

羟乙纤维素 Natrosol™ 在缓控释骨架系统中应用的多功能性

G. W. Skinner, W. W. Harcum, T. Dürig

目的

评估羟乙纤维素HEC缓释骨架片中药物的溶解度和用量，聚合物的分子量（MW）和用量，填充剂种类以及溶出介质pH对药物溶出行为的影响。

前言

亲水凝胶骨架片是最常用的口服缓释制剂品种。纤维素醚类产品通常被用作水溶性并且吸水可膨胀的骨架聚合物。最近，有研究考察了不同纤维素醚骨架中（羟丙纤维素HPC，羟乙纤维素HEC，羟丙甲纤维素HPMC和甲基纤维素MC）影响释放动力学的理化因素⁽¹⁾。研究发现羟乙纤维素的亲水性最强，也最易溶蚀。与其它纤维素醚类聚合物不同，含药的HEC骨架片显示出了溶蚀前沿与扩散前沿同步的特征。前沿同步意味着零级释放的潜力⁽²⁾。

之前的研究只用了一种分子量规格的HEC，使用手工压片工艺，处方中只含有药物与聚合物两种组份，实际上也没有得到零级释放的效果。本研究对之前的工作进行了扩展，评估了更加实际，更具商业代表性的HEC处方的释药动力学，研究主要集中在：(a)药物的溶解性和用量，(b)聚合物的分子量和用量，(c)填充剂类型和(d)pH的影响。

方法

• 物料和设备

本研究中使用的材料包括：羟乙纤维素Natrosol 250，Pharma或者NF级别，亚什兰特种添加剂，Wilmington，DE；双氯芬酸钠和盐酸苯丙胺醇，USP：Spectrum Chemical，Gardena，CA；茶碱，USP：BASF Corporation，Mount Olive，NJ；对乙酰氨基酚粉末，USP，Rhodia，Cranbury，NJ；一水乳糖，NF，Wisconsin Dairies，Baraboo，WI；微晶纤维素，NF：Avicel PH101，FMC Corporation，Philadelphia，PA；含水硫酸钙，NF：US Gypsum，Chicago，IL；无水磷酸氢钙，NF：Di-TAB，Rhodia，Cranbury，NJ；硬脂酸镁，NF：Witco Chemical Corporation，Chicago，IL。

本研究中使用的设备包括：混合器（Hobart 6 qt型混合器），配备压力传感系统（Metropolitan片剂压力传感器，Metropolitan Computing公司）的压片机（Manesty Betapress，Thomas Engineering公司）；硬度仪（Schleuniger 6D，Vector Corp.）；脆碎度仪（Roche Friabilator，250 rotations）；黏度计（Haake VT501-FL10）；紫外分光光度计（Hewlett-Packard 8452A）。本研究考察了四种水溶性不同的模型药物：苯丙

羟乙纤维素 Natrosol™ 在缓控释骨架系统中应用的多功能性

G. W. Skinner, W. W. Harcum, T. Dürig

胺醇 (PPA, 90%可溶), 对乙酰氨基酚 (APAP, 1.8%可溶), 茶碱 (THEO, 0.8%可溶) 以及双氯芬酸钠 (DICL, pH 6.8的缓冲溶液中0.017%可溶)。以上四种药物分别与微晶纤维素 (MCC) 以及一定比例的HEC混合, HEC的规格见表1。

混合物用水低剪切湿法制粒, 干燥, 整粒后加入1%的硬脂酸镁进行混合, 终混的物料使用旋转压片机进行压片, 7/16英寸标准浅凹型冲模。在APAP的处方中同时考察了不同填充剂的影响。检测片剂的片重, 片厚, 硬度和脆碎度。使用Haake VT501-FL10型黏度计进行黏度测检。使用VanKel USP 1法, 转篮转速100 rpm, 在线紫外分光光度计检测药物的释放速率。使用USP推荐的溶出介质: 分别为pH 5.8的磷酸盐缓冲液 (APAP), pH 6.8的磷酸盐缓冲液 (DICL), 去离子水 (PPA和THEO)。使用改进后半经验的Korsmeyer-Peppas方程对溶出结果进行拟合:

$$Q = Kt^n + b$$

其中, Q是t时间药物释放百分比, k是动力常数, n是释放指数 (代表释放机理), b是y轴的截距, 相当于药物的突释效应。溶出度达到60%的时间 (t60%) 用于表示释放行为。对于典型的圆柱型片剂, 如果n=0.45, 则药物的释放是Fickian扩散机理; 如果0.45<n<0.9, 则药物的释放机理既有扩散又有聚合物骨架的松弛, 是不规则的释放; 如果n=0.89, 则药物的释放完全依靠聚合物骨架的松弛或者溶蚀 (零级动力学)。

结果

• 药物的溶解度和载药量

如图1所示, 在载药量为40%的HEC骨架片中, 溶解度低的药物释药更慢, 线性更好 (释放指数n值更大)。高水溶性药物苯丙胺醇释放非常快

Natrosol 规格	MW (kDa)	水溶液黏度 (m·Pas)	1% HEC水化达到90%黏度所需时间(min)
250 HHX	1300	3500-5500, 1%	3.8
250 H	1000	1500-2500, 1%	10.4
250 M	720	4500-6500, 2%	11.6
250 L	90	75-750, 5%	2.0 (2% HEC)

表1:本研究考察的不同规格的羟乙纤维素Natrosol

羟乙纤维素 Natrosol™ 在缓控释骨架系统中应用的多功能性

G. W. Skinner, W. W. Harcum, T. Dürig

($t_{60\%}$ 约为3小时)，单纯依靠扩散释放药物 (n 约为0.47)。增加聚合物用量 (从30%至50%) 对药物的释放行为影响很小 ($t_{60\%}$ 从2.4至3.2小时)，结果见表2。对于难溶性的茶碱，释放指数 n 增加到0.72。双氯芬酸钠的溶解度进一步降低，其释放指数升高到了0.82。释放指数的增加可能是因为随着载药量的增加，骨架的溶蚀作用超过了药物扩散。对于难溶性药物来说，相对低的聚合物用量 (20-30%) 就可以很好地控制药物释放。

($n=0.82$) 非常接近，结果见表2。250 M规格的 HEC与更高分子量规格相比具有更大的溶胀和溶蚀作用 (图3)。

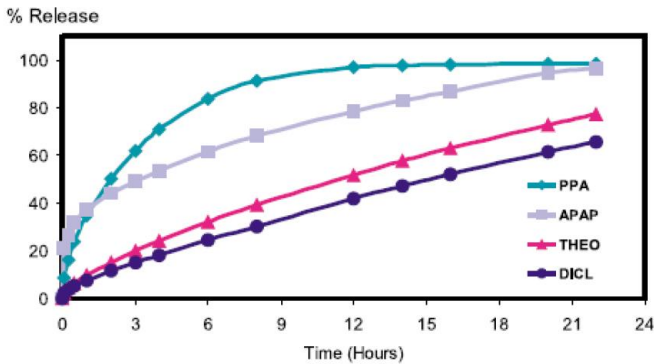


图1:药物溶解性的影响
40%的载药量, 30%的Natrosol™ HEC 250HHX

• HEC分子量的影响

随着聚合物分子量的增加，药物的扩散和释放速率会降低，这是一个公认的观点。然而图2结果显示，HEC的分子量在超过100 kDa (Natrosol 250 H) 后，进一步增加聚合物的分子量并没有继续减缓药物的释放。更高规格的HEC处方中药物的释放指数与Natrosol 250 M规格 (720kDa，

