

羟丙纤维素用于缓释骨架系统：

聚合物分子量控制药物释放速率及其机理

T.Durig, K.M.Iusvardi, W.W.Harcum

目的

研究羟丙纤维素（HPC）分子量对骨架片药物释放的影响及其机理。

介绍

羟丙纤维素（HPC）是一种多功能的非离子型纤维素醚，在水和极性有机溶剂中可溶，有很高的表面活性和良好的热塑性。在缓释骨架系统中，HPC 以有效控制释放（1-3）和优异的可压性（4）著称。由于粒径减小可以减缓药物释放速率（1，2），细粒径规格的 HPC 特别重要。这种效果归于快速水合导致干的片芯周围快速形成扩散 - 控制凝胶层。细粒径规格也可明显提高 HPC 片剂的可压性和粘合效率（5）。

通常使用的细粒径 HPC 有高分子量的 Klucel® HXF 和低分子量的 Klucel® EXF 药用羟丙纤维素，其平均粒径在 80 到 100 微米间。本项研究评估了 HPC 分子量在缓释方面的重要性。为此，开发了三种新的细粒径规格的中等分子量药用 HPC Klucel MXF、GXF 和 JXF。这些用于本研究的细粒径规格 HPC 具体如下。

药用 HPC Klucel® 规格	分子量 (kDa)	表观粘度 (mPa.s)
EXF	80	300-600 (10%)
JXF (新)	140	150-400 (5%)
GXF (新)	370	150-400 (5%)
MXF (新)	850	4000-6500 (2%)
HXF	1150	1500-3000 (1%)

模型配方包括一个生物药剂学分类系统 I 类易溶药物（茶碱）和一个生物药剂学分类系统 II 类难溶性药物（硝苯地平）。茶碱配方的其它变量包括聚合物用量（20% 与 40%）和增加的载药量（40%）。有很多已发表的关于羟丙甲纤维素（HPMC）的分子量影响的报道，但几乎没有关于 HPC 在此方面的数据公布。

方法

使用 Manesty Betapress 压片机直压制备硝苯地平片和茶碱片，处方含 20% 药物，30% Klucel® HPC，49.5% 硅化微晶纤维素（MCC）和 0.5% 硬脂酸镁。此外，茶碱片配方变动聚合物量（分别为 20% 和 40%），或增加药物剂量（40% 茶碱），相应 MCC 量减少。

茶碱片溶出按 USP I 法检测，使用 pH6.8，0.5M 磷酸缓冲液作为溶出介质。对于硝苯地平片，采用改进的 USP II 法检测药物溶出，将药片放在安装于溶出杯底部的 7cm 圆形不锈钢筛网内。这种改进正如文献所描述（6），是为了防止难溶片剂或药物颗粒在溶出杯底部的溶出介质迟滞层堆集，而溶出介质为 pH4.6 的缓冲液并含有 1% 十二烷基硫酸钠。

通过在与溶出检测相同的条件下测定重量来检测药片的溶蚀与溶出介质的吸收量。计算公式如下。其它的实验细节在先前的文献中已有描述（7）。

$$\text{溶出介质吸收量 (\%)} = \frac{100 \times (\text{湿重} - \text{剩余干重})}{\text{剩余干重}}$$

$$\text{剩余量} = \frac{100 \times (\text{剩余干重})}{\text{初始干重}}$$

结果

分子量对难溶性药物溶出的影响（硝苯地平）

图 1 显示 20% 硝苯地平的溶出受到细粒径规格 HPC 分子量变化的有效影响。经过最初的时滞后，所有溶出曲线呈相对良好的线性， $t_{40\%}$ 从 5 个小时（EXF）到 20 个小时（HXF）。时滞可能是由于硝苯地平的低润湿性和低水溶性，导致初始的扩散微乎其微，直到建立起稳定的溶出状态。

Nifedipine Release (%)

