

羟丙纤维素 (HPC) 粒径:

稳健的缓控释骨架系统

T. Dürig, W.W. Harcum, K. M. Lusvardi, G. W. Skinner

摘要

据报道, 亲水凝胶骨架聚合物细粒径的波动会影响药物释放曲线。最新的研究显示, 当超细研磨的羟丙纤维素 (HPC) 有意用极细研磨的 HPC 替代时, 仍有着稳健的药物释放。在两种不同的药物模型中, 没有发现在吸水和药物释放曲线方面显著的差异。

前言

聚合物粒径常被视为影响纤维素醚类亲水骨架系统差异和稳健性的众多因素之一^(1, 2)。例如, 当高分子量的羟丙甲纤维素 (HPMC 2208) 系统中聚合物用量低于 40% 时, 随着粒径从 309 μ m 减小到 34 μ m, 释放速率显著降低⁽¹⁾。

对于 HPC, 粒径的减小也导致了更长的药物释放维持时间⁽³⁾。高分子量 HPC (约为 1100kDa) 的商用常规粒径规格为 Klucel™ HF (平均粒径为 240 - 300 μ m), 细粒径规格为 Klucel™ HXF (平均粒径为 80 - 100 μ m)。当前, 很少数据描述了细研磨规格 HXF 粒径变化导致释放曲线变化的可能性。为了研究市售细粒径 HXF 的稳健性, 通过湿法造粒和直压工艺制备了含有高溶解性苯丙醇胺 (PPA) 和略溶解性双氯芬酸钠 (DICI) 的模型配方。这些配方含有 HF 或 HXF 或极细研磨的实验规格 HPC, 分别为 EXP1 HPC 和 EXP2 HPC, 平均粒径分别为 60 μ m 和 35 μ m。选择这些实验规格用来代表粉碎工艺的极端变化。

实验方法

骨架片 (400mg 规格) 含有 20% 主药和 20% 或 30% 不同粒径规格的高分子量 HPC, 以及微晶纤维素作为填充剂, 采用直压和湿法制粒工艺制备。最终混合物加 0.5% 硬脂酸镁润滑并采用旋转压片机压片。溶出检测采用 USP 装置 I 法 (篮法), 转速为 100rpm。PPA 的溶出介质为蒸馏水, DICI 的溶出介质为 pH 6.8 磷酸缓冲液 (USP)。溶出曲线符合修改版的半经验 Korsmeyer-Peppas 方程。使用 USP 篮法装置在 100rpm 下, 通

过称重考察纯聚合物片 (300mg) 在蒸馏水 (37°C) 中的吸水和溶蚀动力学。使用 Vector 公司的 Schleuniger Tablet Tester 6D, 通过径向压缩检测了每批 10 片的硬度。通过转 250 圈, 每批 20 片, 检测片剂脆碎度。使用 TSI 公司自动的 AeroFlow* 粉体流动性测定仪检测平均崩塌时间, 以此评估粉体的流动性。

结果与讨论

这 4 个型号 HPC 在粒径方面有着显著差异, 如表 1 所示。重复批次的分析显示粒径减小的工艺是可重复的。

HPC 规格	体积平均直径 (μ m)	BET 表面积 (m^2/g)
HF	244.0	0.242
HXF A	82.7	0.527
HXF B	87.5	0.547
EXP1 A	59.0	0.678
EXP1 B	58.4	0.678
EXP2 A	34.5	0.902
EXP2 B	35.9	0.919

表 1. HPC 粒径与表面积

在最初 6 个小时, 对于常规粒径 HPC, 纯聚合物片吸水更快 (图 1)。然而, 近乎相同的曲线斜率显示, 常规粒径和细粒径规格的 HPC 在 6 到 24 小时的吸水速率是相近的。对于细研磨 HXF (平均粒径 80 - 100 μ m) 和极细研磨 EXP HPC (平均粒径 60 μ m) 制得的片剂, 并不能看到两者间明显的吸水速率的差异, 24 小时质量损失从 EXP1 HPC 的 15% 到粗粒径 HF 规格的 25%。

细粒径 HPC 更低的吸水速率和更低的溶蚀性可能是由于其更大的表面积。这可能会导致片剂外部区域更快的水化和膨胀, 从而更有效地控制水分进一步扩散进入片芯。更大的表面积同时导致更高的可压性和更低的骨架孔隙率, 也样也减缓水分进入片芯。

