

基于聚氧乙烯的米拉贝隆缓释片的处方研究

王如意, 杜志永, 熊锋, 蔡莹俊, 黄刘昂, 高昊, 夏婷婷(丹尼斯克生物科技(上海)有限公司药品解决方案事业部, 上海 200335)

摘要:目的 考察 IFF 公司的聚氧乙烯(POLYOX™, 商品名:保益乐)、促渗透剂和抗氧化剂丁基羟基甲苯(BHT)对米拉贝隆缓释片释放度的影响。以期期为开发聚氧乙烯缓释片提供一些配方经验。方法 采用单因素实验考察配方中聚氧乙烯的相对分子质量、粒径和用量,不同种类促渗透剂[聚乙二醇(PEG) 8000、PEG 4000 和乳糖]和 BHT 的用量对米拉贝隆缓释片释放度的影响。结果 聚氧乙烯 WSR N60K 在用量 28% 时制得的米拉贝隆缓释片与市售贝坦利® 米拉贝隆缓释片(RLD)具有统计学相似的释放度。高相对分子质量和高用量的聚氧乙烯得到较慢的药物释放,而低相对分子质量和低用量的聚氧乙烯导致更快的药物释放。聚氧乙烯 WSR N60K 的粒径大小对米拉贝隆缓释片的释放度无显著影响。不论是使用聚乙二醇(PEG 8000 或 4000)还是乳糖作为促渗透剂,制备的缓释片均具有与 RLD 片相似的释药效果。聚氧乙烯 WSR 301 和 N12K 以 35:65 的比例得到的混合物与聚氧乙烯 WSR N60K 具有相同的黏度,制备的缓释片也具有统计学相似的药物释放度。结论 聚氧乙烯有良好的亲水凝胶骨架材料,其制得的米拉贝隆缓释片处方稳健,释药稳定。

关键词:聚氧乙烯;缓释片;米拉贝隆;丁基羟基甲苯

doi:10.11669/cpj.2024.10.009 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)10-0921-08

Application of Polyethylene Oxide in Mirabegron Extended-Release Tablets

WANG Ruyi, DU Zhiyong, XIONG Feng, CAI Yingjun, HUANG Liuang, GAO Hao, XIA Tingting(*Pharma Solution, Danisco Biotech (Shanghai) Limited Company, Shanghai 200335, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the impact of polyethylene oxide (PEO, POLYOX™), penetration additives, and butylated hydroxytoluene (BHT) on tablet properties and drug release of mirabegron extended release (ER) tablets and provide some ideas of formulating polyethylene oxide based ER tablets for the formulators. **METHODS** Single-factor-experiment was applied to investigate the impact of formulation components on drug release of mirabegron ER tablets. Different molecular weight (MW), series of particle size and use level of polyethylene oxide, three types of penetration additives (PEG 8000, PEG 4000 and lactose) and several use levels of butylated hydroxytoluene (BHT) were investigated. **RESULTS** Mirabegron ER tablets formulated with polyethylene oxide WSR N60K at 28% use level got statistically equivalent drug release with marketed mirabegron ER tablets. Higher MW and higher use level of polyethylene oxide led to slower drug release, while lower MW and lower use level led to faster drug release. Particle size of polyethylene oxide WSR N60K did not significantly affect mirabegron drug release. The tablets using either polyethylene glycol (PEG 8000 or 4000) or lactose as penetration additives could achieve equivalent drug release as marketed mirabegron ER tablets. The blend of polyethylene oxide WSR 301 and N12K at ratio of 35:65 has the same viscosity with polyethylene oxide WSR N60K and led to statistically similar drug release. **CONCLUSION** Formulation of polyethylene oxide based mirabegron ER tablets are robust.

KEY WORDS: POLYOX™; extended release tablet; mirabegron; butylated hydroxytoluene

亲水凝胶骨架缓释片是最常用的缓释制剂,因为它们制备工艺相对简单,成本低,缓释效果较好,可以适用于高相对分子质量的药物化合物^[1]。膨胀性的亲水性高分子聚合物如聚氧乙烯、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、卡拉胶、海藻酸钠、羟丙基纤维素(HPC)和黄原胶等均可以用于制备亲水凝胶骨架缓释片。聚氧乙烯是一种非离子型的线性非交联亲水聚合物,它的化学结构与聚乙二醇(PEG)相同,

但相对分子质量高得多,为100 000~7 000 000。由于聚氧乙烯的高水溶性,高溶胀能力,对 pH 不敏感,生物相容性好,且与大部分原料药和辅料兼容,在制药领域得到广泛应用,比如在渗透泵片中常用作助推层聚合物和含药层助悬剂,用作亲水凝胶骨架材料,生物黏附材料等。聚氧乙烯安全无毒,不会通过胃肠道吸收^[2]。口服缓释片中聚氧乙烯的最大日暴露量(MDE)为1 287 mg^[3]。

作者简介:王如意,女,硕士,工程师 研究方向:药用辅料应用 Tel:(021)23079626

本研究以米拉贝隆为模型药,考察了聚氧乙烯的相对分子质量、粒径和用量,促渗透剂的种类(PEG8000、PEG4000和乳糖)和抗氧剂BHT的用量对米拉贝隆缓释片体外释放度的影响,为今后开发基于聚氧乙烯(POLYOX™)的亲水凝胶骨架缓释片提供有益参考经验。

