

# 羟丙基纤维素

## 热熔挤出微粒的掩味效果

K. Patwardhan<sup>1</sup>, S. Alshahrani<sup>1</sup>, S. Shah<sup>1</sup>, E. Pinto<sup>2</sup>, D. Tewari<sup>2</sup>, T. Durig<sup>2</sup>, S. Majumdar<sup>1</sup>, M. A. Repka<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, The University of Mississippi, University, MS 38677, <sup>2</sup>Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19894-0001

### 目的

适口性对于成功开发儿童剂型而言，是需要重点考虑的一个方面。已有几种方法被尝试用于掩盖药物的苦味。大多数方法包括特殊的产品处理，如包衣，溶出调节，包合，微囊化，固体分散体，脂质体或添加一些辅料，如甜味剂和香精等。在本研究中，考察了使用羟丙基纤维素（HPC）Klucel™ ELF, JF 和 MF 制备固体分散体以掩味的效果。HPC 掩盖药物苦味的能力降低了进一步处理的需要。当前研究的目的是开发一个掩味配方，其使用最少的工艺步骤和辅料，并可灵活用于速释或缓释配方。

### 前言

Klucel™ HPC 聚合物有不同的分子量规格产品。这些聚合物被开发作为多功能辅料用于热熔挤出，用作骨架材料，增溶辅料和热熔挤出配方释放调节材料。所有规格的 Klucel™ HPC 聚合物无需添加增塑剂就能有效用于热熔挤出。Klucel™ HPC ELF, JF 和 MF 规格用于本研究（表 1）。

抗疟疾药硫酸奎宁（QS，熔点 225℃）由于其众所周知的苦味作为本研究的模型药。挤出物为条状，并进一步制成微粒。这些微粒可以很方便地根据体重调整剂量来符合不同儿童人群的需要，同样也适用于老年病人（公式 1）。使用一个如图 1 所描述的简单的，单一的装置就可以为住院病人或门诊病人调配合适数量的微粒。由于聚合物骨架形成的物理屏障阻止了药物与味蕾的接触而达到了可感知的掩味效果。

| Klucel™ HPC 规格   | ELF    | JF      | MF      |
|------------------|--------|---------|---------|
| 分子量 <sup>1</sup> | 40,000 | 140,000 | 850,000 |
| 聚合物软化温度（℃）       | 120    | 160     | 180     |
| 处方挤出温度范围（℃）      | 90-130 | 100-165 | 120-195 |

表 1. 本研究所使用的 Klucel™ HPC 规格

微粒数量 = 
$$\frac{\text{儿童体重 (kg)} \times \text{剂量 (mg/kg)}}{\text{每个微粒中的药量 (mg)}} \text{ ----- (公式 1)}$$

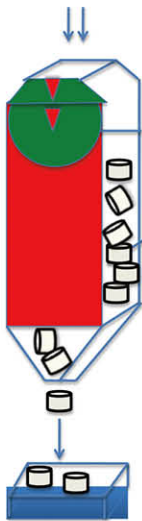


图 1. 微粒调配装置图示

## 方法

### 热熔挤出

所有粉末过美国药典 35 目筛。Klucel™ HPC 聚合物先置于 40°C 下 24 小时以除去残留水分。称量药物和聚合物样品( 40% 载药量, 批量 40 克 ) 置于 V 型混合器中混合 10 分钟, 所得到的干混合物加入热熔挤出机 ( 16mm Prism Eurolab, Thermofisher Scientific ) 的进料口, 螺杆转速为 60rpm, 将物料转移至加热筒中 ( 温度曲线见表 1 )。得到的条状挤出物使用造粒机 ( ThermoFisher Scientific ) 制备长度为 2mm 的微粒。随机取微粒样品用 Waters HPLC-UV 系统 ( Waters 公司, Milford, MA ) 检测挤出物主药含量 ( n=3 )。

