

羟丙甲纤维素的关键质量属性对双氯芬酸钠缓释片体外释放的影响

张敬真^{1,2}, 张雪梅³, 丁嘉信³, 张孝娜^{1,2}, 杨锐², 刘万卉^{1,3}, 孙会敏^{2*}, 孙考祥^{1,3*} (1. 烟台大学新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心、分子药理和药物评价教育部重点实验室(烟台大学), 山东 烟台 264005; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 3. 山东绿叶制药有限公司长效和靶向制剂国家重点实验室, 山东 烟台 264003)

摘要:目的 研究羟丙甲纤维素(HPMC)的关键质量属性对双氯芬酸钠缓释片体外释放行为的影响。方法 对A,B和C 3个厂家的 HPMC K15M 的外观形貌、粒径、密度、压缩度和比表面积等特性指标进行研究和全面分析评价,采用压力-抗张强度曲线法、川北方程和久野方程将 HPMC K15M 的压缩数据进行非线性拟合,然后以不同质量属性的 HPMC 为凝胶骨架,双氯芬酸钠为模型药制备缓释片,测定其体外释放行为,找出影响双氯芬酸钠缓释片体外释放的 HPMC 的关键质量属性。结果 HPMC 的取代型对双氯芬酸钠缓释片的释放度影响显著,黏度、密度和比表面积也有影响,粒径影响较小。结论 HPMC 的取代型、黏度、密度和比表面积是与双氯芬酸钠缓释片的体外释放相关的关键质量属性。

关键词:羟丙甲纤维素;关键质量属性;双氯芬酸钠缓释片;释放度

doi:10.11669/cpj.2019.05.006 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)05-0382-08

Effects of the Critical Quality Attribute (CQA) of Hypromellose on the Release of Diclofenac Sodium Sustained-release Tablets *in Vitro*

ZHANG Jing-zhen^{1,2}, ZHANG Xue-mei³, DING Jia-xin³, ZHANG Xiao-na^{1,2}, YANG Rui², LIU Wan-hui^{1,3}, SUN Hui-min^{2*}, SUN Kao-xiang^{1,3*} (1. School of Pharmacy, Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation (Yantai University), Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, Yantai University, Yantai 264005, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 3. State Key Laboratory of Long-Acting and Targeting Drug Delivery System, Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd, Yantai 264005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of the critical quality attributes of hypromellose (HPMC) on the release profile of diclofenac sodium sustained-release tablets *in vitro*. **METHODS** The characteristics including appearance, particle size, density, compression and specific surface area of HPMC K15M from three manufacturers (A, B and C) were studied and evaluated comprehensively. The compression data of HPMC K15M were non-linear fitted via the pressure-tensile strength curve method, Kawabe equation and Hasano equation. Sustained-release tablets were prepared by using diclofenac sodium as the active ingredient with different HPMC as gel matrix, and the *in vitro* release behavior of the tablets was determined in order to identify the critical quality attribute of HPMC that affect the *in vitro* release profile of diclofenac sodium sustained-release tablets. **RESULTS** The release rate of diclofenac sodium sustained-release tablets was correlated with the substitution type of HPMC, viscosity, density and specific surface area, but less affected by particle size. **CONCLUSION** Substitution, viscosity, density and specific surface area of HPMC are the CQAs factors influencing the release profile of diclofenac sodium sustained-release tablets.

KEY WORDS: HPMC; critical quality attribute (CQA); diclofenac sodium sustained-release tablet; release rate

药用辅料是指在制剂处方设计时,为解决制剂的成型性、有效性、稳定性和安全性加入处方中除活性成分以外的一切赋形剂的统称。羟丙甲纤维素(HPMC)作为口服和局部用药制剂的辅料,目前是国内外制备缓控释制剂用量最大的药用辅料之

一^[1],在化妆品、食品以及建筑等行业也广为应用。在医药行业,根据甲氧基与羟丙氧基含量将 HPMC 分为 4 种取代型,即 1828、2208、2906 和 2910 型,一般在实际应用中,分别称为 A、K、F 和 E 型,不同取代型的 HPMC 用途是不同的,主要应用见表 1。

