

## 国产与进口羟丙甲纤维素用作缓释骨架材料相关特性的比较研究

黄紫玉<sup>1</sup>, 孟策<sup>2</sup>, 黎少志<sup>3</sup>, 韩颜<sup>1</sup>, 陈泊颖<sup>1</sup>, 任晓文<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193

2. 天津药物研究院有限公司 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津医科大学研究生院, 天津 300193

**摘要:** **目的** 基于凝胶材料的吸水膨胀、溶蚀及凝胶对药物扩散的阻滞等影响亲水凝胶骨架片药物释放的关键因素, 对国产和进口羟丙甲纤维素进行系统的比较研究。**方法** 采用称重法, 考察不同来源羟丙甲纤维素的吸水膨胀、溶蚀等特性的异同; 以盐酸二甲双胍、托拉塞米、布洛芬为模型药物, 考察不同来源羟丙甲纤维素在不同浓度下对药物扩散所起的阻滞作用的差异。**结果** 国产羟丙甲纤维素吸水膨胀速率大于进口羟丙甲纤维素, 而溶蚀速率小于进口羟丙甲纤维素; 羟丙甲纤维素溶液对药物扩散的阻滞作用与溶液中羟丙甲纤维素浓度呈正相关, 在较低浓度(5 mg/mL)时, 国产羟丙甲纤维素与进口羟丙甲纤维素对3种模型药物的阻滞率相当, 而在中等浓度(15 mg/mL)及高浓度(25 mg/mL)时, 进口羟丙甲纤维素对3种模型药物的阻滞作用均小于国产羟丙甲纤维素。**结论** 相同型号的国产和进口羟丙甲纤维素的吸水膨胀、溶蚀及对药物扩散的阻滞等性质并不完全一致。

**关键词:** 羟丙甲纤维素; 国产; 进口; 缓释骨架材料; 凝胶

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)02-0237-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.016

## A comparative study on related characteristics of domestic and imported hydroxypropyl methyl cellulose used as sustained release matrix material

HUANG Zi-yu<sup>1</sup>, MENG Ce<sup>2</sup>, LI Shao-zhi<sup>3</sup>, HAN Yan<sup>1</sup>, CHEN Bo-ying<sup>2</sup>, REN Xiao-wen<sup>2\*</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technologies and Drug Metabolism, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Medical University, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To investigate the water absorption, swelling, erosion of the gel material, and the blocking effect of it on drug diffusion, domestic and imported hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) were systematically compared by the key factor of affecting hydrophilic matrix tablets drug release. **Methods** A gravimetric method was employed for studying their swelling, erosion, and other characteristics of different sources of HPMC. Metformin hydrochloride, torasemide, and ibuprofen were used as representative drugs to investigate the blocking effect of different HPMC on drug diffusion under different concentration. **Results** The water absorption and swelling rate of domestic HPMC were more than those of imports HPMC, while the erosion rate of it was less than imports HPMC; The blocking effect of HPMC on drug diffusion was positively correlated with the concentration of HPMC, in addition, the blocking effect of domestic and imports HPMC on three model drugs was basically the same at low concentration (5 mg/mL), while the blocking effect of imports HPMC on three model drugs was lower at a moderate concentration (15 mg/mL) and a high concentration (25 mg/mL). **Conclusion** The water absorption, swelling, and erosion of HPMC with different models are not entirely consistent, the same as the blocking effect of them on drug diffusion.

