分子量增加导致多聚物链缠结程度更大并且凝胶强度增加，这会倾向于降低药物扩散率。然而，存在一个最大分子量，超过该分子量后药物释放率没有进一步发生变化。如图所示，PEO分子量从4,000,000升高到7,000,000，并没有显著改变水溶性有效成分的释放率。

药物从K100M CR处方中的释放与WSR-301和WSR-303处方所产生的溶出数据相当。

图4.二甲双胍从PEO ER骨架片中释放曲线(n = 6)



多聚物用量对药物释放的作用

要求在亲水性骨架系统中有足够的多聚物含量从而一旦水合后在片剂周围形成均一的凝胶屏障。预计该屏

障可以防止药物立即释放到溶出介质中。如果多聚物浓度太低，不能行成一个完整的凝胶屏障，这会导致明显数量的药物极快释放，或者情况更糟，片剂崩解。⁷图5显示了随着PEO用量在处方中升高，引起药物释放率降低。可以看到当多聚物浓度低于20%时，不足以产生盐酸二甲双胍的充分缓释。HPMC缓释骨架在Dow的研究中也出现相似结果。⁸

PEO浓度进一步从20%增加到40%，引起更缓慢的药物释放曲线。多聚物含量更高引起盐酸二甲双胍更缓慢释放，该作用是由于在片剂表面需要达到去多聚物链缠结浓度所需时间更长，从而等同于形成更强的基质表面溶蚀的抵抗性。⁹⁻¹²

这似乎是达到了药物释放率延迟的阈值水平，超过该水平，PEO用量增加（从40%到49%）并不会引起盐酸二甲双胍溶出率的进一步降低。这是因为药物释放并不会仅由于PEO凝胶层溶蚀而发生，还可以通过水合多聚物层的药物扩散而发生。

图5.多聚物(Polyox WSR-1105)用量对盐酸二甲双胍释放的作用(n = 3)

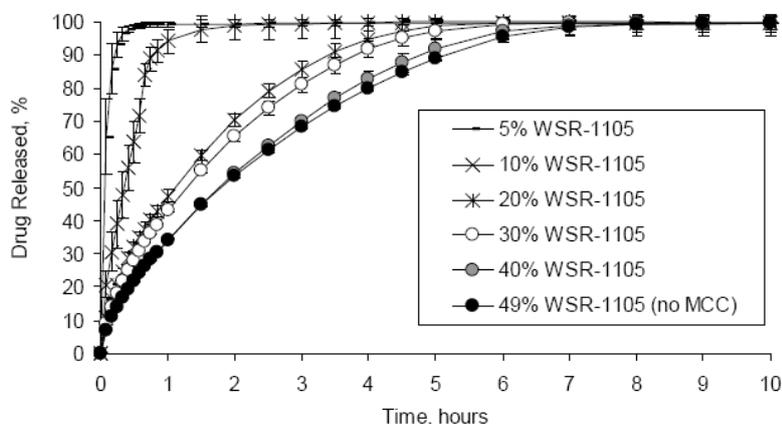


图4 也显示出PEO用量增加导致标准差数值更低，可能产生一种更稳定的骨架处方。处方中的多聚物越多意味着片剂表面的多聚物越多，也就是更可靠的屏障凝胶层处方。

结论和建议

保益乐 多聚物可作为缓释骨架片中HPMC的代替品使用。

该研究中所研究的二甲双胍PEO处方在15 kN和20 kN压力下产生了具有低重量差异；高断裂力和低脆碎度数值的片剂。

为了产生易溶于水的盐酸二甲双胍的12-小时释放曲线，应该在处方中使用约30% w/w的高粘度级别的PEO。WSR-301, WSR-303和美多秀 K100M CR ER片剂得到相似的药物释放率。

为了确保稳定的PEO骨架，处方中应该至少含有20%的多聚物。

参考文献:

1. Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R. Application of a modelling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices. *Pharm. Tech. Eur.* 2006; 18(7): 20-26.
2. 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.* 2003; 29: 1045-1052.
3. 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.* 2008; 9(2): 437-443.
4. *Physicians' Desk Reference*®. 54th edition. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.; 2000, p. 831.
5. Palmer F., Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R. Investigation of a directly compressible metformin HCl 500mg extended release formulation based on hypromellose. 2005; 32nd *Controlled Release Society Annual Meeting and Exposition*, Miami, Florida, USA.
6. *USP 28/NF 2*. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc.: 2005, p. 809.
7. Cheong LL.W.S., Heng P.W.S., Wong L.F. Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system, *Pharm. Res.* 1992; 9(11): 1510-1514.
8. *Using METHOCEL cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems*. USA: Dow Chemical Company: 2000.
9. Ju R.TC., Nixon P.R., Patel M.V. Drug release from hydrophilic matrices 1. New scaling laws for predicting polymer and drug release based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer. *J. Pharm. Sci.*, 1995; 84: 1455-1463.
10. Harland R.S., Gazzaniga A., Sangalli M.E., Colombo P., Peppas N.A. Drug/polymer matrix swelling and dissolution, *Pharm. Res.* 1988; 5: 488-494.
11. Bonderoni M.C., Caramella, C., Sangalli M.E., Conte U., Hernandez, R.M., Pedraz, J.L. Rheological behaviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices, *J. Cont. Rel.* 1992; 18: 205-212.
12. Lee P. Diffusional release of solute from a polymeric matrix – approximate analytical solutions, *J. Membr. Sci.*, 1980; 7: 255-275.



©2009 卡乐康 (Colorcon), 本文中所有包含信息的所有权归卡乐康所有, 未经适当授权, 禁止使用或散播。

*除非特别说明, 所有的商标均属于 BPSI 控股有限公司所有。

*保益乐™/POLYOX™, 美多秀™/METHOCEL™ IFF公司注册商标。

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话: 800 988 1798·+86-21-544 22222·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

亚洲
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-4552-1565

www.colorcon.com