Water Uptake as % of Dry Weight

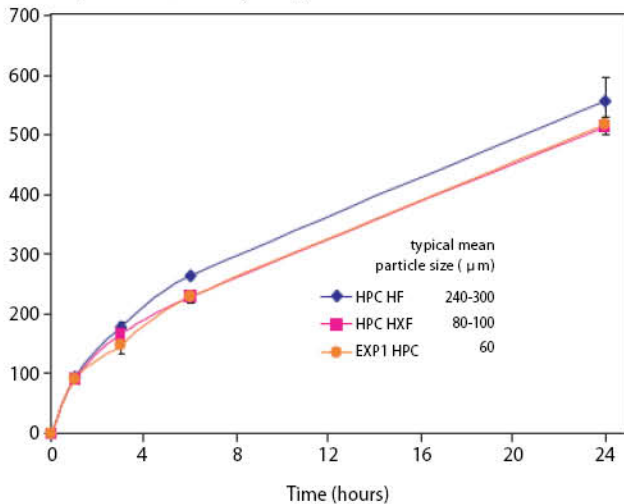


图 1. 含有三种不同粒径规格 HPC 的纯聚合物骨架片吸水曲线
标准偏差低于所示符号的未显示

药物溶解度的影响

较高的释放曲线显示高溶解性 PPA 的释放是扩散作用为主。略溶性 DICL 与之相反，药物溶解度和溶解速率似乎对于释放速率发挥了更大的控制效果，导致近线性的释放曲线，直至 80% 的溶出率（图 2 和图 3）。

HPC 粒径影响

与极细研磨规格相比，常规粒径的 HF 导致了明显更快的 PPA 释放。对于低溶解性的 DICL，常规粒径 HF 和细研磨规格间的释放速率差异较小 ($f_2 > 55$)。然而，细粒径 HXF 片的硬度提高很多（表 2）。对于最细粒径的 EXP2 HPC（平均粒径 $35\mu\text{m}$ ），更低的密度导致压片过程中填充重量减少和可见的流动性降低。比较细研磨 HXF 或极细研磨 EXP1 HPC 和 EXP2 HPC 制得片剂的释放曲线，未见其间释放动力学的差异。因此，当前商业化生产的 Klucel HXF HPC（平均粒径 $80\text{-}100\mu\text{m}$ ）代表了优化的性能，整合了稳健的扩散控制与改善的可压性和可接受的粉体流动性，以及良好的可操作性。

工艺的影响

通过比较湿法造粒和直压制备 DICL 片进一步研究了粒径变化的影响。湿法造粒的 DICL 片的可压性明显更高（表 2），然而，如图 4 所示，药物释放曲线与直压片剂的释放曲线相似 ($f_2 > 60$)。比较细研磨 HXF 或极细研磨 EXP1 HPC

或 EXP2 HPC 制得片剂的释放曲线，未见湿法制粒 DICL 片间释放动力学的差异。

聚合物用量的影响

对于 2208 型 HPMC，已有报道称，粒径造成的释放曲线差异与聚合物用量也有关系，在聚合物用量低于 40% 时，有着更大的差异性。当 HPC 用量从 30% 减少到 20% 时，并没有看到影响。HXF ($80\text{-}100\mu\text{m}$) 和 EXP1 HPC ($60\mu\text{m}$) 在 20% 聚合物用量时溶出释放曲线仍保持重叠。

