

高级工艺解决方案之缓释改良HPMC骨架配方 亲水骨架的药物释放调节

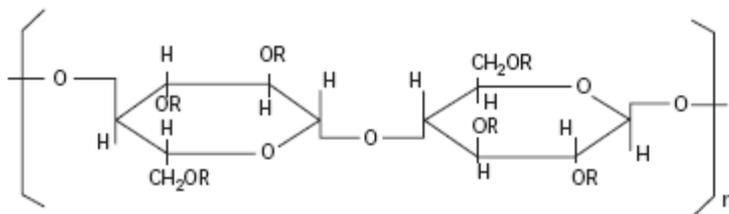
文献检索结果显示已有许多天然与合成的聚合物被用作片剂中的亲水骨架以达到药物的缓释。本文考察了为调节药物释放速率而添加到羟丙基甲基纤维素骨架中的其他聚合物。

亲水骨架片是缓释固体口服剂型的最简单、性价比最高的方法。大多数市售骨架配方是片剂，其生产方法与传统片剂配方相似：制粒、混合、压片及包衣。在其最简单的剂型中，典型缓释骨架配方包括药物、一种或多种吸水膨胀型亲水聚合物、辅料（如填充剂或粘合剂），流动性助剂（助流剂）及润滑剂。可能也包括其他功能性成分，如缓冲剂、稳定剂、增溶剂及表面活性剂，以改善或优化配方系统的释放和/或稳定性能。已有多种水溶性或吸水膨胀型高分子量聚合物用于亲水骨架中，如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和聚环氧乙烷。因为HPMC具有一些重要的特点和优势，所以是骨架配方中使用最广泛的聚合物：¹⁻⁵

- 为世界各国药品管理部门所接受。
- 极好的稳定性与非离子性（其性能不受 pH 影响）。
- 便于生产，可以直压，也可以制粒。
- 适合于不同药物和释放曲线的多用性与适合性（因为具有不同的化学与粘度级别）。
- 无臭、无味。
- 经过广泛研究并为人所了解。
- 容易获得。

从化学上来分析，HPMC是含有甲氧基和羟丙基基团的混合型羟基-羟烷基纤维素醚。图1所示为纤维素醚聚合物的一般结构，其中R基可能是单个或多个取代基。取代基的类型和分布影响着聚合物的理化性质。纤维素醚的这些与分子量分布相关的性质使他们能广泛地用于许多种不同溶解度与剂量药物的缓释配方。并且，由于纤维素醚是非离子型水溶性聚合物，化学相互作用与其他配方成分络合的可能性大大减少，其骨架显示出不受pH影响的药物释放。此外，HPMC的水溶液在很宽的pH范围内保持稳定，不易被酶降解。³⁻¹¹

图1 纤维素醚的一般结构。HPMC含有甲氧基（CH₃-O-）与羟丙氧基（CH₃CHOHCH₂-O-）取代基。



HPMC来自陶氏化学公司（美国密歇根州），商品名为美多秀™(METHOCEL™)⁶。用于缓释亲水骨架的美多秀采用两种规格，“E”或“K”型。⁷ 美多秀聚合物也是根据其在20°C，2% w/v水溶液中的粘性（用cPs表示）分级，如表1所示。

用于缓释配方的典型HPMC级别按粘度从20°C时50到100000 cps，美多秀E50 Premium LV、K100 Premium LV CR、K4M Premium CR、K15M Premium CR、K100M Premium CR、E4M Premium CR和E10M Premium CR。化学取代基规格和粘度分级详见表1。

表1 美多秀的规格及其美国药典的分类

产品	甲氧基取代度(%)	羟丙氧基取代度(%)	美国药典分类	粘度分级 (cPs)
美多秀 E	28-30	7-12	2910	3,5,6,15,4000,10000
美多秀 K	19-24	7-12	2208	3,100,4000,15000,100000

