

水-乙醇介质对药物从聚氧化乙烯缓释骨架片中释放的影响

★ 同行评审

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

亲水骨架广泛用于缓释(ER)给药, 聚氧化乙烯(PEO)最近已被研究用作骨架形成聚合物。摄入酒精饮料可能会改变缓释制剂的释放特性, 造成剂量突释, 危及患者的安全。FDA 建议, 缓释药物产品在开发过程要经过测试, 保证剂型在水-乙醇介质中稳定释放。本文作者通过水溶性不同的两种模型 API, 研究水-乙醇介质对药物的水合作用, 以及药物从聚氧化乙烯缓释骨架释放的影响。在乙醇-水溶液中, 两种配方都未出现骨架失败问题。此外, 由三种粘度等级聚合物制成的纯聚氧化乙烯压片, 在水-乙醇介质中均匀溶胀。

Marina Levina 博士, *卡乐康产品开发部高级经理, 英国达特福德。mlevina@colorcon.com, +44 (1) 322-627321。

Dasha Palmer 是卡乐康产品开发科学家, **Thomas P. Farrell** 博士是卡乐康产品开发部门主任, **Ali R. Rajabi- Siahboomi** 博士是卡乐康科学事务部的主任。

提交日期: 2011 年 2 月 17 日。接收日期: 2011 年 4 月 5 日。

引用: 引用此文时, 请用“D. Palmer et al., “The Influence of Hydro-Alcoholic Media on Drug Release From Polyethylene Oxide Extended-Release Matrix Tablets,” *Pharmaceutical Technology*, 35 (7) pages 50-58 (2011)”。

亲水性骨架是口服缓释(ER)给药技术广泛使用的一种策略。控速载体选用的聚合物一般为羟丙甲纤维素(HPMC)⁽¹⁾。除了羟丙甲纤维素, 聚氧化乙烯(PEO)也被用作骨架形成聚合物^(2,3)。这些辅料都是无毒的, 由于分子量范围大, 其水合与溶胀不受 pH 值影响, 具有良好的可压缩性和润滑性, 功能多样化。聚氧化乙烯聚合物得到了全球法规监管机构的认可, 可以在不同溶解度和剂量条件下用于调节药物的释放⁽¹⁻¹³⁾。

聚氧化乙烯聚合物为白色、可以自由流动的亲水性粉末, 商品名为保益乐™(POLYOX™)水溶性树脂(WSRs), 分子量范围从 100000Da 到 7000 000Da(14)。表 1 为可用于缓释亲水性骨架的各种等级的保益乐产品。

聚氧化乙烯遇水迅速水合溶胀, 在片剂周围形成凝胶屏障层⁽¹⁵⁾。通常, 药物经过片剂表面溶胀的凝胶或凝胶溶蚀进行扩散, 控制药物从聚氧化乙烯骨架的释放^(9, 16)。而润湿、溶胀和溶蚀的速度由聚合物分子量和骨架中的其它成分控制⁽¹⁷⁾。

聚合物快速水化并形成均一的凝胶是亲水性骨架系统性能的关键⁽¹⁸⁾。同样至关重要, 要考虑溶解片剂的介质类型, 因为其可能会影响聚合物水化和凝胶的形成。

人类饮用酒精饮料已有上千年的历史, 英国国民健康服务调查表明, 73%的男性和 57%的妇女(16 岁及以上)每周至少有一天饮用酒精饮料⁽¹⁹⁾。另一份美国的统计报告显示, 约 50%的美国人经常饮用酒精饮料⁽²⁰⁾。

酒精饮料可以显著加快缓释口服制剂中药物的释放, 这种潜在的影响已经引起了一些研究人员的担忧⁽²¹⁾。众所周知, 酒精会影响药物的吸收、代谢和排泄, 从而有可能导致不良副作用⁽²²⁾。毒性通常是由急性饮酒造成的, 而非长期饮酒, 但两种情况都会影响随同服用药物的毒代动力学⁽²³⁾。

缓释配方旨在每天一次或两次给药, 与传统配方相比, 设计的剂量更高。因此, 务必要严格控制延缓释放的性能, 以避免药物出现突释。

2005 年 7 月, 美国食品及药物管理局(FDA)发布提醒, 医疗专业人员要注意酒精饮料对 Palladone(氢吗啡酮)的药物释放产生负面影响。酒精破坏了缓释配方, 从而导致血药浓度峰值升高, 可能造成致命的剂量突释⁽²⁴⁾。自美国食品及药物管理局警告发布以后, 一些文献报道了水-乙醇介质对固体口服缓释系统性能的影响。

Fadda 等人报道, 当患者接触乙醇溶剂时, 脆弱的配方可能会造成药代动力学较差, 影响治疗效果。不良反应的程度取决于配方中的药物、聚合物和辅料^(25, 26)。某些口服缓释剂型含有的药物和辅料, 非常易溶于乙醇的水溶液。因此, 患者饮用酒精饮料后, 这些产品的药物溶解和释放可能比较快⁽²⁷⁾。

