

## 多功能药用辅料——羟丙纤维素

王如意 刘怡 黄大唯 亚什兰（中国）投资有限公司

对于多数中国的药物制剂研发人员而言，一提到羟丙纤维素，想到的就是低取代羟丙纤维素。实际上羟丙纤维素是由碱性纤维素与环氧丙烷在高温高压下反应而得的非离子型纤维素醚，根据其取代基羟丙氧基含量的不同，分为低取代羟丙纤维素（L-HPC）和高取代羟丙纤维素（H-HPC）。中国药典收载的羟丙纤维素实际是 L-HPC，其羟丙氧基含量规定为 7.0%-16.0%，而 H-HPC（USP/NF 中直接称之为羟丙纤维素 Hydroxypropyl cellulose）的取代度较高，USP/NF 中规定其羟丙氧基量不得超过 80.5%；JP 中则规定为 53.4%-77.5%。

低取代羟丙纤维素 L-HPC 不溶于水，在水中溶胀成胶体溶液；在乙醇、丙酮或乙醚中也不溶，具有容易压制成型和膨胀体积较大的特点，主要作为片剂干粘合剂和崩解剂在中国广泛应用。

高取代羟丙纤维素 H-HPC 根据分子量的不同分为很多规格，亚什兰公司生产的医药级的 H-HPC 主要有 Klucel HPC ELF，Klucel HPC EF（EXF），Klucel HPC LF（LXF），Klucel HPC JF（JXF），Klucel HPC GF（GXF），Klucel HPC MF（MXF）和 Klucel HPC HF（HXF）（X 表示细粒径规格）等等。H-HPC 常温下溶于水和多种有机溶剂，具有良好的热塑性、黏结性和成膜性，可以做为粘合剂，成膜剂，亲水骨架和热熔挤出载体等，是应用广泛的多功能辅料，在欧美及日本市场具有较长的应用历史。大家所熟知的 Pfizer 公司生产的 Lipitor（Atorvastatin），Lupin 公司生产的 Simvastatin，Astrazeneca 公司生产的 Nexium（Esomeprazole），Sandoz 公司生产的 Omeprazole，BMS 公司生产的 Plavix（Clopidogrel）等处方中均含有 HPC。

本文就羟丙纤维素 Hydroxypropyl cellulose（USP/NF）的应用特点做简单介绍，希望可以为制剂研究和生产人员提供一些新的思路和方法。

### 性能卓越的片剂粘合剂

对于干法工艺，如直接压片和干法制粒，粘合剂的塑性形变是影响干粘结效果的重要因素。HPC 与其他干粘合剂相比具有玻璃态转化温度低，更容易产生塑性形变的特点，再加上相对较小的粒径，可以与物料有更多的粘结表面，从而产生更好的粘合剂效果。图 1 显示了导致不同纯

聚合物片剂破裂的径向压力<sup>[1]</sup>，在一定压力下，其他聚合物的片剂均会发生裂片，而 HPC 片只是产生一定的形变，并无破裂发生，主要是因为其良好的塑性形变可以提高片剂韧性，防止裂片。图 2<sup>[2]</sup>显示的是采用不同粘合剂，在相同条件下以干法制粒工艺制备的布洛芬片的脆碎度情况，可见以 HPC 为粘合剂时片剂的脆碎度最低。