药物摄入后从亲水骨架片释放的机制是复杂的，但是已知其是基于药物的溶出（如果为水溶性药物）、药物通过骨架水合部分的扩散，以及骨架表面外层水合物聚合物的溶蚀。典型情况下，当骨架片暴露于水溶液或胃肠液时，片剂的表面被湿润，聚合物水合形成凝胶状，通常被称为“凝胶层”。这个过程也被称为聚合物（表层）从玻璃态向橡胶态的转化。此时药片的核心仍保持干燥。对于高水溶性、高剂量的药物，由于在骨架片的表面和外围存在药物，因此这个现象可能导致最初的突释。由于更多水分渗入骨架的核心，凝胶层（橡胶态）随时间而增长，增加了凝胶层的厚度，并为药物释放提供了一层扩散屏障⁸。同时，随着外层完全水合，聚合物链完全松解，不能再维持凝胶层的完整，导致骨架表面的解缠与溶蚀。水分继续通过凝胶层向药片的核心渗透，直到凝胶层完全溶蚀。而水溶性药物的释放是通过扩散和溶蚀过程的结合；对于水不溶性药物来说，无论何种剂量，溶蚀都是最主要的机制^{3, 4}。无论对于水溶性还是水不溶性药物，要能够成功缓释，都必须做到聚合物水合和表面凝胶层形成快速一致，以避免药物的即刻崩解和药物过早释放。为此，亲水骨架的聚合物的小粒度范围应能较好地确保片剂的快速水合以及表面凝胶层形成的一致性。

尽管HPMC骨架配方的开发开始可能看起来简单，但是要求配方科学家除了这些骨架的生产与加工外，还要考虑一些影响药物释放曲线的变量^{2, 10-18}。影响骨架释放速率的因素，包括：聚合物的类型和用量；药物的水溶性和剂量；聚合物与药品的比例；填充剂的类型和用量；聚合物与填充剂的比例；药物和聚合物的粒度；骨架的多孔性和形状^{2, 10-18}。

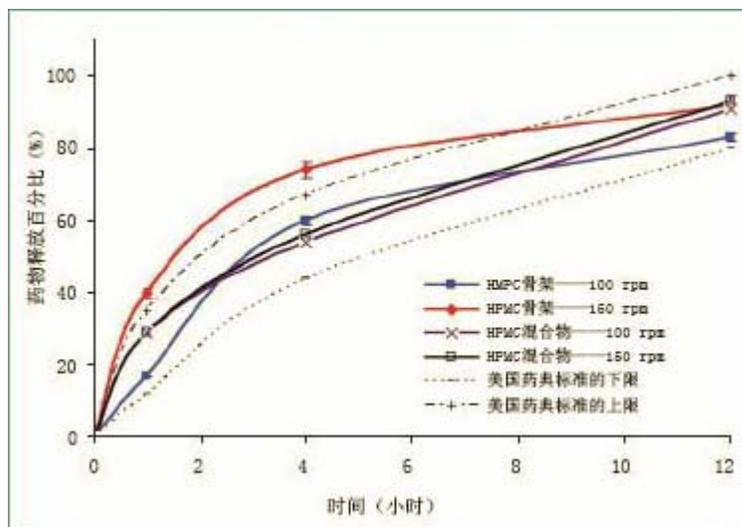
药物的溶解度是决定药物从HPMC亲水骨架释放机制的一个重要因素，因为它影响聚合物粘度、化学性质以及辅料的选择。选用适当的粘度级别将使配方科学家能根据扩散、扩散伴以溶蚀，或溶蚀机制来设计骨架。根据药物的水溶性，可能需要结合应用不同粘度规格的HPMC来实现中间程度的粘度，达到所需要的释放动力学。¹⁹

无论对于可溶性还是不溶性药物，要能够成功缓释，都必须做到聚合物水化和表面凝胶层形成的快速一致，以避免药品即刻崩解和药物过早释放。

HPMC聚合物的结合应用

在HPMC骨架中，可以用Phillipof方程来预测聚合物用量与粘度（即分子量）对药物释放速率的影响。这种数学关系可用于结合不同粘度级别的HPMC以获得中间程度的粘性，从而达到所要求的释放特性。在难溶性药物（硝苯地平），混合不同聚合物粘度级别对溶蚀的HPMC骨架的影响见图2²⁰。对这种水溶性差的药物，溶蚀是药物释放的主要机制，通常在这种配方中使用低粘度级别的聚合物（如美多秀 K100 Premium LV CR）。