Koziara 等人报道, 在 0-60%的乙醇溶液中, 用于渗透给药的醋酸纤维素半透膜的渗透性、弹性和溶胀性增加⁽²⁸⁾。

虽然研究的渗透控释口服给药系统的药物释放略有增加，但剂型保持完整，未出现形态上的变化。该配方系统功能正常，无剂量突释的报道。

Roberts 等人研究了乙醇对阿司匹林从羟丙甲纤维素骨架片剂释放的影响⁽²⁹⁾。他们发现，乙醇会造成聚合物的水合减慢，初始时药物释放较快，但总体没有造成剂量突释。

Walden 等人研究了乙醇对鸦片类药物从缓释配方(如片剂、胶囊和混悬剂)体外释放的影响。通过该研究结果推断，体内不会出现剂量突释的风险⁽²⁷⁾。

Traynor 等人研究了三种可商业购买的鸦片类止痛剂配方(反胺苯环醇)在水-乙醇介质中剂量突释的可能性。这些配方通过控释包衣在控制在 24 小时内溶解⁽³⁰⁾。他们发现，在乙醇中，两种产品(Ultram 缓释片剂和 T-long 胶囊)中反胺苯环醇的释放显著增加。相反，在水-乙醇介质中，Tridural 缓释片剂的药物释放速率降低。

Skalsky 等人在骨架配方中使用甲基丙烯酸共聚物和羟丙甲纤维素，分析了酒精饮料体积浓度高达 40%时，对高水溶性的模型药物(盐酸地尔硫卓和琥珀酸美托洛尔)的影响⁽²²⁾。在这些介质中，药物释放的性能没有改变。但是，他们指出，由于酒精对药物吸收、代谢和排泄的影响无法预测，将体外数据和体内可能的结果相关起来非常困难。

Levina 等人研究了水-乙醇溶液对水合、凝胶形成和药物从羟丙甲纤维素缓释片剂释放的影响，他们报道，乙醇浓度高达 40%的水-乙醇介质并不影响骨架的性能⁽¹⁸⁾。Missaghi 等人也报道了水-乙醇溶液对各种控释等级的羟丙甲纤维素的结构和流变性能的影响⁽³¹⁾。

Ager 等人报道，乙醇对盐酸假麻黄碱从羟丙甲纤维素缓释骨架系统释放的影响取决于片剂的成分及其含量⁽³²⁾。他们认为，当使用在乙醇中溶解性较差的填充剂(比如乳糖或淀粉)时，药物的释放可能会受到影响，另外，配方中含有水溶性和乙醇溶解性都较差的填充剂(比如微晶纤维素)时，对药物的释放没有影响。

水-乙醇介质对聚氧化乙烯缓释骨架的影响至今还没有研究。本论文将采用水溶性不同的两种模型药物，研究水-乙醇介质对通过不同粘度等级的保益乐生产的纯聚氧化乙烯压片的水合与溶胀性能的影响，以及对药物从缓释骨架释放的影响。

表 1: 用于缓释骨架的保益乐水溶性树脂 NF 级聚合物。数据经陶氏化学公司允许进行修改。

保益乐 NF 级产品	大约分子量 (Da)	25°C 水中的粘度范围 (mPa·s)		
		5% 溶液	2% 溶液	1% 溶液
		WSR N-1105 LEO	8,800–17,600	
WSR N-12K 00	1,000,000	400–800		
WSR N-60K 00	2,000,000	2,000–4,000		
WSR-30 1 LEO	4,000,000		1,650–5,500	
WSR Coagulant	5,000,000		5,500–7,500	
WSR-30 3 LEO	7,000,000		7,500–10,000	

注：WSR 为水溶性树脂。LEO 为低环氧乙烷。

表 2: 本研究使用的聚氧化乙烯缓释配方。

材料(等级, 供应商)	格列齐特配方		盐酸二甲双胍配方	
	% w/w	mg/tablet	% w/w	mg/tablet
格列齐特 (Kemprotec)	15.0	30		
盐酸二甲双胍 (Feric Labs)			50.0	500
PEO (保益乐水溶性树脂 1105, Dow)	35.0	70		
PEO (保益乐水溶性树脂 301, Dow)			30.0	300
微晶纤维素 (Microcel 102, Blanver)	49.0	98	19.0	190
微粉硅胶 (Aerosil 200, Degussa)	0.5	1	0.5	5
硬脂酸镁 (Peter Greven)	0.5	1	0.5	5
总计	100.0	200	100.0	1000

注：MCC 为微晶纤维素。PEO 为聚氧化乙烯。

材料和方法

聚氧化乙烯缓释骨架的配方和制备

研究水-乙醇介质对几乎不溶于水的格列齐特以及与水互溶的盐酸二甲双胍的配方的影响。制备 12 小时释放的聚氧化乙烯骨架配方，内含格列齐特或盐酸二甲双胍，骨架形成剂为聚氧化乙烯(即保益乐 1105 或 301)，填充剂为微晶纤维素(MCC)，助流剂为气相二氧化硅，润滑剂为硬脂酸镁(见表 2)。表 3 为药物、聚合物、填充剂在水和乙醇中的溶解度。

两种配方的批量为 400 克，用摆动式混合机(Turbula, Bachofen)搅拌。微晶纤维素和气相二氧化硅先经 500 微米(35 目筛)筛析成均匀粉末。不加润滑剂，加入其它成分在 64rpm 转速下搅拌 10 分钟。然后加入硬脂酸镁，将该配方再搅拌一分钟。