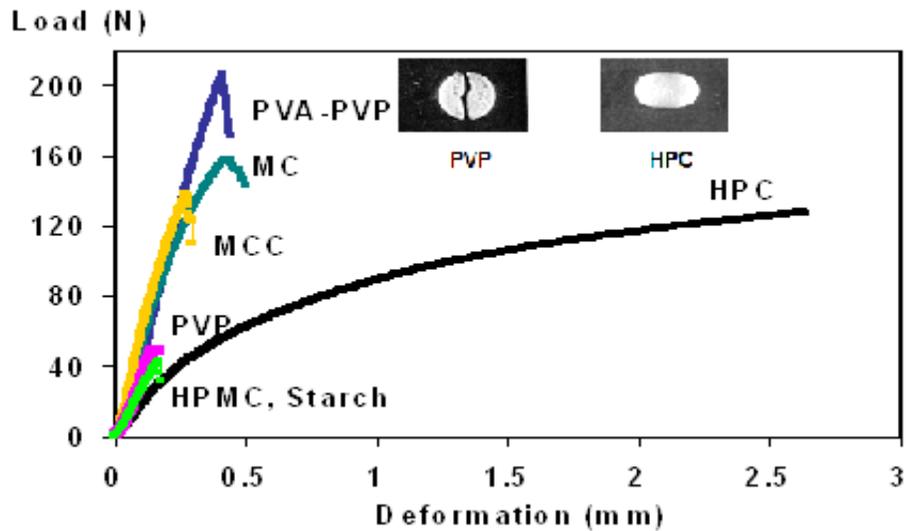


图 1 导致纯聚合物片破裂的径向压力

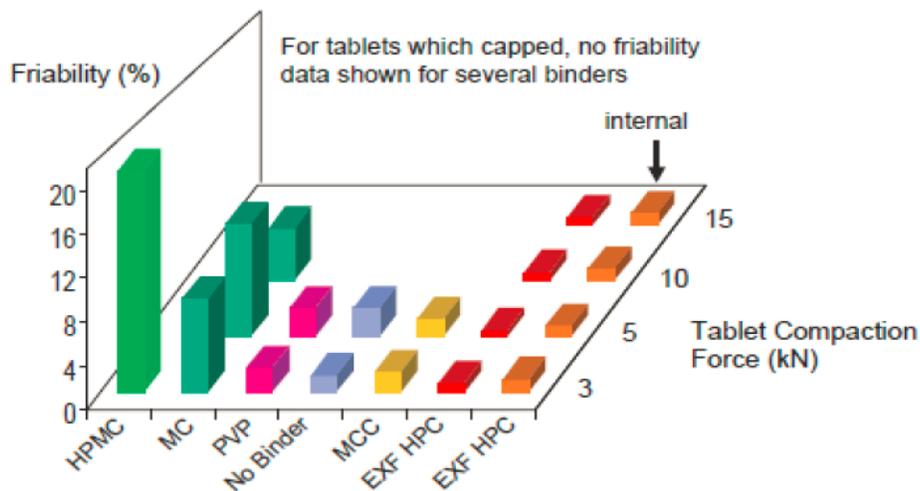


图 2 不同粘合剂制备的布洛芬片的脆碎度

对于湿法制粒工艺而言，粘合剂溶液要发挥最佳的粘结效果，首先需要溶液能在物料表面较好的展布开，就是说粘合剂溶液对物料要有良好的润湿性。表 1 显示的是不同溶液对萘普生处方

的润湿性，可见，HPC 溶液对于疏水性物料具有较小的接触角，更好的润湿性，因此可以在物料表面形成一层比较均匀的粘合剂膜，提高制粒效果。最终压制的片剂硬度也表明 HPC 溶液制备的萘普生片剂机械强度最高。

润湿溶液	n-己烷	HPC	HPMC	PVP	Water
表面张力 (mN/m)	18.4	40	48.4	53.6	72.1
接触角(°)	0°	0°	37°	63°	85°

表 1 不同溶液对萘普生处方的润湿性

由此可见，不论是干法工艺还是湿法工艺，HPC 均可以作为首选的片剂粘合剂。HPC 良好的塑性形变可以用于改善可压性差，易发生顶裂片剂的处方，也可以改善脆性物料的制粒效果，减少细粉，提高颗粒得率。

### 用于缓控释制剂

亲水凝胶骨架体系是现代口服缓控释体系中最为常用的，主要是由于其工艺相对简单，工艺成熟，无需特殊设备。羟丙甲纤维素，羟丙基纤维素，海藻酸钠，黄原胶，聚氧乙烯等都是常用的亲水凝胶骨架材料。中、高分子量的 HPC 形成的凝胶可以较好的控制药物的释放。一般来说，细粒径规格的 HPC 可以较快的水化，较快的形成凝胶层，有利于在较短时间内达到控制药物释放，抑制突释的目的。

YOSHIHARU<sup>[3]</sup>等研制开发的盐酸异丙肾上腺素缓释片，利用喷雾干燥技术将 HPC 和乳糖进行混合，盐酸异丙肾上腺素缓释片的硬度和崩解时间都随着 HPC 含量的增加而增加，随着 HPC 分子量的增加，药物释放减慢。HPC 的分子量和用量是影响药物释放速度的重要影响因素，甚至是决定性因素<sup>[4, 5]</sup>。

Harcum<sup>[6]</sup>等以 HPC 为骨架材料，采用干法制粒方式制备苯丙醇胺缓释片，考察了 HPC 粒径（粗粒径的 HF 和细粒径的 HXF）和工艺参数等对药片机械性质和释放度的影响，结果，细粒径规格的 HPC 制备的缓释片硬度更高，控制药物释放的效果更好。更有意思的是，干法制粒工艺参数对细粒径 HPC HXF 骨架体系几乎没有影响，而对粗粒径 HPC HF 骨架体系影响较大。可见细粒

