

# 聚合物用量对难溶性药物从聚氧乙烯缓释骨架片释放的影响

Dasha Palmer, Marina Levina, Thomas P. Farrell 和 Ali Rajabi-Siahboomi

Colorcon Inc., Global Headquarters, 275 Ruth Road, Harleysville, PA 19438 USA; [www.colorcon.com/about/contact](http://www.colorcon.com/about/contact)

## 目的

亲水凝胶缓释骨架是广泛应用的口服缓释给药系统。聚氧乙烯(PEO)做为骨架成形聚合物因其符合 FDA 要求,有着各种不同的粘度范围和独特的膨胀/溶蚀特征可以用来调整药物的释放而被越来越多的人接受<sup>1,2</sup>。这一研究的目的是探讨聚氧乙烯用量对难溶性药物从 PEO 缓释骨架中释放的影响。

## 方法

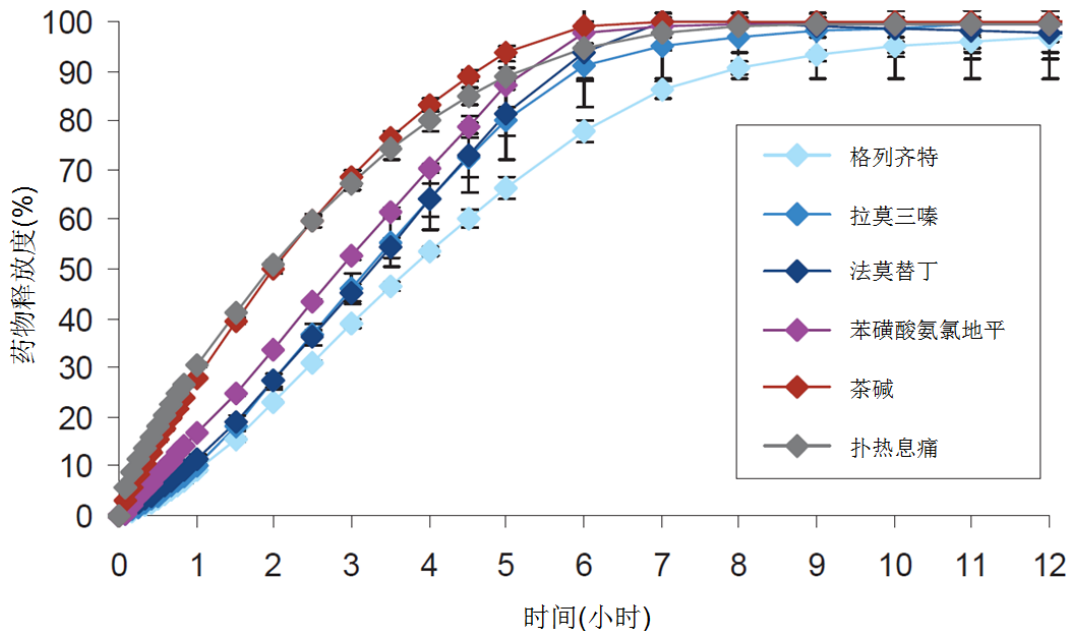
模型配方含有 15%w/w 的不同水溶解度的药物(格列齐特<0.055mg/mL; 拉莫三嗪, 0.17mg/mL; 法莫替丁, 1mg/mL; 苯磺酸氨氯地平, 3.16mg/mL; 茶碱, 8mg/mL; 或扑热息痛, 20mg/mL), 0-84%w/w PEO(保益乐™(POLYOX™), 水性树脂, WSR-1105, 分子量 90 万道尔顿; IFF, 美国); 0-84%w/w 的微晶纤维素(MCC, Microcel102, Blanver), 0.5%w/w 微粉硅胶(Aerosil200, 赢创)和 0.5%w/w 硬脂酸镁(彼得, 格文)。MCC 和微粉硅胶过 500 微米筛。然后,所有组分除润滑剂外加入到 1L 的混合器中(T2C, Turbula)混合。转速为 64 转,混合 10 分钟。硬脂酸镁最后加入,再将配方混合 1 分钟。目标片重为 200mg。使用 10 冲旋转(Piccola, Riva), 7mm 标准弧形冲模,于 20kN 压力下压制。

释放度检测使用符合美国药典的 A7 Sotax 溶出仪,采用装置 II,使用 8 目(2.38mm)的四边形篮(Qualitylab Accessories)装于垂直且高于浆 3cm 的位置,浆的转速为 100 转<sup>3</sup>。纯水(1000mL, 37±0.5°C)做为所有配方的溶出介质。使用双波长紫外-可见分光光度计(PerkinElmer)于波长 306、228、282、240、272 和 243nm 处分别对拉莫三嗪、格列齐特、法莫替丁、氨氯地平、茶碱和扑热息痛进行检测。

