

羟丙甲纤维素作为致孔剂对水性乙基纤维素分散体的影响：分散性能描述

摘要

在乙基纤维素（EC）水性分散体中，通常采用羟丙甲纤维素(HPMC)作为致孔剂。本实验研究了含不同剂量羟丙甲纤维素(HPMC)的乙基纤维素分散体的特征。当羟丙甲纤维素(HPMC)剂量超过5%（质量比）时，产生的絮凝物将会被足够的压力被破坏，这与包衣过程中遇到的情况类似。

引言

在多种配方中，乙基纤维素通常用作阻隔剂以起缓释的作用。在这样的配方中经常要求调整溶解度曲线，在乙基纤维素阻隔膜中使用亲水性聚合体以产生小孔。在乙基纤维素阻隔膜中通常采用羟丙甲纤维素(HPMC)作为致孔剂。尽管准确的反应机制目前尚不清楚，但在乙基纤维素分散体中加入羟丙甲纤维素(HPMC)作为致孔剂时会产生絮凝物(Wong和Bodmeier, 1996)。本实验将定性研究甲基纤维素E5的加入对苏丽丝®(Surelease)®（一种乙基纤维素水性分散体）的影响，评估乙基纤维素(EC)分散颗粒与羟丙甲纤维素(HPMC)之间可能发生的相互作用。

实验方法

在乙基纤维素分散体（苏丽丝 E-7-19040，卡乐康™(Colorcon®)，西点，宾夕法尼亚州，美国）中采用羟丙甲纤维素 HPMC（甲基纤维素 E5，陶氏化学品公司，密歇根州，美国）作为致孔剂。在苏丽丝分散体中混合羟丙甲纤维素溶液至所需浓度。

沉淀

在两周内监测密闭瓶中分散体的沉淀速率以研究稀释分散体的胶体稳定性。沉淀比率F可采用沉淀物体积（毫升）与全部混合物体积（毫升）的比值计算。

电动电势

作为分散体稳定性的衡量指标，电动电势(ζ) ($n = 6$)可根据电泳迁移率进行计算，而电泳迁移率可采用界面电位分析仪Zetasizer（ZEN 3600，马尔文仪器公司，英国）在 $25.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 温度下测定。

pH:

分散体pH值（n=3）的测定是采用PerpHecT LogRmeter测定仪（型号310，热电奥立龙实验室，美国）。

颗粒大小

分散体颗粒大小（n=6）的测定采用激光散射界面电位分析仪Zetasizer（ZEN 3600，马尔文仪器公司，英国）

流变学

分散体的流变学性质的研究采用动态压力流变仪（DSR-200，流变科学仪器公司，皮斯卡塔韦镇，新泽西，美国）测定。这种流变仪装有直径分别为32.0毫米和29.5毫米的视杯和振子锤。稳定粘度剪应力（n=6）在控制温度 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下进行测定（PolyScience 数码温度控制仪，9110-RH，奈尔斯市，伊利诺伊州，美国）。在压力下分散体混合物对正弦曲线变化的响应也可通过动态应力扫描进行测定，测定的恒定的角频率为 1 rad s^{-1} 时，应力范围为0.02至300 Pa。最后对粘弹度参数，包括储能模量(G')和损耗模量(G'')，进行计算。

结果和讨论

苏丽丝是一种水性乙基纤维素分散体，通过聚合体颗粒周围存在的大量氨分子维持稳定的电子数。

不稳定的分散体可通过颗粒沉淀速率、颗粒大小分布的变化和粘度随时间的变化来监测。

乙基纤维素颗粒的平均粒径仍然很小，也未受羟丙甲纤维素(HPMC)存在的影响（表1）。相反，在质量比为2.5%的羟丙甲纤维素(HPMC)中电动电势 $|\zeta|$ 下降非常明显，从60下降到53。更高浓度的羟丙甲纤维素(HPMC)会使电动电势 $|\zeta|$ 进一步降低（表1）。电动电势 $|\zeta|$ 值的减少表明分散体稳定性的下降。

