

干法制粒制备 Klucel™ 羟丙纤维素

缓释骨架片：聚合物，处方和工艺参数的影响

W. W. Harcum, G. W. Skinner, T. Dürig

目的

在聚合物用量和粒径，药物溶解性，填充剂的种类和工艺参数各方面评价羟丙纤维素（HPC）用于干法制粒制备缓释骨架系统。

前言

亲水骨架缓释片常用于口服药物的缓控释。水溶性纤维素醚是用于此目的最常用的骨架材料。羟丙纤维素（HPC）是一种众所周知的有着良好缓控释效果的纤维素类辅料^(1,2)，同时也具有良好的可压性⁽³⁾。近来的工业调查显示，HPC 也常常用于缓释制剂干法制粒的处方中⁽⁴⁾。然而，在目前发表的采用干法制粒工艺制备基于 HPC 的缓释制剂的文献中，有关其技术表现的信息比较有限。本研究基于以下几个方面评价了在干法制粒的缓释处方中使用高分子量 HPC，（a）聚合物用量和粒径，（b）药物溶解度，（c）填充剂种类和（d）工艺参数以及它们对制得片剂的释放动力学和物理机械性质的影响。

实验方法

将苯丙醇胺（PPA，90% 溶解性）或茶碱（THEO，0.8% 溶解性）（75mg/400 mg tablet）与微晶纤维素（MCC）或直压乳糖以及必须加入的 20-50% 的 Klucel HPC HXF（1150 kDa，细粒径，99.9% < 250 μ m）或 Klucel HF（1150 kDa，常规粒径规格，99% < 850 μ m）预混。将上述混合物进行滚压式（Alexanderwerk Inc. WP120X40）干法制粒；或者用低剪切行星式混合机（Hobart 6 quart）进行湿法制粒。润滑后（1% 硬脂酸镁）的颗粒使用装有 3/8" 标准浅凹冲模的旋转式压片机（Manesty Betapress）进行压片。所得片剂分别测定其片重，片厚，硬度（Schleuniger 6D）和脆碎度（Vanderkamp）。采用 USP 装置 I 法（VanKel），在 100rpm 条件下进行药物释放检测，在线检测器为紫外分光光度计（Hewlett-Packard 8452A）。溶出介质为 37°C 蒸馏水。分析溶出曲线，并通过计算 f2 相似因子比较溶出⁽⁵⁾。

实验材料

- 羟丙纤维素 NF: Klucel 羟丙纤维素 HXF 与 HF, Ashland Specialty Ingredients, Ashland Inc., Wilmington, DE
- 盐酸苯丙醇胺 USP: Spectrum Chemical, Gardena, CA
- 茶碱 USP: BASF Corporation, Mount Olive, NJ
- 微晶纤维素 NF: Avicel® PH101, FMC Corporation, Philadelphia, PA
- 喷雾干燥乳糖 NF: Fast Flo®, Formeost Farms USA, Rothschild, WI
- 硬脂酸镁 NF: Witco Chemical Corporation, Chicago IL

实验结果

药物溶解性，聚合物用量和稀释剂溶解性的影响：对于在 MCC 处方中的水溶性 PPA，随着细粒径 HPC 的用量从 20% 提高到 50%，溶出速率显著降低。对于中等溶解性 THEO，当聚合物用量变化时未发现其溶出的显著变化（图 1）。然而，MCC 替换为乳糖导致了 THEO 释放的加快以及对聚合物用量的依赖（图 2）。含乳糖的 THEO 处方比含 MCC 处方有着明显更好的可压性（图 3 与表 1）。