图2硝苯地平的药物释放曲线（骨架含10%药物、30% 美多秀K100 LV CR或K15M CR_E15LV的混合物，59%填充剂及0.5% w/w润滑剂与助流剂。采用美国药典溶出度测定第2法进行溶出度试验，浆速为100(或150)rpm，用900 mL含0.5% w/v十二烷基硫酸钠、不含酶的人工胃液。



可以看出，最初配方的溶出慢于美国药典（USP）的要求，并且在体外试验中可以看到：当浆速从100 rpm增加到150 rpm时，可观察到较快的溶出速率（图2）。这种体外行为提示体内释放速率可能发生变化，可能会出现“食物效应”^{21, 22}。该研究显示可以用混合物来达到所需要的释放曲线，并满足美国药典要求：其中高粘度级别HPMC（美多秀 K15M Premium CR）用于增加凝胶强度，低粘度级别HPMC（美多秀 E15 Premium LV）用于获得溶蚀的一致性。混合这两种粘度级别的聚合物也能改善骨架的物理性质，使其在浆速为100与150 rpm时的溶出曲线相近（图2）。这个实例显示结合应用HPMC聚合物不仅能将释放曲线调节到所需要的程度，而且能够产生更稳定的骨架系统。

HPMC与离子型和非离子型聚合物的结合应用

不同化学性质或粘度的聚合物的结合应用得到了广泛的研究，可用于达到并优化药物从亲水骨架的缓释。在这种系统中，HPMC一般被用作主要的聚合物，但是其功能可通过各种其他聚合物得到加强；例如，将HPMC与离子型或非离子型聚合物结合应用以调节药物释放。²³⁻⁴⁹

HPMC与离子型聚合物结合应用

在离子型聚合物中，阴离子聚合物与HPMC结合用于调节各种药物的释放曲线已得到广泛研究。经过研究的阴离子聚合物实例包括羧甲基纤维素钠（Na CMC）²³⁻²⁷、海藻酸钠²⁸⁻³⁰、丙烯酸聚合物或卡波姆（Carbopol 934, 940, 974P NF）³¹⁻³⁴、肠溶聚合物如聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯（PVAP）⁵⁰、甲基丙烯酸共聚物（Eudragit L 100, L 30D 55, S和FS 30D）³⁵⁻³⁸、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素（AQOAT

HPMCAS)³⁹、黄原胶^{40, 41}。阳离子聚合物的结合应用也已得到重视，尤其是Eudragit E 100（甲基丙烯酸二甲氨基乙酯共聚物）的应用。

Baveja等提出HPMC与Na CMC结合应用以实现盐酸普萘洛尔、酒石酸美托洛尔和盐酸烯丙洛尔等药物的零级释放³。过去的假设是聚合物的粘度协同提高，使得溶蚀发生的速率与玻璃态-橡胶态界面的运动速率相等。但是后来证实，调节药物释放曲线不仅仅依赖于粘度的提高，阴离子聚合物与阳离子药物之间的复合物形成也起到重要的作用²⁴。甲基丙烯酸共聚物（Eudragit S和Eudragit L 100-55）也显示类似的与阳离子药物的相互作用³⁶。

也有人建议将HPMC与海藻酸钠结合应用以获得与pH无关的碱性药物释放曲线⁵¹。当骨架暴露于酸性环境时，HPMC（pH非依赖性聚合物）水化形成药片表面的凝胶层，而海藻酸钠仍保持不溶，作为药物扩散的屏障。当药片从胃进入肠道时，随着pH的升高，骨架内的海藻酸钠开始膨胀和水化，参与形成药物扩散的总屏障以及骨架溶蚀。有人认为这个系统的药物释放仍然与pH无关^{28, 51}。