表1 羟丙甲纤维素(HPMC)对苏丽丝聚合体颗粒大小和电动电势的影响

HPMC的数量 (%)	平均粒径 (μm) ($\pm\text{S.D.}$)	$ \zeta $ (mV) ($\pm\text{S.D.}$)*
0.0	0.189 \pm 0.003	60.1 \pm 9.9
2.5	0.192 \pm 0.005	52.9 \pm 9.2
5.0	0.191 \pm 0.004	49.1 \pm 8.5
7.5	0.191 \pm 0.005	50.3 \pm 8.5
10.0	0.191 \pm 0.006	47.3 \pm 8.6
15.0	0.190 \pm 0.005	49.4 \pm 8.7
20.0	0.190 \pm 0.005	45.0 \pm 8.3

* ζ 的实际值为负数

含羟丙甲纤维素(HPMC)质量比为2.5~5%的分散体沉淀物能通过肉眼分辨。有趣的是，两周后含有质量比高于5%的羟丙甲纤维素(HPMC)的分散体并没有表现出明显的分离。这种现象可以用流变学实验中羟丙甲纤维素HPMC在分散体中的增厚效应来解释（表2）。在2周的时间内监测稀释分散体的胶体稳定性，测定的沉淀速率如表3所示。

表2. 羟丙甲纤维素(HPMC)对苏丽丝分散体pH、粘度和沉淀性的影响

HPMC的数量 (%)	pH	粘度 (mPas)	F (%)
0.0	10.17	7.30 ± 0.31	-
2.5	10.35	13.3 ± 1.9	95
5.0	10.23	40.6 ± 3.9	91
7.5	10.16	136 ± 33	-
10.0	9.97	1050 ± 180	-
15.0	10.20	7780 ± 6600	-
20.0	9.98	72400 ± 17000	-

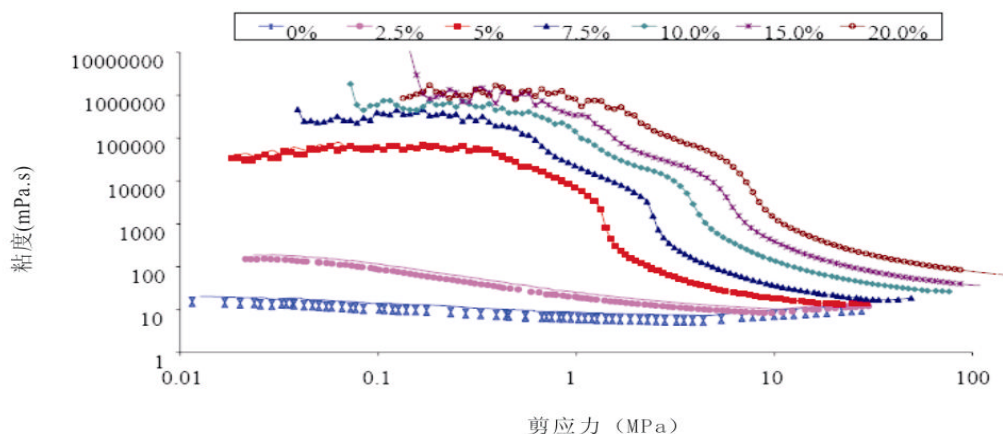
表3. 羟丙甲纤维素(HPMC)对苏丽丝分散体沉淀性能的影响

时间 (天数)	沉淀率 (F, %)		
	2.5% HPMC	5% HPMC	20% HPMC
0	-	-	-
3	95	91	-
7	95	91	-
14	95	91	-