### 溶出检测

唾液 pH 环境体外溶出检测在 15mL 人工唾液中进行, 并置于 30rpm 和 37±0.5°C 的水浴摇床中 ( n=3 )。胃液 pH 环境体外释放检测采用 USP 装置 I 法 ( Hanson SR8, Hanson Research, CA, USA ), 在 37±0.5°C 的 900mL 0.1N HCL 中, 转篮转速为 100rpm ( n=3 )。所有样品使用 Waters HPLC-UV 系统 ( Waters 公司, Milford, MA ) 检测含量。

### 热分析

热重分析 ( TGA ) 被用于确定热熔挤出过程中较高的操作温度下配方的稳定性。使用差示扫描量热法 ( DSC ) 分析药物的物理状态 ( Diamond DSC, Perkin Elmer, MA, USA )。

## 结果与讨论

如图 2a 所示, Klucel™ HPC ELF 处方在 5 分钟时, Klucel™ HPC JF 处方与 MF 处方在 12 分钟时, 药物释放不到 2%, 对于所有规格 HPC 的处方, 2 分钟时 QS 的释放都非常少。这些结果是由于热熔挤出导致的孔隙率减少<sup>3</sup>, 从而减少了能被味蕾感觉的暴露于微粒表面的药物量。因此, 当微粒置于人工唾液时, 在短时间内聚合物形成一层起屏障作用的膨胀层, 从而阻滞药物的释放。Klucel™ HPC 聚合物是水溶性的, 因而这种效果是暂时的。然而, 这个可感知的阻碍效果的时间足以超过吞咽所需时间, 这一现象可以防止苦味药物与味蕾的直接接触, 最终达到掩味的效果。而当药物到达

胃中酸性 pH 环境时, Klucel™ HPC ELF 可在 30 分钟溶蚀而快速释放 80% 的药物。Klucel™ HPC JF 和 MF 释放偏慢, 可在 90 分钟释放 80% 的药物 ( 图 2b 与 2c )。尽管 Klucel™ HPC JF 和 MF 存在显著的分子量差异, 但两者在释放曲线方面并没有明显差异。高分子量的 Klucel™ HPC 的膨胀层可以持续更长时间而导致了一个延迟的释放, 因而可用于缓释配方。挤出后的微粒随机取样检测含药量, 结果显示药物在微粒中是均匀分布的, 对于这个简单的, 二组分处方也得到了较高的理论药物得率 ( 表 2 )。