基金项目:国家重大新药创制科技专项资助(2015ZX09303001002007)

作者简介:张敬真,女,硕士 研究方向:药用辅料 * 通讯作者:孙会敏,男,研究员 研究方向:药用辅料与药包材质量控制与安全性评价 Tel:(010)67095721 E-mail:sunhm@126.com;孙考祥,男,教授,博士生导师 研究方向:新剂型与药代动力学 Tel:18660093859 E-mail:sunkaoxiang@luye.com

本品种在各国药典均有收载,2015年版《中国药典》、BP2013版《英国药典》、EP8.0版《欧洲药典》、JP16《日本药局方》、USP38-NF33《美国药典》均有收载 HPMC 的质量标准^[3],他们多关注于产品的安全性指标,而对于大多数功能性指标没有要求。文献资料显示目前的研究主要集中在 HPMC 的相对分子质量及其分布,聚合物结构和取代型等结构性指标,有研究者对其功能性指标黏度和粒径做过研究,但对其他功能性指标关注较少。本实验选取 HPMC K型作为主要研究对象,根据黏度不同,K型又分为 K100M, K15M 和 K4M 等亚型,选取 BCS II类中双氯芬酸钠为模型药,经过处方筛选和工艺研究,确定以 K15M 作为双氯芬酸钠缓释片的骨架材料。为了比较不同取代型的 HPMC 对制剂的作用,另外选取 E15M 和 F15M 制备双氯芬酸钠缓释片,比较自制缓释片的释放行为。重点对 K15M 的粉体学指标、成药性指标以及其对双氯芬酸钠缓释片的释放影响做了研究。详细比较了国内外3个不同厂家 K15M 的外观形貌、粒径、松装密度、振实密度、比表面积、流动性、可压性和充填性等功能性指标,找出国内外 K15M 之间的差别,使用粒径、黏度、密度和比表面积等不同的 K15M 制备双氯芬酸钠缓释片^[4],进行药物释放速率试验,比较体外释放行为,判断双氯芬酸钠缓释片的释放行为是否会因 HPMC 的特性指标不同而不同。本实验创新性地研究了 HPMC 的关键质量属性对双氯芬酸钠缓释片体外释放行为的影响,为制剂企业选择 HPMC 提供科学依据,对药用辅料企业控制 HPMC 的质量具有一定的指导意义。

表1 不同取代型 HPMC 的主要用途^[2]

Tab.1 Major applications of different substituted HPMC^[2]

Degree of substitution	Abbreviation of degree of substitution	Methoxy/%	Hydroxypropyloxy/%	Application
1828	A	16.5-20.0	23.0-32.0	Suspending agent
2208	K	19.0-24.0	4.0-12.0	Slow-release matrix
2906	F	27.0-30.0	4.0-7.5	Thickener
2910	E	27.0-30.0	7.0-12.0	Adhesives, Coating materials

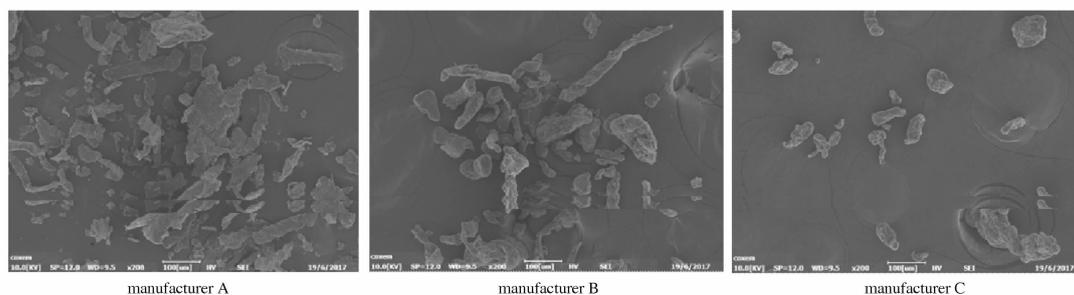


图1 不同厂家的 HPMC K15M 外观形貌电镜图(×200)