浓度为15%（质量比）的苏丽丝分散体粘度很低，在外加应力下表现出了适当的剪切稀化效应（图1）。

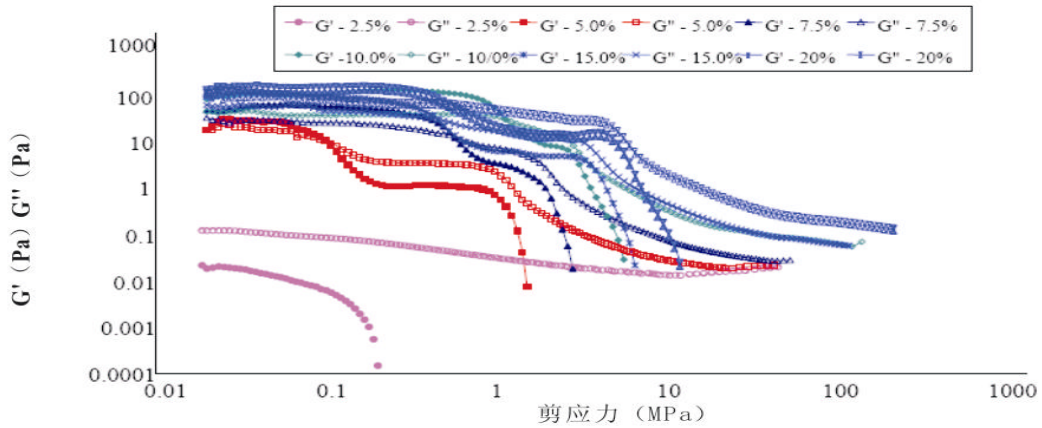
加入2.5%（质量比）的羟丙甲纤维素(HPMC)使得粘度流变曲线增加，并造成低外加应力下剪切稀化作用增强。在浓度等于或大于5%（质量比）时，粘度流变曲线发生了明显的改变，出现了更加明显的剪切稀化性质。这种显著的剪切稀化包括两个阶段。在初始阶段，絮体没有成形，只在剪切区域内排列，导致粘度的降低。再进一步运用剪切力，破碎絮体代替原有絮体，使得有效体积分数减少（Bujannunez和Dickson, 1994）。粘度的增加速率在低浓度（2.5%质量比）的羟丙甲纤维素(HPMC)中更加明显，表明网状结构已逐渐建立。在高浓度时，实际存在的大量羟丙甲纤维素(HPMC)通过减少颗粒粘度或将它们捕集在三维网状结构中以限制乙基纤维素颗粒的运动，因此减少了乙基纤维素的分离速率和分离程度（Pal, 1996）。

图1. 含有0~20%（质量分数）的HPMC苏丽丝分散体流体曲线的稳定性



内部网络形成所导致的絮凝作用可采用摆动应力下混合物的弹粘响应理论进行解释（图2）。含有2.5%（质量比）羟丙甲纤维素(HPMC)的苏丽丝分散体的 G' 和 G'' 值要明显低于羟丙甲纤维素(HPMC)含量更高的混合物的值。然而，随着羟丙甲纤维素(HPMC)含量增加， G' 和 G'' 值受浓度的影响逐渐变小。含有5~20%（质量比）的羟丙甲纤维素(HPMC)的分散体具有类似固体的结构，在低剪应力下 $G' > G''$ 。这种类似固体的结构随着剪应力的增加将会被破坏，变为一种类似流体的结构。这种结构的转换以 G'/G'' 的交叉为特征（图2），在含2.5%（质量比）羟丙甲纤维素(HPMC)的分散体中不存在这种转换。

图2. 苏丽丝分散体中的剪应力对储能模量(G')和消能模量(G'')的依赖性



结论

当加入足量羟丙甲纤维素(HPMC)作为致孔剂时，水性乙基纤维素分散体絮凝物就会产生。这是由于造成分散体不稳定的聚合体链和乳胶颗粒相互作用的结果。然而，乳胶颗粒和羟丙甲纤维素(HPMC)之间的相互作用会被足够大的应力破坏，与包衣过程遇到的情况类似。

参考文献

1. Wong D Bodmeier R., Euro. J Pharm. Biopharm. (生物医学) 42 (1996) 12 – 15.
2. Bujannenez, M.C., Dickinson, E., J. Chem. Soc. Faraday Trans. 90 (18), 1994, 2737 - 2742.
3. Pal, R., Chem. Engineering (化学工程) J Biochem. Engineering (生化工程) J, 63 (3), 1996, 19

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