用 10 冲旋转压片机(Piccola, Riva)制备片剂，转速为 20rpm。用 7 毫米凹模制备格列齐特片剂，片重 200 毫克，冲压为 20kN(255MPa)。用 7x18 毫米凹形囊片模具制备盐酸二甲双胍骨架，片重 1000 毫克，冲压为 20kN(79MPa)。

溶出度研究

采用 USP 标准的溶出度仪(Sotax)II 型设备(即桨法)进行溶出度实验，配有 8 目(2.38 毫米)四角篮(QLA)，溶液为 1000 毫升的纯净水，5%或 40%w/v 乙醇(USP/BP Hayman)，转速为 100 rpm，温度为 37.0±0.5℃。片剂置于水-乙醇介质中 12 小时，或者先置于水-乙醇介质中 1 小时然后置于水中溶解 11 小时。

通过双光束紫外可见分光光度计(PerkinElmer)测定吸光度，分别使用 5 毫米石英比色皿于波长 228 纳米测定格列齐特，0.1 毫米比色皿于 233 纳米测定盐酸二甲双胍。使用自动取样设备分析片剂三次，记录偏差与标准偏差值。

通过 f_2 因子比较药物在水-乙醇介质和纯水介质中的释放曲线。 f_2 值在 50 和 100 之间说明两种溶出曲线相似^(7, 38)。

为研究药物在各种介质中的释放机制，5-60%的释放数据按下列方程计算^(16, 39-40)： $Q = ktn$

其中，Q 是在时间 t 时的药物释放百分比，k 是包含片剂结构和几何外形特征的动力学常数，n 是说明药物释放机制的扩散指数⁽³⁹⁻⁴⁰⁾。

骨架片剂的 n 值接近 0.5 说明药物释放主要受扩散控制。n 值在 1.0 左右说明药物的释放受溶蚀或应力松弛机理控制⁽⁴¹⁻⁴²⁾。中间值说明释放同时受扩散和溶蚀机理控制⁽¹⁸⁾。

n 和 k 值呈负相关，因而 n 值减小，k 值增大。k 值过大可能说明片剂从骨架突释⁽⁴³⁻⁴⁴⁾。

聚氧化乙烯压片的制备与测试

测试三种粘度等级的聚氧化乙烯(即保益乐 1105,301 和 Coagulant)。采用配备 10 毫米平面模具的液压自动机压片机(Auto T8,Atlas,Specac)制备聚氧化乙烯压片，片重为 300 毫克，冲压为 20kN(255MPa)。

采用 USP 标准的 AT7 Sotax 溶出度仪 II 型设备(即桨法)测试压片，配备大型(15x31 毫米)沉降篮(Sotax)，溶液为 900 毫升 0:100、25:75 和 50:50 w/v 的乙醇-水混合物，转速为 100 rpm，温度为 37±0.5℃。

通过改良 Tahara、Kavanagh 和 Corrigan 等人报道的方法，在不同介质中测试压片的溶胀性能，分别在 15、30、60 和 120 分钟测试水合聚氧化乙烯压片的湿重^(45, 46)。将每个压片放入预先称量的塑料容器中，倒掉多余的介质，并吸干，勿接触到片剂。称量压片和容器，计算每片片剂的湿重。每个时间点的压片湿重测量三次，取平均值并计算标准偏差。

计算湿重(Ww)和初始片重(Wi)的比值，说明相对于骨架的溶胀程度，和 Panomsuk 等人的方法类似，使用下述方程计算⁽⁴⁷⁾：

压片相对溶胀= $Ww \div Wi$

表 3: 本研究中药物、聚合物和填充剂在水中和酒精中的溶解度^(14, 33-37)。

材料	水溶性	乙醇中的溶解性
格列齐特	几乎不溶(<0.1mg/mL)	微溶(1-10mg/mL)
盐酸二甲双胍	易溶(500mg/mL)	微溶(10mg/mL)
聚氧化乙烯	可溶(33-100mg/mL)	不溶(<0.1mg/mL)
微晶纤维素	几乎不溶(<0.1mg/mL)	几乎不溶(<0.1mg/mL)

注: HCl 这里指盐酸

表 4: 在水-乙醇介质和无乙醇溶液中, 药物从聚氧化乙烯骨架释放的 f_2 值。

乙醇溶液中时间(小时)	5% w/v 乙醇		40% w/v 乙醇	
	1	12	1	12
格列齐特配方	62	91	74	59
盐酸二甲双胍配方	96	75	58	42

表 5: 公式 1 中的聚氧化乙烯缓释骨架在不同介质中的动力学常数(k), 扩散指数(n)和相关系数(R^2)。

	溶出实验条件	k	N	R^2
格列齐特配方	不含乙醇	9.095	1.2932	0.9991
	在 5% v/v 乙醇中 1 小时	8.743	1.3177	0.9888
	在 40% v/v 乙醇中 1 小时	7.676	1.3691	0.9945
盐酸二甲双胍配方	不含乙醇	32.964	0.6084	0.9988
	在 5% v/v 乙醇中 1 小时	33.498	0.6284	0.9964
	在 40% v/v 乙醇中 1 小时	24.240	0.7431	0.9939