## 结果

所出配方的出片力都很低(<450N)且稳健的配方都有非常好的机械强度(2-7MPa)。药物的水溶解度对药物从 PEO 的骨架中的释放有影响(图 1)。低溶解度的药物释放较慢。

图 1. 药物的水溶解度对药物从含有 35%w/w 的 PEO 骨架中释放的影响



含有不同药物和聚合物的大多数配方都得到了可重现的零级和一级释药曲线(图 2-7)。所有检测的药物中,随着 PEO 用量的进一步增加,药物释放得越快。这些现象尤其发生于溶解度为小于 1mg/mL 的药物中,如格列齐特,拉莫三嗪和法莫替丁(图 2-4)。这一现象可能是因为药物的溶解度随 PEO 增加的原因或是其他的物理化学作用使药物从骨架中的释放变快。

含有 0-15%w/w PEO 的药物的溶解度都小于 1mg/mL,甚至于 24 小时也不发生溶蚀。可能是由于微晶纤维素的不溶特性或药物本身的低水溶性,导致药物包埋在片芯中而释放不完全。对于高于 1mg/mL 溶解度的药物的释放在配方中保益乐的用量超过 15%w/w 时,显然不受聚合物用量的显著影响。

聚合物用量和药物从 PEO 骨架中的释放速率间的关系还在进一步研究中。

图 2. 格列齐特缓释骨架片中 PEO 用量的影响

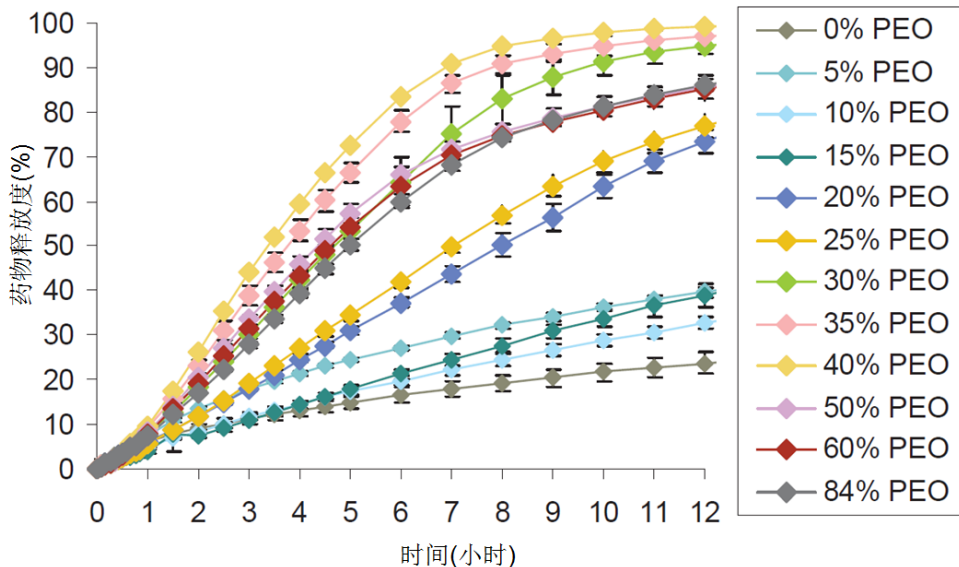


图 3. 拉莫三嗪缓释骨架片中 PEO 用量的影响

