

# 盐酸雷洛昔芬与交联聚维酮

## 共研磨提高溶出与生物利用度

J. Balasubramaniam, Y. Rajesh, K. Bindu, T. Hemalatha, M. Swetha, T. Bee, S. Porter

### 目的

考察盐酸雷洛昔芬 (RAL) 与不同崩解剂共研磨对溶出速度和程度以及生物利用度的影响。

### 材料

- 盐酸雷洛昔芬 (印度海德拉巴 Glochem 工业有限公司)
- 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-di-sol®, FMC)
- 羧甲基淀粉钠 (Glycolys®, 罗盖特)
- 交联聚维酮 (Polyplasdone® XL, ISP)

### 方法

#### 共研磨混合物的制备:

将 RAL 与各崩解剂分别按照 5:1、1:1 和 1:5 的比例混合, 用行星式球磨机 (Model-PM 100, Retsch, Haan, 德国) 在 200 转/分钟转速下按 4 次 × 30 分钟循环研磨。在每次研磨后, 用刮刀将粉末从球磨机壁上刮下。

#### 物理混合物的制备:

将 RAL 与各崩解剂分别按照 5:1、1:1 和 1:5 的比例混合(同上), 用研钵研磨混合 30 分钟。

#### 粒径检测:

混合物粒径用激光衍射仪测定 (Scirocco 2000(A), Malvern Instruments)。

#### 差示扫描量热检测:

各个样品的热分析检测方法为氮气环境下加热, 升温速率为 10°C/min (TA Instruments Q1000)。

#### RT-IR:

采用常规的溴化钾片法测得红外图谱 (Nicolet 5700, Thermo Scientific)。

#### 体外溶出度测定:

溶出度检测采用美国药典第二法 (VK 7010 Varian), 以 1000ml 0.1% 吐温 80 溶液为介质, 在 50rpm 转速和 37°C 下

测定。测定时 6 个样品粉末分别填充成含 30mgRAL 的胶囊, 分别于 0、5、10、15、30、45 和 60min 自动取样, 采用紫外分光光度法于 285nm 测定 (Cary 可见-紫外分光光度计)。

#### 药代动力学研究:

此研究于印度 Advinus Therapeutics 公司进行。共采用了 12 只雌性 Sprague Dawley 大鼠用于研究, 除了喂水, 给药之前 10 小时并且给药之后 4 小时保持空腹。制备单个口服剂量和参比样品 (25mg 雷洛昔芬/kg), 将其转移至含有等分明胶层的定量注射器中, 然后在样品粉末顶端再加入等分的明胶, 使药物夹在两层明胶之间。将样品连接于一口服给药针, 给大鼠灌胃给药。分别在给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、4、8 和 12 小时取血 250µL 并分离血浆。样品在生物分析之前保存于 -70°C。

#### 生物分析:

样品通过 TBME 液液萃取后采用 LS-MS 测定 (MS Nodel no: API 4000, 应用生物系统), 色谱柱为 150 mm × 4.6 mm 的 Kromasil C18 柱, 以甲醇-10mM 醋酸铵水溶液 (pH5.0) 80:20 等度洗脱。标准曲线线性范围为 1ng/mL 至 2000 mg/mL。

#### 药代动力学数据分析:

0-24 小时的药时曲线下面积 (AUC<sub>0-24</sub>) 通过非分割分析法计算得到, 最大血药浓度 (C<sub>max</sub>) 和达峰时间 (T<sub>max</sub>) 通过血浆数据直接得到。

