

羧甲基纤维素钠对药物从聚氧乙烯和羟丙甲纤维素缓释骨架中释放的影响

Dasha Palmer¹, Marina Levina¹, Ali Nokhodchi², Thomas P. Farrell³

海报重印

Thomas P. Farrell³ 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi³

美多秀™(METHOCEL™)/保益乐™(POLYOX™)

目的

亲水凝胶骨架代表口服缓释(ER)药物传递系统的一个流行方法¹。最常用的缓释聚合物为纤维素衍生物,如高粘度等级的羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素(HPMC))。最近,聚氧乙烯(PEO)已被开发作为替代性骨架形成材料,原因是其具有广泛的法规可接受性、一系列粘度等级的可用性、良好的膨胀和熔蚀特性,从而可用于调节各种药物的释放。²⁻⁸

由于易溶于水的活性药物在释放的最初几个小时期间会出现潜在的突释,因此易溶于水的活性药物的缓释曲线的实现常常是一个难题。在这种情况下,采用亲水聚合物与离子聚合物的组合可使药物的释放比只使用单一聚合物的配方释放得更慢。^{1,7-10}

本项研究的目的是研究离子型的羧甲基纤维素钠(NaCMC)对易溶于水的模型药物-盐酸文拉法辛(572mg/mL¹¹)从含有非离子型聚合物 PEO 或 HPMC 作为骨架形成材料的缓释配方中释放的影响。并对 PEO 和 HPMC 的性能进行比较。此外,还对聚合物用量(30 或 50% w/w)对药物释放的影响进行了研究。

方法

材料	用量(% w/w)	
盐酸文拉法辛(Cadila, 印度)	49.50	49.50
PEO(保益乐™(POLYOX™) WSR Coagulant, IFF 公司), 或 HPMC(美多秀™(METHOCEL™)K100M CR, IFF 公司), 或 与 NaCMC(华洛塞™CRT 60000 PPA 07, IFF 公司)按 1:1 的比例混合	30.00	50.00
微晶纤维素(Microcel 102, Blanver, 巴西)	20.00	-
微粉硅胶(Aerosil 200, 赢创, 德国)	0.25	0.25
硬脂酸镁(Peter Greven 公司, 荷兰)	0.25	0.25

除硬脂酸镁外，将所有物料加入一个容量为 1L 的混合器(T2C, Turbula, Willi A. Bachofen)中，以 64rpm 的转速混合三分钟。然后加入硬脂酸镁(润滑剂)，继续混合一分钟。通过直接压片法压片，冲模直径约为 10mm，使用半自动液压式手动压片机(T8, Atlas, Specac)，压片力为 20 kN (255 MPa)(压实压力)压制目标片重为 320 mg 的片剂。

测量片剂的物理参数，比如重量、直径、厚度和硬度。采用配有沉降篮(尺寸为 15 x 31 mm)(Sotax)的装置 II(桨法)，以 100 rpm 的转速，在符合美国药典的溶出仪(AT7 Smart, Sotax,瑞典)中得到体外药物释放曲线。溶出介质为 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下的纯化水(900mL)。使用紫外可见分光光度计(Lambda 25, PerkinElmer 公司, 美国)，用 10mm 石英比色皿在 274nm 波长处测量吸光度。使用 f_2 因子对得到的释放曲线进行比较。如果 f_2 值在 50 和 100 之间，则表明两条药物释放曲线相似。^{12,13}

结果

本研究的所有配方均生产出了硬度值为 8-15 kp (2.3–4.4 MPa)的稳健性骨架片。

所有研究的配方都得到了可重现的缓释的药物释放曲线(图 1,2)。与使用单一聚合物作为骨架相比，PEO 或 HPMC 与 NaCMC 的组合可明显减缓盐酸文拉法辛溶出速度。这可能是由于药物的氨基与 NaCMC 的羧基相互作用，从而导致在水中溶解度较低的可逆性药物-聚合物复合体的形成。先前曾报道过，当使用盐酸普萘洛尔做为模型药物时，PEO 或 HPMC 与 NaCMC 的组合物配方也得到相似的结果。⁷⁻¹⁰