Fig.1 Appearance of HPMC K15M from A, B and C manufacturers scanned by SEM(×200)

1 仪器与试药

全自动扫描电子显微镜(COXEM 公司); BT-1001智能粉体特性测试仪(丹东百特仪器有限公司);2200比表面积仪(NOVA 公司);激光粒度测试仪3000(Malvern 公司);HL SH2-6A 湿法混合制粒机(中航工业北京航空制造工程研究所);STC ZP8 旋转式压片机(中外合资上海天祥健台制药机械有限公司);COPLEY TBF 1000 硬度厚度测试仪(英国克普利有限公司);CS-3 脆碎度测试仪(天大天发科技有限公司);SYSTEM 860DL-12 自动溶出仪(Logan 公司);UV-2450 紫外分光光度计(Shimadzu 公司);电子天平 BT125D(Sartorius 公司);电子天平 PB-403-S(Mettler Toledo 公司)。

双氯芬酸钠(河南东台市制药有限公司,301160916-5);不同粒径的 HPMC K15M(A 厂家);不同黏度的 HPMC K15M(A 厂家);HPMC E15M(C 厂家);HPMC F15M(C 厂家);HPMC K15M(A, B 和 C 厂家);微晶纤维素 PH102(FMC, P215829048);硬脂酸镁(山河药用辅料股份有限公司,160917);磷酸二氢钾(AR 天津市科密欧化学试剂有限公司,20160713);氢氧化钠(AR 国药集团化学试剂有限公司,20160803)。

2 方法与结果

2.1 HPMC K15M 的粉体学指标研究

2.1.1 外观形貌 将3个厂家的 K15M 用全自动扫描电子显微镜观察,加速电压为15 kV,发射电流为72 μA,放大200倍,结果见图1。

3个厂家 K15M 的外观形貌不同,A 厂家的粒子呈碎片状,碎片分布不均匀;B 厂家的呈团块或圆条状,分布较均匀;C 厂家的呈圆条状,颗粒最小且分布比较均匀,这与药用辅料厂家的生产工艺有关系。

2.1.2 粒度分布 激光粒度仪 3000 干法测定,折射率 1.52,吸光度 0.01,振动进样速度 70%,分散气压 350 kPa。表 2 和 3 中的 D10,D50,D90 分别表示粒度累积分布累计百分数 10%,50%,90% 所对应的颗粒直径;D[3,2]表示表面积平均径,指颗粒体积被颗粒表面积平均;D[4,3]表示体积平均径,指颗粒直径的 4 次方被颗粒体积平均^[5];3 个厂家 K15M 的粒度分布结果见表 2。

将 A 厂家的 K15M 筛分成 3 种不同的粒径,分别命名为 Side-L,Side-M,Side-S,粒度分布结果见表 3。

根据中位径 D50 得出,3 个厂家 K15M 的粒径大小为 B > A > C,筛分的 A 厂家 K15M 的粒径差别较大;D[3,2]和 D[4,3]的差值可以判断粒子的分布范围,差值越小,说明样品颗粒的形状越规则,粒度分布越集中,由此可以看出 3 个厂家的 K15M 的分布范围:A 分布最宽,B 次之,C 分布最窄,反映出不同生产

厂家控制 HPMC 粒度的标准存在差别;A 厂家不同粒径 K15M 的分布范围:大粒径分布最宽,中间粒径次之,小粒径最窄。

2.1.3 松装密度、振实密度、压缩度和比表面积

松密度(ρ_0):用 BT-1001 智能粉体特性测试仪,称量 100 mL 量杯空杯的质量,将粉体装入 100 mL 量杯中,用刮板将容器口刮平,称重,计算,重复测 3 次。

振实密度(ρ_f):用 BT-1001 智能粉体特性测试仪,将 100 mL 空杯与 100 mL 延长筒连接好,装入过量粉体,以 60 次·min⁻¹的振动频率上下震荡 2 min,取下延长筒,用刮板将容器口刮平,称重,计算,重复测 3 次。