1 仪器和材料

1.1 仪器

PB403-S/FACT天平(梅特勒公司);Pharma lab ZP8 旋转式压片机(上海信源公司);TBH30MD 片剂硬度仪(德国 Erweka 公司);FT2000AE 片剂脆碎度仪(天津 T DFA 公司);GTB-01A 粉体流动性测定仪(德国 Erweka 公司);AT7 在线溶出检测仪(瑞士 SOTAX 公司);GTB 粉末流动性测定仪(德国 Erweka 公司);PT-TD 堆密度测定仪(德国 Pharma test 公司);Master sizer 3000 粒度测定仪(英国 Malvern 公司);T2F TURBULA 三维混合器(瑞士 WAB 公司);Q2500 型差示量热扫描仪(美国 TA Instrumentation 公司)。

1.2 材料

米拉贝隆缓释片(化学仿制药参比制剂目录第 22 批,规格 50 mg,批号 20I2035, Astellas Pharma Europe B. V.);米拉贝隆(含量 > 98%,批号 AFOH011263,印度 Dr. Reddy's laboratories 公司);聚氧乙烯(WSR N60K,批号 D682I3TPM3;WSR N12K,批号 D682H5APL6;WSR303,批号 D682G9DPR1;International Flavors & Fragrances 公司);硬脂酸镁(浙江中维药业,批号 180402);乳糖(Supertab™ 11SD,批号 10715711,DFE pharma 公司);HPC(Klucel™ EXF HPC,批号 40601, Ashland 公司);PEG(CARBOWAX™ 4000,批号 2C0755S7B;CARBOWAX™ 8000 PEG,批号 D684F8L;DOW 公司);BHT(批号 202110121,国药化学试剂);微粉硅胶(Aerosil® 200,批号 3159062014, Evonik Specialty Chemicals 公司)。

2 实验方法

2.1 聚氧乙烯的黏度测定

精密称取聚氧乙烯适量(表 1)置 800 mL 烧杯中,加入 125 mL 无水异丙醇,高速搅拌(300 ~ 400 r · min⁻¹)使分散均匀,加入(576 ± 5) g 去离子水,继续高速搅拌 1 min(应避免溶液的溅出),然后缓慢搅拌(60 r · min⁻¹)3 h 至溶液无肉眼可见胶状物或浑浊(以适当的方式防止水的挥发)。将

溶液在水浴中放置 30 min,使溶液的温度维持在(25 ± 0.1) °C,采用旋转黏度计测定,转子和转速见表 1。

表 1 聚氧乙烯黏度测定的质量浓度和参数

Tab. 1 Concentration of polyethylene oxide and test parameters for viscosity determination

Polyethylene oxide	ρ /kg · L ⁻¹	Spindle	Speed /r · min ⁻¹	Read time /min
WSR N12K	0.02	1	10	1
WSR N60K	0.02	3	10	1
WSR 301	0.01	2	2	5

2.2 粒径测定

聚氧乙烯的粒径采用 Mastersizer 3000 粒度测定仪测得。测定参数为:样品量约 3 g,喷射压力 0.3 MPa,饲料速度 50%,载体折射率 1.0,测定时间 10 s 每个样品测定 3 次以平均值报告 D10, D50 和 D90 值。

2.3 粉体流动性测定

聚氧乙烯的松密度和振实密度采用 PT-TD 堆密度测定仪测定,根据测得的密度值计算卡尔指数和豪斯纳比。卡尔指数 [carr index% = (振实密度 - 松密度)/振实密度 × 100%] 在 5% ~ 15% 意味着良好的流动性,大于 23% 则表示流动性差。豪斯纳比(hausner ratio = 振实密度/松密度)低于 1.2 表示较好的流动性,大于 1.5 表示粉体流动性较差^[4-5]。粉体休止角采用 GTB-01A 粉体流动性测定仪测得,一般来说粉体休止角小于 40°即可满足生产过程中的流动性需求。

2.4 差示扫描量热分析(DSC)

将待测样品粉末置于 DSC 的测试铝盘中,以氧化铝为参比物,在氦气吹扫(40 mL · min⁻¹)下,从 30 °C 升温至 200 °C,以 10 °C · min⁻¹的升温速率进行升温扫描。

2.5 含不同用量聚氧乙烯 WSR N60K 的米拉贝隆缓释片制备

聚氧乙烯 WSR N60K 不同用量时的米拉贝隆缓释片处方见表 2。为了消除制粒工艺差异对缓释片释放度的影响,片剂采用直接压片法制备。除硬脂酸镁外,所有原辅料用三维混合器混合 15 min,然后加入硬脂酸镁混合 2 min。最终混合物用旋转压片机压成 12 mm × 6 mm 的浅凸片剂,片剂硬度控制在 100 ~ 120 N 范围内,片剂质量约 250 mg。

表2 不同用量聚氧乙烯 WSR N60K 的米拉贝隆缓释片处方 . mg

Tab. 2 Formulations with different use level of polyethylene oxide WSR N60K. mg

Ingredient	F1	F2	F3
Mirabegron	50.0	50.0	50.0
Polyethylene oxide WSR N60K	50	-	-
Polyethylene oxide WSR N60K	-	70.0	-
Polyethylene oxide WSR N60K	-	-	90
PEG8000	139.6	119.6	99.6
HPC EXF	7.5	7.5	7.5
BHT	0.4	0.4	0.4
Mg stearate	2.0	2.0	2.0
Aerosil® 200	0.5	0.5	0.5
Total	250.0	250.0	250.0

注: - - 无添加。

Note: - - not added.