径 HPC HXF 是制备亲水凝胶骨架体系的，不仅可以更有效的控制药物释放，且对工艺的耐受性更好。

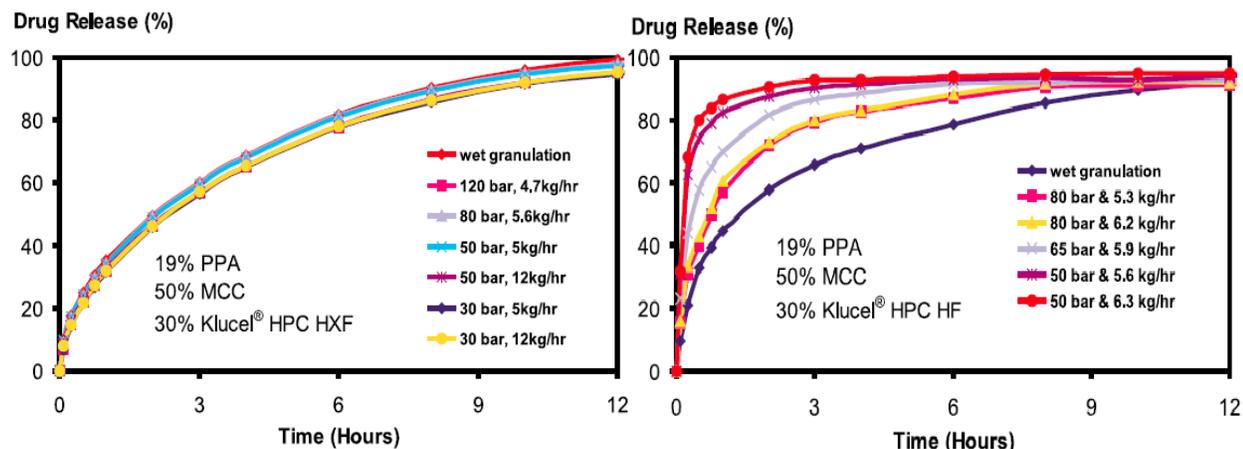


图 3 HPC 粒径及干法制粒工艺参数对苯丙醇胺缓释片释放度的影响

对于高剂量高水溶性的化合物如盐酸二甲双胍，如需制备亲水凝胶骨架片，通常需要的聚合物比例很大，给服用带来较大困难。如果以 HPC 作为载体，采用热熔挤出法制备，则可以制得孔隙率更低，缓释效果更好，且载药量更大的片剂。由于 HPC 热塑性好，玻璃转化温度低，在制备高载药量的盐酸二甲双胍缓释片时，可以保证热熔挤出工艺的顺利进行。

### 用于药物增溶

随着难溶性药物比例越来越高，制剂研发人员面临的增溶挑战也越来越大。对于固体制剂而言，原料药微粉化或在处方中加入交联聚维酮等超级崩解剂都是简单且有一定效果的增溶手段。R. Talukder 等<sup>[7]</sup>发现了另一种鲜有报道的增溶方法，就是在难溶性药处方中直接加入 HPC 或原料与 HPC 共研磨，就可以达到较好的增溶效果。图 4 显示的是 HPC 处理后的布洛芬的溶出度，对于模型药卡马西平和硝苯地平也显示出类似的结果。HPC 的增溶作用与其较小的表面张力和良好的润湿性有很大关系。