### 结果

DSC 结果显示雷洛昔芬-崩解剂的共研磨样品和物理混合物样品间在熔融温度或熔点峰强度方面均无显著差异, 表明研磨过程没有降低结晶度。

FT-IR 分析显示雷洛昔芬-崩解剂的共研磨样品和物理混合物样品间在雷洛昔芬吸收带方面均无显著迁移, 表明药物和崩解剂之间无相互作用。

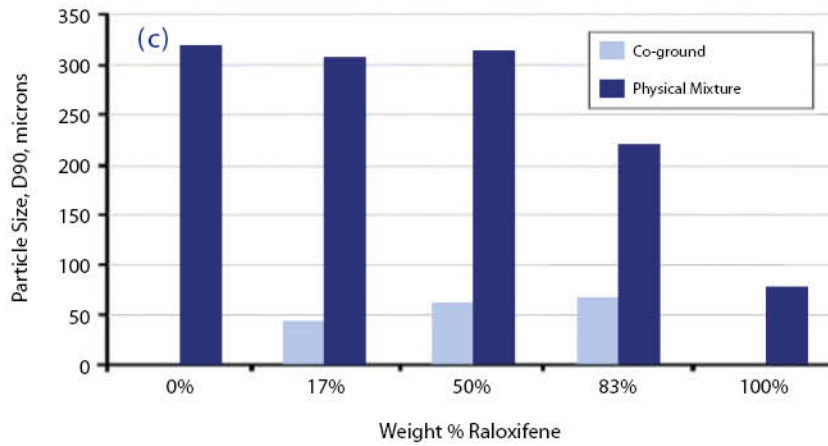
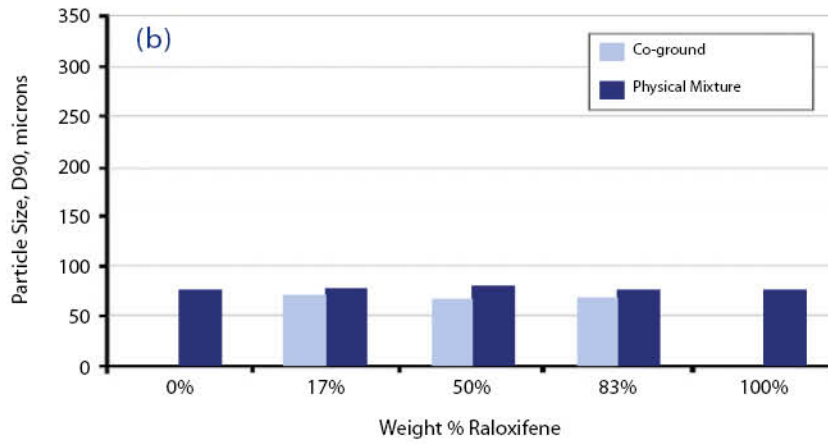
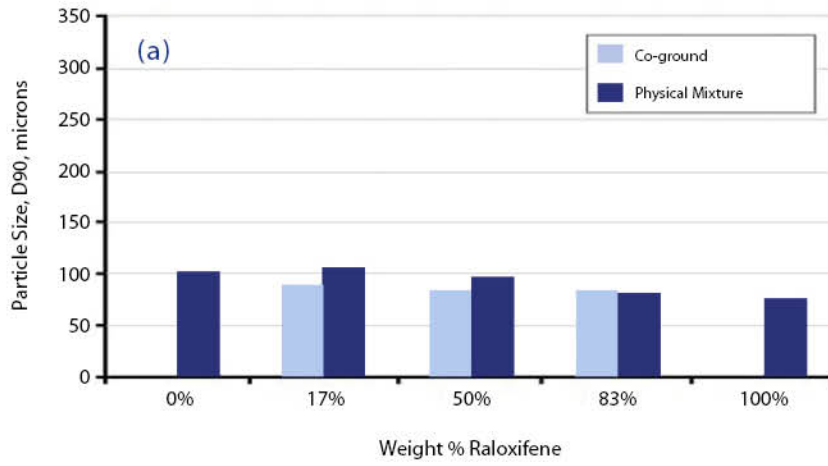