对于只使用 NaCMC 的配方，当聚合物的用量从 30%增加到 50%时，盐酸文拉法辛的释放速率逐渐下降。图 3 显示，当配方包括 PEO 或 HPMC 任一种，而不包括 NaCMC 时，发现聚合物用量对药物释放没有影响。当骨架由 NaCMC 与 PEO 或 HPMC 任一种的组合物制成时，发现聚合物用量对盐酸文拉法辛的溶出速率有显著影响(图 4)。这可能是由于配方中的 NaCMC 数用量增加(即从 15 增加到 25%w/w)，结果导致受约束药物的百分比升高，可能形成较多的药物-聚合物复合体。⁷⁻¹⁰

图 1. NaCMC 对盐酸文拉法辛从 PEO 缓释骨架中释放的影响

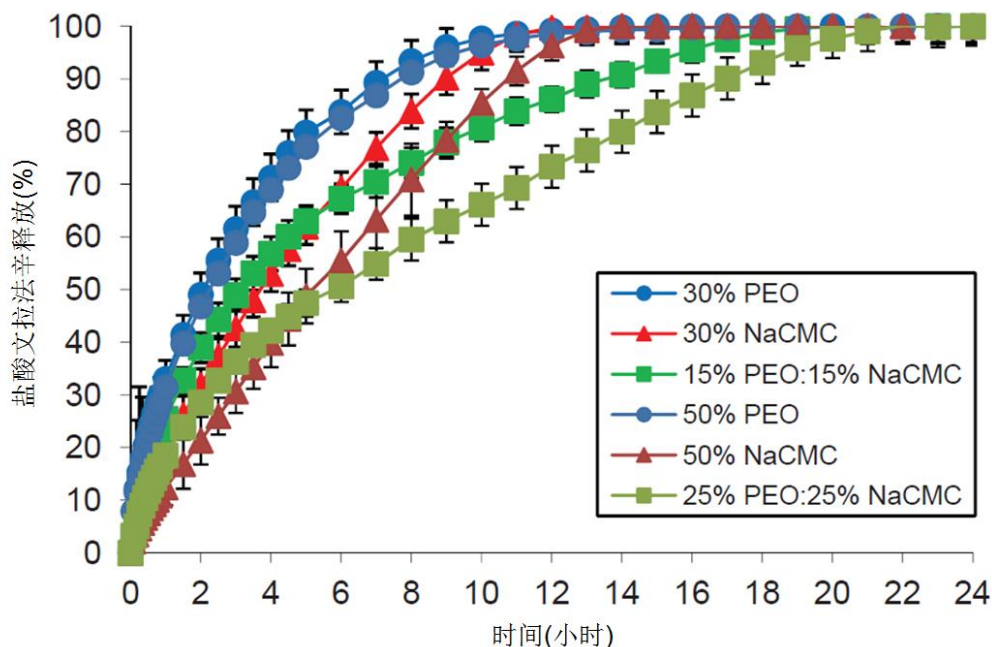


图 2. NaCMC 对盐酸文拉法辛从 HPMC 缓释骨架中释放的影响

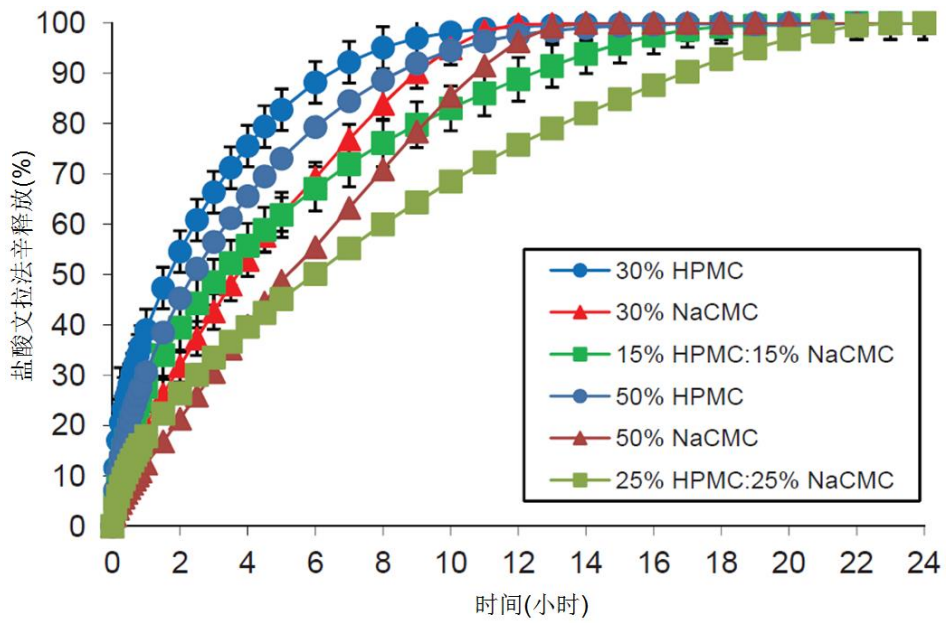


图 3. 盐酸文拉法辛从 PEO 和 HPMC 骨架中的释放

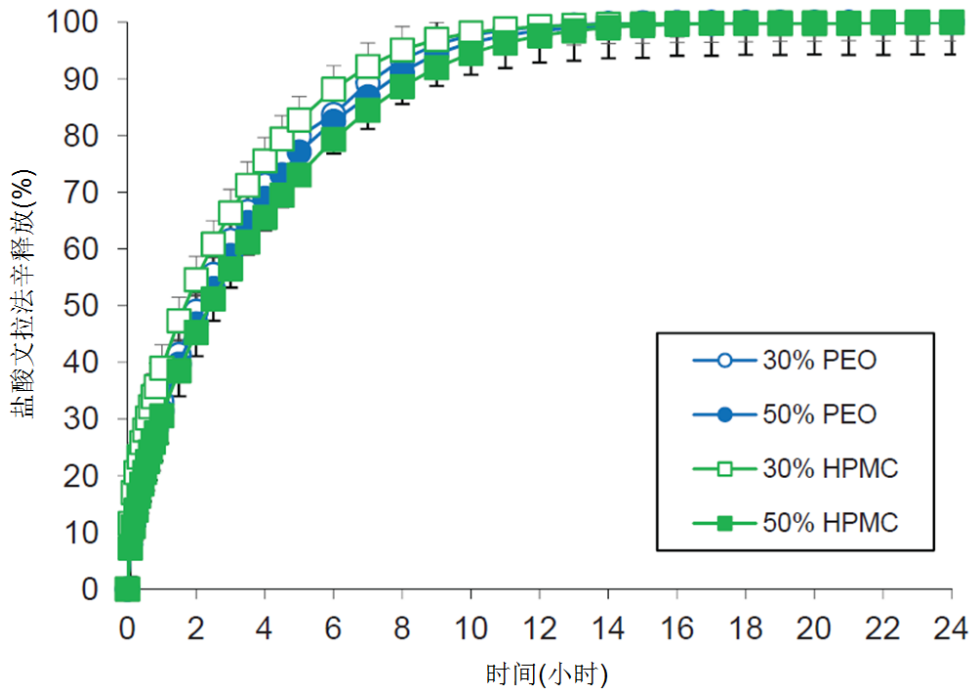
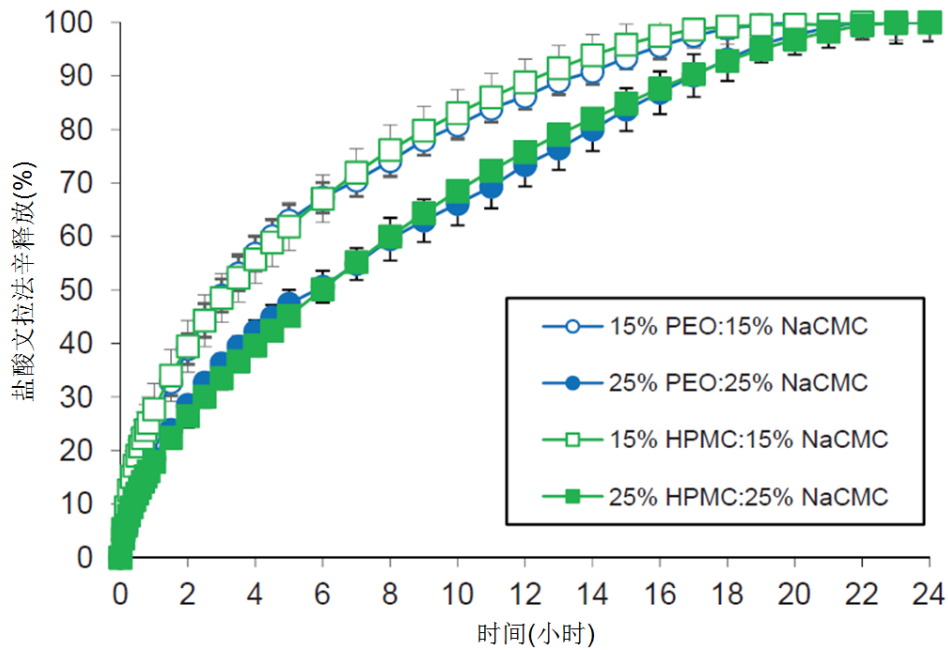