2.6 不同促渗透剂的米拉贝隆缓释片制备

不同促渗透剂的米拉贝隆缓释片处方见表3。根据米拉贝隆缓释片原研专利^[6], 片剂中加入不同相对分子质量的 PEG、聚维酮、糖醇、糖或其他水溶性物质, 可以保证水分渗透到片剂中。本研究对 PEG4000、PEG8000 和乳糖进行了比较研究。片剂制备方法同“2.5”项下所述。

表3 不同促渗透剂的米拉贝隆缓释片处方 . mg

Tab. 3 Formulations with different penetration additives. mg

Ingredient	PEG4000	PEG8000	Lactose
Mirabegron	50.0	50.0	50.0
Polyethylene oxide WSR N60K	70.0	70.0	70.0
PEG4000	119.6	-	-
PEG8000	-	119.6	-
Lactose	-	-	119.6
HPC EXF	7.5	7.5	7.5
BHT	0.4	0.4	0.4
Mg stearate	2.0	2.0	2.0
Aerosil® 200	0.5	0.5	0.5
Total	250.0	250.0	250.0

注: - - 无添加。

Note: - - not added.

2.7 不同相对分子质量聚氧乙烯的米拉贝隆缓释片制备

根据相对分子质量的不同, 聚氧乙烯分成一系列规格。本研究比较了聚氧乙烯 WSR N12K (相对分子质量约为 1 000 000)、聚氧乙烯 WSR N60K (相对分子质量约为 2 000 000) 和聚氧乙烯 WSR 301 (相对分子质量约为 4 000 000) 对药物释放的影响。同时比较了聚氧乙烯 WSR N60K 和聚氧乙烯 WSR N12K-301 (65:35) 混合物(与 N60K 具有相同黏度)制得的片剂的释放度。不同相对分子质量聚氧乙烯的

米拉贝隆缓释片处方见表4。片剂制备方法同“2.5”项下所述。

表4 不同相对分子质量聚氧乙烯的米拉贝隆缓释片处方 . mg

Tab. 4 Formulations with different grade of polyethylene oxide. mg

Ingredient	N12K	N60K	301	Blend(N12K-301)
Mirabegron	50.0	50.0	50.0	50.0
Polyethylene oxide WSR N12K	70.0	-	-	45.5
Polyethylene oxide WSR N60K	-	70.0	-	-
Polyethylene oxide WSR 301	-	-	70.0	24.5
PEG8000	119.6	119.6	119.6	119.6
HPC EXF	7.5	7.5	7.5	7.5
BHT	0.4	0.4	0.4	0.4
Mg stearate	2.0	2.0	2.0	2.0
Aerosil® 200	0.5	0.5	0.5	0.5
Total	250.0	250.0	250.0	250.0

注: - - 无添加。

Note: - - not added.

2.8 不同粒径聚氧乙烯 WSR N60K 的米拉贝隆缓释片制备

将聚氧乙烯 WSR N60K 筛分成以下不同粒径的样品: <75、75~125、125~180 μm 和 >180 μm。按照“2.5”项下 F2 处方和工艺分别制备米拉贝隆缓释片, 考察粒径对药物释放度的影响。

2.9 释放度测定和分析

米拉贝隆缓释片的释药参考文献[7]中的释药方法进行。采用篮法, 转速 100 r·min⁻¹, 分别采用去离子水、pH 4.5 醋酸-乙酸钠缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、pH 1.2 盐酸溶液作为溶解介质。采用 Sotax 在线溶出度测定仪测定。

采用相似因子 f_2 评价不同处方间溶出曲线的相似性, f_2 的计算见公式 1。

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100\% \right\}$$

公式(1)

其中 n 为取样时间点个数, R_t 为参比样品(或变更前样品)在 t 时刻的溶出度, T_t 为试验批次(变更后样品)在 t 时刻的溶出度。50 < f_2 < 100 时表示两条溶出曲线具有相似性^[8]。

2.10 稳定性实验

聚氧乙烯容易发生自氧化, 导致链断裂, 相对分子质量和黏度下降, 因此, 一般通过添加抗氧化剂如丁基羟基甲苯(BHT)来稳定 PEO 产品^[2,9-11]。在本研究中, 为了评价缓释片中 BHT 对药物释放的影响, 制备了不同用量 BHT 的米拉贝隆缓释片(表5), 在加速实验条件下(40 °C, 75% RH)进行稳定性实验。

表 5 不同用量丁基羟基甲苯(BHT)的米拉贝隆缓释片处方.mg

Tab. 5 Formulation with different use level of BHT and preparation methods. mg

Ingredient	BHT content/%		
	0.16	0.048	0
Mirabegron	50.0	50.0	50.0
Polyethylene oxide WSR N60K	70.0	70.0	70.0
PEG8000	119.6	119.9	120.0
HPC EXF	7.5	7.5	7.5
BHT	0.4	0.12	0.0
Mg stearate	2.0	2.0	2.0
Aerosil® 200	0.5	0.5	0.5
Total	250.0	250.0	250.0