**Keywords:** hydroxypropyl methyl cellulose; domestic; imports; sustained release matrix material; gel

收稿日期: 2015-11-25

作者简介: 黄紫玉(1990—), 女, 在读硕士, 主要从事药物制剂、分析相关研究。Tel: 18222313519

\*通信作者 任晓文, 主要从事缓控释制剂研究。Tel/Fax: (022)23006953

羟丙甲纤维素(HPMC)是常用的亲水性缓释骨架材料,可用作阻滞层调节药物的释放,近年来应用较为广泛。但以不同厂家生产的羟丙甲纤维素制备的缓释片剂的释药行为常会出现差异,因此系统的研究导致这种差异的原因具有一定的意义。羟丙甲纤维素亲水凝胶骨架片遇水后首先在片剂表面润湿形成水凝胶层,使表面药物溶出;凝胶层继续水化,骨架溶胀,凝胶层增厚延缓了药物的释放,水溶性药物透过凝胶层向溶出介质中扩散;片剂骨架逐渐水化并溶蚀,水分向片芯渗透至骨架完全溶蚀,最后使药物全部释放<sup>[1]</sup>。本文基于凝胶材料的吸水膨胀、溶蚀及凝胶对药物扩散的阻滞等影响亲水凝胶骨架片药物释放的关键因素,对国产和进口羟丙甲纤维素进行系统的比较研究。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Laballiance Series III 高效液相色谱泵; Spectra AS 3000 自动进样器; Laballiance 检测器; CSChrom Plus 色谱工作站; Innoval C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 电热恒温水浴锅(北京医疗设备厂); Sartorius BP211D 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); DP30A 单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司); 电热恒温干燥箱(天津天宇机电有限公司); RC 12AD 溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司); BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司); MB25 水份分析仪(上海奥豪斯仪器有限公司)。三腔室扩散池:自制的三腔室有机玻璃扩散装置,由首端给药室、中间阻隔室、末端接收室构成,每个腔室体积为 10 mL,首端给药室、末端接收室分别与中间阻隔室相通但可以半透膜阻隔,阻隔后半透膜有效渗透面积为 10 cm<sup>2</sup>。

### 1.2 药物与试剂

托拉塞米原料药(批号 C104-1306004M,湖北百科药业有限公司); 盐酸二甲双胍原料药(批号 EJ120639,天津太平洋化学制药有限公司); 布洛芬原料药(批号 080601,湖北百科格莱制药有限公司); HPMC K15M(批号 MJ15012N02;上海卡乐康包衣技术有限公司); HPMC 15M(批号 140221,安徽山河药用辅料股份有限公司); 半透膜 MWCO 7K(批号 100110)由上海绿鸟科技有限公司提供; 甲醇(天津市康科德科技有限公司,色谱纯); 乙腈(天津市康科德科技有限公司,色谱纯); 蒸馏水为纯化水,其余试剂均为分析纯。

## 2 方法

### 2.1 国产和进口 HPMC 理化和粉体学性质的比较

检查国产及进口 HPMC 的外观、性状,测定其羟丙基含量、甲氧基含量、黏度等理化性质及含水量、吸湿性、休止角、松密度等粉体学性质。

### 2.2 HPMC 空白辅料片的制备

将干燥的 HPMC 过 80 目筛,采用直接压片法,使用 8 mm 平冲压制成片重约为 200 mg,硬度为 6~7 kg、厚度约为 4 mm 的空白辅料片。

### 2.3 HPMC 骨架片吸水性、膨胀性和溶蚀性的测定

HPMC 亲水凝胶骨架片的释药不仅取决于药物的扩散性,与骨架的水渗透性<sup>[2]</sup>、膨胀、溶蚀等过程也密切相关。本实验分别按照 2.2 项下操作以国产和进口 HPMC 压制空白辅料片,通过质量的变化对比研究两种 HPMC 空白辅料片投入溶出介质后在不同时间点 HPMC 骨架的吸水量,及 HPMC 骨架的溶解、溶蚀等情况<sup>[3-4]</sup>的差异。

参考文献报道<sup>[5]</sup>,采用《中国药典》2015 年版二部附录 XC 规定的溶出度试验第二法(浆法),以蒸馏水 900 mL 为溶出介质,设定转速为 50 r/min,温度为(37±0.5)℃。为避免实验过程中片剂漂浮或粘壁,将辅料片放置于沉降篮中进行实验。实验开始时,精密称取沉降篮及干燥的待测空白辅料片的质量,分别计作  $W_0$ 、 $W_s$ 。将沉降篮浸入溶出介质中润湿,取出后用滤纸吸干,称质量,计作  $W_{00}$ 。将辅料片放置于沉降篮中投入溶出介质,在规定时间内(0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 h)取出,用滤纸吸干沉降篮表面的溶液后,称取质量,计作  $W_t$ ,然后将该湿片置于 50℃ 的烘箱中干燥 24 h,降至室温后,减压干燥至恒重,称量,计作  $W_{ss}$ 。按照下式计算吸水增重百分率( $I\%$ )、溶蚀百分率( $E\%$ )、体积膨胀率( $S\%$ ),并绘制  $I-t$  曲线、 $E-t$  曲线及  $S-t$  曲线。

$$I\% = (W_t - W_{00} - W_{ss}) / W_{ss} \times 100$$

$$E\% = (W_s - W_{ss} + W_0) / W_s \times 100$$

$$S\% = (W_t - W_{00} - W_s) / W_s \times 100$$

### 2.4 HPMC 阻滞药物扩散试验

**2.4.1 液相色谱条件** 参照《中国药典》2015 年版二部,盐酸二甲双胍含量测定色谱条件:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以 0.05%庚烷磺酸钠溶液(10%磷酸调 pH 值至 4.0)-乙腈(75:25)为流动相,体积流量 1 mL/min,检测波长 233 nm,柱温 30℃,进样量 20 μL。