结果和讨论

水-乙醇介质对药物从聚氧化乙烯缓释骨架释放的影响

格列齐特配方聚氧化乙烯缓释骨架强度值为 2.32 MPa (13.0 ± 0.2 kp), 盐酸二甲双胍为 0.70 MPa (14.0 ± 0.5 kp)。在测试的各种介质中, 两种配方的药物释放性质具有较好的可重复性。聚氧化乙烯骨架未出现剂量突释, 即使在水-乙醇介质中 12 小时后。

图 1 和 **表 4** 显示, 在 5% 或 40% w/v 的乙醇溶液中 1 小时或 12 小时后, 格列齐特的释放并未受到显著影响。溶出曲线中观察到的差异可能是药物在乙醇中的溶解性不同造成的(见**表 3**)。

在所有测试中($f_2 > 50$), 盐酸二甲双胍在水-乙醇介质中从聚氧化乙烯缓释骨架的释放与水中的溶出结果类似。但是, 在 40% w/v 乙醇溶液中 12 小时的情况不同($f_2 = 42$), 药物释放显著减慢(见**图 2** 和 **表 4**)。这种结果可能是盐酸二甲双胍的溶解度降低造成的, 在水中溶解度为 450 毫克/毫升, 而在 40% v/v 乙醇溶液中降为 295 毫克/毫升⁽¹⁸⁾。然而, 在极端条件下(即长时间处于高浓度乙醇中)的情况不同于体内情况。在人体内, 片剂随酒精服用后, 不可能处于 40% v/v 的水-乙醇介质中 12 小时, 因为乙醇很快会被肠胃道吸收^(18, 33)。对于这两种药物活性成分, 本项研究没有发现聚氧化乙烯缓释片剂置于水-乙醇介质中一小时后对溶出情况的影响。

在乙醇中, 药物释放的差异增加, 特别是格列齐特。当格列齐特片剂置于水-乙醇介质时, 标准偏差分从 2.3%(不含乙醇)分别增加至 3.6%(含 5% w/v 乙醇)和 5.6%(含 40% w/v 乙醇)(见**图 1**)。这可能是由于乙醇对聚合物水化和骨架表面凝胶结构溶蚀的影响造成的。

表 5 为通过药物释放数据得到的动力学常数(k)、释放指数(n)和相关系数(R^2)。

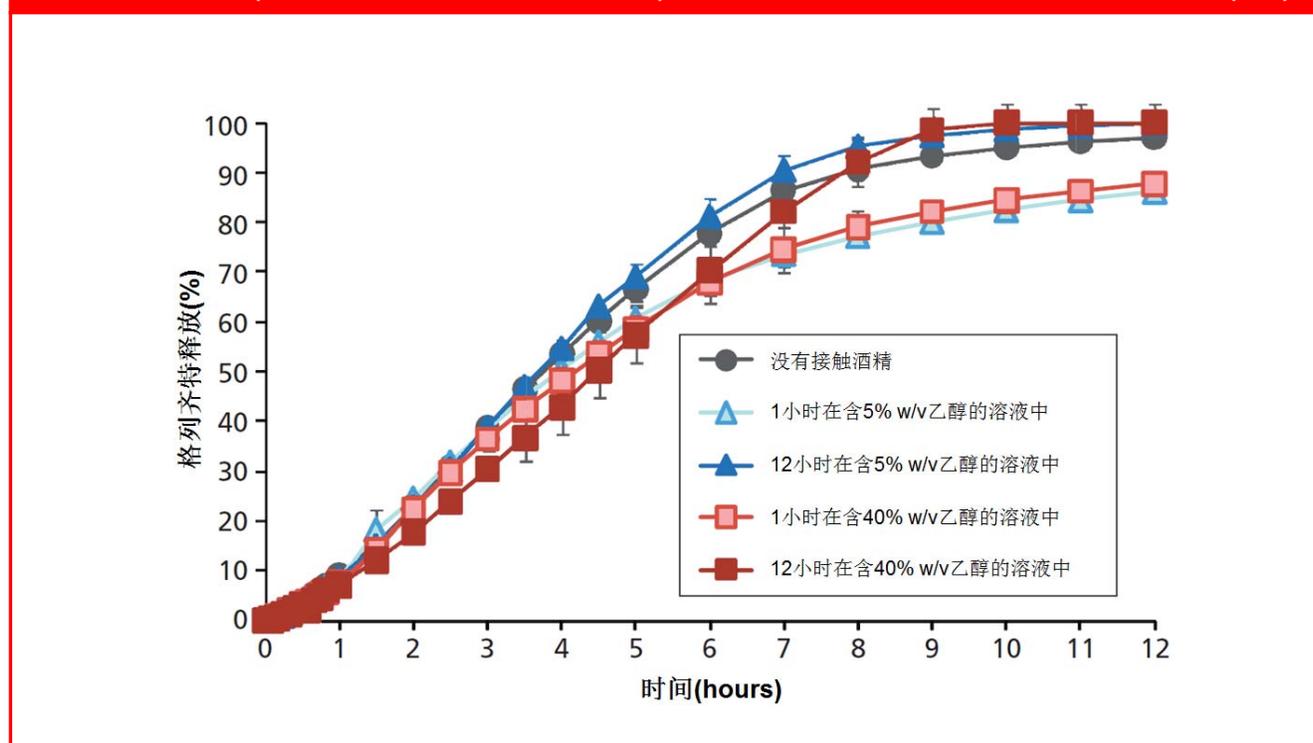
由于格列齐特几乎不溶于水, 微溶于乙醇(见**表 3**), 其从缓释亲水骨架的释放可能主要是通过凝胶溶蚀进行的。n 值较高(1.3-1.4)也证明了这一点, 这表明, 在研究的各种溶出介质中, 溶蚀是格列齐特从聚氧化乙烯骨架释放的主要机制。