压缩度:按式(1)计算得到压缩度 C^[6-7]。

$$C\% = \frac{\rho_f - \rho_0}{\rho_f} \times 100\% \quad (1)$$

比表面积:用 2200 比表面积仪,样品管标定为氦气,吸附气为氩气,恒温冷却液为液氮,相对压力(P/P₀)范围为 0.05~0.30,设置 8 个相对压力点,测得粉体的比表面积(BET),结果见图 2。

表 2 A,B 和 C 3 个厂家的 K15M 粒度分布结果. $\mu\text{m}, n=5, \bar{x} \pm s$

Tab. 2 Particle size distribution of HPMC K15M from different manufacturers. $\mu\text{m}, n=5, \bar{x} \pm s$

Source	D10	D50	D90	D[3,2]	D[4,3]	Range
A	27.7 ± 0.3	77.4 ± 0.9	194.6 ± 2.5	52.8 ± 0.6	96.1 ± 1.0	43.3 ± 0.6
B	36.5 ± 1.8	97.6 ± 2.7	195.4 ± 4.0	70.8 ± 5.0	108.2 ± 2.8	37.4 ± 3.2
C	32.3 ± 0.5	73.4 ± 1.5	165.6 ± 3.2	56.4 ± 0.9	87.8 ± 1.6	31.4 ± 0.8

表 3 不同粒径的 K15M 粒度分布结果. $\mu\text{m}, n=3, \bar{x} \pm s$

Tab. 3 Particle size distribution of K15M with different particle sizes. $\mu\text{m}, n=3, \bar{x} \pm s$

Source	D10	D50	D90	D[3,2]	D[4,3]	Range
Side-L	44.5 ± 1.2	130.7 ± 1.2	267.7 ± 4.0	91.3 ± 1.7	145.3 ± 2.3	54.1 ± 0.9
Side-M	32.0 ± 0.7	78.0 ± 0.7	159.3 ± 2.3	57.9 ± 1.5	88.1 ± 1.4	30.2 ± 0.3
Side-S	21.1 ± 0.7	52.4 ± 0.7	108.3 ± 1.5	37.6 ± 1.0	59.5 ± 1.1	21.8 ± 0.2

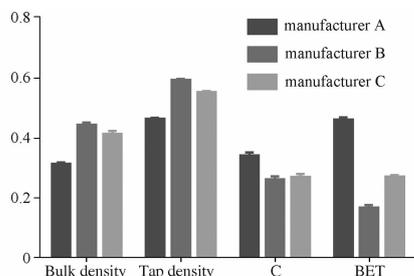


图 2 粉体密度($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)流动性和比表面积($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)评价. $n=3, \bar{x} \pm s$

Fig. 2 Evaluation of powder density ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$) fluidity and specific surface area ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$). $n=3, \bar{x} \pm s$

3 个厂家 K15M 的松装密度和振实密度顺序为 B > C > A;压缩度是粉体流动性的重要指标之一,压缩度 20% 以下时流动性较好,流动性随着压缩度的增大而减小^[8],结果显示,3 个厂家 K15M 的压缩度都大于 20%,流动性都不好,这就要求制剂企业使用 HPMC 时,需要在处方和工艺上适当增加物料的流动性;3 个厂家 K15M 的比表面积结果为 A > C > B。

3 个厂家 K15M 的粉体指标研究比较结果汇总见表 4。

2.2 HPMC K15M 的成药性指标研究

在粉体的压缩过程中,由于机制较为复杂,很难用一种经验方程来准确的表征粉体的成药性,因此在应用时经常是2种或者3种方程同时使用^[9]。

2.2.1 压力-抗张强度曲线法 抗张强度-压力回归方程可以反应 HPMC 的可压性,将3个厂家的 K15M 在6个不同压力下制成直径(d)为11 mm,相同片重的片剂,每个压力下取10片,分别测量片剂的厚度(t)和硬度(F),按式(2)计算片剂的抗张强度(T)^[6,10],以压力 P 对 T 进行线性回归,得回归方程,结果见表5。拟合方程的 P 为2~12 kN。

$$T = \frac{2F}{\pi \cdot d \cdot t} \quad (2)$$

在所考察的压力范围内,粉体的压片抗张强度均随着压力增加而增大,且具有一定线性关系,斜率 k 越大,说明辅料的可压性越好,根据 k 值,判断3个厂家 K15M 的可压性顺序为 A > C > B。