布洛芬含量测定色谱条件<sup>[6]</sup>:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,乙腈-0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液(磷酸调 pH 3.0)(55:45)为流动相,体积流量 1 mL/min,检测波长 263 nm,柱温 30 °C,进样量 20  $\mu$ L。

托拉塞米含量测定色谱条件<sup>[7]</sup>:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以甲醇-0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液(55:45)为流动相,体积流量 1 mL/min,检测波长 290 nm,柱温 40 °C,进样量 20  $\mu$ L。

**2.4.2 HPMC 水溶液的制备** 分别取 HPMC 适量,置 70 °C 纯化水中,搅拌使分散,缓慢冷却至室温,静置 24 h,使之充分溶胀,得质量浓度为 5、15、25 mg/mL 的 HPMC 水溶液。

**2.4.3 HPMC 阻滞药物扩散试验** 分别以盐酸二甲双胍、布洛芬、托拉塞米为模型药物。以 MWCO 7K 半透膜将扩散池的首端给药室、中间阻隔室、末端接收室隔开,以形成三腔室扩散装置。取三腔室扩散装置,向首端给药室内注入 10 mL 模型药物溶液(50  $\mu$ g/mL),向中间阻隔室注入 10 mL 按“2.4.2”项下方法配制的 HPMC 溶液(5、15、25 mg/mL),向末端接收室注入 10 mL 蒸馏水,为实验组。另取三腔室扩散装置,向首端给药室注入 10 mL 模型药

物溶液(50  $\mu$ g/mL),中间阻隔室、末端接收室均注 10 mL 蒸馏水,为对照组。将实验组、对照组同时置 37 °C 水浴锅中,于 1、3、7、10、24 h 吸取 0.15 mL 作为样品溶液,同时补充等体积同温纯化水。按照“2.4.1”项下色谱条件以外标法测定样品溶液中药物含量,按照下式计算 HPMC 溶液对模型药物的阻滞率,分别绘制高、中、低浓度(5、15、25 mg/mL)国产及进口 HPMC 溶液对 3 种模型药物的时间-阻滞率曲线。

透过率 = 末端接收室的药物质量浓度 / (首端给药室初始药物浓度 / 3)

阻滞率 = (空白组透过率 - 对照组透过率) / 空白组透过率

### 3 结果

#### 3.1 国内外 HPMC 理化性质及粉体学性质的比较

表 1 列出了国产 HPMC K15M 和进口 HPMC K15M 部分理化性质及粉体学性质的检测结果。二者均为粉末状固体,可过 80 目筛。与国产 HPMC 相比,进口 HPMC 外观洁白,粉末较为细腻、蓬松。采用直接压片法制备 HPMC 片时,国产 HPMC 可压性稍逊于进口产品。

表 1 国产 HPMC 和进口 HPMC 的理化性质及粉体学性质的比较

Table 1 Comparison on physicochemical properties and properties of powder of domestic and imported HPMC

| 来源 | 外观、性状       | 羟丙氧基/% | 甲氧基/% | 黏度/mpa | 含水量 <sup>#</sup> /% | 平衡吸湿量 <sup>#</sup> /% | 休止角/(°) | 松密度/(g·mL <sup>-1</sup> ) |
|----|-------------|--------|-------|--------|---------------------|-----------------------|---------|---------------------------|
| 国产 | 粉末状,略带黄色    | 7.0%   | 21.4% | 12 700 | 5.03                | 6.54                  | 41      | 0.422                     |
| 进口 | 粉末状,洁白、颗粒细腻 | 7.0%   | 21.4% | 13 000 | 6.14                | 11.79                 | 47      | 0.318                     |