图 1. 雷洛昔芬与 (a) 交联羧甲基纤维素钠, (b) 羧甲基淀粉钠和 (c) 交联聚维酮的共研磨样品与物理混合物的粒径

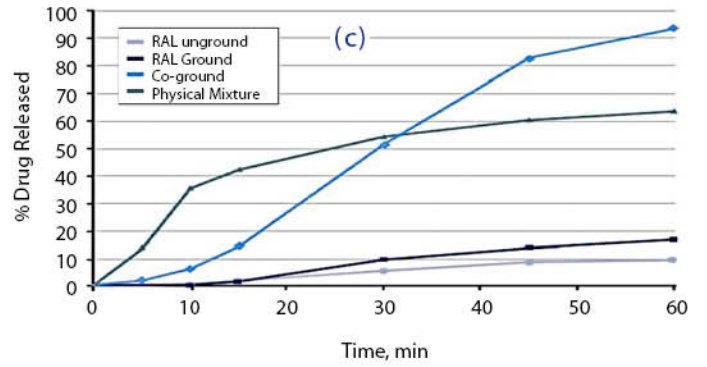
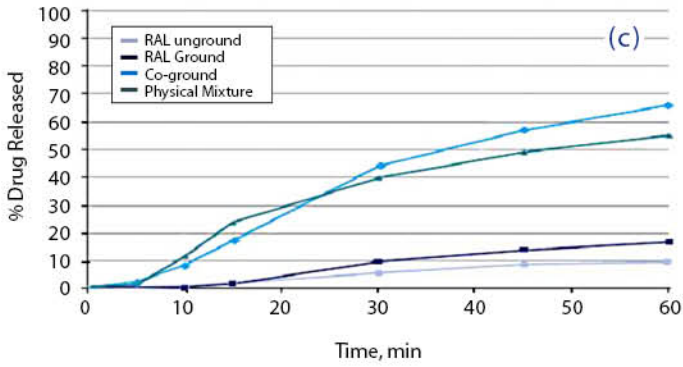
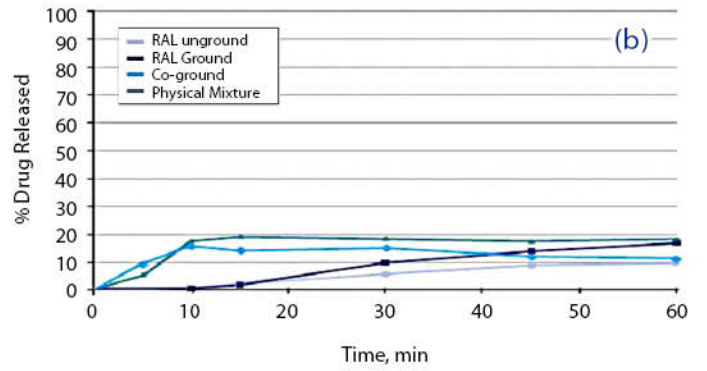
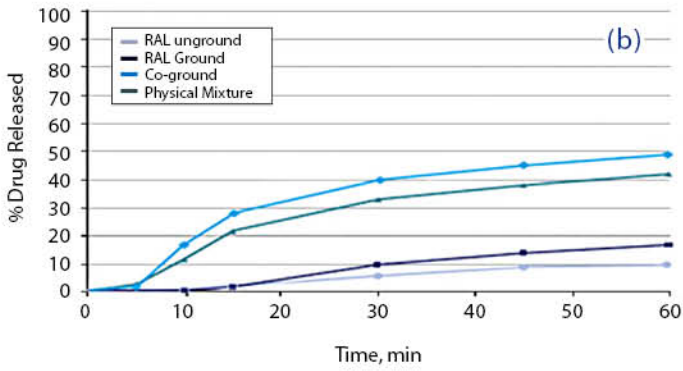
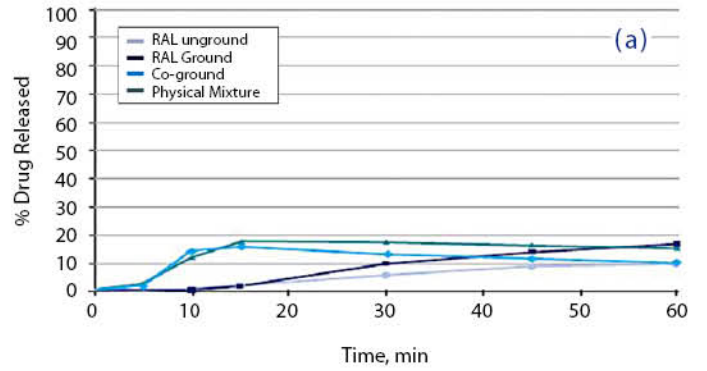
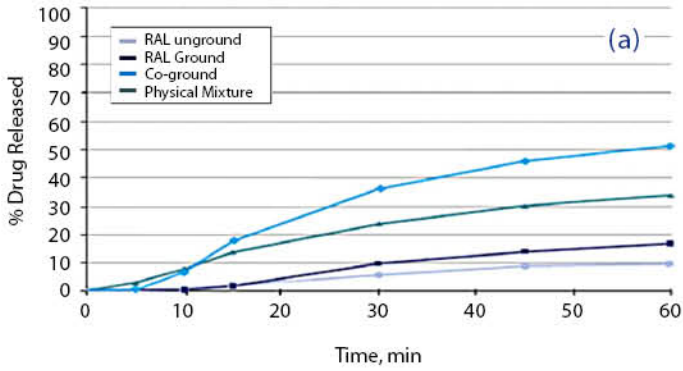


