

羟丙甲纤维素分子量和分子量分布在溶蚀依赖型骨架系统中

对药物释放稳定性的影响

Divaya Tewari, Yuda Zong, Weldon W. Harcum, Chris Hood, Thomas Dürig

引言

羟丙甲纤维素 (HPMC) 是一种全能型的缓控释聚合物, 被广泛应用于缓控释制剂中。通常来说, 高分子量 (MW) 规格适用于高水溶性药物, 该类药物的释放控制主要是药物通过溶胀凝胶层的扩散。而低分子量的规格适用于低水溶性药物, 这类药物通过骨架的溶蚀达到有效的药物释放 (表 1)。

规格	粘度 2% (CPS)	分子量 (kDa)	主要的释放机制
K 100M Pharm	100,000	1150	溶胀 / 扩散
K15M Pharm	15,000	750	溶胀 / 扩散
K4M Pharm	4,000	500	溶胀 / 扩散 / 溶蚀
K 100 LV Pharm	100	120	溶蚀

表 1. 市售 Benecel™ HPMC 的规格

由于市售的分子量规格相对有限, 处方开发者经常不得不将不同分子量规格混合使用来调节释放曲线, 以达到特定的治疗目的, 并适应在日常工作中遇到的各种药物的溶解性 (图 1a)。

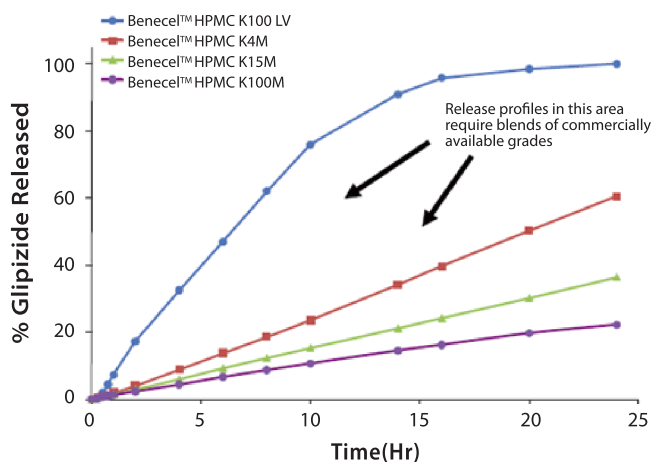


图 1a. Benecel HPMC 有限的中间分子量规格

当采用混合来达到中间分子量以及相应的释放行为时, 会产生诸多问题, 其中包括释放曲线的差异增大和可预测性差。生产定制规格分子量的 HPMC, 以填补当前的空白, 并消除混合的需要 (图 1b)。

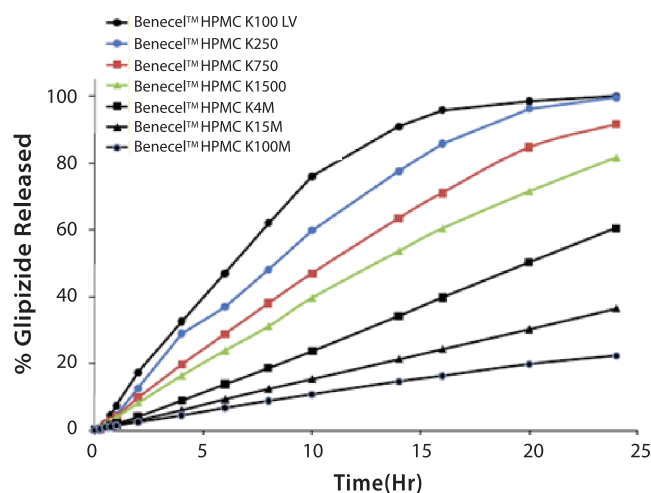


图 1b. 定制规格 Benecel HPMC 的释放曲线

本文对比研究了 2 个中间分子量规格的 HPMC (Benecel HPMC K1500 PH PRM 和 Benecel HPMC K750 PH PRM) 和由高与低分子量规格的 HPMC 混合而成的同等粘度的混合物所制备的骨架片的释放行为。选择格列吡嗪 (水中溶解度 37.2 mg/L) 和卡马西平 (水中溶解度 17.7mg/L) 两种低水溶性的药物开展本研究。

实验方法

25% 格列吡嗪 (GLIP)，30% 聚合物和 44.5% 微晶纤维素置于高剪切混合机中进行湿法制粒，批量为 1kg。干燥，整粒，加入 0.5% 的硬脂酸镁进行润滑，使用装有 AIM-Metropolitan Computing 公司的数据采集系统的 Manesty Beta Press 进行压片，得到 400 mg 的片剂。在含 0.5% 吐温 80 的 pH 7.5 磷酸缓冲液中，使用装置 I 法进行溶出检测。

66.7% 卡马西平与 2% HPC EF 置于低剪切混合机中进行湿法制粒后，加入 30% 的聚合物，0.8% 微晶纤维素和 0.5% 硬脂酸镁用上述压片机进行直接压片，得到 600mg 卡马西平片剂。在 1% 十二烷基硫酸钠水溶液中使用装置 I 法进行溶出检测。

材料

1. 格列吡嗪，Ria International, NJ。
2. 卡马西平，Ria International, NJ。
3. Benecel 羟丙甲纤维素 (HPMC) ， Ashland Incorporated, Wilmington, DE。
4. HyQual* 硬脂酸镁，NF, Mallinckrodt Inc., a Division of Tyco International, St. Louis, MO。

