

羟丙甲基纤维素作为乙基纤维素水分散体致孔剂 ——稳定性与膜性能

海报重印

2006

Kangteng Ong, Pankaj R. Rege and Ali R. Rajabi-Siahboomi
Colorcon Asia Pvt Ltd, India

介绍

羟丙甲基纤维素(HPMC)是乙基纤维素(EC)控释膜包衣最常用的致孔剂之一。本研究的目的,是认识HPMC作为致孔剂对EC水分散体(苏丽丝®(Surelease®))的稳定性、这两种材料制备的游离膜的质量以及HPMC与EC水分散体之间相互作用的影响。

物料与方法

HPMC(美多秀™(METHOCEL™))作为EC水分散体(苏丽丝)的致孔剂,合适浓度的HPMC溶液与苏丽丝水分散体混合。

分散液性能的测定: 稀释后分散体的胶体稳定性通过观察其在密闭瓶中放置2周后的沉降率来考察。通过电泳淌度计算Zeta电位(ζ)($n = 6$), Zeta电位是衡量分散液稳定性的一种方法。电泳淌度以Zetasizer在(25.0 ± 0.5)°C下测定。分散液的pH值使用PerpHecT LogRmeter进行测定;分散液的粒径($n=6$)以Zetasizer激光扫描法测定;分散液流变学特性使用动态应力流变仪测定,该装置配有一个杯子,一个浮子,粒径分别是32mm与29.5mm。稳定的剪切应力粘度(η , $n = 6$) 在受控的温度(25 ± 1)°C下测定。

薄膜的制备: 把计算量的分散液(固含量12.5%, w/w)涂布到水平的聚四氟乙烯(PTFE)玻璃板上以制备薄膜(厚度100 μ m)。测定前,干燥后的薄膜切成一定尺寸的小段,在室温条件下至少平衡72小时。

机械性能评价: 以安装有容量为500N称重传感器的通用抗张强度测定仪测定薄膜的机械性能($n=10$, 22 ± 2 °C, $55 \pm 2\%$ RH)。检验程序依据方法ASTM D 882 - 75d。初始的标距长度设定为25mm,伸长速率为10mm/min。通过计算负载-张力曲线及薄膜尺寸计算抗张强度、断裂伸长率及弹性模量。

水汽通透率的测定: 薄膜样品(平均厚度100 μ m)固定在两个小室里,氮气以200ml/min的速度通过。所有样品均以速度为100ml/min、温度为25°C的风预先干燥15min,以除去残留的水份。通过露点和氮气的流速测定水汽通透率(g water/day/100cm²)。

小丸包衣: 上药小丸以含5%或10%HPMC的EC水分散体包衣。马来酸氯苯那敏(CPM)含药小丸以装有底喷嘴的流化床进行包衣。

体外释放度研究: 包衣小丸的药物释放采用释放度测定法(USP XXII, 方法I)测定,介质为900mL去离子水,温度(37 ± 1)°C,转篮速度为100rpm。在预设的时间间隔取样,使用分光光度法在265nm波长测定含量。

结果与讨论

当 HPMC 含量达到 7.5%(w/w)时观察到沉淀现象(图 1)。随着 HPMC 量的增加,分离的程度变小(图 2a)。这是因为 HPMC 通过降低 EC 微粒速度,或把这些微粒锁定在一个三维网络里,从而限制它的运动(Pal, 1996)。稳态粘度流曲线(图 2b)也表明观察到了絮凝的形成。

图 1. 含有 2.5-20%(w/w)HPMC 的苏丽丝水分散体

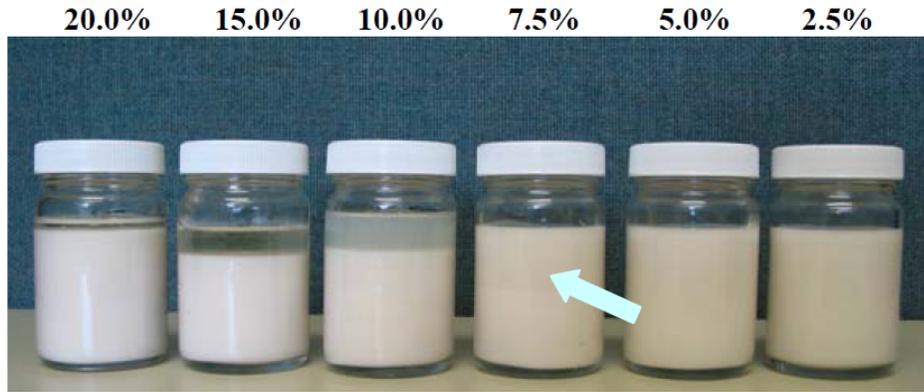
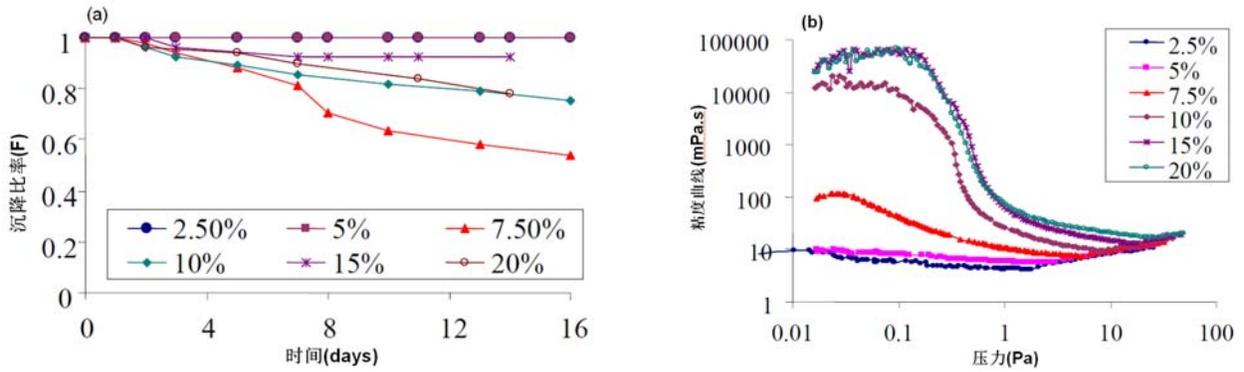


