

研究含酒精介质对各级别羟丙甲纤维素(HPMC)的流变学和结构学性质的影响

引言

亲水基质广泛使用在使用羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素, HPMC)的缓释剂型的处方中, 已经成为最常用的比率-控制多聚物。在 2005 年, 针对可能的负面影响, 即酒精饮料可能对缓释处方的影响^(1,2), FDA 颁布了一个警告。HPMC 基质处方的完整性和性能取决于一旦遇入就发生的快速水合和凝胶形成。该研究的目的是不同酒精含量(0-40% v/v)的含水酒精溶液对各种粘度级别的羟丙甲纤维素压制片或溶液的结构和流变性质作用的基础研究。

方法

材料

该研究中使用不同粘度级别的(美多秀™(METHOCEL™) 药用级羟丙甲纤维素, 例如K100LV、K4M CR和K100M CR, IFF公司)。在不同乙醇含量介质中进行结构和流变学分析, 介质含酒精量为0、5、20和40% v/v, 表示啤酒和酊剂中出现的含醇量。

结构分析

对在 20 kN 压力下, 在装有 10-冲旋转式压片机上生产的美多秀压制片(10mm 圆形扁片)进行结构分析(表格 1)。

表格1. 美多秀压制片的组成

成分	供应商	毫克/片
羟丙甲纤维素 (美多秀)	IFF公司	297.0
烟雾硅胶	Degussa, France	1.5
硬脂酸镁	Peter Greven, UK	1.5
总计		300.0

在使用仪器 II, 100 rpm, USP 遵从溶出槽(Sotax 公司, 美国)中, 在保持为 37°C 的 500ml 介质中, 压制片可以在沉降篮内水合。压制片首先在含水酒精介质中放置 2 小时, 随后转移到去离子水中。在测定前间隔时(0、2、4 和 6 小时)移除压制片, 用纸巾轻拍从而除去多余的水分并使用结构分析仪(TA.XT Plus, Texture Technologies Inc., 美国)进行结构分析。监测 2-mm 圆齿不锈钢探针穿入溶胀基质的力-距离曲线。探针以 0.5 mm/s 的速度穿入样品直至达到最大 45 N 的力度。3 个全部测定都重复进行三次。

流变学分析

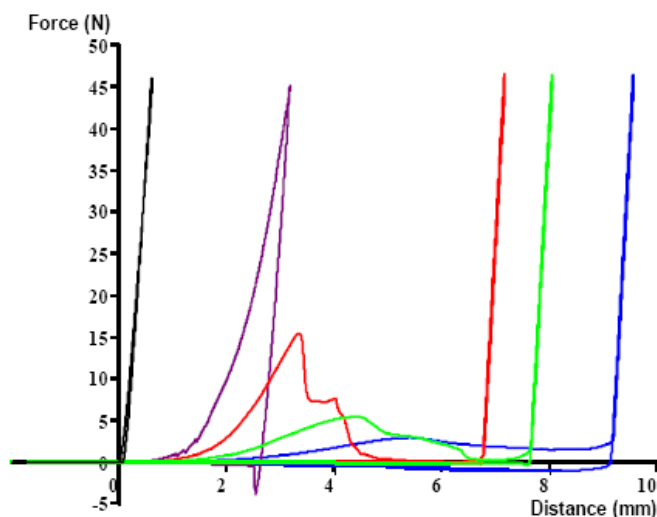
通过不同级别的美多秀在含水酒精中吸水合, 从而达到 2%w/v 含量, 制备美多秀样品。在分析水合美多秀样品前可进行排气。在含水酒精介质中各种美多秀级别的流变学行为使用配有旋转同轴圆筒的 AR-G2

流变仪(TA Instruments, 美国)说明其特性。在 25°C控制温度下测定粘度。粘度-剪切力比曲线用于比较美多秀样品的流变性。

结果和讨论

图 1 表明美多秀压制片的典型结构曲线。这些曲线用于测定压缩片剂的结构性质。

图 1.片剂的典型结构曲线(下列所示数据为 DI 水中的 K4M PREM CR 压制片)