图 2. 雷洛昔芬与 (a) 交联羧甲基纤维素钠, (b) 羧甲基淀粉钠和 (c) 交联聚维酮 (5:1) 的共研磨样品与物理混合物的溶出度

图 3. 雷洛昔芬与 (a) 交联羧甲基纤维素钠, (b) 羧甲基淀粉钠和 (c) 交联聚维酮 (1:5) 的共研磨样品与物理混合物的溶出度

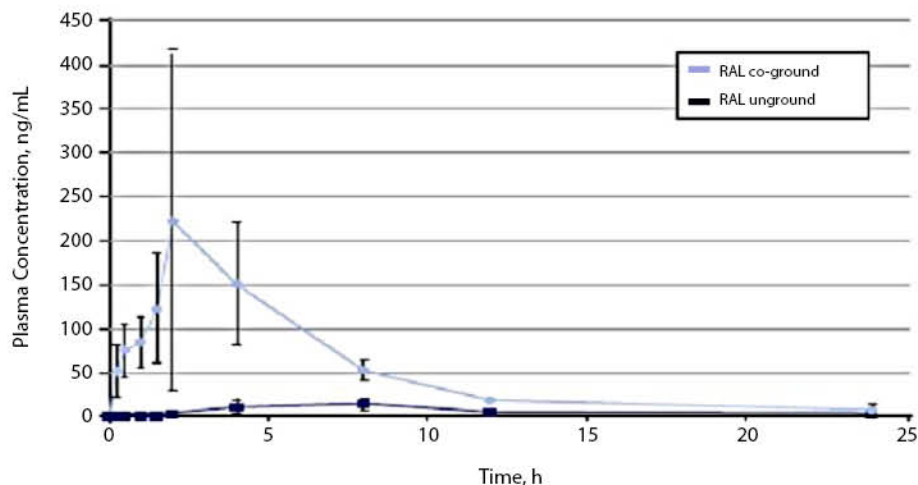


图 4. 雷洛昔芬与交联聚维酮 (1:5) 的共研磨样品与纯雷洛昔芬的生物利用度

样品	$T_{max}$ , h	$C_{max}$ , ng/mL	$AUC_{0-24}$ , ng h/mL
雷洛昔芬与交联聚维酮 共研磨物 (1:5)	2	254+/-177	1260+/-426
纯雷洛昔芬	8	17+/-7	138+/-27

表 1. 雷洛昔芬与交联聚维酮 (1:5) 的共研磨样品与纯雷洛昔芬的药代动力学参数。

## 结论

- DSC 和 FT-IR 研究结果表明在研磨后雷洛昔芬结晶度没有降低并且雷洛昔芬与其中任何一种崩解剂均无分子间相互作用。
- 与简单物理混合物相比，雷洛昔芬与交联羧甲基纤维素钠和羧甲基淀粉钠共研磨后粒径没有显著降低。
- 与简单物理混合物相比，雷洛昔芬与交联聚维酮共研磨后粒径显著降低，最终粒径是几种崩解剂混合物中最小的。
- 溶出度结果表明：
  - 药物：崩解剂比例较高时，对于所有崩解剂，共研磨均增加 RAL 的溶出度，特别以交联聚维酮最为显著。
  - 药物：崩解剂比例较低时，对于交联羧甲基纤维素钠及羧甲基淀粉钠，共研磨降低雷洛昔芬的溶出度，而对于交联聚维酮体系，共研磨增加雷洛昔芬的溶出度，其溶出度在本研究中最高。
- 在大鼠生物研究中，RAL 与交联聚维酮 1:5 共研磨物的生物利用度比纯 RAL 高 9 倍。