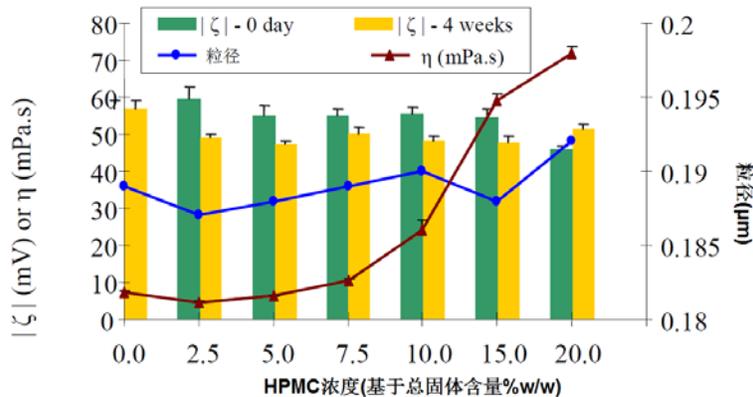
图 2. HPMC 浓度(2.5-20% w/w)对沉降(a)和粘度曲线(b)的影响



含有 10%(w/w)及以上 HPMC 的 EC 水分散体表现出显著的剪切稀化。流变曲线是一个网络形成系统的代表。除含 20%(w/w)HPMC 的分散液外，所有新制 EC-HPMC 分散液的 Zeta 电势均与不含 HPMC 的分散液相似(图 2)。贮存 4 周后，在把体积能整除的样品稀释进行 Zeta 电势测定之前，出现沉降的分散液重新进行分散。

图 3 显示，除含 20%(w/w)HPMC 的分散液外，所有分散的 Zeta 电势均下降了 9~17%。

图 3. HPMC 的浓度对 EC 水分散体 Zeta 电势 ($|\zeta|$)、粒径及粘度的影响



重新分散微粒的能力是絮凝系统的特征之一，因为微粒之间的引力相对是比较弱的(Li and Tians, 2002)。在静止时，微粒之间互相松散吸引，形成絮凝，这一絮凝在沉降后，在沉淀和上清液之间形成界限。然而，Zeta 电势($|\zeta|$)的下降可能表明水分散体稳定性的下降。为了研究絮凝的形成是如何影响 EC 包衣的稳定性的，对含 5~10%(w/w)HPMC 的 EC 水分散体的机械性能与水汽通透性进行了比较，显示如图 3、表 1。在密封容器贮存 3 天或 2 周的含 5%(w/w)HPMC 水分散体，重新分散并涂布的膜，分别显示出抗张强度与弹性模量值的显著下降($P<0.05$ ，图 4)