2.2.2 川北方程法 川北方程中的常数 a 和 b 可用来定性描述压缩粒子的特性, a 值越小,流动性越好; $1/b$ 越小,充填性和可压性越好。将3个厂家的 K15M 在6个不同压力下制成直径(d)为11 mm,每个压力下取10片,分别测量每一片片剂的厚度(t)和片重(m),根据式(3)计算得每个压力下片剂的密度(ρ_n),然后根据式(1)计算粉体在不同压力下的压缩度 C ,最后根据式(4)绘制 $P/C-P$ 曲线,得到常数 a 与 b ^[10],结果见表6。

表4 3个厂家 K15M 的粉体指标研究结果比较

Tab.4 Comparison of the characteristics of K15M from A, B and C manufacturers

Performance	A	B	C
Appearance	Fragmentation	Mass	Mass
Particle size	Middle	Large	Small
Bulk density	Small	Large	Middle
Tap density	Small	Large	Middle
Degree of compression	Large	Small	Middle
Specific surface area	Large	Small	Middle

表5 A, B 和 C 3个厂家的 K15M 抗张强度-压力回归方程

Tab.5 The tensile strength pressure regression equation of K15M from different manufactures

Source	Pressure-tensile strength curve	r^2	k
A	$T = 0.0255P - 0.0165$	0.9994	0.0255
B	$T = 0.0094P - 0.0178$	0.9973	0.0094
C	$T = 0.0114P - 0.0194$	0.9986	0.0114

$$\rho_n = \frac{m}{v} = \frac{m}{\pi \left(\frac{d}{2}\right)^2 t} \quad (3)$$

$$\frac{P}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P}{a} \quad (4)$$

比较 a 值得出, B 厂家的 K15M 流动性最好, C 次之, A 厂家的流动性最差, 此结果与通过测松装密度和振实密度计算压缩度来反应粉体流动性的结果一致; 比较 $1/b$ 值得出, 3个厂家 K15M 的充填性和可压性顺序为 A > C > B。

2.2.3 久野方程法 久野方程的 k 值可反应物料的充填性,对3个厂家的 K15M 采用“2.2.2”中的方法,通过式(5)得到久野方程曲线,比较其斜率,评价各辅料的充填特性,结果见表7。

$$\ln(\rho_f - \rho_n) = -kn + \ln(\rho_f - \rho_0) \quad (5)$$

式中, ρ_0, ρ_n, ρ_f 分别表示最初(压力最小), n 个压力下,最终(最大压力)密度; k -充填速度常数。

在久野方程中, k 越大,充填速度越大,充填越容易进行^[11],3个厂家 K15M 的充填速率为 A > C > B。

为了进一步对 HPMC 进行研究,使用双氯芬酸钠为模型药,采用一定的处方和工艺使用 HPMC 制备成双氯芬酸钠缓释片,在相同条件下进行双氯芬酸钠缓释片的体外释放试验,比较粒径、黏度、取代型、密度和比表面积不同的 HPMC 对药物释放的影响。

2.3 双氯芬酸钠缓释片的制备与体外释放方法研究

2.3.1 处方 双氯芬酸钠 100 g; 微晶纤维素 148.4 g; 羟丙甲纤维素 108 g; 硬脂酸镁 3.6 g; 制成 1 000 片。

表6 A, B 和 C 3个厂家的 K15M 川北方程拟合结果

Tab.6 Kawabe equation of HPMC K15M from different manufactures

Source	Kawabe equation	r^2	a	$1/b$
A	$P/C = 1.5083P + 0.7687$	0.9999	0.6630	0.5096
B	$P/C = 1.9415P + 2.1173$	0.9995	0.5151	1.0905
C	$P/C = 1.8140P + 1.9663$	0.9999	0.5513	1.0840