3 结果与讨论

3.1 聚氧乙烯的黏度和粒径

聚氧乙烯 N12K, N60K, 301 和 301-N12K(35:65) 具有相似的粒径分布, 见表 6。聚氧乙烯 301-N12K(35:65) 与聚氧乙烯 WSR N60K 黏度接近。

表 6 聚氧乙烯的黏度和粒径分布

Tab. 6 Viscosity and particle size of polyethylene oxide

Materials	Viscosity /mPa · s($\rho/\text{kg} \cdot \text{L}^{-1}$)	D10	D50	D90
		/μm	/μm	/μm
Polyethylene oxide WSR 301	3 120(0.01)	37.8	157	406
Polyethylene oxide WSR N12K	584(0.02)	47	176	405
Polyethylene oxide WSR N60K	2 750(0.02)	44	155	378
301-N12K(35:65)	2 710(0.02)	38.7	142	382

3.2 聚氧乙烯的密度和流动性

各规格聚氧乙烯的密度, 卡尔指数和休止角近似, 见表 7。从卡尔指数和休止角可以看出, 所有聚氧乙烯均具有较好的流动性。

表 7 聚氧乙烯的密度、卡尔指数和休止角

Tab. 7 Density, Carr index and angle of repose of polyethylene oxide

Materials	Bulk density /mg · mL ⁻¹	Tapped density /mg · mL ⁻¹	Carr index	Angle of repose/°
Polyethylene oxide WSR 301	0.466	0.549	15.2	41.8
Polyethylene oxide WSR N12K	0.451	0.528	14.6	41.0
Polyethylene oxide WSR N60K	0.442	0.533	17.1	40.3
301-N12K(35:65)	0.441	0.53	16.8	40.8

3.3 DSC 结果

米拉贝隆原料的熔点为 144 ~ 146 °C, 表明该原料为 α 晶型, 根据专利^[12], 只有 α 晶型米拉贝隆是稳定的, 是可以用于药物制剂原料的(图 1)。米拉贝隆缓释片(RLD)和实验室制备的 F2 处方片具有相似的 DSC 曲线, 曲线中原料药的熔点峰消失了, 主要原因可能是聚氧乙烯和 PEG 的熔点均较低(在 60 ~ 70 °C 左右), 在 DSC 升温过程中, 当温度升高至聚氧乙烯和 PEG 的熔点以上时, 米拉贝隆溶解在该混合溶液中, 故检测不到原料熔点峰。

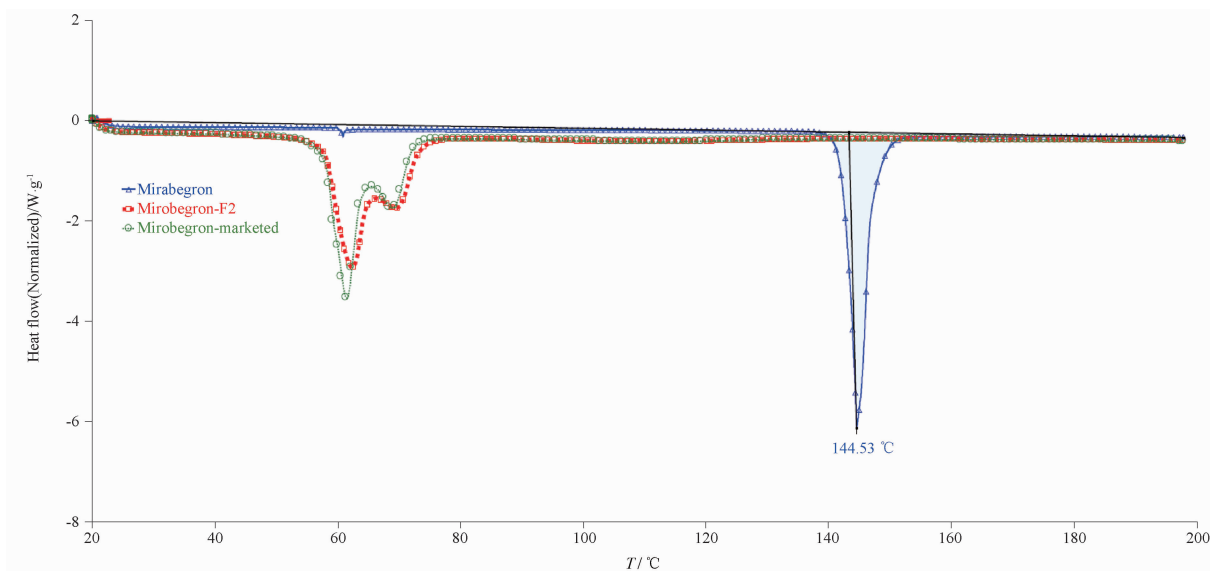


图 1 米拉贝隆原料、F2 处方片及贝坦利米拉贝隆缓释片(RLD)的差示扫描量热分析(DSC)曲线

Fig. 1 DSC heating curves of mirabegron, mirabegron-F2 and mirabegron-marketed tablets

