

评估水醇介质对羟丙甲纤维素(HPMC)的流变学和结构学性质的影响

摘要

研究了水醇介质对羟丙甲纤维素 (HPMC) 质构与流变学特征的影响。一般来说, 水醇介质对基质的质构特性几乎没有什么影响, 而羟丙甲纤维素粉末或混合物的流变学性能取决于介质中的乙醇含量。

前言

亲水性基质广泛应用于缓释 (ER) 系统的配方, HPMC 材料是常选的速率控制聚合物。最近, FDA 针对乙醇对药物从 ER 剂型释放的影响 (乙醇-Palladone™ 交互作用) 发出警告。药物吞咽后, 聚合物的快速水合与基质周围保护性凝胶层的形成对亲水性基质的性能起关键作用。因此, 本研究的目的在于探索水醇溶液对 HPMC 基质系统的影响。通过研究聚合物和基质的质构与流变学性质, 预测基质的完整性。

实验方法

用 HPMC (美多秀™(METHOCEL™)K100LV, 美国陶氏化学公司) 作为基质形成的聚合物。用非洛地平作为模型药物, 其不溶于水, 易溶于乙醇^(1,2)。在不同乙醇含量 (体积分数分别为 0%, 5%, 20% 和 40%) 的水醇介质中进行质构与流变学分析。不含乙醇的介质可以是纯美多秀 K100LV 的去离子水, 也可以是符合美国药典的磷酸缓冲体系 (PBS, pH 6.5), 该介质含有 1% 的十二烷基硫酸钠 (SLS) 用以测定非洛地平 ER 基质。

结构分析

制备两批基质片剂, 配方 A 只含有美多秀, 配方 B 是非洛地平 ER 基质, 见表 1。

表 1. 配方 A 和 B 的组成

成分	mg/片	
	配方 A	配方 B
非洛地平	-	5.0
HPMC (美多秀, K100LV Premium CR)	297.0	74.0
乳糖 (Fast Flo®)	-	119.0
煅制二氧化硅 (Aerosil® 200)	1.5	1.0
硬脂酸镁	1.5	1.0
总计	300	200

片剂置于沉降器中在 500ml 的介质中水合, 温度维持在 37°C, 使用美国药典规定的溶出浴, 采用设备 II 方法, 转速 100rpm。片剂先在水醇介质中水合 2 小时, 然后转到各自的非乙醇介质中。在预定时间间隔 (0-4 小时) 取出片剂, 用质构分析仪 (Texture Technologies Inc., US) 做质构分析, 装备有 2mm 圆头探针。通过力-位移曲线比较片剂的质构特性。

流变学分析

采用 TA 流变仪 (AR-G2, TA 仪器公司, 美国) 测试美多秀 K100LV 和非洛地平在水醇介质中的配方粉末混合物的流变性能, 并装备有旋转同心圆柱套筒。将粉末分散于不同介质中以得到 2% (w/v) 浓度的聚合物, 制成样品。在分析之前, 根据粘度等级, 水合的美多秀样品 K100LV、K4M 和 K100M 分别除气 2 小时、24 小时和 48 小时。通过剪切速率为 $1.5\text{--}1500\text{sec}^{-1}$ 的粘度-剪切应力曲线, 比较样品的流变学性能。

结果与讨论

图 1 是一个配方 A 在 5% (体积分数) 乙醇中的典型质构曲线的例子。从探针接触片剂到曲线上首先出峰, 计算每一片剂的平均渗透力, 见表 2 和表 3。

图 1. 片剂典型的质构曲线

(例如: 5% (体积分数) 乙醇中配方 A 的片剂, 如下)