DSC 检测显示, 在三种配方中药物均以无定形态存在。这些数据共同证实主药和聚合物在这些加工条件下有着良好的化学和物理稳定性。

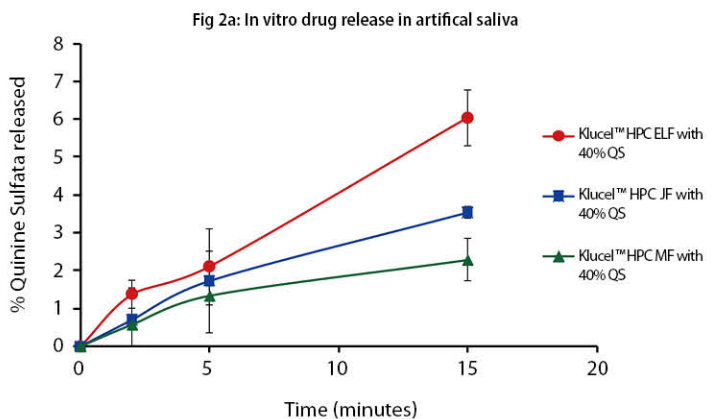


图 2a. 人工唾液中的体外药物释放

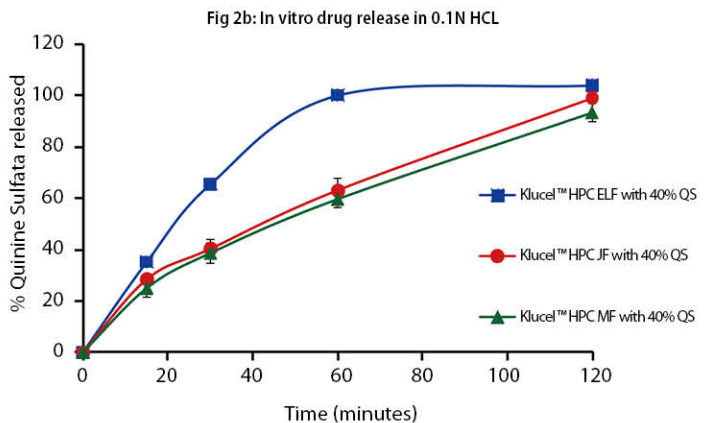


图 2b. 0.1N HCL 中的体外药物释放

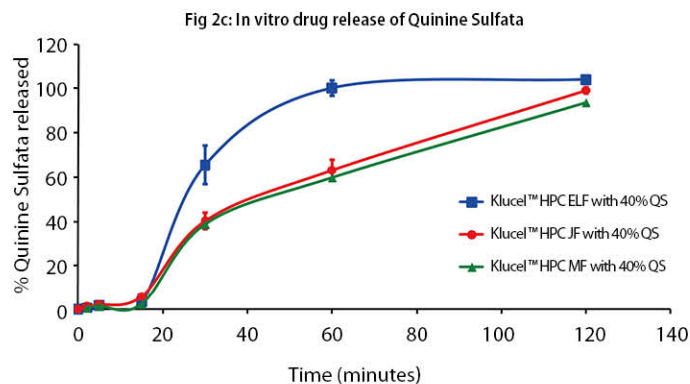


图 2c. 硫酸奎宁的体外药物释放

| 处方            | ELF   | JF    | MF    |
|---------------|-------|-------|-------|
| 药物含量 ( %W/W ) | 95.39 | 98.62 | 94.64 |
| 标准偏差 ( ± )    | 3.81  | 2.27  | 4.12  |

表 2. 挤出后药物含量

## 结论

Klucel™ HPC 聚合物，即使是高分子量规格，可在不添加增塑剂的情况下，有效应用于热熔挤出操作。在最初的几分钟内，药物在人工唾液中达到最低的释放量。这些数据表明 Klucel™ HPC 可成功地通过热熔挤出掩盖药物的苦味。此外，通过选择合适规格的羟丙基纤维素可优化药物释放曲线以达到速释或缓释的效果。可以对这些结果进行进一步的研究，从而为儿童和老年人群开发具有掩味功能的，可灵活调剂的配方。

## 参考文献

1. Klucel™ Hydroxypropylcellulose Physical and Chemical Properties, Hercules Incorporated, Aqualon Division.
2. Michael A. Repka, Sunil Kumar Battu, Sampada B. Upadhye, Sridhar Thumma, Michael M. Crowley, Feng Zhang, Charles Martin and James W. McGinity, Drug Development and Industrial Pharmacy, 33 (2007) 1043 - 1057.
3. Schilling SU, Shah NH, Waseem Malick A and McGinity James W., Properties of melt extruded enteric matrix pellets, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 74-2 (2010) 352-61.

## 致谢

本研究得到了 HRSA/OFAM/DGMO 基金 #D1DHP20294 和 HRSA/OHIT #D1BIT1663 的支持。

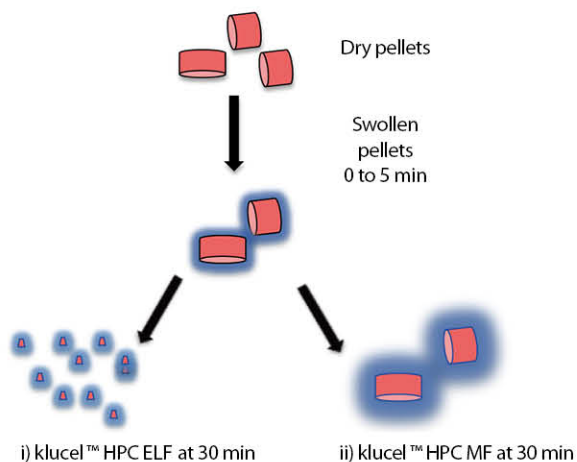


图 2d. Klucel™ HPC 微粒溶出图例