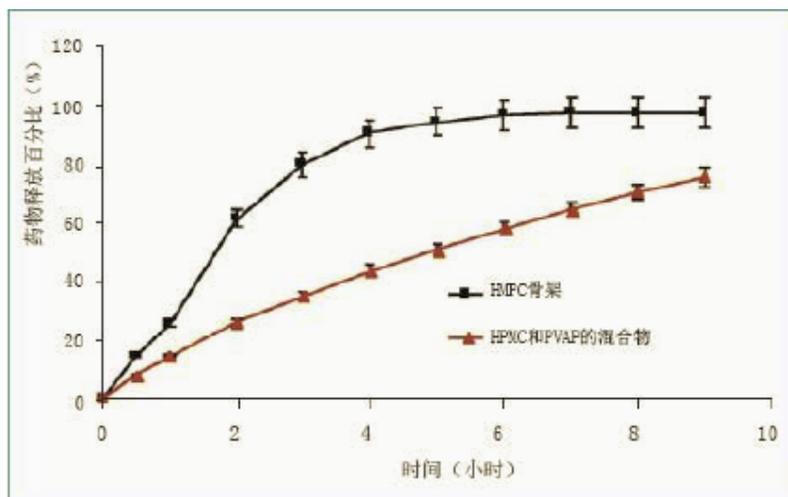
卡波姆（Carbopol）用于配制骨架的一种阴离子聚合物，但是有报道称其性能随释放时的波动而变化³¹。因为卡波姆（Carbopol 940 and 974P NF）和HPMC之间形成较强的氢键，所以将卡波姆与HPMC结合应用可产生骨架粘度的协同提高^{31, 32}。两种聚合物之间这种较强的交联作用产生更稳固的结构，药物扩散可通过这种结构进行。与单独的HPMC骨架相比，这种相互作用的净结果是增加药品释放曲线的一致性。

对于开发不受pH影响的弱碱性药物释放曲线来说，在HPMC骨架中引入阴离子聚合物，尤其是肠溶性聚合物，是引人关注的^{52, 53}。当这些药物与HPMC单独配制时，由于药物的可溶性呈pH依赖性，所以药物释放曲线也为pH依赖性：在酸性pH时高释放，在碱性pH时低释放。

在骨架中引入阴离子聚合物可通过降低微环境的pH来影响碱性介质中的药物释放，也能通过形成不溶性团块作为药物扩散屏障来延迟酸性介质中的药物释放。这两种相反的作用结合起来，即能产生与不受pH影响的药物释放。此外，由于这些肠溶性聚合物具有相对较高的分子量，所以在骨架凝胶层内的停留时间较长，可能有助于它们的pH调节效应较柠檬酸等“小分子量”酸性物质持续更长时间^{52, 54}。除了对微环境pH的控制外，阴离子聚合物还可能改变骨架的胶凝强度和溶蚀速率，从而改变药物的释放速率。

已有报道将PVAP与HPMC结合用于配制盐酸维拉帕米的骨架。在根据美国药典第28版（方法1）将配方先在人工胃液（0-1小时）后在小肠液（2-8小时）中进行溶出时，在多聚物组成中的药物释放比单一HPMC聚合物骨架更慢（图3）。由于PVAP可溶于人工肠液，预计其可作为可溶性填充剂，产生更快的药物释放速率。有人提出药物释放速率减慢可归因于PVAP与HPMC之间的协同作用，这种协同作用导致较强凝胶层的形成，因此造成较慢的扩散和溶蚀速率。

图3 盐酸维拉帕米的药物释放曲线（骨架含48%药物、20% 美多秀K100 LV或20% K100 LV CR + 8% PVAP的混合物，适量的填充剂及各0.5% w/w的润滑剂与助流剂。用美国药典溶出度测定第2法进行溶出度试验，浆速为50rpm，用900 mL不含酶的人工胃液（0-1小时）和小肠液（2-8小时）。



与研制与pH无关的碱性药物骨架相似，已有报道HPMC骨架中引入阳离子聚合物用于研制与pH无关的弱酸性药物缓释骨架⁵⁴。将Eudragit E 100与HPMC骨架结合应用能产生与pH无关的酸性药物释放（如双丙戊酸钠）。已有显示称：这个作用被归因于增加了可溶性，随之加快了药物在酸性介质中的释放而减慢了药物在碱性介质中的释放。

