

羧甲基纤维素钠对聚氧化乙烯缓释骨架药物释放的影响

摘要

本研究的目的是探讨羧甲基纤维素钠(CMC-Na)对聚氧化乙烯(PEO)缓释骨架三个模型药物释放的影响。

简介

在口服缓释制剂技术中，亲水性骨架是最常用的方法。¹

聚氧化乙烯(保益乐™(POLYOX™))和羧甲基纤维素钠是常用的骨架形成的聚合物。它们获得了监管机构的广泛认可，在宽范围的粘度级别下均可适用，同时具有良好的溶胀和溶蚀特性，可以调节各类药物的释放。¹⁻⁴

新辅料的使用，具有严格的监管要求。因此，最近业界在开发药物释放剂型^{5, 6}的过程中，已经把注意力转移到药学聚合物共混物的研究上。据报道，聚合物共混物被应用于突发释放的预防、情绪的安抚（食物影响）和骨架内微环境 pH 值的降低，这可能有利于改善某些活性药物的溶解度或稳定性。⁷

在这项研究中，作者就 CMC-Na 对保益乐 ER 缓释骨架片中三个不同离子性质和水溶性的模型药物释放的影响进行了研究。

实验方法

制备模型药物配方含有 49.75%w/w 药物、49.75% w /w 骨架形成剂和 0.5%w/w 硬脂酸镁(Peter Greven, 德国)。骨架形成剂成分包括 PEO（保益乐 WSR 1105 或 Coagulant,均来自美国 IFF 公司）或 CMC-Na（CELLOGEN®HP-SH, 150,000 Da, Dai-Ichi Kogyo Seiyaku/日本）或它们的 1:1 混合物用来做为骨架成型材料。

在研究中使用下列药物：

- (1) 几乎不溶于水的布洛芬（英国 IMCD），0.06 mg/mL⁸
- (2) 微溶于水的茶碱（英国 Sigma - Aldrich），8.6 mg/mL⁹
- (3) 易溶于水的盐酸普萘洛尔（意大利 S.I.M.S.），360mg/mL¹⁰

除了硬脂酸镁外的所有成分，放在 1 升搅拌机（瑞士 T2C, Turbula, Willi A. Bachofen）上混合 3 分钟，转速为 64rpm。然后，添加润滑剂并混合 1 分钟。在半自动化手动压片机(英国 T8, Specac)上，用 20 kN 压缩力制作扁圆形片剂，直径为 10mm，目标增重为 320mg。

在活性药物水溶性基础上，选择聚合物粘度等级。低分子量（MW）的 PEO（保益乐 WSR 1105; 900,000 Da）用于布洛芬和茶碱配方上，而高分子量的 PEO（保益乐 WSR Coagulant; 5,000,000 Da）用于盐酸普萘洛尔配方上。

测量药片的物理参数，如重量、直径、厚度和机械强度。

在符合 USP 要求的溶出仪（瑞士 AT7 Smart, Sotax）上进行体外药物释放 ($n = 3$)，同时使用方法 II(桨法) 和 15 x 31mm 沉降装置(Sotax)。介质为 900mL，转速为 100rpm，并且操作温度为 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。茶碱和盐酸普萘洛尔在水中测试。布洛芬使用 pH 值为 7.2 的磷酸盐缓冲液。分别在 222、272 和 319nm 的波长下，使用紫外可见分光光度计(美国 Lambda 25, PerkinElmer)测定布洛芬、茶碱和盐酸普萘洛尔的吸光度。通过 f_2 因素，比较由此获得的曲线。50 和 100 之间的 f_2 值表明这两个溶出曲线具有相似性。^{11, 12}

结果与讨论

制备折断力为 10-14kPa(1.8-2.7MPa)的稳健骨架片，将用于本文所有的配方研究。

图 1-3 显示 CMC-Na 对布洛芬、茶碱和盐酸普萘洛尔分别从 PEO 缓释骨架上释放的影响。对于布洛芬来说，药物释放不依赖于聚合物的选择情况(图 1)，这可能是由于高 pH 的溶出介质。茶碱从含有 CMC-Na 骨架上的释放速度比较快(4 小时内 100%)，见图 2。