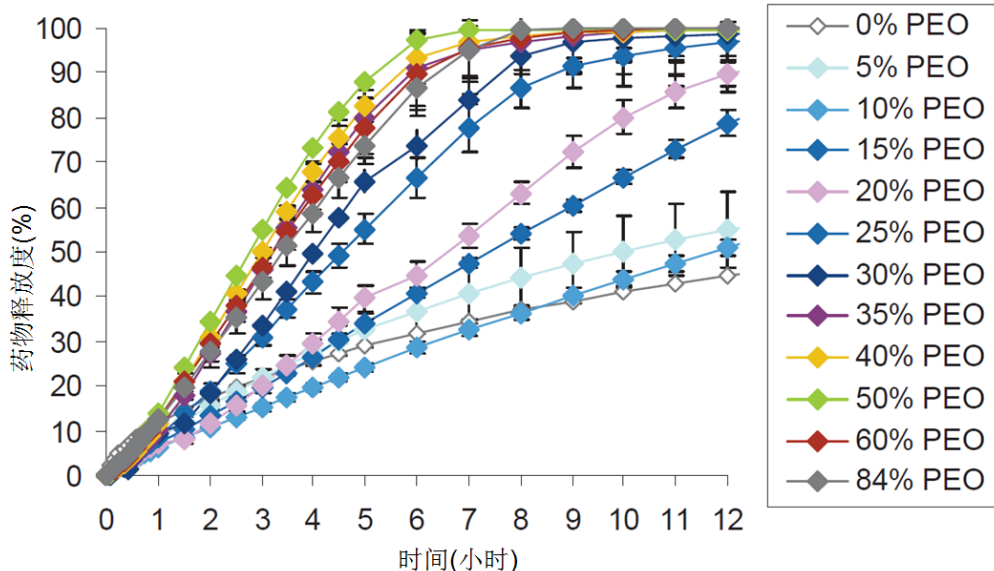


图 4. 法莫替丁缓释骨架片中 PEO 用量的影响

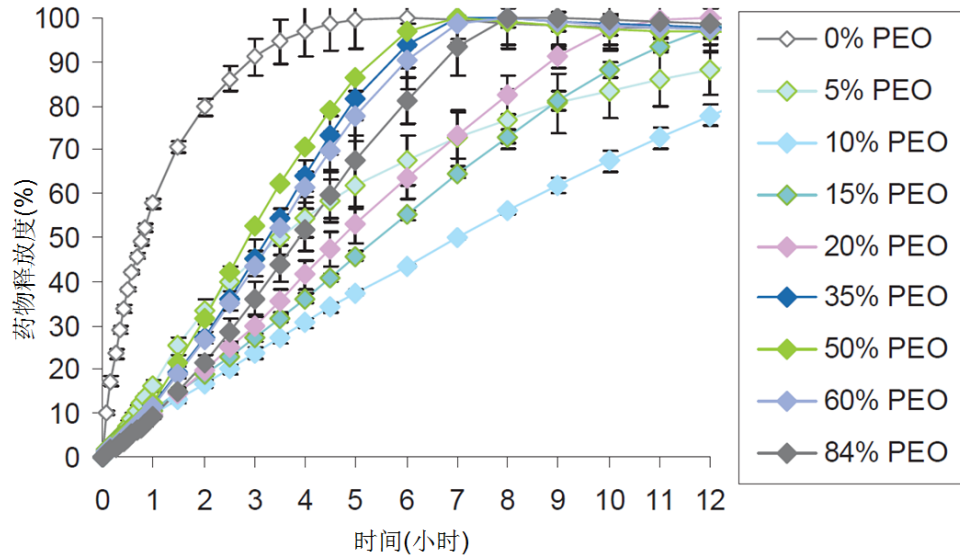


图 5. 氨氯地平缓释骨架片中 PEO 用量的影响

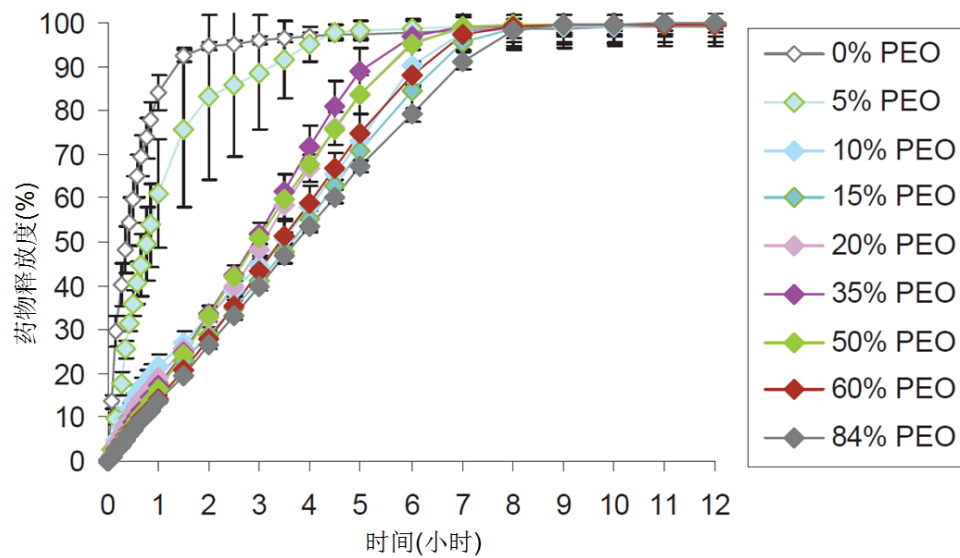


图 6. 茶碱缓释骨架片中 PEO 用量的影响

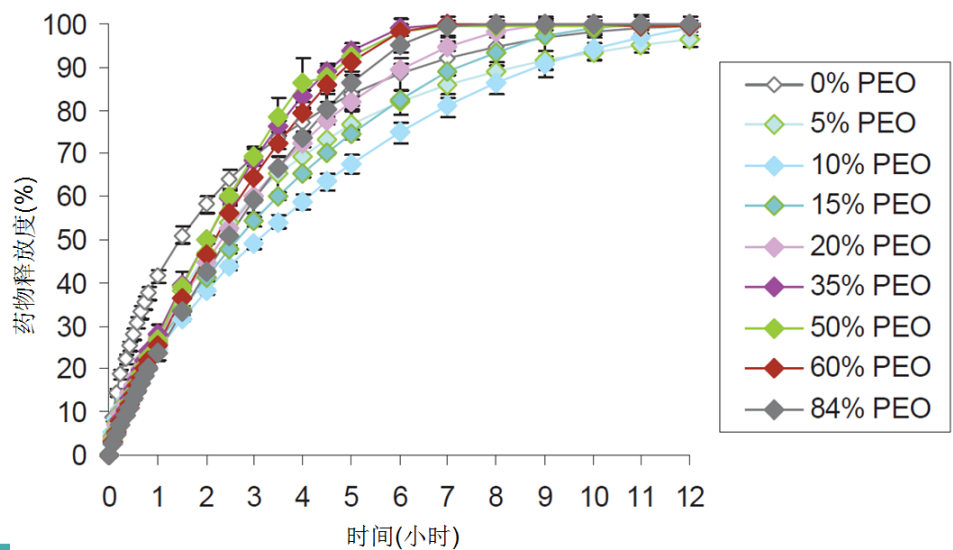
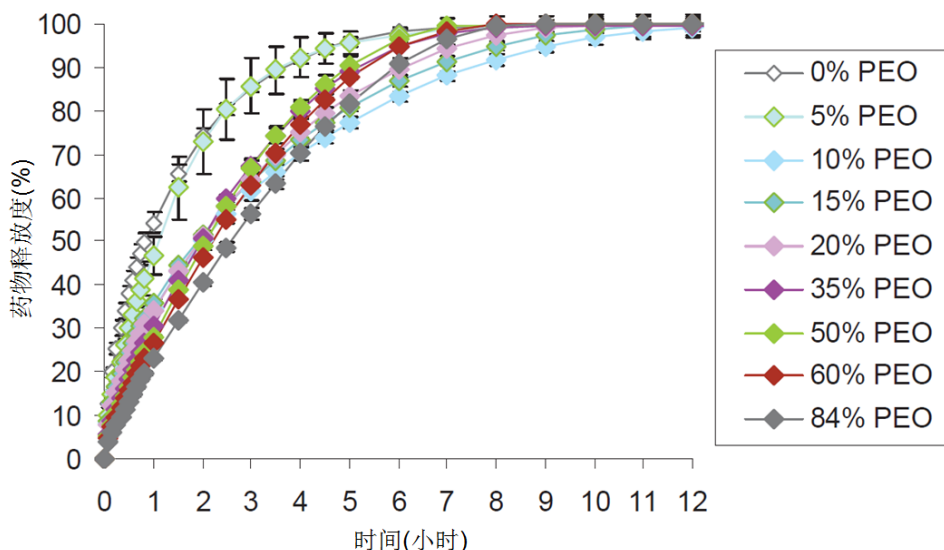


图 7. 扑热息痛缓释骨架片中 PEO 用量的影响



## 结论

\*这一研究的所有配方都有比较大的机械强度。

\*对于不同的药物，使用足够量的保益乐 1105 做为骨架形成配料可以得到重现的零级和一级药物释放曲线。

\*药物的溶解度和 PEO 用量对药物的释放有显著的影响。增加 PEO 在配方中的用量出现了未预期到的药物释放的增加。这一现象可能和 PEO 增加了药物的溶解度有关，或为其物理化学间的相互作用(进一步研究还在进行中)。因此 PEO 可以用来增加缓释骨架系统中难溶药物的溶解度。

## 参考文献

1. Choi S.U., Lee J., Choi Y.W. Development of a directly compressible PEO matrix for the sustained-release of dihydrocodeine bitartrate. Drug Dev. Ind. Pharm., 29 (2003) 1045-1052.
2. Li H., Hardy R.J., Gu X. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from PEO matrix tablets. AAPS PharmSciTech, 9(2) (2008) 437-443.
3. Levina M., Palmer D., Rajabi-Siahboomi A.R., 2010. Evaluation of In Vitro Dissolution Methods for the Assessment of Drug Release from Hydrophilic Extended-Release Matrices Based on Polyethylene Oxide, Drug Del. Tech., June 2010, Vol. 10 No 5.

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。我司对意外的利润损失、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