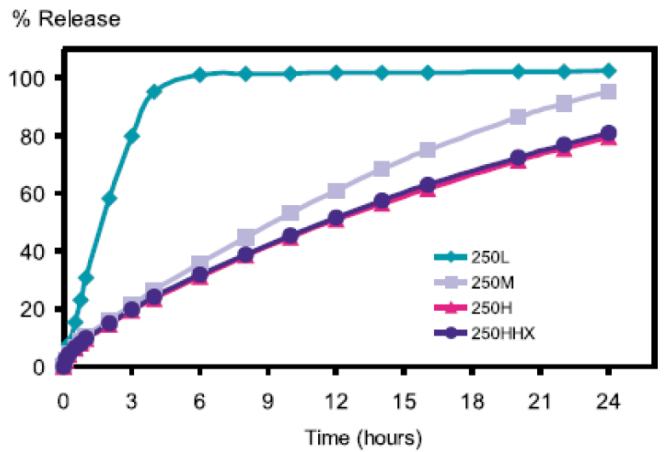


图2:HEC分子量对药物释放的影响
40%的茶碱, 30%的Natrosol™ HEC

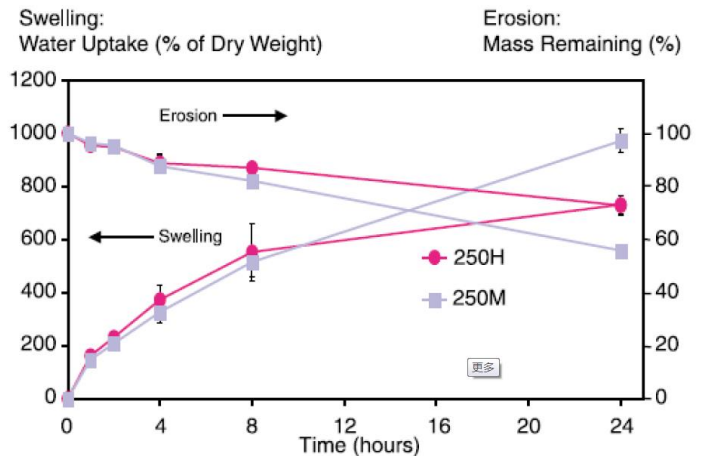


图3:Natrosol™ HEC250 M和250 H的溶胀和溶蚀行为

羟乙纤维素 Natrosol™ 在缓控释骨架系统中应用的多功能性

G. W. Skinner, W. W. Harcum, T. Dürig

• pH的影响

HEC是一种非离子型聚合物。它的流变行为和水化速率在生理条件的pH值范围内不受pH变化的影响。这有助于HEC骨架的释药行为不受pH影响。因此，茶碱在去离子水以及USP pH1.5和pH6.8缓冲溶液中的释放曲线几乎重叠（图4）。

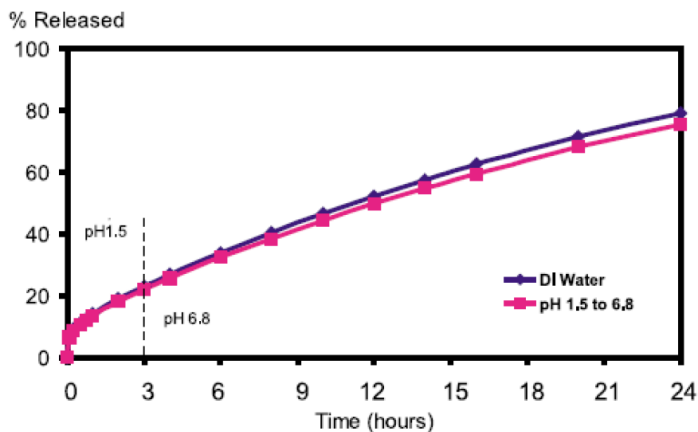


图4:pH值对药物释放的影响
30%的HEC和50%的茶碱

• 填充剂的影响

选择可压性差的乙酰氨基酚作为模型药来评估填充剂对药物释放和可压性的影响。微晶纤维素，乳糖和硫酸钙对药物的释放动力学只有轻微的影响，t_{60%}均在4.5到5小时之间。进一步的研究表明磷酸氢钙对药物的释放有较大的延迟作用（t_{60%}大约为8小时）。不同填充剂对片剂成型的影响则更为显著。如图5所示，使用微晶纤维素作为填充剂可以制得明显更优的片剂硬度。