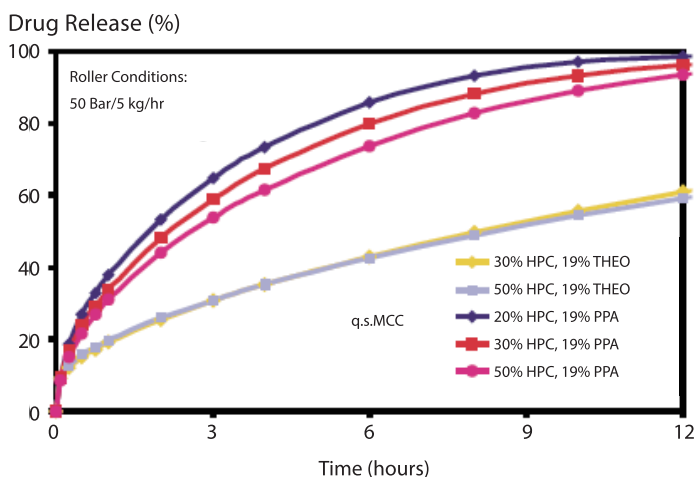


图 1. 药物溶解性与 Klucel HPC HXF 用量对于药物释放的影响

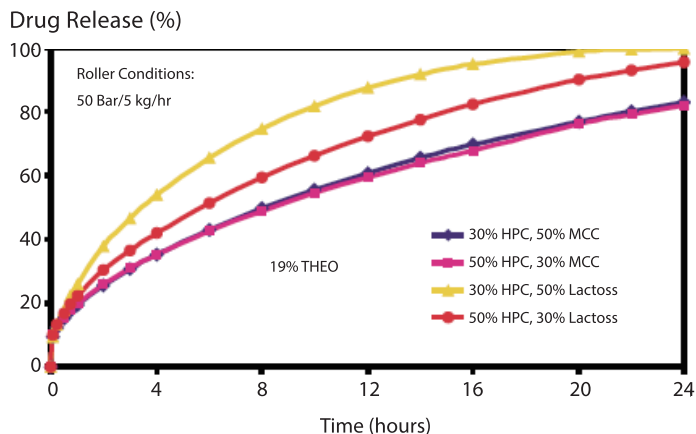


图 2. 稀释剂溶解性和 Klucel HPC HXF 用量对茶碱 (19%) 释放的影响

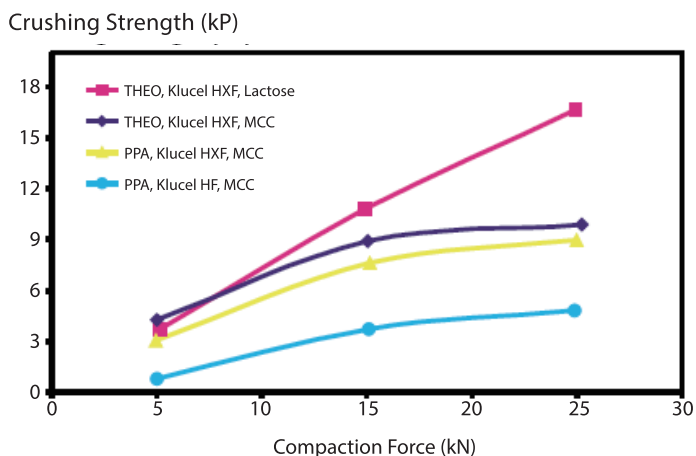


图 3. 处方变化对于可压性的影响
19% 药物, 30% 聚合物, 50% 稀释剂

处方稳健性以及工艺参数的影响: 与模型药物无关, 联合使用细粒径 HPC 和 MCC 的显示了良好的处方稳健性 (图 4 和 5)。基于 f_2 相似因子 ($f_2=69-93$), 释放曲线并未显著

受到压轮压力的变化 (30-120 bar), 饲料速度的变化 (4.7-12 kg/hr), 或干法制粒改低剪切湿法制粒的影响 (图 4 与 5)。片剂硬度也未受到显著影响 (表 2)。与此相反, 使用常规粒径的 HPC 导致在工艺参数变化时明显更快的释放曲线, 更弱的片剂, 以及释放曲线不相似 ($f_2=50-24$, 图 6)。