快速的药物溶解，以及这些骨架较快的溶蚀，可能是 CMC-Na 高水溶性和亲水性所致，其中聚合物结构^{13, 14} 上存在离子羧酸基团。可以发现，茶碱从 PEO 片剂上释放的速度最慢。PEO 和 CMC-Na 的混合物的骨架片的溶出曲线和 CMC-Na 的骨架片的溶出曲线类似。

图3显示在同时使用PEO和CMC-Na的配方中，盐酸普萘洛尔的释放速度最慢。因此，在22小时以后，药物全部溶解。这表明聚合物之间或药物与药物之间存在潜在的协同相互作用(化学或物理性)，其中的机理目前正在研究。例如，有一种解释是，CMC-Na可能与药物反应形成NaCl和H⁺普萘洛尔(CMC⁻)，即是说，药物形成了一个新的聚合物盐，从而可能延缓药物的释放。此前报道了CMC-Na和HPMC混合时产生了类似的结果。^{10, 13, 14} 作者声称盐酸普萘洛尔的胺基和CMC-Na的羧基团之间的离子相互作用（即氢键结合），产生了普萘洛尔-CMC-Na可逆性复合物，从而降低了药物的释放速率。

图 1 CMC-Na 对布洛芬从 PEO 缓释骨架中释放（在 pH7.2 的磷酸盐缓冲液中）的影响

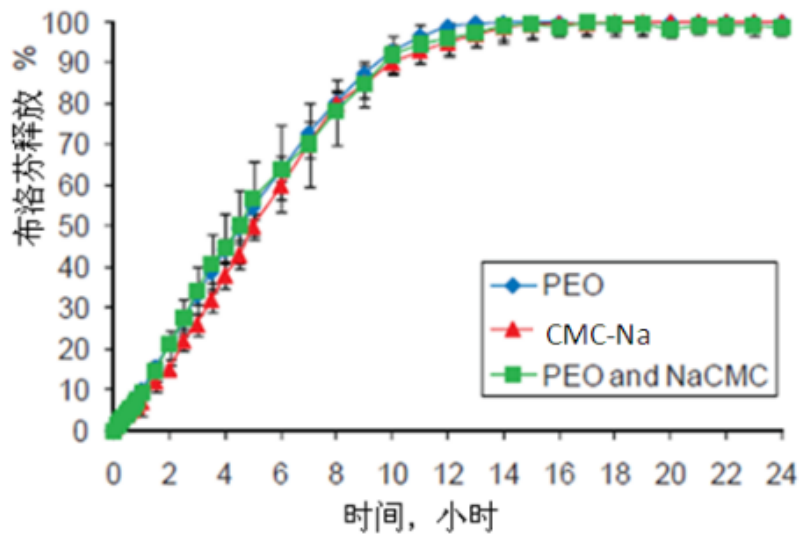


图 2 CMC-Na 对茶碱从 PEO 缓释骨架中释放（在水中）的影响

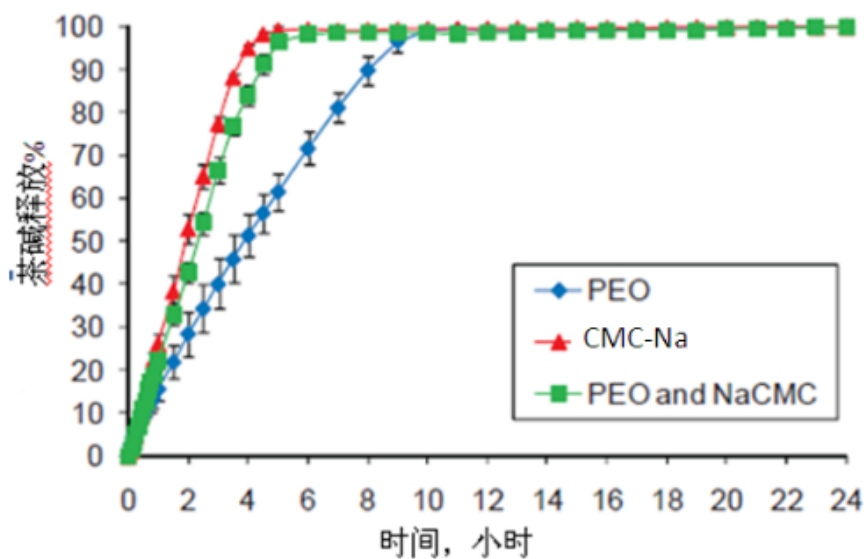
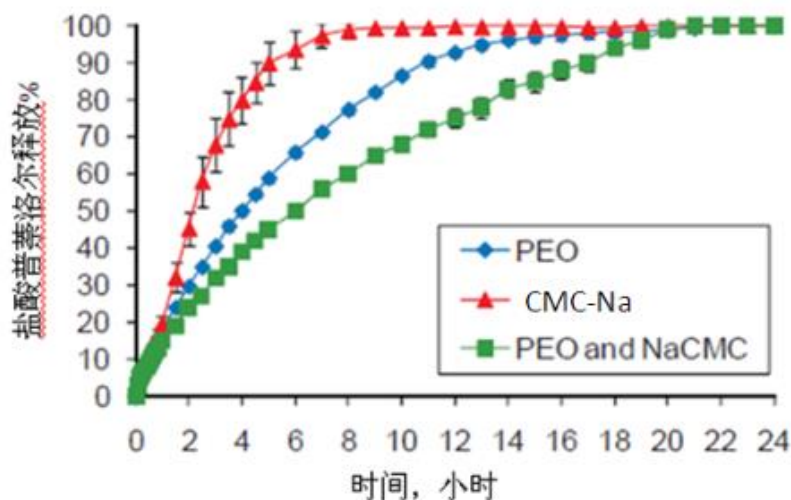