3.4 聚氧乙烯 N60K 用量对溶出度的影响

聚氧乙烯 N60K 用量为 28% 时制得的片剂与 RLD 在 4 种介质中均具有相似的释放度($f_2 > 50$)

(图 2, 表 8)。而聚氧乙烯 N60K 用量为 20% 时, 米拉贝隆释放度偏快, 用量为 36% 时, 米拉贝隆释放度偏慢。

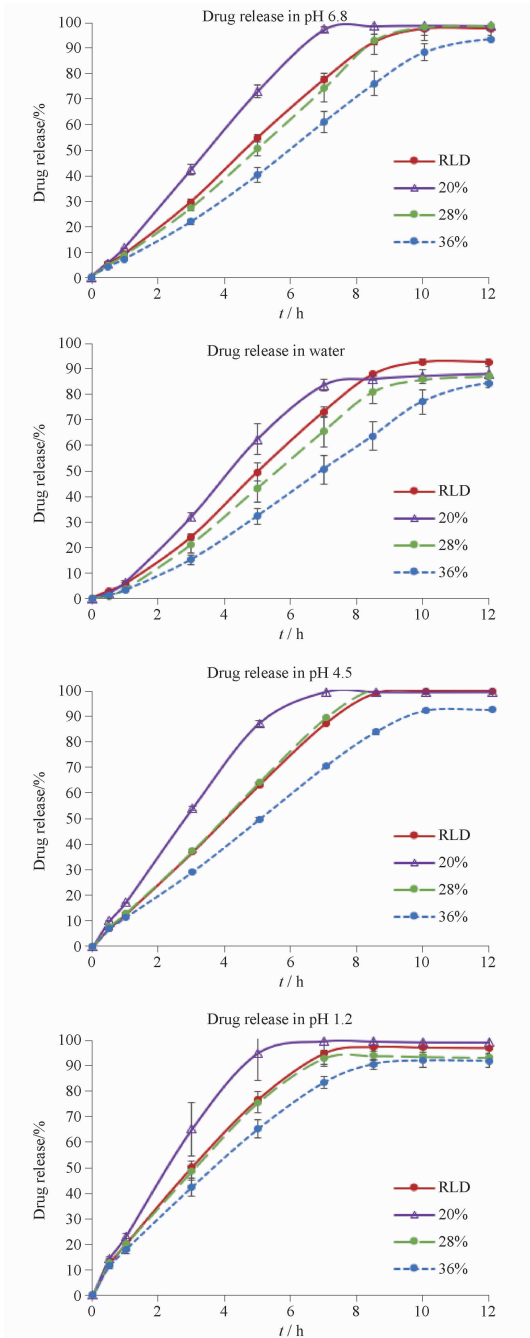


图2 不同用量聚氧乙烯 N60K 制得片剂在 4 种溶质中的溶出度. $n = 4, \bar{x} \pm s$

Fig. 2 Drug release from tablets with different use level of polyethylene oxide N60K. $n = 4, \bar{x} \pm s$

表8 不同用量聚氧乙烯 N60K 制得片剂与 RLD 的溶出曲线的相似因子

Tab. 8 Similarity factors (f_2) between lab prepared tablets with polyethylene oxide WSR N60K and RLD

Dissolution medium	20%	28%	36%
pH 6.8	43.7	78.2	46.4
Water	56.0	63.8	40.2
pH 4.5	42.0	90.2	45.7
pH 1.2	48.2	90.4	54.4

3.4 不同促渗透剂对溶出度的影响

本研究所采用的 3 种促渗透剂 PEG4000, PEG8000 和乳糖制得的片剂均具有与 RLD 具有相似的释放度($f_2 > 50$) (图 3, 表 9)。

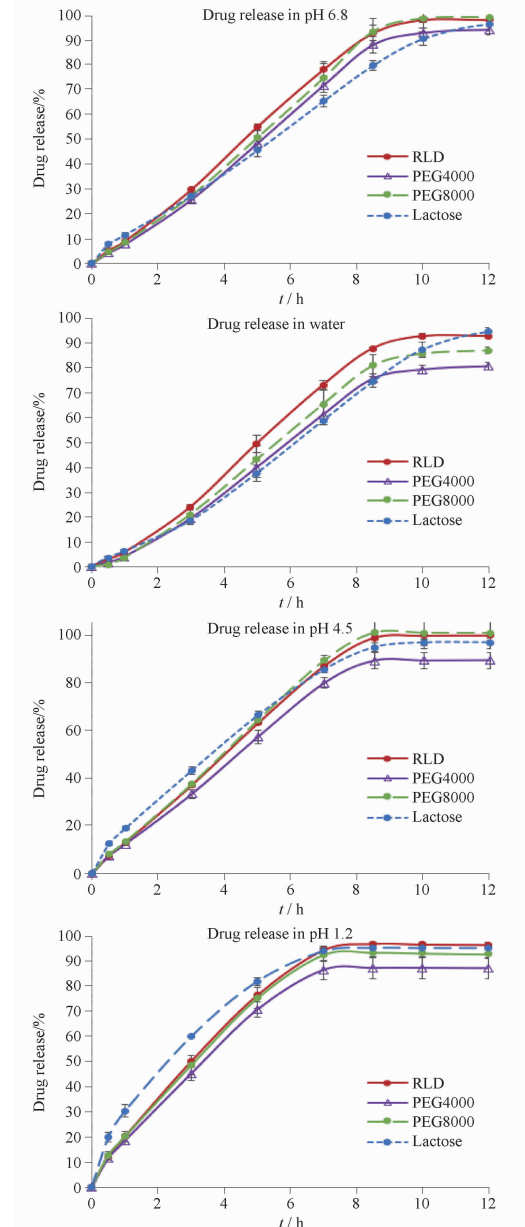


图3 不同促渗透剂制得片剂的溶出度. $n = 4, \bar{x} \pm s$

Fig. 3 Drug release from tablets with different penetration additives. $n = 4, \bar{x} \pm s$