HPMC与非离子型聚合物结合应用

在HPMC中加入非离子型聚合物可减慢溶出速率；例如：有报道在HPMC骨架中加入HPC能进一步减慢药物释放^{42, 43}。这种减慢被归因于所形成的骨架凝胶层较强，降低了凝胶层的扩散和溶蚀速率⁴⁴。另一种令人关注的与HPMC混合的非离子型聚合物是PEO-保益乐™（POLYOX™）；美国密歇根州陶氏化学品公司）。PEO具有多个级别的分子量，从100000到7000000道尔顿，是亲水聚合物中水化最快的水溶性聚合物。当要求初始药物释放较慢时，或需要改变药物释放机制时，在HPMC骨架中加入PEO可能会有利^{45-49, 56}。

HPMC与不溶性聚合物结合应用

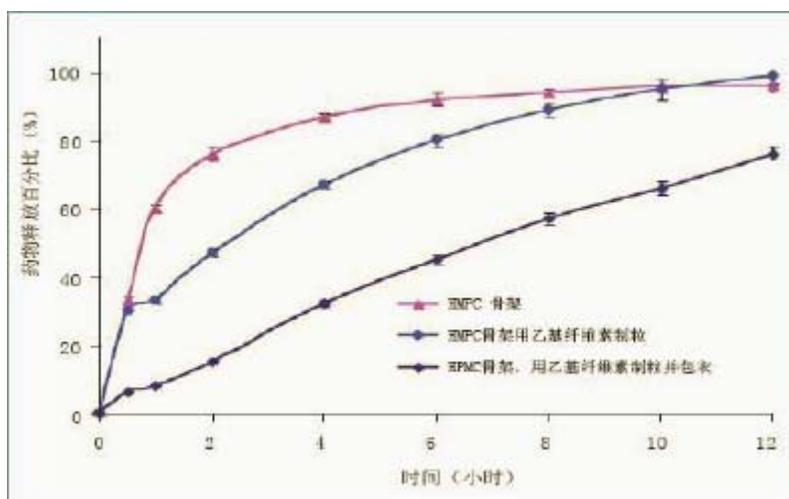
与HPMC骨架配制的高水溶性药物可能具有初始突释效应的特征。在HPMC中加入非水溶性聚合物可避免这个问题，因为非水溶性聚合物能减慢水分渗入骨架中，降低药物扩散，减慢初始释放。可加入HPMC骨架的非水溶性聚合物包括：乙基纤维素(如爱多秀™（ETHOCEL™）或苏丽丝®（Surelease®）、醋酸纤维素、甲基丙烯酸共聚物(如Eudragit NE 30D)、甲基丙烯酸铵共聚物(如Eudragit RL 100或PO RS100)和聚醋酸乙烯酯。^{38, 50, 52, 57, 58}

不同化学性质和粘性的HPMC可结合应用以调节药物释放，有时还可产生更稳健的配方。

对HPMC与非水溶性脂肪酸、酒精或蜡的结合应用也有研究，并取得了不同程度的成功⁵⁹⁻⁶¹。低用量（≤7.5% w/w）的低熔点亲脂性物质与HPMC混合可以得到二甲双胍（一种高水溶性活性药物）的缓释，提示这种骨架混合物在某些特定情况下应用的可能性⁵⁹⁻⁶¹。但是，HPMC与高用量亲脂性物质的结合应用产生了不同的结果。有一位研究者提出20% w/w或更高浓度能调节药物释放曲线，但其他来源的结果显示这种系统不能提供缓释。⁵⁹⁻⁶¹

图4显示不溶性聚合物乙基纤维素与HPMC结合应用能减少初始的突释。图中，高可溶性原料药（盐酸文拉法辛）在加入HPMC骨架前已经用乙基纤维素的水分散体（Surelease；美国宾夕法尼亚州卡拉康公司）制粒。然后用乙基纤维素膜给骨架片包衣后，进一步改变了配方，以抑制初始的突释效应。⁵⁷