另一方面, 盐酸二甲双胍同时进行扩散和溶蚀($n = 0.6-0.7$)(见**表 5**), 这可能是由于其药物水溶性较高所致。盐酸二甲双胍的溶解性从易溶于水到微溶于乙醇的变化(见**表 3**), 造成药物溶蚀更多, 加快从聚氧化乙烯骨架的释放。n 值从 0.61(水中)分别增加至 0.63(5% w/v 乙醇溶液)和 0.74(40% w/v 乙醇溶液), 也说明了这一点。这些结果与 Roberts 的数据一致, 说明乙醇会影响动力学以及药物从亲水性骨架片剂释放的机制, 但不会造成剂量突释⁽²⁹⁾。

表 6: 水-乙醇介质对保益乐压片湿重的影响(n=3)。

时间 (分钟)	保益乐 1105 片重(毫克)			保益乐 301 片重(毫克)			保益乐 coatgulant 片重(毫克)		
	水	25% w/v 乙醇	50% w/v 乙醇	水	25% w/v 乙醇	50% w/v 乙醇	水	25% w/v 乙醇	50% w/v 乙醇
0	307±11	309±6	308±81	315±1	315±10	314±4	317±5	308±2	316±4
15	635±56	601±6	589±31	688±25	634±34	616±45	714±19	630±18	620±17
30	760±49	744±9	718±26	893±13	807±40	778±39	942±18	823±34	797±17
60	858±40	846±23	847±22	1183±20	1075±28	1031±38	1217±5	1056±21	1022±17
120	996±44	989±49	994±25	1453±15	1376±44	1331±49	1548±36	1383±34	1337±17

图 1: 在不同介质中(含 0%、5%和 40% w/v 乙醇的溶液), 格列齐特 30 毫克从聚氧化乙烯骨架释放的曲线(n=3)。



因为 n 和 k 值呈负相关, 在水中, 盐酸二甲双胍片剂的 k 值为 32.96, 在 5% 和 40% w/v 的乙醇溶液中分别变为 33.50 和 24.24。这些结果表明, 在 40% w/v 乙醇溶液中药物的释放速率比在水中略慢。

与水介质相比, 在乙醇溶液中, 这两种配方的溶蚀作用对药物从骨架释放的影响更大。这种现象与之前报道的羟丙甲纤维素缓释骨架系统的数据很类似⁽¹⁸⁾。考虑到胃肠道蠕动, 这种现象很有意思。根据 Bode 和 Bode 报道, 酒精可能会干扰胃和小肠周围肌肉的活动, 从而改变食物通过这些器官的时间⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾。在人体中, 酒精对胃肠蠕动的影晌取决于酒精的浓度和随同的进餐情况。在一般情况下, 饮料的酒精浓度大于 15% 以上时, 会抑制胃肠蠕动, 从而延缓胃排空。在小肠中, 酒精可以减少肌肉的运动, 会保留食物有待进一步消化(即阻碍波状蠕动)。然而, 对酗酒者和健康受试者的研究发现, 酒精并不影响肠道推动食物的运动。