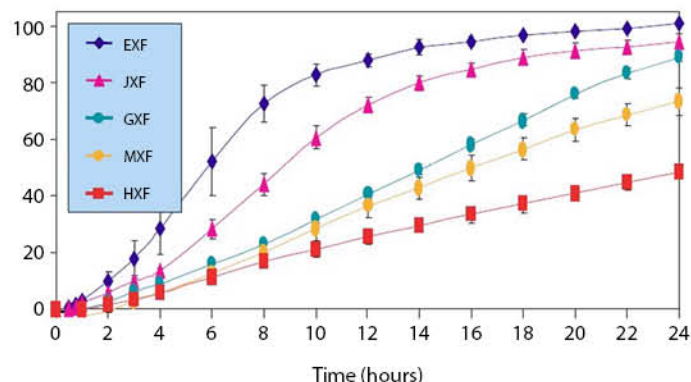


图 1. 细粒径 Klucel® HPC 的分子量对硝苯地平溶出的影响
处方：20% 硝苯地平，30% HPC，49.5% MCC，0.5% 硬脂酸镁

分子量对硝苯地平片溶蚀和膨胀行为的影响

药物释放动力学大部分与片芯溶蚀速率相关，与骨架体系吸水速率呈反比（图 2 和 3）。中低分子量规格的 EXF，JXF 和 GXF 在测试的 24 小时内片芯完全溶蚀。高分子量规格的 HXF 和 MXF 在 24 小时后溶蚀量分别为 20% 和 40%。高分子量的低溶蚀性趋势与较大的膨胀趋势相一致，而这个膨胀性也体现为骨架的吸水速率。4 个小时的溶出测试后，低分子量片剂的体积明显小于高分子量片剂（图 4），也证实了膨胀和溶蚀动力学的分子量依赖性。低分子量片剂表面更加粗糙，目视就能发现白色 MCC 散布于紧密的黄色药片上。

Remaining Mass (% of Original Dry Weight)

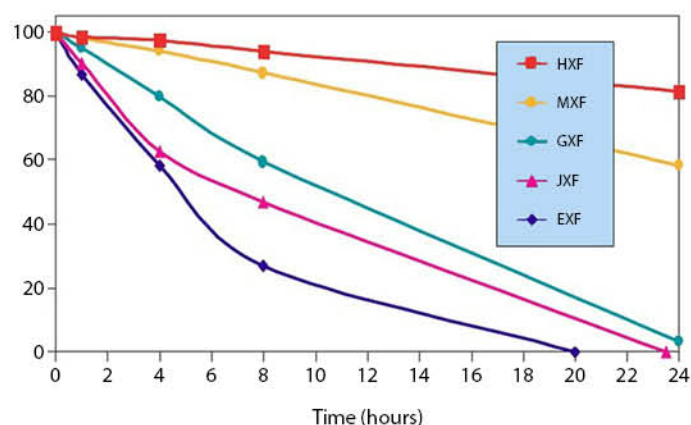


图 2. 细粒径 Klucel® HPC 的分子量对硝苯地平片溶蚀的影响
处方：20% 硝苯地平，30% HPC，49.5% MCC，0.5% 硬脂酸镁

Dissolution Medium Uptake (% of Original Dry Weight)

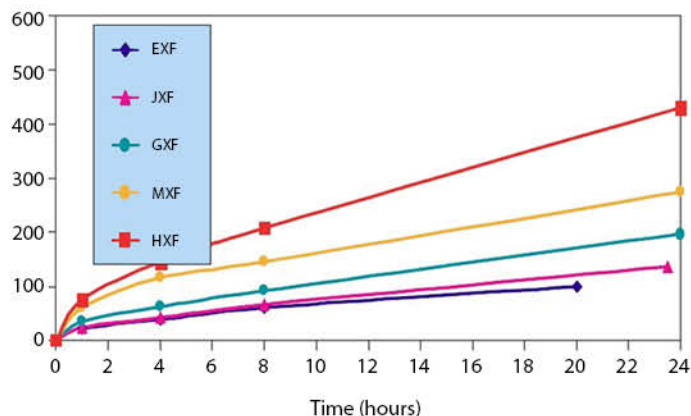


图 3. 细粒径 Klucel® HPC 的分子量对硝苯地平片吸收溶出介质的影响
处方：20% 硝苯地平，30% HPC，49.5% MCC，0.5% 硬脂酸镁

对于难溶药物如硝苯地平，药物溶出速率是限制因素。除了非常有限的溶解的药物通过片芯骨架扩散，中低分子量规格的 HPC 通过表面溶蚀释放未溶药物颗粒，这些颗粒在溶出介质中会快速溶解。相反，高分子量规格 HPC 溶蚀有限，但会导致片芯体积和凝胶层厚度随时间显著增加。因而药物释放主要为溶解的药物通过凝胶层的扩散。由于溶解度的限制，24 小时后，仍有较多的未溶解药物残留在片芯骨架中。

因此，通过改变配方中细粒径规格 HPC 的分子量，可逐渐改变药物的释放机制。从而，这些新的中间粘度规格的细粒径药用 HPC Klucel® 能够成为一个有效的工具用于在生理相关的时间周期内控制难溶性药物的溶出曲线。

