

含水酒精介质对羟丙甲纤维素骨架系统的影响

目的

亲水骨架(HM)仍然是口服缓释(ER)给药中经常广泛使用的一种对策。此外，羟丙甲纤维素(HPMC)一直是作为速度-控制载体的首选的聚合物。

FDA (2005)最近对医疗保健专家针对溶出介质对药物从缓释剂型中释放的影响颁布了一个警告，即乙醇-Palladone™相互作用。当摄入乙醇时，由于破坏缓释处方，药物氢吗啡酮的血药峰浓度升高到可能致死的水平。

该研究的目的是研究含水酒精溶液对羟丙甲纤维素骨架性能的影响。研究了含水酒精介质对不同粘度级别的 HPMC 的影响以及对盐酸二甲双胍缓释骨架处方的影响。研究了不同含水酒精介质中聚合物的水合性质和药物从其骨架中释放的情况。

方法

片剂的制备和检测

使用美多秀™(METHOCEL™)K100LV CR、K4M CR 和 K100M CR HPMC 制备片剂。使用液压 IR 手动压片机 (Thermo Spectronic, UK)生产直径 13mm，重量 300mg 的圆形片剂。

使用 Tahara 等 (1995)和 Kavanagh & Corrigan (2004)所述方法的改良版本确定溶出介质成分对这些羟丙甲纤维素片剂的溶胀和侵蚀性质的影响。在该方法中测定水合 HPMC 片剂的湿重。使用符合美国药典的溶出仪(Erweka)，装置 II (浆法)在 900mL 的溶出介质中，于 100rpm 下，使用沉降篮进行检测。溶出介质是乙醇：纯净水混合物，比例为：0:100, 25:75 和 50:50，检测温度 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。

实验包括让 HPMC 片剂在介质中一定时间段(15, 30, 60, 120 分钟)内溶解，之后移入预称重的塑料容器中。让片剂上多余的溶出介质排净吸干，但不要碰到片剂。称重片剂和容器，随后确定片剂的湿重。每个时间点的每次测定重复进行三次，计算平均值和标准差。

确定片剂的相对溶胀，以湿重(Ww)与初始重量的(Wi)的比值来计算，使用相似指数(Panomsuk 等 (1996))作为骨架溶胀程度的指标。

Relative swelling = Ww / Wi

相对溶胀 = Ww / Wi

骨架片的处方和制备

使用初始配方服™(HyperStart®)(Levina et al, 2006)确定的盐酸二甲双胍缓释片处方，如表格 1 所示。

表格1 盐酸二甲双胍处方

材料	% w/w	片剂
盐酸二甲双胍	50.	500
美多秀K100M CR	30.	300
MCC	19.	190
微粉硅胶	0.	1
硬脂酸镁	0.	1
总计	100.	1000

MCC 和微粉硅胶过 500 μ m (35 目)筛。除润滑剂之外的全部成分都在 Turbula 混合器中搅拌 5 分钟。最后加入硬脂酸镁，再搅拌 1 分钟。

在装有 10 冲旋转压片机(Piccola,Riva,Argentina)上使用 7x18 mm 胶囊型冲模在 20rpm 转速和 20kN 压力下生产片剂。

在 Sotax 溶出仪中使用 USP 的装置 II (浆法)在 100rpm 和(直径 8mm，长度 23mm)小沉降篮中(Sotax)进行溶出实验。溶出介质是 1000mL 的纯净水，温度 37.0 \pm 0.5 $^{\circ}$ C。在 233 nm 波长处测定药物量。

在 5% 或 40% v/v 乙醇水溶液中使用浆法 100rpm 的转速于沉降篮中进行 1 小时的检测。1 小时后，将片剂和沉降篮一起转移到水介质中并按照上述方法再继续进行 11 小时的溶出实验。使用 f2 因子(FDA, 1995; Moore & Flanner, 1996)，将结果与只在水中药物的释放结果进行比较。f2 值在 50 和 100 之间意味着两条溶出曲线相似。