表9 不同促渗透剂制得片剂与 RLD 的溶出曲线的相似因子

Tab. 9 Similarity factors (f_2) between lab prepared tablets and RLD

Dissolution medium	PEG4000	PEG8000	Lactose
pH 6.8	66.3	78.2	53.2
Water	54.0	63.8	50.8
pH 4.5	66.9	90.2	65.8
pH 1.2	64.7	90.4	55.8

3.5 聚氧乙烯相对分子质量对溶出度的影响

低相对分子质量的聚氧乙烯 WSR N12K 得到较快的溶出度,而高相对分子质量的聚氧乙烯 WSR 301 获得较慢的溶出度(图 4,表 10)。而聚氧乙烯 WSR N60K 和聚氧乙烯 WSR 301-N12K(35:65)混合物制得的片剂均具有与 RLD 相似的释放度($f_2 > 50$)。同时,聚氧乙烯 WSR N60K 与聚氧乙烯 WSR 301-N12K 混合物制得片剂在不同介质中的溶出曲线相似因子分别为 61.3 (pH 6.8), 51.7 (水), 63.3 (pH 4.5) 和 80.6 (pH 1.2), 均大于 50。

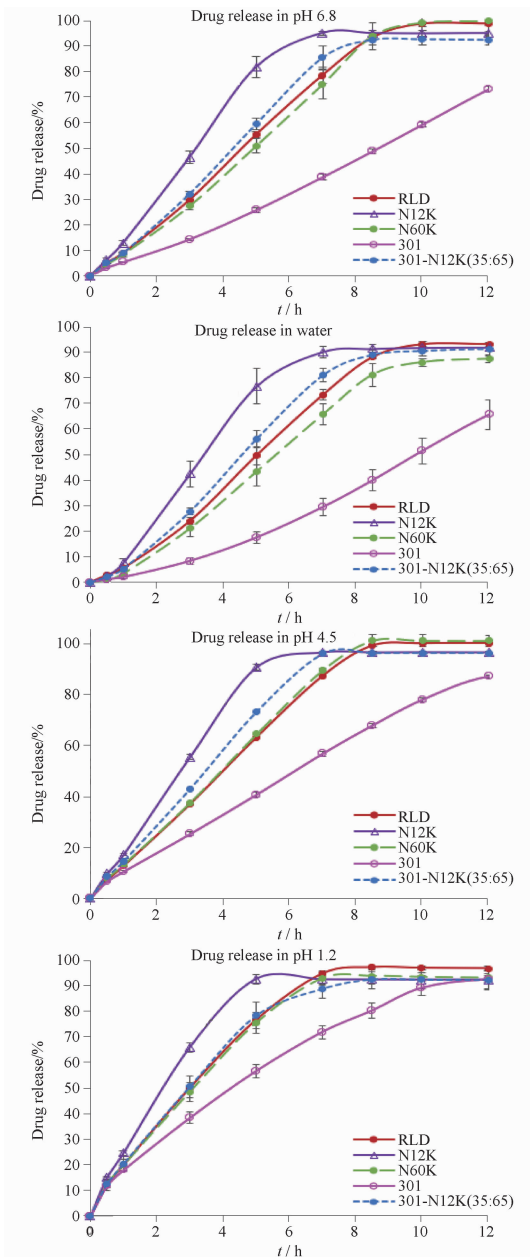


图 4 不同聚氧乙烯相对分子质量制得片剂的溶出度。 $n=4, \bar{x} \pm s$

Fig. 4 Drug release from tablets with polyethylene oxide of different molecular weight. $n=4, \bar{x} \pm s$

表 10 不同聚氧乙烯相对分子质量制得片剂与 RLD 的溶出曲线的相似因子

Tab. 10 Similarity factors (f_2) between lab prepared tablets and RLD

Dissolution medium	N12K	N60K	301	Blend (301-N12K)
pH 6.8	42.0	78.2	27.8	72.3
Water	41.1	63.8	26.0	67.4
pH 4.5	40.5	90.2	37.4	59.2
pH 1.2	49.2	90.4	41.9	76.8