表格 2 表明探针对压缩制片所进行的穿透功数值，这是等同于力-距离曲线下面积的。根据探针在压制片中达到的 2.1mm 距离的计算该值，是压制片结构强度测定值。

表格 3 比较了不同介质中每个压制片的梯度值。该值表示结构弹性，是从每个在水合压制片中探针位移为 1 和 2mm 之间的结构曲线斜率得到的。穿入作用的结果和梯度表明浸入更高乙醇含量(20% 和 40% v/v)介质中的压制片在更早的时间点数值更大。该作用可能是由于出现乙醇时压制片的水合差异，乙醇可延迟连续凝胶层的形成。当多聚物的分子量越大，水合的差异越显著。因为发生了水合，数值之间的差异降低，这可能表明在更长的时间内，压制片的结构行为学应该不受在不同含水酒精介质的初始接触的影响。

表格2探针位移为0.0 至 2.1 mm时，在不同介质中，在结构曲线上，美多秀压制片穿透功J*10-3比较
美多秀 K100LV PREM CR

时间(h)	DI 水	5%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
1	13.03 ± 2.82	11.97 ± 3.56	20.56 ± 3.04	16.28 ± 1.41
2	3.04 ± 0.47	5.64 ± 0.45	8.22 ± 0.90	7.32 ± 1.08
4	1.33 ± 0.53	1.74 ± 0.39	2.06 ± 0.14	1.59 ± 0.14
6	0.80 ± 0.16	0.52 ± 0.12	0.64 ± 0.30	0.87 ± 0.12

美多秀 K4M PREM CR

时间 (h)	DI 水	5%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
1	4.96 ± 0.35	6.52 ± 0.55	10.30 ± 0.51	10.94 ± 0.70
2	1.59 ± 0.11	1.46 ± 0.16	3.79 ± 0.19	3.97 ± 0.66
4	0.63 ± 0.02	0.62 ± 0.10	0.65 ± 0.09	0.59 ± 0.11
6	0.30 ± 0.08	0.38 ± 0.10	0.38 ± 0.05	0.25 ± 0.04

美多秀 K100M PREM CR

时间 (h)	DI 水	5%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
1	4.34 ± 0.48	3.54 ± 0.08	9.93 ± 1.23	10.92 ± 0.94
2	1.17 ± 0.02	1.49 ± 0.30	2.60 ± 0.61	3.42 ± 0.18
4	0.45 ± 0.06	0.48 ± 0.02	0.54 ± 0.08	0.46 ± 0.03
6	0.36 ± 0.03	0.32 ± 0.05	0.34 ± 0.04	0.36 ± 0.02

表格3. 探针位移为0.0 至 2.1 mm时, 在不同介质中,结构曲线上, 美多秀压制片梯度值(N/m*10³)的比较

(1 和 2 小时样品在含水酒精介质; 4 和 6 小时样品开始 2 小时在含水酒精介质, 随后在 DI 水中)

美多秀 K100LV PREM CR

时间 (h)	DI 水	5%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
1	20.54 ± 4.14	18.55 ± 4.92	27.54 ± 2.65	22.63 ± 1.87
2	4.79 ± 0.65	9.22 ± 0.53	11.56 ± 1.12	9.75 ± 1.55
4	1.76 ± 0.63	2.10 ± 0.41	2.72 ± 0.42	2.51 ± 0.11
6	0.91 ± 0.22	0.59 ± 0.14	0.76 ± 0.33	1.04 ± 0.01