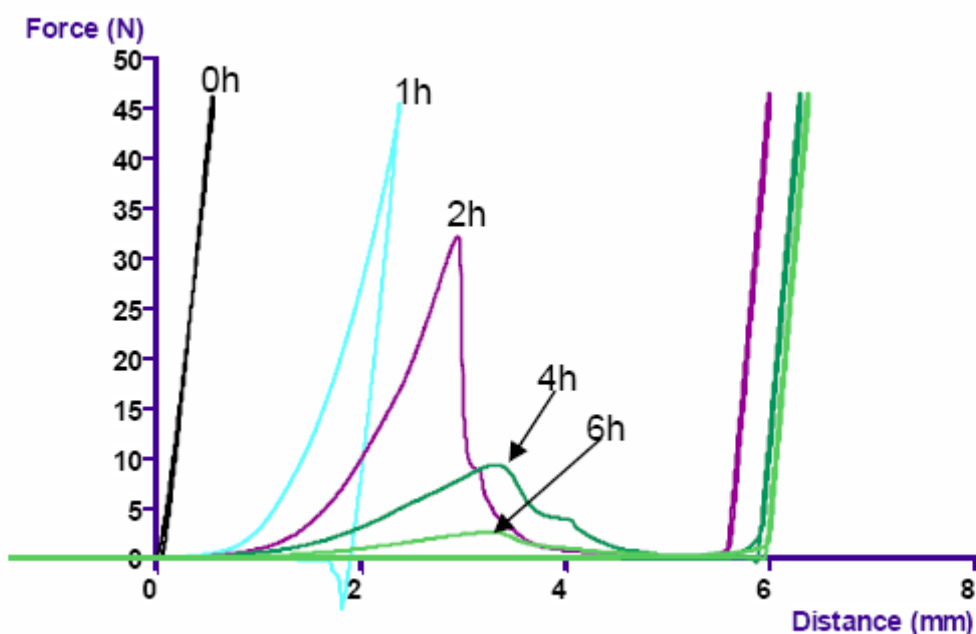


表 2. 配方 A 的片剂在不同介质中的渗透力 (N) 的比较

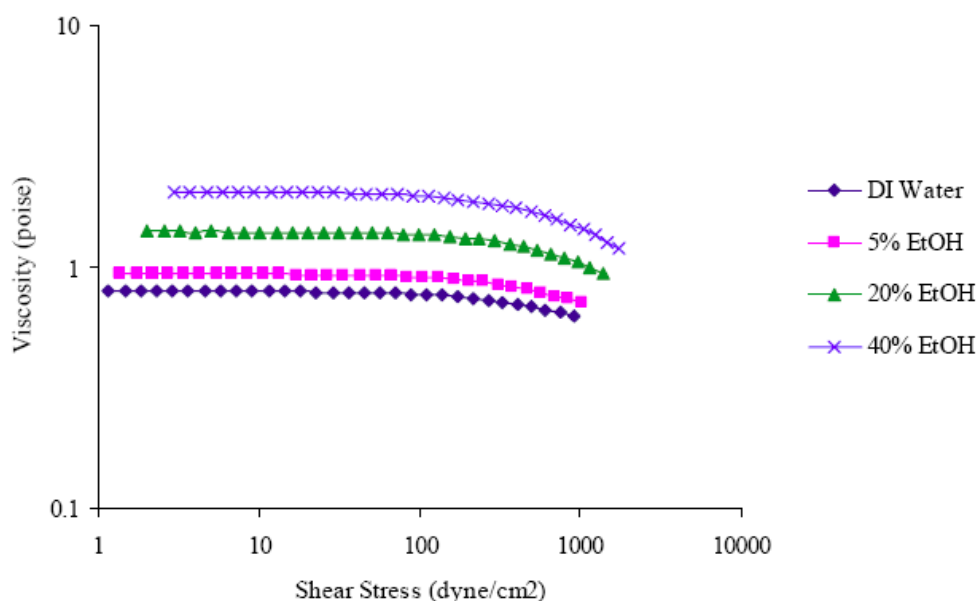
时间 (小时)	去离子水	5%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
0	20.8 ± 0.2	20.8 ± 0.2	20.8 ± 0.2	20.8 ± 0.2
1	11.0 ± 0.4	11.0 ± 0.5	12.5 ± 0.4	12.7 ± 0.3
2	7.8 ± 1.0	8.1 ± 0.3	8.7 ± 1.1	6.9 ± 0.6
4	2.7 ± 0.6	3.0 ± 0.2	4.0 ± 0.1	3.4 ± 0.2

表 3. 配方 B 的片剂在不同介质中的渗透力 (N) 的比较

时间 (小时)	PBS(pH6.5)/SLS	5%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
0	22.5 ± 0.1	22.5 ± 0.1	22.5 ± 0.1	22.5 ± 0.1
1	8.5 ± 0.8	9.0 ± 0.7	9.9 ± 0.4	11.8 ± 0.2
2	3.6 ± 1.2	5.7 ± 1.5	6.8 ± 0.4	6.4 ± 0.3
4	0.4 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2

这些数据表明，片剂阻止了探针的穿透。通常，随着水合时间的延长，凝胶强度减低；因此，探针穿透片剂的力减小。配方 A 的片剂在水中随着时间的延长而逐渐膨胀，而配方 B 在磷酸缓冲液和 SLS 中似乎溶蚀更快，（表 3 中显示，随着时间的延长，穿透力减小）。这可能是由于配方 B 片剂的尺寸较小，聚合物含量相应较低，这些片剂中存在其它有助于凝胶快速溶蚀的成分。但是，介质中乙醇含量增加似乎会造成轴向膨胀（数据未显示），且配方 B 片剂的抵抗增加，而配方 A 片剂的穿透力值好像更具有可比性。同时，流变学数据表明，介质中乙醇含量升高，所有样品的粘度也增加（图 2），这可能是由于水醇混合液中水的体积减少，或水醇介质的介电常数减少，导致形成新的键/结构⁴。

图 2. 美多秀 K100LV 在不同介质中的流变学性能



结论

介质中存在乙醇并不影响只含有 HPMC（美多秀 K100LV CR）片剂的质构性能。非洛地平缓释片剂比美多秀 K100LV CR 片剂溶蚀得更快，这可能是由于其组成和尺寸更小的缘故。流变学数据表明，介质中乙醇含量增加，所有样品的粘度都增加。总之，所有数据表明，当 HPMC 基质置于水醇介质中时，凝胶的形成和基质的完整性受乙醇（体积分数增至 40%）的影响不大。

参考文献

1. Levina et al, AAPS 2006 meeting and exposition
2. Physicians' Reference Desk, 2006
3. USP29/NF 24, 2006
4. Jones et al, AAPS 2002 meeting and exposition,

来自于 CRS 海报 2007, Long Beach, CA. CRS 2007 (长滩, 加利福尼亚州)

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。

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

ads_METHOCEL_Hydroalcoholic
_media_CHN_03_2010