3.5 聚氧乙烯 N60K 粒径对溶出度的影响

各筛分粒径聚氧乙烯 N60K 制得的片剂与未筛分样品制得的片剂均具有相似的释放度($f_2 > 50$) (图 5,表 11)。

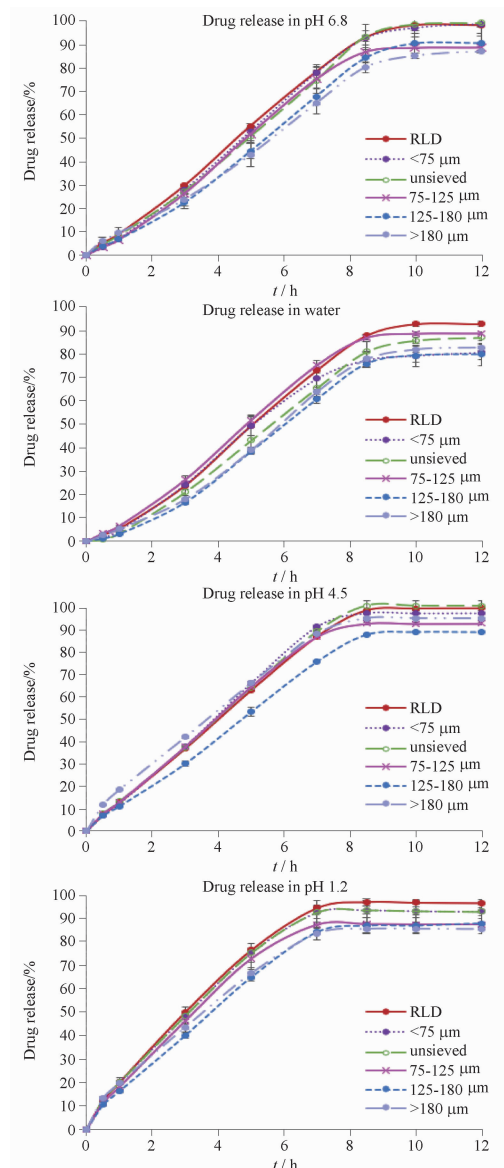


图 5 不同粒径聚氧乙烯 N60K 制得片剂的溶出度。 $n=4, \bar{x} \pm s$

Fig. 5 Drug release from tablets with polyethylene oxide N60K of different particle size. $n=4, \bar{x} \pm s$

表 11 各筛分粒径与未筛分聚氧乙烯 N60K 制得片剂的溶出曲线的相似因子

Tab. 11 Similarity factors (f_2) between sieved and unsieved polyethylene oxide based tablets

Dissolution medium	Particle size/ μm			
	<75	75-125	125-180	>180
pH 6.8	84.4	75.7	61.9	55.9
Water	71.0	80.1	69.8	76.8
pH 4.5	83.5	72.6	51.5	68.5
pH 1.2	68.2	70.8	56.7	59.2

值得注意的是,虽然本研究中聚氧乙烯的粒径对米拉贝隆缓释片的释放度无显著影响,但是,聚合物黏度会随着粒径分布的变化而变化(图6)。粒径越细,聚合物黏度越低。

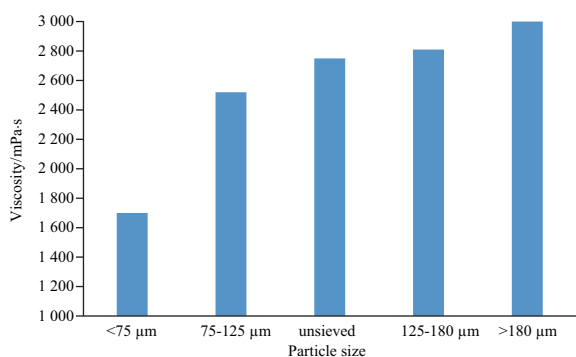


图 6 不同粒径聚氧乙烯 N60K 的黏度

Fig. 6 Viscosity of sieved and unsieved polyethylene oxide N60K

3.6 稳定性实验

不同 BHT 用量所得米拉贝隆缓释片的加速稳定性实验结果见图 7,各处方加速实验 6 月后的溶出度曲线与 0 月相比,相似因子 f_2 均大于 50 (BHT 用量为 0.16%、0.048%、0 时, f_2 分别为 59.4、55.4 和 52.4)。但是,我们也需要关注,在加速稳定性试验条件下时,药物溶出度有随时间变快的趋势,为了保证稳定性,使用聚氧乙烯制备缓释骨架片可以适量加入 BHT。

4 结论

本研究以米拉贝隆为模型药,聚氧乙烯为亲水凝胶骨架材料制备缓释片。考察了聚氧乙烯的相对分子质量、粒径和用量, BHT 含量和促渗透剂种类对米拉贝隆缓释片释放度的影响。

结果表明,聚氧乙烯的相对分子质量和用量对米拉贝隆的释放有重要影响。聚氧乙烯 N60K

用量在 28% 时制得片剂药物释放度与 RLD 相似,用量较高时药物释放度较慢,而用量低时药物释放速度较快。高相对分子质量聚氧乙烯 WSR 301 导致较慢的药物释放度,而低相对分子质量聚氧乙烯 N12K 释药较快。聚氧乙烯 WSR 301 和 N12K 以 35:65 的比例混合,可以获得与聚氧乙烯 WSR N60K 相同的溶液黏度,制得的片剂具有统计上相似的药物释放曲线。研究的 3 种促渗透剂, PEG 8000, PEG4000 和乳糖,均得到与 RLD 相似的溶出度。