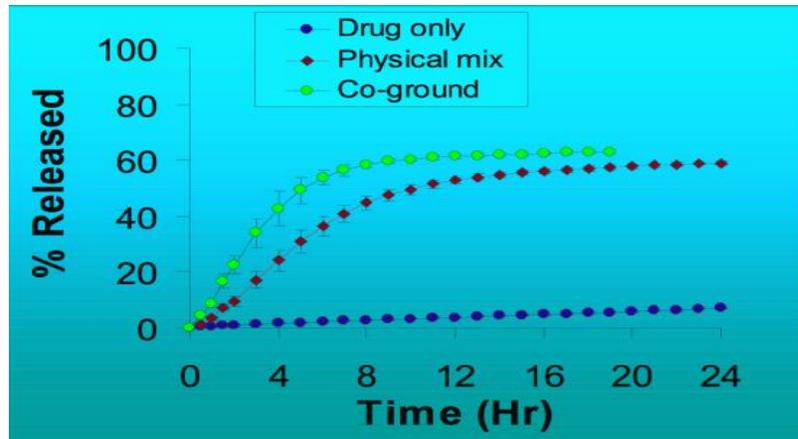


图 4 布洛芬,布洛芬-HPC 物理混合物与布洛芬-HPC 共研磨物的溶出曲线

另外，由于 HPC 的玻璃态转化温度较低，且热塑性好，可以在不加增塑剂的情况下顺利操作，是热熔挤出技术的良好载体。

### 用于粘膜黏附性给药

对于粘膜黏附性给药体系，保证制剂在给药部位的停留时间是非常重要的。吴云娟<sup>[8]</sup>等将 HPC 加入三七总皂苷鼻腔喷雾剂中，使制剂在鼻粘膜的滞留时间延长，增加了药物吸收，克服了口服制剂生物利用度低，而注射剂存在安全性和患者顺应性问题等缺陷。治疗浅表性膀胱癌、预防肿瘤复发的有效局部化疗方法就是采用抗癌药膀胱灌注，通常是灌注抗癌药水溶液，不仅需要反复多次、大剂量灌注，还可能发生膀胱刺激症、血尿、膀胱萎缩等副作用，且易产生耐药性，疗效较差。为解决赵国防<sup>[9]</sup>等用粘膜粘附剂 HPC 与抗癌药 MMC 制成粘膜粘附性抗癌药，MMC 依靠 HPC 的粘膜黏附作用，可以较长时间滞留于膀胱，使得 MCC 在尿液里的半衰期延长 4.7 倍，从而可能提高疗效，减少了药物应用剂量和频度。

### 其他

HPC 因其良好的塑性及成膜性，在薄膜包衣配方中也有较多应用。对于膜控制剂，HPC 不仅可以作为致孔剂，同时具有增塑剂的作用。另外，HPC 在助悬，增稠方面也有较多应用<sup>[10]</sup>。

### 结论

HPC 作为一种多功能辅料，虽然 HPC 在中国的应用不是特别广泛，但是其在西方和日本应用悠久，随着国内仿制药开发和仿制药一致性评价的深入开展，随着其应用潜力的不断发掘，相信国内研发人员对 HPC 的认识会越来越深刻，应用会越来越广泛。

参考文献:

- [1] G. W. Skinner, W. W. Harcum, K. M. Lusvardi, S. -F. Lau and T. Durig. Evaluation of Hydroxypropylcellulose as a Direct Compression binder. This work was presented at the 2003 American Association of pharmaceutical Scientist Annual Meeting, October 26-30, 2003, Salt lake City, Utah
- [2] T. Durig, K. M. Lusvardi and W. W. Harcum. Use of Hydroxypropylcellulose to enhance roller-compacted granulation compactibility. This work was presented at the 2004 American Association of pharmaceutical Scientist Annual Meeting, Nov 7-11, 2004, Baltimore, Maryland
- [3] YOSHIHARU, MACHIDA, TSUNEJI, NAGAI. Application of Hydroxypropyl Cellulose to Peroral Controlled Release Dosage Forms[J]. Hoshi Institute of Pharmaceutical Sciences. 1978(26):113-125.
- [4] Yoshiharu, Machid, Tsumeji, Nagai. Application of Hydroxypropyl Cellulose to Peroral Controlled Release Dosage Forms[J]. Hoshi Institute of Pharmaceutical Sciences. 1978(26):113-125.
- [5] M. A. Vandelli, E. Leo, F. Foni, M. T. Bernabei. Drug release from perforated matrices containing hydroxypropylcellulose[J] International Journal of Pharmaceutics: 1998(171):165 - 175.
- [6] W. W. Harcum, G. W. Skinner and T. Durig. Klucel Hydroxypropylcellulose controlled released matrix tablets prepared by roll compaction: effect of polymer formulation and processing variables. This work was presented at the 2001 American Association of pharmaceutical Scientist Annual Meeting, Oct 21-25, 2001, Denver, Colorado
- [7] 赵国防, 宋晓东, 周四维. 黏膜黏附性抗癌药 HPC2MMC 膀胱灌注后尿药的药动学研究[J]. 中华实验外科杂志, 1999, 16 (6) : 580.

- [8] 吴云娟, 沙先谊, 李珺婵, 等. 星点设计-效应面优化法优化三七总皂苷鼻腔用粉雾剂[ J] . 中成药, 2005, 27( 1 ) : 10-15.
- [9] R. Talukder, C. Reed and T. Durig. Solid state and dissolution rate characterization of poorly soluble drug in the presence of a hydrophilic carrier. This work was presented at the 2001 American Association of pharmaceutical Scientist Annual, Nov 11-15, 20071, San Diego, California
- [10] 罗明生, 高天惠, 宋民宪, 等. 中国药用辅料[M ]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 13.