% Drug Released

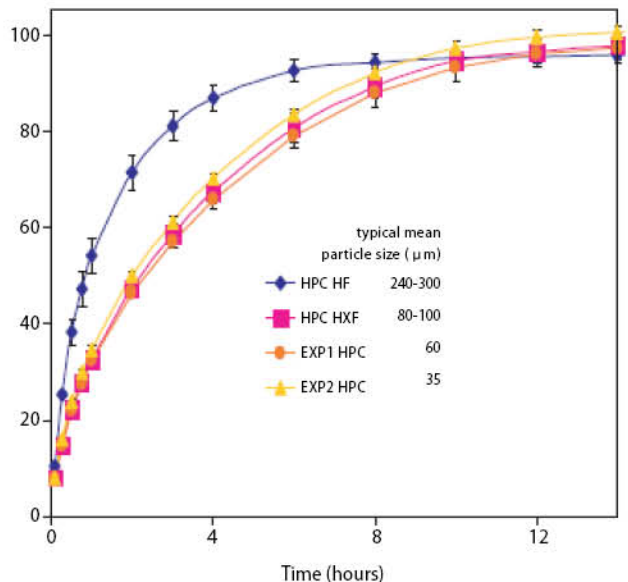


图 2. 含 30% 四种不同粒径规格 HPC 的直压 PPA 处方药物释放曲线

% Drug Released

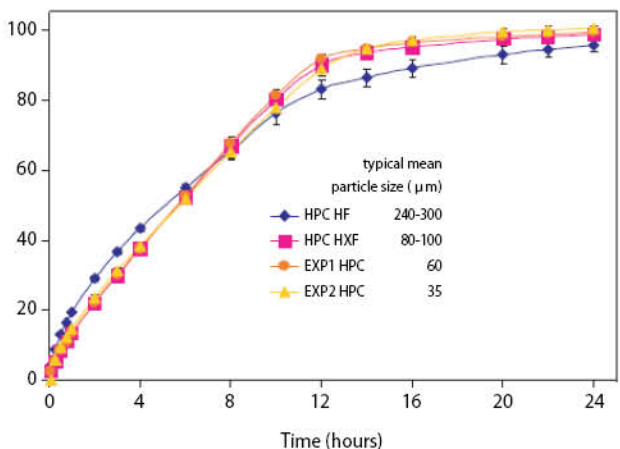


图 3. 含 30% 四种不同粒径规格 HPC 的直压 DICL 处方药物释放曲线

% Drug Released

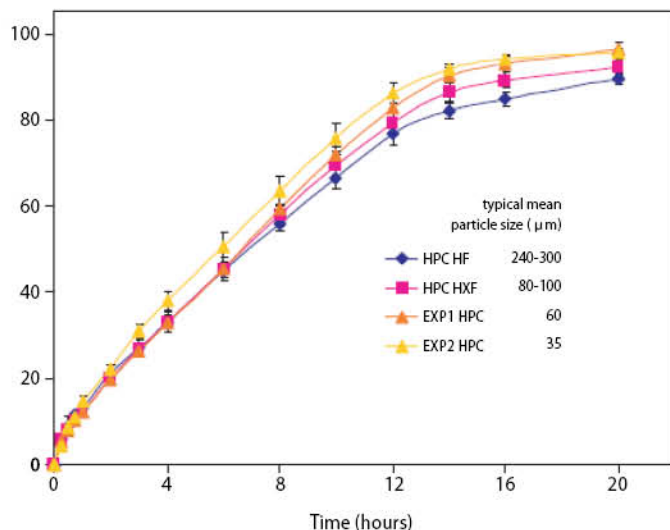


图 4. 含 30% 四种不同粒径规格 HPC 的湿法制粒 DICL 处方药物释放曲线

结论

当极细研磨实验规格 HPC (平均粒径 35 μ m 或 60 μ m) 有意代替细研磨 HXF (平均粒径 80-100 μ m) 时, 药物释放曲线并没有明显改变, 显示出其稳健性。常规粒径 HF (平均粒径 240-300 μ m) 制得片剂释放更快且硬度明显更低。对于低溶解性 DICL, 药物释放动力学与药物溶解度有着较大相关性, 并能达到近似零级释放。湿法造粒与直压片剂达到相似的释放曲线。

参考文献

1. Heng, P.W. S. et al, J. Contr. Rel. 76, 39 - 49 (2001)
2. Gustafsson C. et al, J. Pharm. Sci. 92, 494 - 504 (2003)
3. Alderman, D. A., US Patent 4, 704, 285 (11/3/87, expires 11/18/05, contact Dow Chemical for further info)

聚合物	药物	工艺*	硬度 (kP)	片重 (mg)	平均崩塌时间 (s)
30% HPC HF	PPA	DC	10.9	401	5.40
30% HPC HXF	PPA	DC	20.1	402	5.95
30% EXP1 HPC	PPA	DC	22.3	405	5.90
30% EXP2 HPC	PPA	DC	24.6	393	9.95
30% HPC HF	DICL	DC	12.6	400	5.89
30% HPC HXF	DICL	DC	22.5	401	6.96
30% EXP1 HPC	DICL	DC	25.4	396	8.10
30% EXP2 HPC	DICL	DC	27.4	401	8.67
30% HPC HF	DICL	WG	21.0	398	3.89
30% HPC HXF	DICL	WG	29.4	399	3.78
30% EXP1 HPC	DICL	WG	31.3	399	3.89
30% EXP2 HPC	DICL	WG	30.7	399	4.11
20% HPC HF	DICL	WG	21.9	400	4.38
20% HPC HXF	DICL	WG	28.6	401	3.84
20% EXP1 HPC	DICL	WG	32.1	400	3.82
20% EXP2 HPC	DICL	WG	31.8	399	4.13

*DC = 直压, WG = 湿法造粒

表 2. HPC 处方的物理性质 (10 片平均值 -25kN 压力)
20-30%HPC, 20% 药物, 适量微晶纤维素, 所有片剂脆碎度为 0

材料

1. Klucel, 羟丙纤维素, 规格 HXF Pharm 与 HF Pharm, Ashland Specialty Ingredients, Ashland Inc, Wilmington, DE.
2. 双氯芬酸钠与盐酸苯丙醇胺, USP, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, Gardena, CA.
3. Avicel* 微晶纤维素, 规格 PH101 NF, FMC Corporation, Philadelphia, PA.
4. ProSoly* HD 90 硅化微晶纤维素, JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg, Germany.
5. 硬脂酸镁, NF, The Crompton Corporation (原 Witco Chemical Corporation), Middlebury, CT.

ASHLAND