\*为室温条件下;#为 40 °C、75%相对湿度条件下

\* At room temperature; # temperature 40 °C, relative humidity 75%

#### 3.2 吸水性、膨胀性、溶蚀性的比较

分别以国产和进口 HPMC 压制的空白辅料片的吸水性、膨胀性、溶蚀性测定结果见图 1、图 2、图 3。HPMC 骨架片与水溶液接触后,首先发生吸水作用。片剂表面被润湿,水分子通过毛细管通道进入片剂内部形成水凝胶层,使表层药物溶出,之后凝胶层继续吸水,骨架溶胀,使凝胶层增厚,减缓了药物的释放,同时水分向片芯继续渗透至骨架完全溶蚀<sup>[8]</sup>。图 1 为国产和进口骨架片  $T\%$  对  $t^{1/2}$  的曲线,该曲线的拟合方程见表 2,国产和进口 HPMC 空白辅料骨架片的  $T\%$  与时间  $t^{1/2}$  呈良好的线性关系,表明水分的渗透行为符合 Higuchi 模型。拟合后直线的斜率即为空白辅料骨架片的吸水速率,结果显示以国产 HPMC 压制的骨架片的吸水速率明显大于进口 HPMC 压制的空白辅料片。

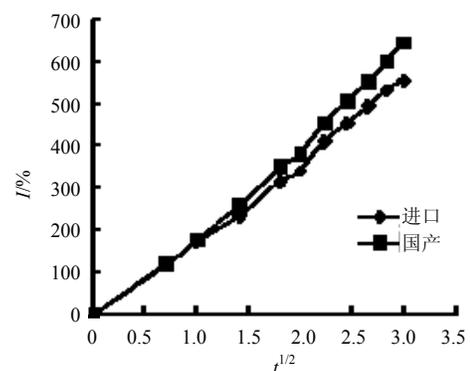


图 1 国产和进口骨架片在  $t^{1/2}$  时的吸水增重曲线 ( $n=6$ )

Figure 1 Water absorption curves of domestic and imported matrix tablets at  $t^{1/2}$  ( $n=6$ )

表2 吸水速率曲线方程

Table 2 Absorption rate curve equations

| 来源 | 回归方程                    | r       |
|----|-------------------------|---------|
| 国产 | $I=218.69t^{1/2}-33.10$ | 0.996 5 |
| 进口 | $I=188.92t^{1/2}-16.22$ | 0.997 6 |

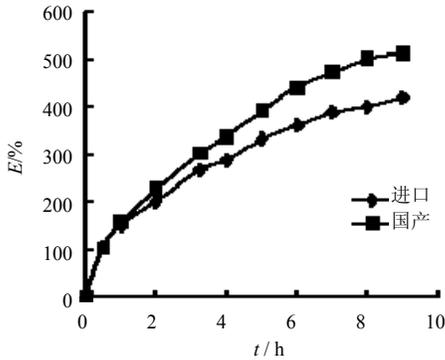


图2 国产和进口辅料骨架片体积膨胀-时间曲线 (n=6)  
Fig. 2 Volume expansion - time curves of domestic and imported material matrix tablets (n = 6)

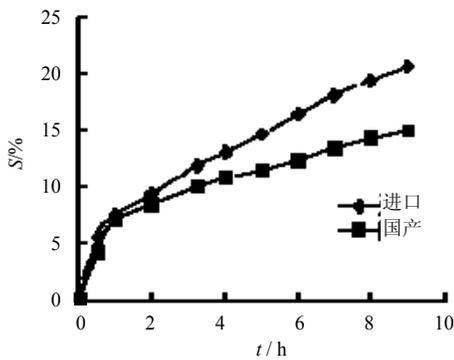


图3 国产和进口辅料骨架片在溶蚀-时间曲线 (n=6)  
Fig. 3 Erosion - time curves of domestic and imported material matrix tablets (n = 6)

随着时间的延长, 国产和进口辅料骨架片均发生不同程度的水合及溶胀, 两者的体积膨胀率逐渐增大。国产辅料骨架片体积膨胀率总体高于进口辅料骨架片, 而进口辅料骨架片的 E% 总体高于国产辅料骨架片。尽管在 0.5 h 时进口辅料骨架片的 I%、体积膨胀与国产辅料骨架片相当, 但由于其较快的溶蚀速率部分抵消了吸水膨胀的效应, 使其膨胀体积总体上小于国产辅料骨架片。