美多秀 K4M PREM CR

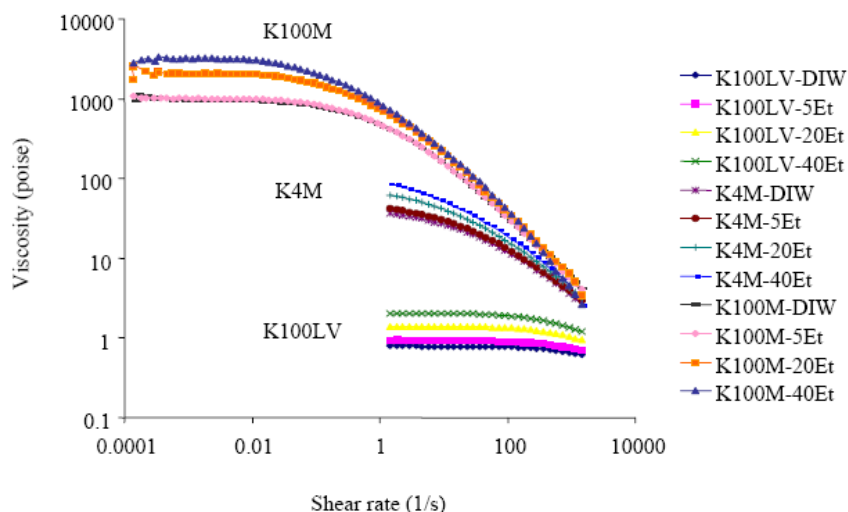
时间(h)	DI 水	5%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
1	8.80 ± 0.17	10.90 ± 0.91	14.50 ± 0.76	14.32 ± 1.08
2	2.30 ± 0.24	2.04 ± 0.30	5.65 ± 0.13	5.30 ± 0.94
4	0.69 ± 0.04	0.66 ± 0.10	0.73 ± 0.13	0.66 ± 0.10
6	0.28 ± 0.05	0.38 ± 0.07	0.38 ± 0.03	0.28 ± 0.03

美多秀 K100M PREM CR

时间(h)	DI 水	5%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
1	7.53 ± 0.47	6.04 ± 0.03	15.78 ± 1.64	16.38 ± 1.07
2	1.72 ± 0.04	2.12 ± 0.57	3.71 ± 1.33	4.99 ± 0.41
4	0.38 ± 0.02	0.44 ± 0.03	0.53 ± 0.10	0.39 ± 0.02
6	0.30 ± 0.03	0.26 ± 0.04	0.27 ± 0.02	0.30 ± 0.03

流变学数据证明, 不考虑介质, 全部美多秀级别显示出一种剪切稀化行为。介质中更高的乙醇含量引起所有样品粘度增加(图 2)。该作用可能是由于含水酒精混合物中的水体积降低或是含水酒精介质的介电常数, 导致新结合/结构的形成。⁴

图2.不同美多秀级别在各种介质中的流变学行为(在宽范围的剪切力比内检测K100M样品以证明低剪切力比值下牛顿行为; 介质对结果的作用可忽略不计)



结论

美多秀样品的流变学曲线证明介质中乙醇含量增加引起美多秀样品的粘度升高, 不考虑粘度级别。结构分析结果表明, 在较早的时间点, 介质中较高的乙醇含量, 可能影响羟丙甲纤维素 HPMC 压制片的水合和凝胶形成。这可通过美多秀压制片的穿透功和梯度的更大数据显示。然而, 在一段长期水合期间, 当乙醇含量高达 40% v/v 时, 所有结构性质以及基质完整性都没有明显受到影响。

参考文献

1. FDA Alert for healthcare professionals, Alcohol-Palladone interaction (www.fda.gov) (2005).
2. Levina, M., Vuong, H., and Rajabi-Siahboomi, A.R., Drug Dev. Ind. Pharmacy, in press (2007).
3. Missaghi, S. and Fassihi, R., AAPS annual meeting and exposition (2005).
4. Jones, D.S., Andrews, G.P., McCoy, C.P. and Woolfson, A. D., AAPS annual meeting and exposition (2002).

根据我司所知及所信, 本文包含的信息真实、准确, 但由于方法、条件以及产品设备的差异, 故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上, 也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:+86-21-61982300/4001009611-传真:+86-21-54422229

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

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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™/METHOCEL™是 IFF 公司注册商标

ads_methocel_invest_eff_hydro_CN_08_2010