

高粘度型号羟丙纤维素（HPC-H）用于亲水基质缓释制剂

摘要

高粘度型号羟丙纤维素（HPC）因其是一种亲水性聚合物被认为是一种有效的控释（CR）材料。在这项研究中，我们以茶碱为模型药物，研究了粘度、粒径、制备方法和控释聚合物差异对药物释放的影响。结果表明，粘度、粒径和制备方法会影响药物的释放，而粒径的优化对于直接压片则更为重要。同样，在同等粘度的情况下，HPC比羟丙甲纤维素（HPMC）能更有效地维持药物释放。

介绍

HPC是一种亲水性聚合物，通过引入取代纤维素羟基氢键的羟丙基而增加水溶性。HPC被认为是一种有效的控释（CR）材料，作为一种亲水性聚合物，HPC在水中膨胀并形成水凝胶状态，随着凝胶溶解和扩散而缓慢释放药物。该研究以茶碱作为模型药物，研究了粘度、粒径、制备方法（直接压片和湿法制粒）和控释材料（HPC和HPMC）对片剂性质和药物释放的影响。

材料

控释材料

控释材料	粘度* (mPa·s)	D ₅₀ (μm)
HPC-M-FP（日本曹达株式会社）	300	107
HPC-H-FP（日本曹达株式会社）	1685	108
HPC-H-FP（日本曹达株式会社）	3089	91
HPC-H（日本曹达株式会社）	3040	190
HPMC 4000（Metolose 90SH-4000SR，信越化学工业株式会社）	4040	90
HPMC 100000（Metolose 90SH-100000SR，信越化学工业株式会社）	90200	95

*2%水溶液 @ 20°C

片剂处方

原料	%
茶碱（白鸟制药株式会社）	50
微晶纤维素（Avicel PH-101，FMC公司）	19
控释聚合物	30
二氧化硅（Silysia 350，富士硅化学株式会社）	0.5
硬脂酸镁（和光純药工业株式会社）	0.5

方法

直接压片（DC）片剂制备

通过将除硬脂酸镁以外的原料在PE袋中干混3分钟来制备用于压片的粉末。然后加入硬脂酸镁，进一步干混30秒。使用实验室规模的旋转压片机（VELA5，菊水制作所）以10 kN的压片压力进行压片。片剂重量为200 mg，直径为8 mm。

湿法制粒（WG）片剂制备

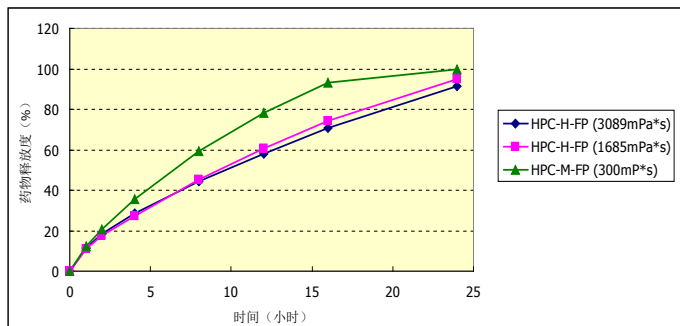
在高效剪切制粒机（FS-GS-5，FUKAE PAWTEC Co.，500 g规模）中进行湿法制粒。将除二氧化硅和硬脂酸镁以外的所有粉末添加到制粒机中并干混1分钟。倒入30 g蒸馏水，制粒4分钟。搅拌刀和切割刀分别以400 rpm和1500 rpm的恒定速度运行。将颗粒预干燥并使用3mm筛子研磨，然后在52°C下干燥，并在80°C下用流化床系统（FL-LABO，FREUND公司）干燥，然后使用1mm筛子研磨。将过30目的颗粒与二氧化硅在PE袋中干混3分钟来制备用于压片的粉末。随后添加硬脂酸镁，并进一步干混30秒。使用与DC法相同的压片机以15 kN的压片压力制备片剂。片剂重量为200 mg，直径为8 mm。

溶出曲线测定

根据日本药典法测定茶碱的释放度，并用紫外分光光度计测定271nm处的吸光度，确定每个时间点的茶碱浓度。

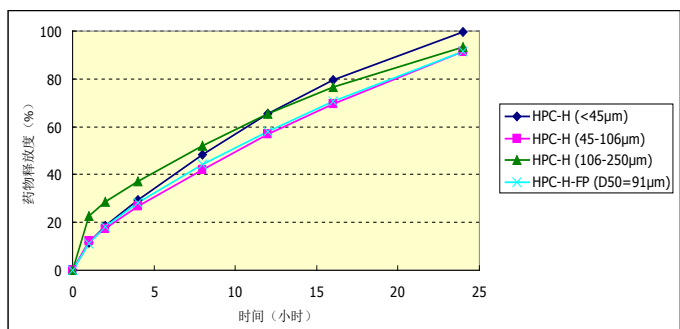
结果和讨论

图1: 粘度的影响 (DC法)