图 2: 在 0%、5%和 40%的乙醇溶液中, 盐酸二甲双胍 500 毫克从聚氧化乙烯缓释骨架释放的曲线(n=3)。

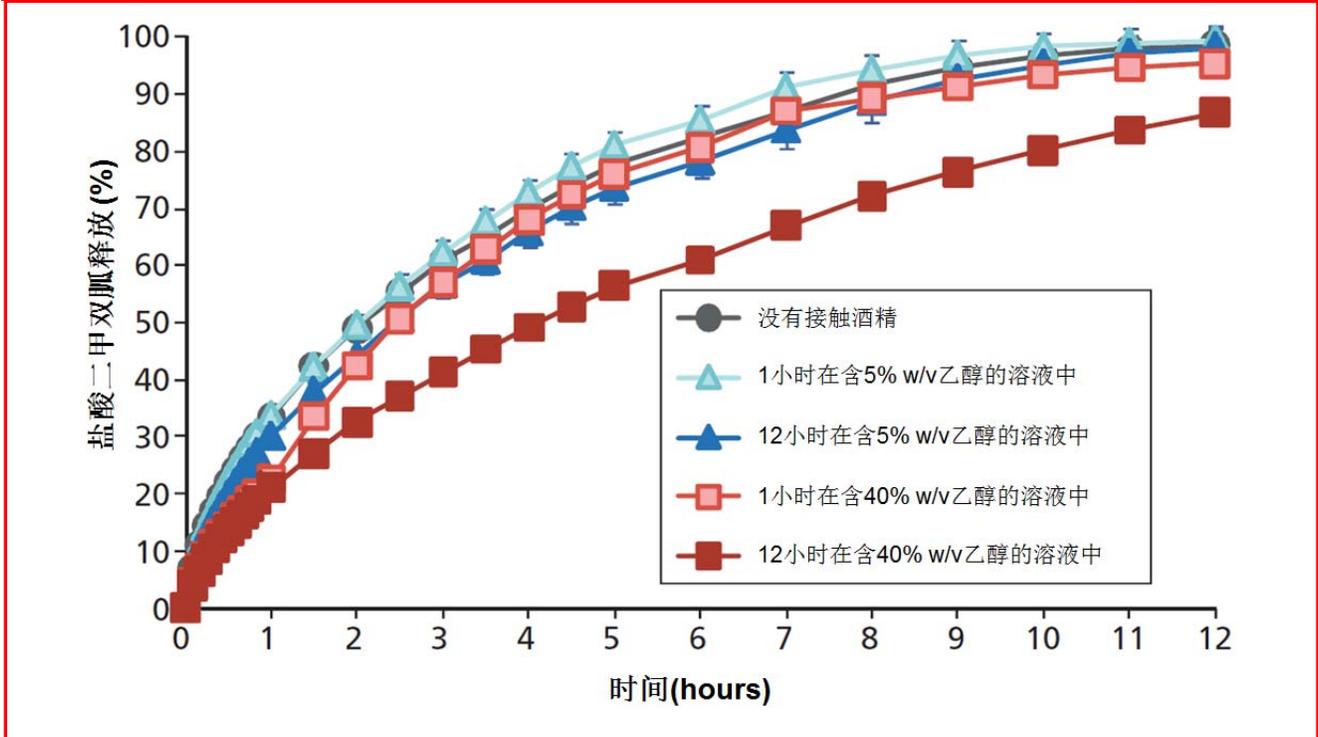
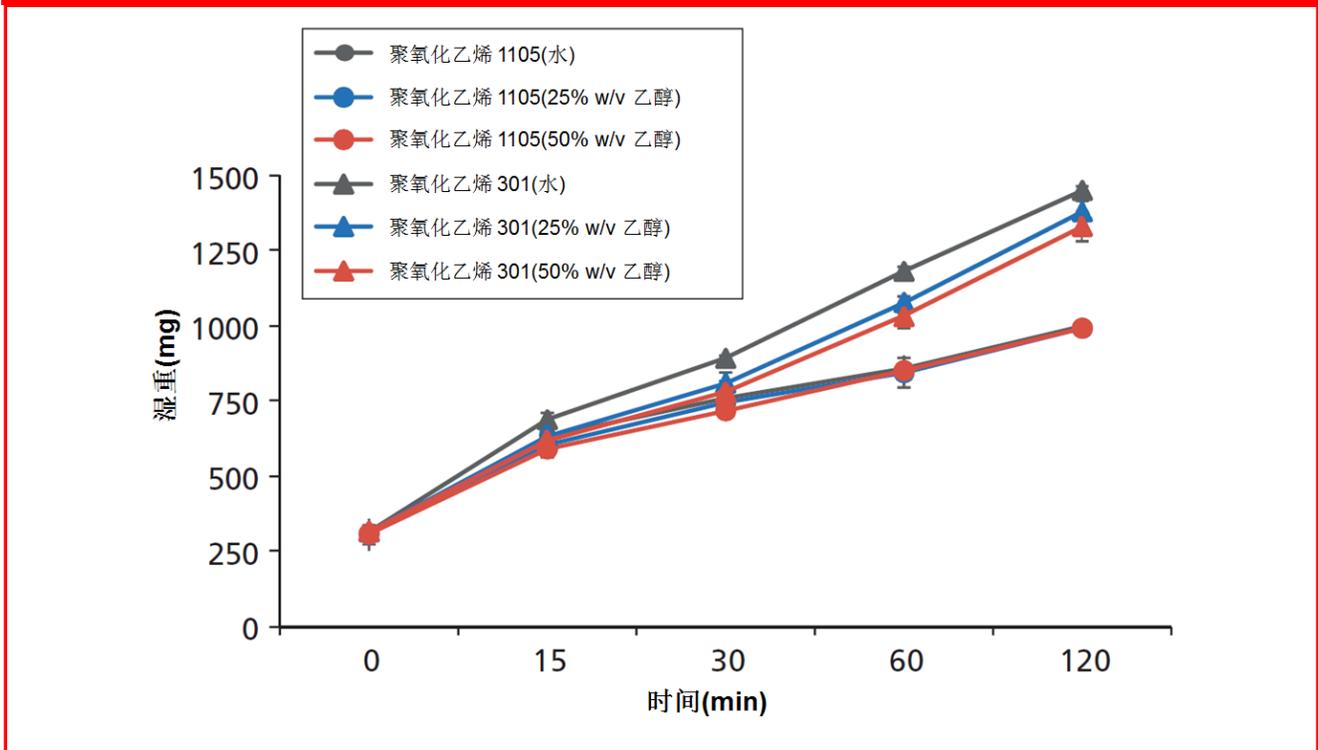