分子量对易溶药物溶出的影响（茶碱）

图 5 显示不同分子量的细粒径规格 HPC 也可有效调节易溶药物如茶碱的释放动力学。在 20% 载药量时，不同 HPC 规格对茶碱溶出速率的影响差异要小于对硝苯地平的影响。 $T_{60\%}$ 从 5.5 小时（EXF）到 13 小时（HXF）。对于高分子量的 HXF 和 MXF 明显存在一个粘度阈，在这个阈值之上增加粘度导致的释放延缓微乎其微。相似的情况也在羟乙基纤维素和羟丙甲纤维素的研究中得以发现（8，9）。从硝苯地平片观察的结果来看，低分子量的 EXF 和 JXF 片剂完全溶蚀。相反，高分子量规格由于膨胀导致体积逐渐增大。

可溶性药物载药量提高时分子量的影响

当茶碱载药量从 20% 提高到 40% 时，聚合物分子量的影响增加。 $T_{60\%}$ 从 2.5 小时（EXF）到 18 小时（HXF 和 MXF）。除了更快的溶出，低粘度规格的 EXF 和 JXF 在较高载药量时的溶出曲线更呈线性（图 6）。对更高分子量规格，溶出随着载药量提高而减慢。这是典型的以扩散为机制的药物释放，溶出曲线保持弯曲，溶出速率在后期减慢。如同先前硝苯地平研究中所发现的，分子量的变化导致释药机制的根本改变，对于高粘度规格，药物通过凝胶层的扩散占主导地位，而对于低分子量规格，药物溶解和骨架的溶蚀更重要。