图4盐酸文拉法辛从骨架（含12.5%药物、30% methocel K15M CR、56.5%填充剂及各0.5% w/w的润滑剂与助流剂）的释放。药物与一部分填充剂在加入骨架前用乙基纤维素（Surelease E-7-19040）的水分散体一起制成颗粒。然后用苏丽丝包衣，增重4% w/w。用美国药典溶出度测定第2法进行溶出度研究，浆速为100 rpm，介质为900 mL纯水。



结论

HPMC亲水骨架系统已被广泛研究，市场上有许多成功的产品应用这种适应性强的缓释技术。不同化学性质和粘度的HPMC可结合应用以调节药物释放，有时还可产生更稳健的配方。HPMC骨架提供了一个平台，与其他聚合物混合，为配方设计师达到所需要的药物释放提供了灵活性。离子型、非离子型与不溶性聚合物已被成功的应用于HPMC骨架中以调节各种药物的释放。加入离子型聚合物不但改变了药物释放，而且能实现凝胶层的微环境pH控制，后者能提高药物的可溶性或稳定性。PTE（《欧洲制药技术》）。

参考文献

- 1 《国际制药工艺与生产》，作者：D.A. Alderman, 5, 1–9 (1984).
2. 《给药工业医学》，作者：J.E. Hogan, 15, 975–999 (1989).
3. 《药理与药剂学杂志》，作者：C.L. Li *et al.*, 57, 533–546 (2005).
4. 《欧洲医学评论》，作者：A.R. Rajabi-Siahboomi and M.P. Jordan, 5, 21–23 (2000).
5. 《国际药物杂志》，作者：S. Siepe *et al.* 316, 14–20 (2006).
6. 《控释制剂》，卡乐康公司, (2008). www.colorcon.com
7. “USP正文：羟丙甲纤维素”《美国药典》，NF在线www.uspnf.com
8. 《医学研究》，作者：A.R. Rajabi-Siahboomi *et al.*, 13, 376–380 (1996).
9. 《甲基纤维素产品》，陶氏化学公司, (2008). www.dow.com
10. 《药物科学杂志》，作者：P. Gao *et al.*, 85, 732–740 (1996).
11. 《国际药物杂志》，作者：I.J Hardy,W.G. Cook and C.D. Melia, 311, 26–32 (2006).
12. 《给药工业医学》，作者：Y. Huang *et al.*, 29, 79–88 (2003).
13. 《医药学杂志》，作者：M. Levina and A.R. Rajabi-Siahboomi, 93, 2746–2754 (2004).
14. 《国际药物杂志》，作者：K. Mitchell *et al.* 100, 165–173 (1993).
15. 《国际药物杂志》，作者：K. Mitchell *et al.* 66, 233–242 (1990).
16. 《国际药物杂志》，作者：A. Nokhodchi *et al.*, 129, 21–31 (1996).
17. 《药理与药剂学杂志》，作者：A. Nokhodchi *et al.*, 48, 1116–1121 (1996).
18. 《制药工艺年鉴》,作者：A.R. Rajabi-Siahboomi, A. Nokhodchi and M.H. Rubinstein, 32–40 (1998).
- 19 《应用陶氏辅料以保证在亲水骨架系统中的药物控释》，陶氏化学公司, (2006). www.dow.com
20. 《使用羟丙基甲基纤维素HPMC基质控制硝苯地平的释放（一种实际可溶的药物）》，作者：.A.V. Gothoskar *et al.*, 出版公司：释控协会第33届年会与发布会（2006年7月于奥地利维也纳）
21. 《欧洲生物药理学杂志》，作者：B. Abrahamsson *et al.*, 46, 69–75 (1998).
- 22 《给药工业医学》，作者：B. Abrahamsson, K. Roos and J. Sjogren, 25, 765–771 (1999).
23. 《国际药物杂志》，作者：S.K. Baveja, K.V. Ranga Rao and K. Padmalata Devi, 39, 39–45 (1987).
24. 《制药发展工艺学》，作者：M.A. Dabbagh, 4, 313–324 (1999).
25. 《药物传递》，作者：N. Vatsaraj, H. Zia and T. Needham, 9, 153–159 (2002).
26. 《国际药物杂志》，作者：S. Conti *et al.*, 333, 136–142 (2007).
27. 《国际药物杂志》，作者：S. Conti *et al.*, 333, 143–151 (2007).
28. 《制药发展工艺学》，作者：P. Timmins, A.M. Delargy and J.R. Howard, 2, 25–31 (1997).
29. 《国际药物杂志》，作者：Y.B. Huang *et al.*, 289, 87–95 (2005).
30. AAPS医药科技 作者：Giunchedi *et al.* 1, E19 (2000).
31. 《欧洲生物药理学杂志》，作者：S.M. Samani, H. Montaseri and A. Kazemi, 55, 351–355 (2003).
32. 《比较维拉帕米母体锭剂在活体性能方面的生产方法》，作者：S.M. Khamanga and R.B.Walker, 在美国控制释放学会32届年度会议与发布会（美国迈阿密，2005年7月）
33. 《给药工艺学》，作者：S.A. Bravo, M.C. Lamas与 C.J. Salomon, 9, 75–83 (2004).
- 34 《国际药物杂志》，作者：S. Li, 253, 13–22 (2003).
35. 《药物学》，作者：S. Takka, 58, 1051–1056 (2003).
36. 《欧洲生物药理学杂志》，作者：.S. Takka, S. Rajbhandari and A. Sakr, 52, 75–82 (2001).
- 37.AAPS医药科技, B.M. Al-Taani与B.M. Tashtoush, 4.E43(2003)
38. 《制药辅料手记》，作者：R.C. Rowe, P.J. Sheskey and S.C. Owen (Eds.),（英国医药学出版社，伦敦，英国，2006）
39. 《控释制剂杂志》，作者：A. Streubel, 67, 101–110 (2000).
40. 《药物传递》，作者：J. Varshosaz, N. Tavakoli 与 S.A. Eram, 13, 113–119 (2006).