图 4. 盐酸文拉法辛从 PEO: NaCMC 和 HPMC: NaCMC 骨架中的释放



结论

与使用单一聚合物制成的骨架相比，PEO 和/或 HPMC 与 NaCMC 的组合物可使药物释放明显减慢。潜在的药物-聚合物和/或聚合物-聚合物之间的相互作用的机制目前正在研究中，并将作为未来发表的主题。

无论是单独或与 NaCMC 相组合，PEO 和 HPMC 的性能均相似，从而产生几乎完全相同的药物释放曲线。

对于只使用 NaCMC 的配方，聚合物用量从 30%增加到 50%w/w，导致了盐酸文拉法辛释放的逐渐减少。对于只使用 PEO 或 HPMC 聚合物的片剂，骨架形成材料用量的增加对盐酸文拉法辛的释放没有影响。然而，由 NaCMC 与 PEO 或 HPMC 的组合物制成的骨架，显示了聚合物用量对药物溶出速率有显著影响。

在较低聚合物用量的情况下，亲水性非离子型和离子型聚合物的组合可以被用于设计新的口服缓释药物，而且药物释放的时间更长，这可能会有益于易溶或极易溶于水的药物，尤其适用于是需要服用的剂量比较大，一天一次给药的药物。

参考文献

1. Tiwari S.B., Rajabi-Siahboomi A.R., Pharm. Tech. Eur., 2008.
2. Tiwari S.B., Rajabi-Siahboomi A.R., in Methods in Molecular Biology, Kewal K.J. (Ed.), Humana Press, Totowa, NJ, 2008; 437: 217-243.
3. Palmer D., Levina M., Farrell T., Rajabi-Siahboomi A.R., AAPS, Los Angeles, CA, USA, 2009.
4. Li H., Hardy R.J., Gu X., AAPS PharmSciTech. 2008; 9: 437-443.
5. Choi S.U., Lee J., Choi Y.W., Drug. Dev. Ind. Pharm. 2003; 29: 1045-1052.
6. Conti S., Maggi L., Segale L., Ochoa Machiste E., Conte U., Grenier P., Vergnault G., Int. J.Pharm. 2007; 333: 136-142.
7. Palmer D., Levina M., Nokhodchi A., Douroumis D., Farrell T., Rajabi-Siahboomi A.R., AAPS.PharmSciTech. Published on line: 28 June 2011.
8. Palmer D., Levina M., Nokhodchi A., Farrell T., Rajabi-Siahboomi A.R., 38th Annual Meeting & Exposition of the CRS, Maryland, USA, 2011.
9. Takka S., Rajbhandari S., Sakr A., Eur. J. Pharm. Biopharm. 2001; 52: 75-82.
10. Dabbagh M.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Hogan J.E., Rajabi-Siahboomi A.R., Pharm. Dev. Technol. 1999; 4: 313-324.
11. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Volume 2, Pharm. Press, London, 2004; 1694-1695.
12. Moore J.W., Flanner H.H., Pharm. Tech. 1996; 20: 64-74.
13. FDA, Federal Register. 1995; 60: 61642.

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, 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得再使用。

*除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有。

*美多秀™/保益乐™/METHOCEL™/POLYOX™是 IFF 公司商标。

aaps_2011_palmer_in_sc_peo_erm_CHN