结果与讨论

定制规格 Benecel HPMC 制备的格列吡嗪片和同等粘度的 Benecel HPMC K4M 和 K100LV 的混合物制备的格列吡嗪片的溶出曲线见图 2。重复批次的 Benecel HPMC K1500 PH PRM 所得到的释放曲线几乎完全重合， $t_{50\%}$ 为 12 小时，各时间点的标准偏差小于 5%。同等粘度的 Benecel HPMC K4M 和 K100LV 的混合物制备的格列吡嗪片的释放更慢，差异性更大， $t_{50\%}$ 为 15 - 18 小时，各时间点的标准偏差达到 15%。使用 Benecel HPMC K750 PH PRM 所制备的处方有着相同的明显趋势(图 2)。

重复批次的新 Benecel HPMC K750 PH PRM 所得到的卡马西平片剂也显示出稳定的释放曲线， $t_{50\%}$ 为 9 小时，各时间点的标准偏差小于 5% (图 3)。然而，同等粘度的 Benecel HPMC K4M 和 K100LV 的混合物制备的片剂的释放曲线差异性大， $t_{50\%}$ 为 8 - 12 小时，各个时间点的标准偏差达到 7%。

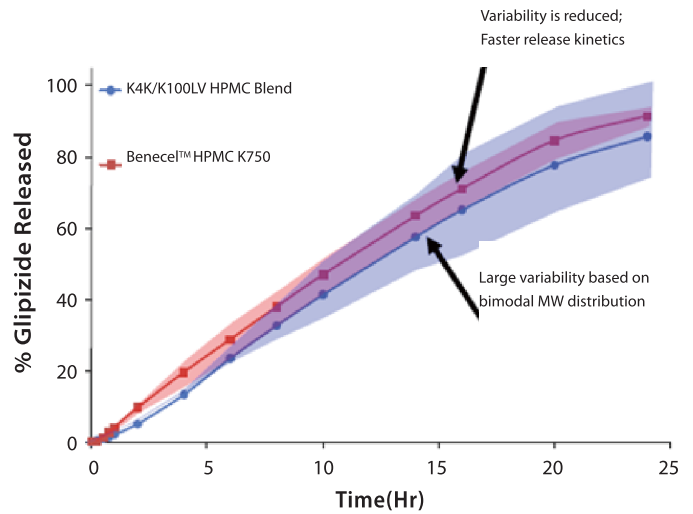


图 2. 使用 Benecel HPMC K750 PH PRM 制备格列吡嗪片的释放曲线

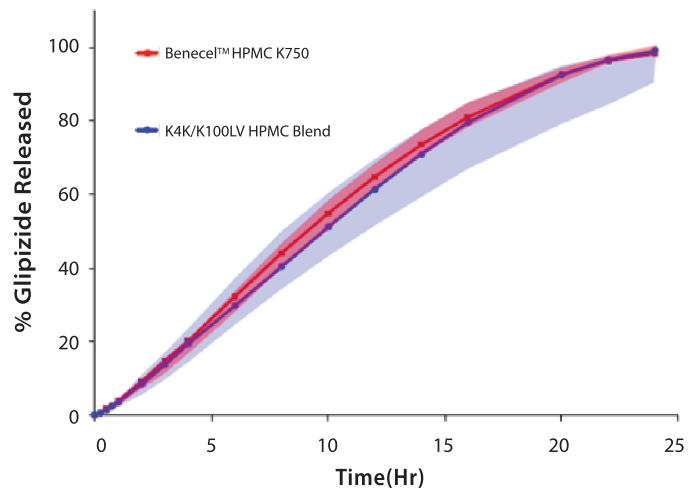


图 3. 使用 Benecel HPMC K750 PH PRM 制备卡马西平片的释放曲线

对于亲水骨架聚合物，溶蚀速率变化根据分子量的变化呈现非线性负相关：

$$\text{溶蚀} - \text{速率} = KM_n^{-a}$$

此外，相反的关系适用于骨架溶胀，如：聚合物溶解度随着分子量增加而增加，直到达到分子量的阈值 (1)。然而，如图 2、3 和表 2 所示，除了平均分子量，分子量分布也对骨架的溶蚀和溶胀产生重要影响。在双峰分布的 HPMC 混合物中，高分子量 (Benecel HPMC K4M Pharm) 部分占主导地位，导致更慢的释放。另外，双峰分布的混合物的差异性比单峰 Benecel HPMC K1500 PH PRM 和 K750 PH PRM 更大。

	粘度 (cps)	Mw (X10 ⁵ Da)	多分散性指数
混合物	250	2.25	5.99
	750	3.28	7.98
	1500	4.10	6.52
定制规格	250	1.96	3.55
	750	2.53	4.16
	1500	2.96	3.96

表 2. 混合物和新规格 Benecel HPMC 的分子量分布

结论

单峰定制规格分子量的 Benecel HPMC 与同等粘度的双峰混合物的表现根本不同。使用同等粘度的 HPMC 混合物的骨架片有明显更高的差异性，并且释放曲线由高分子量的成分主导。因此，单峰定制规格的 Benecel HPMC 可能是开发更加稳健的和可预测的缓释骨架片的有力工具。

参考文献

1. Brady, Dürig, and Shang. Polymer Properties and Characterization pp 211, in Developing Solid Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and practice. Elsevier, 2009.