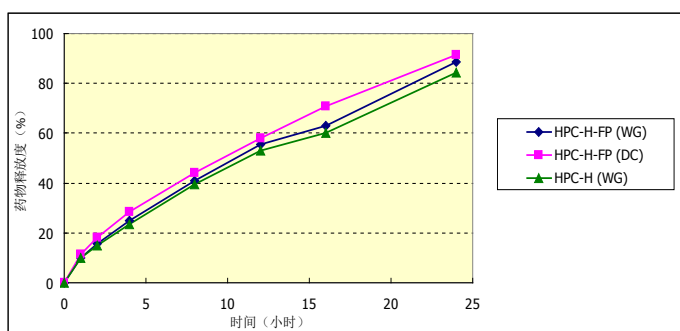
(图1) HPC-M-FP制备的片剂由于其粘度较低, 药物释放速度快于HPC-H-FP制备的片剂。然而, 未观察到HPC-H-FP药物释放曲线粘度的差异(1685mPa·s vs 3089 mPa·s)。

图2: 粒径的影响



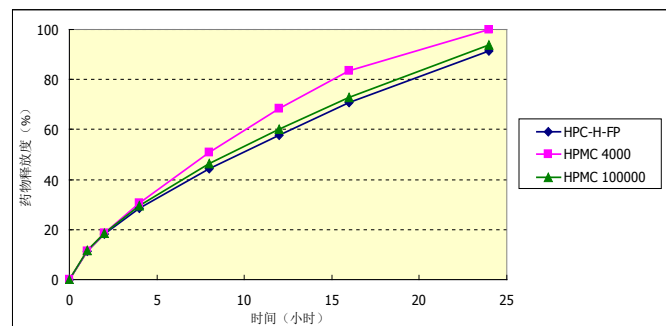
(图2) 在粒径较大的情况下, 由于片剂硬度差, 片剂可能在水凝胶形成之前开始崩解, 因此初始药物释放速率更快。在粒径较小的情况下, 可以获得较硬的片剂硬度且可以维持初始药物释放。但由于凝胶尺寸较小, 水凝胶的扩散和溶解速度也较快。结果, 药物释放逐渐加快。结果表明, HPC-H-FP的理想粒径范围为45-106 μm。

图3: 制备方法的影响



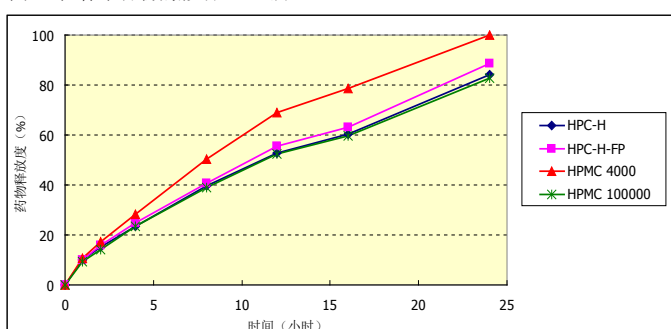
(图3) 结果表明, WG法的药物释放比DC法稍有延长。说明颗粒级亲水性骨架的形成比片剂级亲水性骨架更能有效地维持药物的释放。在WG法中, 粒径大小的影响也不明显。

图4: 控释聚合物的影响 (DC法)



(图4) 在采用DC法的情况下, HPC-H-FP的药物释放比HPMC 4000更为持久, 其控制释放性能与HPMC 100000相当, 但其粘度要低得多。

图5: 控释聚合物的影响 (WG法)



(图5) 在采用WG法的情况下, 由HPC-H和HPC-H-FP制备的片剂的药物释放度没有太大差异。此外, HPC-H和HPC-H-FP的控制释放性能与HPMC 100000相当。HPMC 4000制备的片剂的药物释放速度明显快于其他片剂。

结论

- 结果表明, 药物释放度取决于粘度和粒径, 在DC法中, 粒径的影响更为关键。
- 结果表明, 理想的粒径范围为45-106 μm, 粒径越大, 药物的初始释放越快, 粒径越细, 药物的释放速率逐渐加快, 初始释放持续性越好。
- 在WG法中, 粒径对药物释放有影响。
- 在同等粘度的情况下, HPC比HPMC更有效地维持药物释放。
- 在DC和WG方法中, 发现HPC-H具有与HPMC 100000相当的控制释放性能, 而其粘度要低得多。



注意: 本表中描述的信息被认为是准确的, 并且是真诚提供的, 对准确性不做任何保证或义务, 也不承担任何责任。用户应自行进行测试, 以确定产品是否适合其特定用途。除材料符合其适用的现行标准规格外, NISSO不做任何形式的明示或暗示的保证, 包括适销性和对特定目的的适用性。

生产企业

日本曹达株式会社
日本东京都千代田区大手町2丁目
2番1号, 100-8165
电话: +81-3-3245-6159
传真: +81-3-3245-6059

info@nippon-soda.co.jp

中国区域代理

大连业建贸易有限公司
辽宁省大连市沙河口区黄河路677
号天兴罗斯福大厦1801室
电话: 0411-8452-1177
传真: 0411-8452-1199/2288

www.dalian-diligence.com