将图 2、图 3 测定结果中 0.5~4、5~9 h 的数据进行线性拟合, 其斜率即为膨胀指数和溶蚀速率,

见表 3。国产辅料骨架片膨胀指数明显高于进口辅料骨架片, 而溶蚀速率明显低于于进口辅料骨架片, 其差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。两种 HPMC 压制的空白辅料片接触介质初期吸水膨胀较快, 随后膨胀速率减缓, 表明随着骨架片体积的不断增大, 水分子渗透进入骨架片内部的速度明显减慢。这可能是由于骨架片迅速吸水膨胀形成凝胶层屏障, 阻碍了水分的进一步渗透。

表3 国产和进口辅料压制的空白辅料骨架片特征参数对比结果 (n=6)

Table 3 Comparison on characteristic parameters between blank matrix tablets in domestic and imported materials (n = 6)

| 来源 | 膨胀指数/%      |             | 溶蚀速率/%      |             |
|----|-------------|-------------|-------------|-------------|
|    | 0.5~4 h     | 5~9 h       | 0.5~4 h     | 5~9 h       |
| 国产 | 0.66±0.02   | 0.30±0.01   | 0.88±0.01   | 1.27±0.05   |
| 进口 | 0.52±0.01** | 0.21±0.02** | 1.77±0.12** | 1.49±0.08** |

与国产组比较: \*\* $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs domestic group

### 3.3 HPMC 阻滞药物扩散试验结果

参照相关文献<sup>[7]</sup>, 采用三腔室扩散池, 选择溶解度、酸碱性、分子大小和结构均不同的盐酸二甲双胍、托拉塞米和布洛芬为模型药物, 以不同浓度的 HPMC 溶液模拟骨架片溶胀后的 HPMC 凝胶层, 以考察不同来源的 HPMC 对药物扩散所起的阻滞作用的异同。图 4、5、6 为高、中、低浓度 (25、15、5 mg/mL) 的国产和进口 HPMC 溶液对 3 种模型药物的阻滞率-时间曲线。

进口 HPMC 对 3 种模型药物的阻滞率数值波动较小, 相对标准偏差均在 5% 以内 (n=6), 提示进

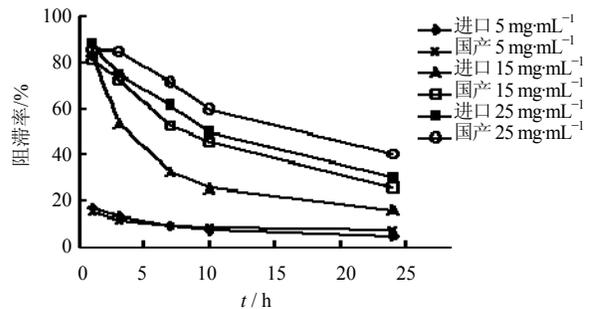


图4 国产和进口 HPMC 对盐酸二甲双胍阻滞率的比较  
Fig. 4 Comparison on block rate between domestic and imported HPMC solution to metformin hydrochloride

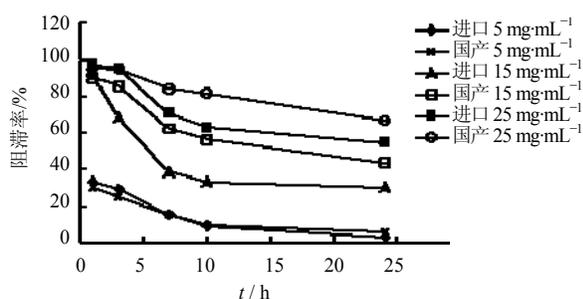


图5 国产和进口 HPMC 溶液对托拉塞米阻滞率的比较  
Fig. 5 Comparison on block rate between domestic and imported HPMC solution to torasemide

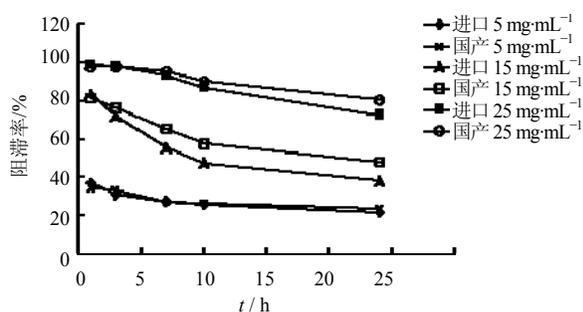


图6 国产和进口 HPMC 溶液对布洛芬阻滞率的比较  
Fig. 6 Comparison on block rate between domestic and imported HPMC solution to ibuprofen