为了研究药物在不同介质中的释放机制，在 5 和 60%之间的有效成分释放数据用 Siepmann&Peppas (2001)方程来拟合： $Q = ktn$

Q 是在时间 t 的药物释放百分数，k 是动力学常数，结合片剂的结构和几何特征，n 是扩散指数表明药物释放机制。

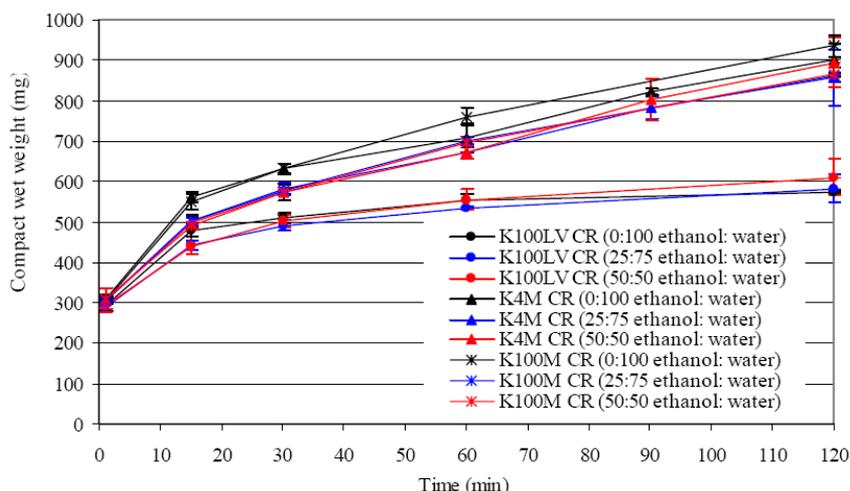
结果

观察到在水和含水酒精溶液中全部片剂经过溶胀和凝胶作用不会破坏骨架基质的完整性。

使用三种不同粘度的聚合物制备的片剂湿重随时间的变化总结如图 1 所示。对于全部三个级别的 HPMC，结果表明在水中和含水酒精介质中片剂的湿重相似。

发现相对溶胀程度随 HPMC 粘度从 100 到 4000 cps 升高而增加(表格 2)。对于美多秀 K4M CR 和 K100M CR，没有观察到在片剂溶胀中存在显著差异。

图1. 羟丙甲纤维素片剂的湿重



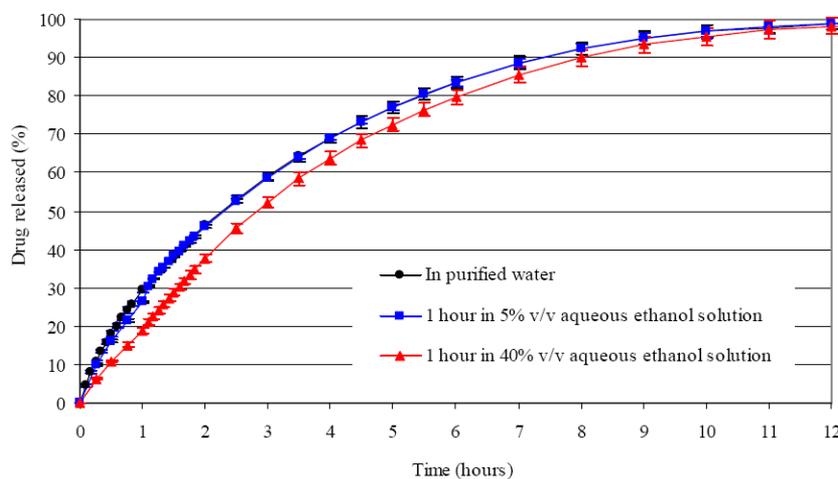
在含水酒精介质中暴露 1 小时对含有盐酸二甲双胍的 HPMC 骨架的影响如图 2 所示。药物释放曲线的差异可通过饱和药物溶解度从 450 g/L (水中) 降低至 379 g/L (5% v/v 乙醇中) 再降低至 295 g/L (40% v/v 乙醇中) 进行解释。