图 3: 含 0%、5%和 40%乙醇的水-乙醇介质对聚氧化乙烯湿重(保益乐 1105、301 和 Coagulant)的影响。



考虑配方中使用的其它辅料(如填充剂, 溶胀剂, 表面活性剂)的溶解性也很重要。亲水骨架系统常用的填充剂按其 在乙醇中溶解度的升序排列如下: 微晶纤维素和磷酸氢钙, 预凝胶淀粉和乳糖⁽¹⁸⁾。微晶纤维素几乎不溶于水和乙醇 溶液, 在本研究中是受溶出介质影响最小的填充剂。

水-乙醇介质对纯聚氧化乙烯压片溶胀的影响

本研究制备了三种等级聚氧化乙烯高机械强度的压片(即 $>21\pm 0.5k$, $>3.3MPa$)。在水和水-乙醇溶液中,所有聚氧化乙烯片剂出现溶胀和凝胶化,但并未破坏骨架的完整性。在水和水-乙醇溶液中,不同粘度等级的聚氧化乙烯压片的逐步增重比较类似(参见图3和表6)。高粘度的聚氧化乙烯(例如,保益乐301和Coagulant),在含乙醇溶液中的溶胀和凝胶形成略微减少。这可能是由于聚合物在乙醇中的溶解性比在水中的溶解性降低造成的(见表3),阻碍了聚合物的水合,凝胶粘度发生变化^(29, 31, 50-51)。

表7显示,随着聚氧化乙烯分子量(WM)从900000 Da(保益乐1105)增至4000000 Da(保益乐301),溶胀程度增加。但是,当分子量进一步从4000000 Da(保益乐301)增至5000000 Da(保益乐Coagulant)时,压片的溶胀无明显增加。

表7: 各种介质对保益乐压片相对溶胀的影响(n=3)。

时间 (分钟)	保益乐 1105 的相对溶胀			保益乐 301 的相对溶胀			保益乐 Coagulant 的相对溶胀		
	水	25% w/v 乙醇	50% w/v 乙醇	水	25% w/v 乙醇	50% w/v 乙醇	水	25% w/v 乙醇	50% w/v 乙醇
15	2.07	1.94	1.91	2.19	2.01	1.96	2.25	2.05	1.96
30	2.47	2.41	2.33	2.84	2.56	2.48	2.97	2.67	2.53
60	2.79	2.74	2.75	3.76	3.41	3.28	3.84	3.43	3.24
120	3.24	3.20	3.23	4.62	4.36	4.24	4.89	4.49	4.24

结论

几乎不溶于水的格列齐特(30毫克)和易溶于水的盐酸二甲双胍(500毫克)的缓释聚氧化乙烯片剂,在5%和40% w/v的乙醇溶液中12小时,仍能保持水合结构的完整性,骨架在水-乙醇介质中没有破碎。药物释放曲线的细微差别,可能是不同介质中药物溶解性不同造成的。本研究的结果和之前报道的羟丙甲纤维素缓释骨架系统的数据类似。

三种不同粘度等级的聚氧化乙烯(保益乐1105、301和Coagulant)压片在水和水-乙醇溶液中,逐渐溶胀和凝胶化,并未破坏片剂的完整性。压片在水-乙醇溶液中的湿重比在水中的略低。随着聚氧化乙烯分子量从900000 Da增至5000000 Da,相对溶胀的程度随之增加。当聚氧化乙烯分子量进一步从4000000 Da(保益乐301)增至5000000 Da(保益乐Coagulant)时,压片的相对溶胀无明显增加。

本项研究清楚地表明,聚氧化乙烯骨架在水和水-乙醇溶液中的药物释放一致,未出现剂量突释。

参考文献

1. M. Levina and A.R. Rajabi-Siahboomi, J. Pharm. Sci. 93 (11) 2746–2754 (2004).
2. S.U. Choi, J. Lee, and Y.W. Choi, Drug. Dev. Ind. Pharm. 29 (10) 1045–1052 (2003).
3. H. Li, R.J. Hardy, and X. Gu, AAPS. PharmSci. 9 (2) 437–443 (2008).
4. R.L. Davidson, Handbook of Water-Soluble Gums and Resins (McGraw-Hill, New York, NY, 1980).
5. N.B. Graham and M.E. McNeil, Biomaterials. 5 (1) 27–36 (1984).
6. A. Apicella et al., Biomaterials. 14 (2) 83–91 (1993).
7. J.W. Moore and H.H. Flanner, Pharm. Technol. 20 (6) 64–74 (1996).
8. L. Yang, G. Venkatesh, and R. Fassih, J. Pharm. Sci. 85 (10) 1085–1090 (1996).
9. F. Zhang and J.W. McGinity, Pharm. Dev. Technol. 4 (2) 241–250 (1999).
10. A.M. Razaghi and J.B. Schwartz, Drug. Dev. Ind. Pharm. 28 (6) 695–701 (2002).
11. S. Dhawan, M. Varma, and V.R. Sinha, Pharm. Technol. 29 (5) 72–79 (2005).
12. S. Dhawan, K. Dhawan and V.R. Sinha, Pharm. Technol. 29 (5) 82–96 (2005).
13. M. Levina, A. Gothoskar, and A.R. Rajabi-Siahboomi, Pharm. Technol. Eur. 18 (7) 20–26 (2006).
14. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., R.C. Rowe, P.J. Sheskey, and M.E. Quinn, Eds. (Pharmaceutical Press, London, 2009).
15. L. Maggi, R. Bruni, and U. Conte, Int. J. Pharm. 195 (1-2) 229–238 (2000).
16. J. Siepmann and N.A. Peppas, Adv. Drug. Deliv. Rev. 48 (2–3) 139–157 (2001).
17. M. Levina, D. Palmer, and A.R. Rajabi-Siahboomi, Drug. Del. Tech. 10 (5) 18–23 (2010).