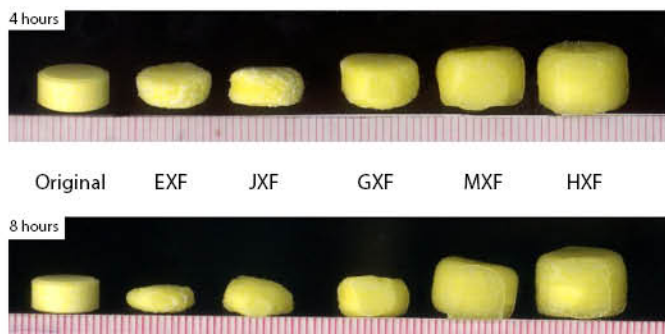


图 4. 细粒径 Klucel® HPC 的分子量对硝苯地平片膨胀和溶蚀行为的影响（置于溶出介质中 4 和 8 个小时）

处方：20% 硝苯地平，30% HPC，49.5% MCC，0.5% 硬脂酸镁

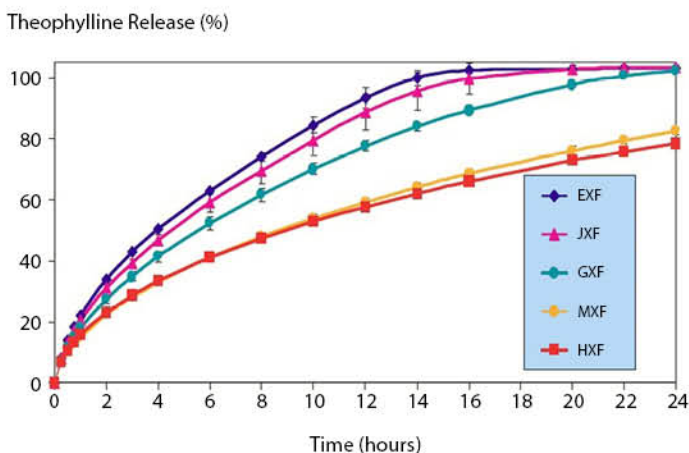


图 5. 细粒径 Klucel® HPC 的分子量对茶碱片溶出的影响
处方：20% 茶碱，30% HPC，49.5% MCC，0.5% 硬脂酸镁

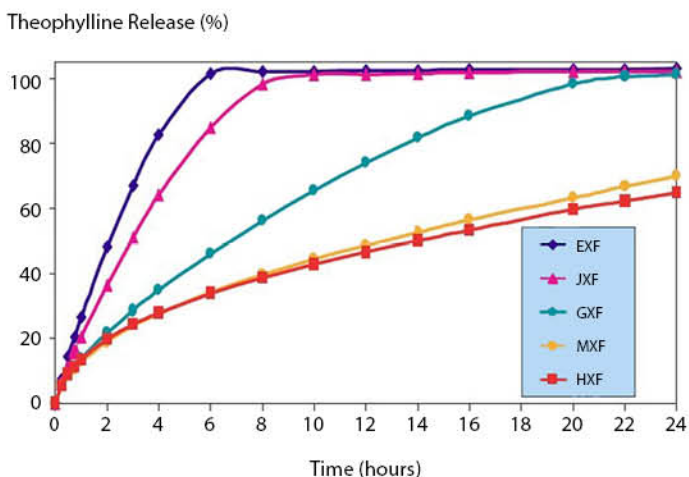


图 6. 载药量增加时细粒径 Klucel® HPC 分子量的影响
处方：40% 茶碱，30% HPC，29.5% MCC，0.5% 硬脂酸镁

聚合物用量增加时分子量对易溶药物溶出的影响

当 HPC 用量从 20% 提高到 30% 和 40% 时，溶出机制差异愈发明显。对于低分子量的 EXF 和 JXF，溶出速率明显提高（图 7）。这可能是由于低分子量规格更高的溶解度和溶蚀度，这些低分子量规格的聚合物可以以高比例加入配方中从而加快药物溶出。对于中等分子量的 GXF，聚合物用量变化的影响较小，显示膨胀和溶蚀过程中的一种平衡。对高分子量的 HXF 和 MXF，随着聚合物用量的增加，溶出速率轻微降低，显示膨胀调节的扩散机制相对于溶蚀占主导地位。

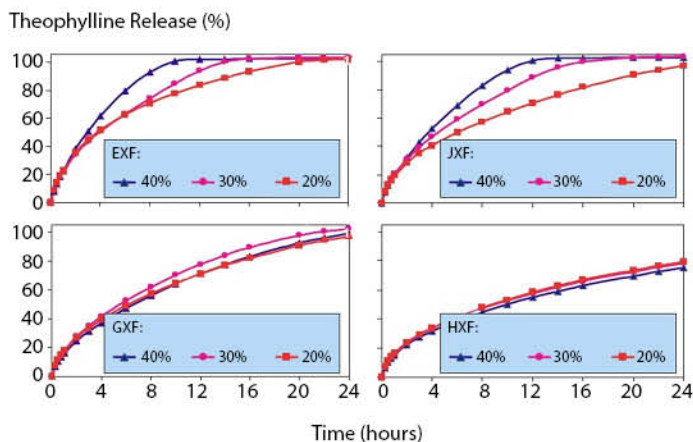


图 7. 细粒径 Klucel® HPC 的分子量对茶碱溶出曲线的影响
处方: 20% 茶碱, 20-40% HPC, 0.5% 硬脂酸镁, 适量 MCC

结论

分子量从 80kDa 到 1150kDa 的不同分子量细粒径规格 HPC 可以有效控制易溶和难溶药物的体外溶出速率。

分子量 370kDa 以下的低分子量 HPC 会明显溶蚀，分子量高于此值的 HPC，药物通过其膨胀的凝胶层扩散则非常明显。

这些不同规格的 HPC 可提供简单有效的方法以调节溶出曲线和释药机制，而片剂大小，化学组成和各成分比例可保持不变。

这三个新规格的细粒径 HPC Klucel® 为缓控释骨架系统的配方提供了有价值的补充。

参考文献

1. Johnson, J.L. et al., influence of ionic strength on matrix integrity and drug release from hydroxyl propylcellulose compacts. Int. J. Pharm. 90, 151-159 (1993)
2. Alderman, D.A., US Patent 4,704,285 (11/3/87, expires 11/18/05, contact Dow Chemical for further info)
3. DY Lee, D.Y. and Chen C.m., US Patent 6,103,263, granted 8/15/00, expires 11/17/14
4. Joneja, S.K. et al., Investigating the fundamental effects of binders on pharmaceutical tablet. Drug Dev Ind Pharm, 25, 1129-35 (1999)
5. Evaluation of Hydroxypropylcellulose as a Direct Compression Binder, Aqualon Pharmaceutical Technology report PTR-025
6. Durig, T. and Fassihi, R., Evaluation of Floating and Sticking Extended Release Delivery System: An unconventional Dissolution Test. J. Controlled Release, 67, 37-44, 2000
7. Durig, T. and Fassihi, R., Guar-based monolithic matrix systems: effect of ionizable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and release kinetics. J. Controlled Rel., Volume 80(1-3): 45-56, 2002
8. Versatility of natrosol hydroxyethylcellulose in Controlled Release Matrix system, Aqualon Pharmaceutical Technology report PTR-017
9. Benecel Hypromellose for Use in Modified Release Drug Dosage Forms: Performance Similarity to Competitive Grades, Aqualon Technical Information Bulletin VC-631

材料

1. 药用羟丙纤维素，规格 HXF, MXF, GXF, JXF 与 EXF, Aqualon Division, Hercules Incorporated, Wilmington, DE
2. 无水茶碱，USP, BASF 公司, Mount Olive, NJ
3. 硝苯地平，USP, Spectrum 公司, Gardena, CA
4. ProSolv HD® 90 硅化微晶纤维素，NF, JRS 公司, Rosenberg, Germany
5. HyQual® 硬脂酸镁，NF, Mallinckrodt 公司, Tyco International 子公司, St. Louis, MO