图 4. HPMC 的浓度与贮存时间对 EC 水分散体薄膜(a)抗张强度(TS)、断裂伸长率(%E)、(b)弹性模量(EM)与水汽通透率(WVP)的影响

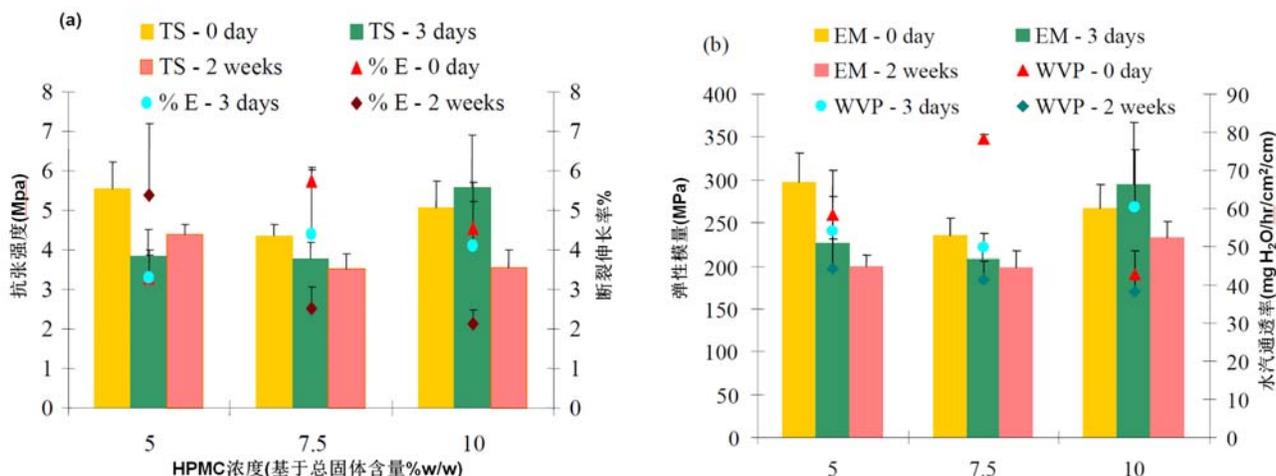


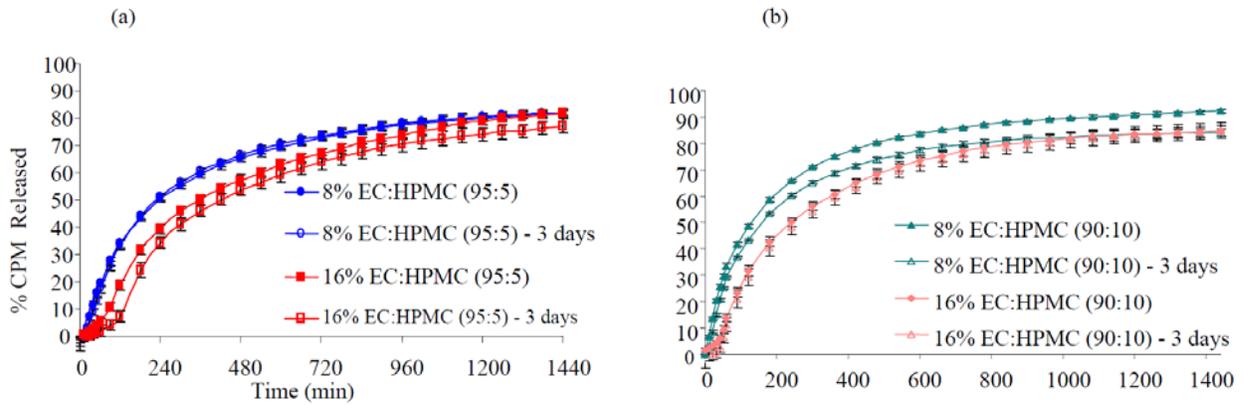
表1. 含0~10%(w/w)HPMC 的EC薄膜机械性能

HPMC%	抗张强度 (MPa)	断裂伸长率% (MPa)	弹性模量
0	6.18 ± 0.96	6.78 ± 1.6	252 ± 34
5	5.54 ± 0.69	3.30 ± 0.8	297 ± 34
7.5	4.35 ± 0.29	5.74 ± 2.3	235 ± 20
10	5.08 ± 0.65	4.56 ± 0.8	267 ± 28

含7.5%或10%(w/w)HPMC的水分散体在放置3天后出现絮凝，呈现出相似的趋势(图1、3)。双尾T检验分析表明，除EC:HPMC(90:10)涂布的薄膜当时测定与贮存3天后测定的结果外，其它组抗张强度与弹性模量均存在显著差异($P<0.05$)。除膜强度与硬度的下降外，水分散体制备的薄膜贮存2周后同样呈现出更低的断裂伸长率(图4a)。水汽通透率的结果表现出较大的变化，趋势不明显(图4b)。

使用新制与静置3天的水分散体包CPM小丸。包衣小丸释药曲线表明，HPMC与EC水分散体之间的相互作用对释药机理没有影响(图5a与5b)。统计分析得到的 f_1 值小于10%， f_2 值大于50，因而进一步表明贮存不同时间(最多3天)的水分散体包衣膜在控制释放特性上是一致的。这一观察适用于絮凝(含10%HPMC)与非絮凝(5%HPMC)系统。

图5. CPM小丸释药曲线:(a)EC:HPMC(95:5)与(b)EC:HPMC(90:10)



结论

HPMC会与胶乳粒子相互作用，在足够的用量下会使EC水分散体产生絮凝。但是，在适当的应力下，胶乳粒子与HPMC之间的相互作用易于被破坏。尽管絮凝与非絮凝的EC: HPMC水分散体薄膜的机械性能存在统计学上的显著差别，但应用到CPM小丸上时产生了相似的释放。

参考文献

1. Li, L.C. and Tians, Y.Q., Zeta potential. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, NY, 2002, pp 3020 – 3032.
2. Pal, R., Chem. Engineering J Biochem. Engineering J, 63 (3), 1996, 195 – 199.

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话: +86-21-6198-2300 · 传真: +86-21-5442-2229
www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.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 +54-1-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI, 2014. 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。

美多秀™/ETHOCEL™是陶氏化学公司的商标。

Mr/aaps_2006/pore_former_prr/03.08_rev1_CHN