将片剂在 5 和 40% v/v 乙醇溶液中暴露 1 小时的药物释放曲线的 f2 值与水中的释放进行比较, 分别为 86 和 54。这表明曲线相似。

表格2. 含水酒精介质对HPMC片剂的相对溶胀作用

时间 (分钟)	美多秀K100LV CR			美多秀K4M CR			美多秀K100M CR		
	水中	25% 乙醇中	50% 乙醇中	水中	25% 乙醇中	50% 乙醇中	水中	25% 乙醇中	50% 乙醇中
15	1.64	1.54	1.51	1.81	1.64	1.64	1.80	1.65	1.60
30	1.75	1.70	1.72	2.04	1.90	1.88	2.07	1.89	1.87
60	1.90	1.85	1.90	2.28	2.20	2.20	2.49	2.30	2.28
120	1.97	2.02	2.09	2.91	2.80	2.93	3.07	2.84	2.83

图2. 盐酸二甲双胍溶出度



从药物释放数据确定的动力学常数值(k), 释放指数(n)和相关系数(R²)如表格 3 中所示。对于骨架片, n 值接近 0.5 表明扩散控制, 而 n 值接近 1.0 表明溶蚀控制。中间值表明扩散和溶蚀形成整个释放机制。

表格3.盐酸二甲双胍骨架在不同介质中的 k, n和R² 值

溶出检测条件	K	n	R ²
未暴露于乙醇	28.757	0.6944	0.9985
5% v/v乙醇中1小时	27.664	0.7410	0.9942
40% v/v乙醇中1小时	20.078	0.8712	0.9979

n 值介于 0.6944 和 0.8712 之间表明扩散和溶蚀形成整个药物释放机制。盐酸二甲双胍溶解度从在水中的易溶变为在乙醇中微溶, 导致药物从测试骨架中的释放机制中溶蚀的作用加强了。这在 n 值上体现为片剂的 n 值在水中为 0.6944, 而暴露在 5 和 40%乙醇溶液后 n 值分别变成了 0.741 和 0.8712。

结论

对于全部三种级别的 HPMC, 结果表明片剂在水中和在高达 50% v/v 乙醇的含水酒精介质中相对溶胀相似。

对于盐酸二甲双胍 HPMC 片剂, 暴露于 5 和 40% v/v 乙醇水溶液一小时对药物释放没有明显作用。溶出曲线的任何差异都可通过与在水中相比, 在含水酒精介质中药物溶解度降低来解释。

参考文献

1. FDA, Alert for Healthcare Professionals. Hydromorphone Hydrochloride Extended-Release Capsules (marketed as Palladone™), Alcohol-Palladone™ Interaction, July 2005.
2. FDA, Federal Register, Volume 60, No.230, 1995, p.61642.
3. Kavanagh N. and Corrigan O.I., Swelling and erosion properties of HPMC matrices – influence of agitation rate and dissolution medium composition, *Int. J. Pharm.*, 279 (2004) 141-152.
4. Levina M., Gothoskar A., Rajabi-Siahboomi A.R., Application of a modelling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices. *Pharm. Tech. Eur.*, 18(7) (2006) 20-26.
5. Moore J.W. and Flanner H.H., Mathematical Comparison of Dissolution Profile. *Pharm. Tech.*, 20(6) (1996) 64-74.
6. Panomsuk S.P., Hatanaka T, Aiba T, Katayama K, Koizumi T, A study of the hydrophilic cellulose matrix: effect of drugs on swelling properties. *Chem. Pharm. Bull.* 44 (1996) 1039-1042.
7. Siepmann J. and Peppas N.A., Modelling of Drug Release from Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 48 (2001) 139-157.
8. Tahara K., Yamamoto K., Nishihata T., Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose, *J. Control. Release*, 2910 (1995) 35, 59-66.

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 实公司所有

*美多秀™/METHOCEL™是 IFF 公司注册商标。

ads_methocel_influ_hydro_alco_CN_08_2010