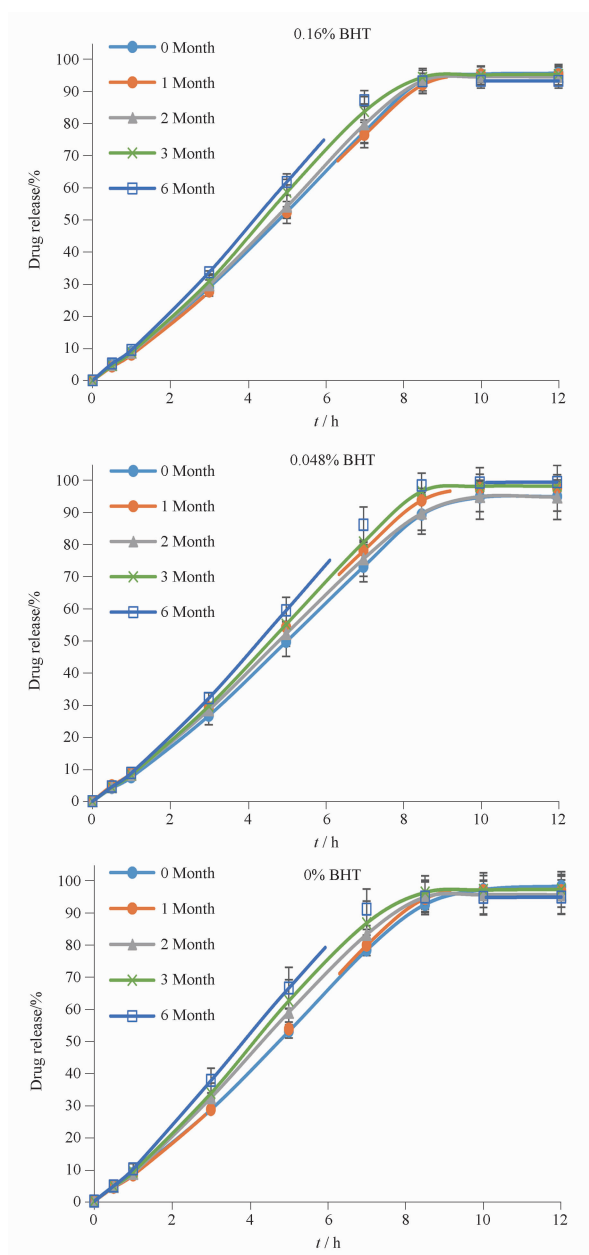


图 7 不同 BHT 用量制得片剂的溶出度. $n=4, \bar{x} \pm s$

Fig. 7 Stability of drug release from tablets with different use level of BHT. $n=4, \bar{x} \pm s$

在研究条件下,聚氧乙烯 WSR N60K 的各筛分粒径对米拉贝隆释放度无显著影响,各筛分粒径制得的片剂获得未筛分样品相似的溶出曲线。但值得注意的是,聚氧乙烯黏度受粒径分布的影响,筛分得到的粒径越细的样品,黏度越低,也意味着相对分子质量越低。这也表明,对米拉贝隆缓释片而言,基于聚氧乙烯的处方较稳健,即使黏度在较大范围波动也可获得相似溶出度。

稳定性实验表明,经加速稳定性实验 6 个月后,不同 BHT 用量制备的缓释片的溶出曲线均与 0 月相似,但是加入适量 BHT 更利于维持产品稳定性。

REFERENCES

- [1] KAMBOJ S, GUPTA G D, OBEROY J. Matrix tablets; an important tool for oral controlled-release dosage forms[J]. *Pharm Inf*, 2009, 7(6):1-9.
- [2] RANE M, PARMAR J, TIWARI S, *et al.* Application of polyethylene oxide in hydrophilic matrix tablets[J]. *Pharm Times*, 2013, 45(3):41.
- [3] FDA. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products [DB/OL]. [2024-03-15]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=BasicSearch>.
- [4] KUMAR V, MEDINA M D, YANG D. Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid [J]. *Int J Pharm*, 2002, 235(1-2):129-140.
- [5] VILLANOVA J C O, AYRES E, ORÉFICE R L. Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(3):664-673.
- [6] ASTELIAS PHARMA INC. Pharmaceutical composition for modified release:United State,10842780B2[P]. 2020-12-24.
- [7] FDA. Dissolution methods[DB/OL]. [2022-07-28]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=BasicSearch>.
- [8] MOORE J W, FLANNER H H. Mathematical comparison of dissolution profiles[J]. *Pharm Tech*, 1996, 20(6):64-74.
- [9] CLAIRE P D S. Degradation of PEO in the Solid State: a theoretical Kinetic Model [J]. *Macromolecules*, 2009, 42:3469-3482.
- [10] CROWLEY M M, ZHANG F, KOLENG J J, *et al.* Stability of polyethylene oxide in matrix tablets prepared by hot-melt extrusion[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(21):4241-4248.
- [11] HARDING J R, AMANCHUKWU C V, HAMMOND R T, *et al.* Instability of poly(ethylene oxide) upon oxidation in lithium-air batteries[J]. *J Phys Chem*, 2015, 119(13):6947-6955.
- [12] ASTELIAS PHARMA INC. Alpha-form or beta-form crystal of acetanilide derivative: China,CN1243740C[P]. 2006-03-01.
(收稿日期:2023-02-13)