口 HPMC 制备的水溶液稳定性较好。国产 HPMC 水溶液的药物阻滞率相对标准偏差介于 5%~10%，提示国产 HPMC 溶液稳定性欠佳，可能的原因是放置时间较长时，水溶液中的 HPMC 分子的分子链段相互缠绕聚集进而加速其沉降过程的发生而改变了 HPMC 溶液浓度均一的状态。

通常处方中 HPMC 的用量超过一定量时，它才表现出良好的缓释效果，且随用量的增加，缓释作用增强，释药速率减慢。HPMC 溶液对药物扩散的阻滞作用与溶液中 HPMC 浓度呈现正相关关系，在较低浓度(5 mg/mL)时，国产 HPMC 与进口 HPMC 对 3 种模型药物的阻滞率基本一致，且对药物的扩散影响较小。但在中等浓度(15 mg/mL)和高浓度(25 mg/mL)时，两产品对 3 种模型药物扩散的阻滞作用明显增大，且国产 HPMC 对 3 种模型药物的阻滞率均显著大于进口 HPMC 的阻滞率( $P < 0.01$ )，提示本实验研究所采用的来源不同、但型号相同的 HPMC 在用作缓释骨架材料时形成的凝胶骨架的内性质可能存在差异。此外图 4~6 提示在相同的时间点，相同来源、相同浓度水平的 HPMC 溶液对 3

种模型药物的阻滞率也存在差异，说明药物本身的理化性质对其在 HPMC 凝胶层中的扩散行为也存在一定的影响。

#### 4 结论

HPMC 是目前应用最为广泛的亲水凝胶缓释骨架材料之一，本文针对影响凝胶骨架片释药过程中的凝胶材料的吸水膨胀、溶蚀及凝胶对药物扩散的阻滞等关键步骤，对来源不同、但型号相同的 HPMC 的相关特性进行了系统的比较研究。结果表明两种辅料均能有效控制药物的释放速率，但凝胶骨架的吸水溶胀性能、溶蚀性能以及对药物扩散的阻滞作用并不完全一致。本研究可为 HPMC 性能的改良提供一些依据，也可为 HPMC 用作亲水凝胶骨架材料的研究提供必要的参考。但 HPMC 缓释骨架片的释药行为除取决于 HPMC 凝胶材料的性质外，尚受主药、辅料添加剂、工艺条件等多种因素的影响<sup>[9-10]</sup>，因此要系统的阐明导致 HPMC 缓释骨架片释药行为差异的原因，除关注 HPMC 本身性质外，尚需针对主药、其他辅料、处方组成、制备工艺等其他因素进行深入的研究。

#### 参考文献

- [1] 唐 星. 口服缓控释制剂 [M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [2] 胡 瑾, 郭 红, 王成港, 等. 载盐酸普萘洛尔的 SWELSTARTM MX-1 骨架片及羟丙甲纤维素骨架片体外释药的比较 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(3): 249-252.
- [3] 聂淑芳, 刘 辉, 刘艳丽, 等. 几种亲水凝胶骨架材料相关性质的比较 [J]. 药学报, 2011, 46(3): 338-343.
- [4] 聂淑芳, 刘 辉, 刘艳丽, 等. 新型缓释骨架材料聚氧化乙烯与 HPMC 凝胶层结构的差异比较 [J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42 (7): 521-524.
- [5] 魏颖慧, 李三鸣, 徐 莉, 等. 水动力学平衡体系中羟丙甲纤维素片的膨胀和漂浮特征研究 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17 (1): 47-51.
- [6] 刘 忠, 宋红萍, 徐 隽, 等. 高效液相色谱法测定布洛芬注射液的含量及有关物质 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(10): 856-858.
- [7] 李均艳, 孟 策, 张卫敏, 等. 羟丙甲基纤维素对托拉塞米渗透的影响 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(4): 390-394.
- [8] 韩丽妹, 姬 静, 方晓玲, 等. 萘普生钠缓释骨架片的制备及药动学研究 [J]. 复旦学报, 2009, 36(5): 514-518.
- [9] 朱芳芳, 高慧升, Kulkarni Anand, 等. 盐酸二甲双胍缓释片的溶胀机制与释放规律相关性研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(4): 352-356.
- [10] Varma M V S, Kaushal A M, Garg A, et al. Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems [J]. Am J Drug Deliv, 2004, 2: 43-57.