18. M. Levina, H. Vuong, and A.R Rajabi-Siahboomi, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 33 () 1125–1134 (2007).
19. National Health Service, “Statistics on Alcohol: England” (NHS, UK, 2009), www.ic.nhs.uk/pubs/alcohol09, accessed Sept. 2010.
20. M.K. Serdula et al., *Am. J. Prev. Med.* 26 (4) 294–298 (2004).
21. W. Roth et al., *Int. J. Pharm.* 368 (1-2) 72–75 (2009).
22. B. Skalsky et al., presentation at the 34th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society (Long Beach, CA, 2007).
23. A. Makin and R. William, *Q. J. Med.* 93 (6) 341–349 (2000).
24. FDA, “FDA ALERT [7/2005]: Alcohol-Palladone Interaction,” www.fda.gov (Rockville, MD, 2005).
25. H.M. Fadda, Y. AlBasarah, and A. Basit, presentation at the AAPS Annual Meeting and Exposition (San Antonio, TX, 2006).
26. H.M. Fadda, M.A.M Mohamed, and A.W. Basit, *Int. J. Pharm.* 360 (1-2) 171–176 (2008).
27. M. Walden et al., *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 33 (10) 1101–1111 (2007).
28. J. Koziara, J. So, and N. Agarwal, presentation at the AAPS Annual Meeting and Exposition (San Antonio, TX, 2006).
29. M. Roberts et al., *Int. J. Pharm.* 332 (1-2) 31–37 (2007).
30. M.J. Traynor et al., *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 34 (8) 885–889 (2008).
31. S. Missaghi, K.A. Fegely, and A.R. Rajabi-Siahboomi, *AAPS. PharmSci.* 10 (1) 77–80 (2009).
32. B. Ager et al., presentation at the 36th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society (Copenhagen, Denmark, 2009).
33. J.E.F. Reynolds, K. Parfitt, A.V. Parsons, S.C. Sweetman, Eds., *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, 29th ed. (Pharmaceutical Press, London, UK, 1989).
34. A.C. Moffat, M.D. Osselton, and B. Widdop, Eds., *Clarke’s Analysis of Drugs and Poisons*, Vol. 2 (Pharmaceutical Press, London, 2004).
35. N. Seedher, and M. Kanojia, *Pharm. Dev. Technol.* 14 (2) 185–192 (2009).
36. F.E. Bailey Jr. and J.V. Koleski, *Poly(ethylene oxide)*, Chapter 5 (Academic Press, New York, 1976) p. 87.
37. Colorcon “HyperStart services,” www.colorcon.com (2010).
38. FDA, “The Influence of Hydrophilic Pore Formers on Dipyridamole Release from Aqueous Ethylcellulose Film-Coated Pellets,” *Fed. Regist.*, 60 (230) p.61642 (1995).
39. P.L. Ritger, and N.A. Peppas, *J. Control. Release.* 5 (1) 23–36 (1987).
40. P.L. Ritger and N.A. Peppas, *J. Control. Release.* 5 (1) 37–42 (1987).
41. R. Espinoza, E. Hong, and L. Villafuerte, *Int. J. Pharm.* 201 (2) 165–173 (2000).
42. J.L. Ford et al., *Int. J. Pharm.* 71 (1-2) 95–104 (1991).
43. N.K. Ebube et al., *Int. J. Pharm.* 156 (1) 49–57 (1997).
44. N.K. Ebube et al., *Pharm. Dev. Technol.* 2 (2) 161–170 (1997).
45. K. Tahara, K. Yamamoto, and T. Nishihata, *J. Control. Release.* 35 (1) 59–66 (1995).
46. N. Kavanagh and O.I. Corrigan, *Int. J. Pharm.* 279 (1-2) 141–152 (2004).
47. S.P. Panomsuk et al., *Chem. Pharm. Bull.* 44 (5) 1039–1042 (1996).
48. J.C. Bode and C. Bode, *Alcohol Malnutrition and the Gastrointestinal Tract*, in: *Nutrition and Alcohol*, R.R. Watson, B. Watzl, Eds. (CRC Press, Boca Raton, FL, 1992) pp. 403–428.
49. C. Bode, J.C. Bode, *Alcohol. Health. Res. W.* 21 (1) 76–83 (1997).
50. A.F. Brown, D.S. Jones, and A.D. Woolfson, supplement to *J. Pharm. Pharmacol.* 50 157 (1998).
51. D.S. Jones et al., presentation at the AAPS Annual Meeting and Exposition (Toronto, ON, Canada, 2002).

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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2014. 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™是陶氏化学公司的商标