含有苯丙胺醇，双氯芬酸钠和茶碱的相似处方在25 kN压片力条件下制得片剂的硬度分别为14.7，15.3以及20.1 kP。所有处方片剂的脆碎度均小于0.2%。

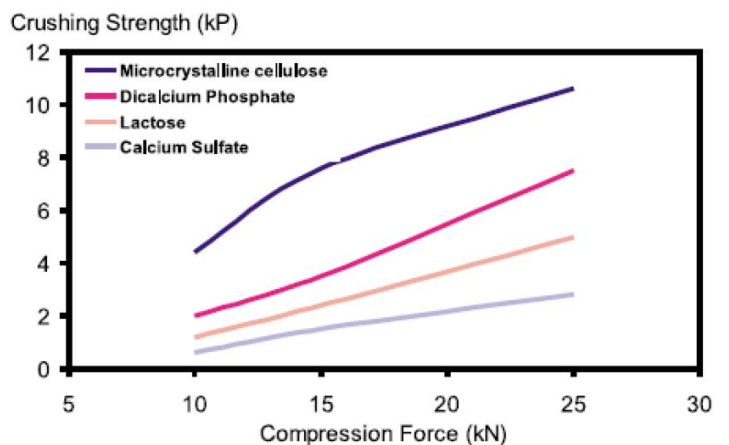


图5:填充剂对片剂可压性的影响
30%的Natrosol™ 250HHX, 20%的APAP

结论

1. 使用HEC作为骨架材料可以制得近似零级释放的单一完整的骨架片。
2. HEC的用量为30%就足以达到零级释放的效果。可以使用单冲或生产型的压片设备（旋转压片机）和工艺制备HEC骨架缓释片。
3. 初步的研究表明，药物的溶解度在大约1%（1mg/ml）时可以得到接近零级的释放。
4. 聚合物的分子量会显著影响药物的释放动力学。当聚合物的分子量约为720 kDa（Natrosol™ 250M）时可以制备得到零级线性释放机理的

羟乙纤维素 Natrosol™ 在缓控释骨架系统中应用的多功能性

G. W. Skinner, W. W. Harcum, T. Dürig

处方	K	n	b	T60% (hrs)
药物溶解度的影响：40%药物，30% HEC 250 HHX				
DICL	5.10	0.82	2.43	19.5
THEO	8.49	0.72	1.26	14.9
APAP	17.25	0.49	1.96	5.8
PPA	39.40	0.47	4.48	2.9
聚合物分子量的影响：40%茶碱，30% HEC 250				
HHX	8.49	0.72	1.26	15.6
H	8.52	0.71	0.93	15.3
M	7.58	0.82	2.81	11.6
聚合物分子量的影响：60%茶碱，30% HEC 250				
HHX	6.71	0.74	0.53	19.3
H	6.65	0.74	0.59	19.2
M	6.87	0.83	1.38	13.4
载药量的影响：茶碱，30% HEC 250				
60%THEO	6.71	0.74	0.53	18.8
40%THEO	8.49	0.72	1.26	15.0
20%THEO	14.41	0.62	3.20	9.2

所有数据R²adj=0.999

表2:动力学分析的拟合结果 ($Q = kt^n + b$)

骨架片，这可能与聚合物的溶蚀有关。

5. HEC骨架缓释系统里可以使用不同的填充剂。联合使用微晶纤维素可以制得更加稳健的片剂。

参考文献

1. Ferrero Rodriguez, C., Bruneau, N., Barra J., Alfonso D. and Doelker E., Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers: Influence of substitution type on the properties of compressed matrix

tablets in: Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Donald L. Wise (ed), Marcel Dekker, New York, Basel, pp. 1-30 (2000).

2. Lee, P. I., Diffusional release of a solute from a polymeric matrix-approximate analytical solution. J. Membr. Sci. 7, 255-275 (1980).
3. Lindner, W. D. and Lippold, B. C., Drug release from hydrocolloid embeddings

羟乙纤维素 Natrosol™ 在缓控释骨架系统中应用的多功能性

G. W. Skinner, W. W. Harcum, T. Dürig

with high or low susceptibility to hydrodynamic stress. Pharm. Res. 12, 1781-1785 (1995).

致谢

The authors thank Dr. Reza Fassihi, Temple University, for providing erosion and swelling data for HEC.