图 3 CMC-Na 对盐酸普萘洛尔从 PEO 缓释骨架中释放（在水中）的影响



结论

高稳定性的保益乐 ER 骨架用于所有配方。对于布洛芬和茶碱来说，含有两种聚合物混合物的骨架，没有产生不寻常或意外的释放曲线。然而，对于盐酸普萘洛尔来说，在 PEO 和 CMC-Na 的混合物上，药物溶解速度比单个聚合物的情况要慢得多。基于这项研究结果，观察到的现象涉及到活性药物的离子性质，同时，我们推测药物和聚合物之间或聚合物之间可能存在相互作用。

这种潜在的协同作用，可以用来设计新的口服缓释药物剂型，使之具有较长的释放时间，聚合物用量较少。这尤其适用于易水溶性或极易水溶性的药物上，这种情况要求高剂量以及每日一次的服用。

参考文献

1. Tiwari S.B., & Rajabi-Siahboomi A.R., in *Methods in Molecular Biology*, Kewal K.J. (Ed.), Humana Press, Totowa, NJ, 437, 2008; 217-243.
2. Palmer D., Levina M., Farrell T., & Rajabi-Siahboomi A.R., AAPS Annual Meeting and Exposition, Los Angeles, CA, 2009, USA.
3. Li H., Hardy R.J., & Gu X., *AAPS PharmSciTech*. 2008; 9: 437-443.
4. Choi S.U., Lee J., & Choi Y.W., *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2003; 29: 1045-1052.
5. Conti S., Maggi L., Segale L., Ochoa Machiste E., Conte U., Grenier P., & Vergnault G., *Int. J. Pharm.* 2007; 333: 136-142.
6. Ebube N.K. & Jones A.B., *Int. J. Pharm.* 2004; 272: 19-27.
7. Tiwari S.B. & Rajabi-Siahboomi A.R., *Pharm. Technology. Europe.* (2008).
8. Shaw L.R., Irwin W.J., Grattan T.J., & Conway B.R., *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2005; 31: 515-525.
9. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B., *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Vol. 2, Pharm. Press, London, 2004; 1619-1621.
10. Takka S., Rajbhandari S., & Sakr A., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2001; 52: 75-82.
11. Moore J.W. & Flanner H.H., *Pharm. Tech.* 1996; 20: 64-74.
12. FDA, *Federal Register*. 1995; 60: 61642.
13. Dabbagh M.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Hogan J.E., & Rajabi-Siahboomi A.R., *Pharm. Dev. Technol.* 1999; 4: 313-324.
14. Hussain A.S., Johnson R.D., Shivanand P., & Zoglio M.A., *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 1994; 20: 2645-

2657.

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

*Cellogen®系日本 Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.的商标

*保益乐™/POLYOX™是 IFF 公司商标

ads_POLYOX_SCC_CHN_09/2011