41. 《农业》，作者：M.C. Gohel, *Boll. Chim.* 141, 21–28 (2002).
42. 美国专利4556678, 作者：C.H. Hsiao, (1985).
43. 《国际药物杂志》，作者：N.K. Ebube 与 A.B. Jones, 272, 19–27 (2004).
44. 《给药工艺学》，作者：M.L. Vueba, 11, 213–228 (2006).
45. 《聚合物》，作者：C.S. Fuller, 42, 9583–9592 (2001).
46. R.J. Macrac and J. Sarah, WO 97/18814 (1997).
47. 《控释制剂杂志》，作者：L. Yang and R. Fassishi, 44, 135–140 (1997).
48. 《国际药物杂志》，作者：L. Yang 与 R. Fassih, 155, 219–229 (1997).
49. 美国专利6723340, 作者：G. Gusler, (2004).
50. 美国专利申请20070048377, 作者：A.R. Rajabi-Siahboomi *et al.*, (2007)
51. 美国专利4792452, 作者：J.R. Howard and P. Timinis, (1998).
52. 《医药学杂志》，作者：A.S. Tatavarti *et al.*, 93, 2319–2331 (2004).
53. 《医药学杂志》，作者：A.S. Tatavarti 与 S.W. Hoag, 95, 1459–1468 (2006).
54. 《国际药物杂志》，作者：V.M. Rao, K. Engh 与 Y. Qiu, 252, 81–86 (2003).
55. 《聚氧乙烯产品》，作者：陶氏化学公司, (2008). www.dow.com
56. 《医药学杂志》，作者：C.J. Kim, , 84, 303–306 (1995).
57. 《亲水骨架的药物释放调节：抑制突释效应》，作者：V.D. Dias *et al.*, 在美国药学家协会年度会议与发布会上（圣地亚哥，德克萨斯，美国，2006）
58. 《医疗给药系统评论》，作者：C.D. Melia, 8, 395–421 (1991).
59. 《AAPS（美国药学家协会）医药科技》，作者：S.B. Tiwari *et al.*, 4, E31 (2003).
61. 《医药学杂志》，作者：.L. Ochoa *et al.*, 8,132–140 (2005).

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

* 除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有
* METHOCEL™, 美多秀™, 是陶氏化学公司商标。