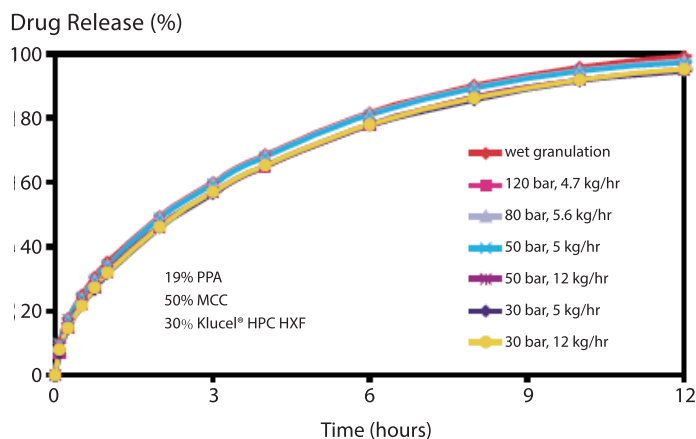


图 4. 工艺变化对 PPA 释放动力学的影响 - 细粒径 Klucel HPC HXF

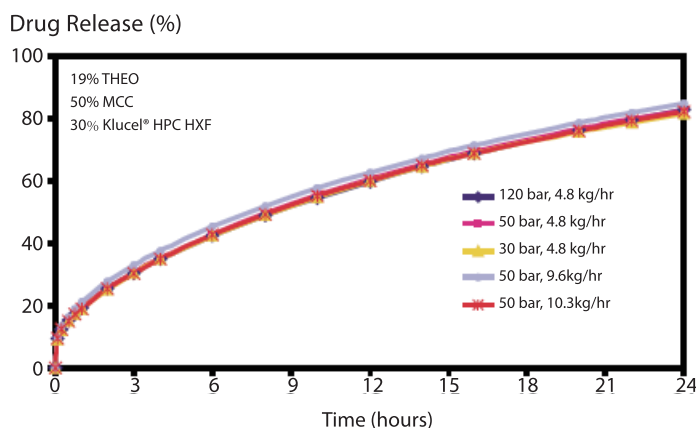


图 5. 工艺变化对 THEO 释放动力学的影响 - 细粒径 Klucel HPC HXF

药物	聚合物 Klucel® HPC	稀释剂	饲料速度 (kg/hr)	堆密度 (g/ml)	硬度 (kP)	脆碎度 (%)
THEO 19%	HXF 30%	MCC 50%	4.8	0.543	8.9	0.12
THEO 19%	HXF 50%	MCC 30%	4.6	0.504	6.6	0.20
THEO 19%	HXF 30%	Lactose 50%	13.2	0.544	10.8	0.12
THEO 19%	HXF 50%	Lactose 30%	12.5	0.462	8.0	0.15
PPA 19%	HXF 20%	MCC 60%	5.0	0.551	8.2	0.15
PPA 19%	HXF 30%	MCC 50%	5.6	0.538	7.6	0.13
PPA 19%	HXF 50%	MCC 30%	5.0	0.502	6.3	0.10
PPA 19%	HF 30%	MCC 50%	5.6	0.554	3.7	1.45

表 1. 处方变化对物理机械性质的影响
50Bar 压轮压力; 15KN 压片力

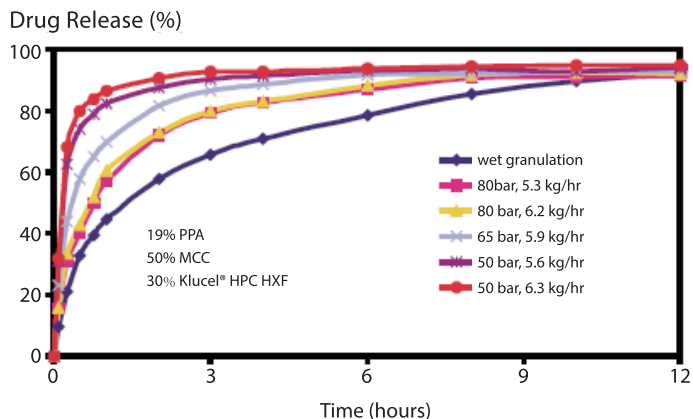


图 6. 工艺变化对 PPA 释放动力学的影响 - 常规粒径 Klucel HPC HF

滚轮压力 (bar)	饲料螺杆转速 (rpm)	饲料速度 (kg/hr)	堆密度 (g/ml)	硬度 (kP)	脆碎度 (%)
120	38	4.8	0.536	8.7	0.13
50	38	4.8	0.543	8.9	0.12
30	38	4.8	0.526	9.3	0.15
50	76	9.6	0.513	8.9	0.17
30	76	10.3	0.511	8.6	0.25

表 2. 工艺变化对物理机械性质的影响
19%THEO, 30% Klucel HPC HXF, 50%MCC

结论

1. 细粒径高分子量 HPC (Klucel HPC HXF) 可用于干法制粒缓控释配方。
2. 释放动力学和物理机械性质高度依赖于与 Klucel HXF 联合使用的稀释剂 / 填充剂的种类。与乳糖 (水溶) 相比，基于 MCC (不溶) 稀释剂导致明显更慢的释放速率。然而，含乳糖配方可压性提高。
3. 含细粒径 HPC 处方的释放动力学不受干法制粒工艺参数较大变化的影响，或改为湿法制粒也不受影响。

参考文献

1. Johnson, J.L. et al, Influence of ionic strength on matrix integrity and drug release from hydroxypropylcellulose compacts. Int J Pharm, 90, 151-159 (1993)
2. Alderman, D.A., Sustained release compositions comprising hydroxypropyl cellulose ethers. US Patent 4,704,285 (11/3/87, expires 11/18/05, contact Dow Chemical for further info)
3. Joneja, S.K. et al, Investigating the fundamental effects of binders on pharmaceutical tablet. Drug Dev Ind Pharm, 25, 1129-35 (1999)
4. Miller, R. et al, A survey of current industrial practices and preferences of roller compaction technology and excipients year 2000. Am Pharm Rev 4 (1) , 24-35 (2001)
5. Moore, J.W. et al, Mathematical comparison of dissolution profiles. Pharm Tech, 20, 64-74 (1996)

致谢

感谢 of Alexanderwerk Inc., Horsham, PA 的 Leonard Minervini 和 Frank Quagliato 对本研究的帮助。