表7 A, B 和 C 3个厂家的 K15M 久野方程拟合结果

Tab.7 Hasano equation of HPMC K15M from different manufactures

Source	Hasano equation	r^2	k
A	$\ln(\rho_f - \rho_n) = -0.6425n - 0.6284$	0.8280	0.6425
B	$\ln(\rho_f - \rho_n) = -0.5912n - 0.9474$	0.8052	0.5912
C	$\ln(\rho_f - \rho_n) = -0.6246n - 0.8785$	0.8813	0.6246

2.3.2 制备工艺 将双氯芬酸钠、微晶纤维素和羟丙甲纤维素混匀,加 80% (W/W) 的乙醇制软材,过 20 目筛制粒,于 50 °C 干燥后整粒,加入硬脂酸镁混匀,确定片剂的基本指标,规格:100 mg;片径:11 mm;片重:(360 ± 10) mg;硬度:(8 ± 1) kg,压片,即得。

2.3.3 释放度测定方法的建立 检测波长的选择:将双氯芬酸钠制成每 1 mL 中含双氯芬酸钠 20 μg 的溶液,其余辅料按处方量配成同等浓度的溶液,双氯芬酸钠在 276 nm 处有最大吸收,辅料在 276 nm 处没有吸收,所以选择 276 nm 作为检测波长。

线性试验:精密称取双氯芬酸钠原料药适量,配制质量浓度分别为 12、16、20、24 和 28 μg · mL⁻¹ 的水溶液。以水为空白,在 276 nm 处测定吸光度 (A),以质量浓度 (ρ) 为横坐标, A 为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $A = 0.031\ 02\rho - 0.005\ 85$, $r = 0.999\ 2$,线性关系良好,线性范围为 12 ~ 28 μg · mL⁻¹。

回收率试验:按处方比例精密称取不同辅料(羟丙甲纤维素,微晶纤维素和硬脂酸镁)和不同量的原料药(处方量的 80%、100% 和 120% 左右),用水配制低、中、高 3 种浓度,每种浓度分别制备 3 份溶液测定,3 种浓度的回收率分别为 101.71%、101.89% 和 101.40%,平均回收率为 101.67%,RSD 为 0.24%。

精密度试验:在线性范围内,将原料药配制成质量浓度分别为 12、16 和 20 μg · mL⁻¹ 的水溶液,每种浓度分别制备 3 份溶液测定,1 d 测 3 次,时间间隔 6 h,连续 3 d 的测定结果显示,日内 RSD 分别为 0.21%、0.06% 和 0.06%,日间 RSD 分别为 1.01%、0.68% 和 0.61%,日内、日间 RSD 均 < 2%。

对照品溶液的制备:取双氯芬酸钠对照品适量,精密称定,加 pH 7.4 磷酸盐缓冲液溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含 20 μg 的溶液,以 pH 7.4 磷酸盐缓冲液为参比液,在 276 nm 的波长处测定吸光度。

双氯芬酸钠缓释片释放度的测定方法:取本品,采用溶出度测定法(《中国药典》2015 年版四部通则 0931 第一法)的装置,以 pH 7.4 磷酸盐缓冲液 900 mL 为释放介质^[12],转速为 100 r · min⁻¹,介质温度 (37 ± 0.5) °C,依法操作,经 0.167、0.5、1、2、4、6、8、10、12、15、18、24 h 取样,分别取溶液 10 mL,0.45 μm 微孔滤膜过滤,并即时补充相同体积的释放介质,按紫外-可见分光光度法(《中国药典》2015 年版

四部通则 0401),以 pH 7.4 缓冲液为参比液,在 276 nm 的波长处分别测定吸光度,计算各点的药物累积释放量^[13]。

2.3.4 制剂处方和工艺的稳定性评价 参照《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》,相似因子 (f_2) 是衡量两条溶出曲线相似度的参数,计算公式 6。

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\} \quad (6)$$

式中, R_i 为 t 时间参比样品平均溶出量; T_i 为 t 时间受试样品平均溶出量; n 为取样时间点的个数,且溶出量超过 85% 的时间点不超过 1 个。

使用 A 厂同一批 K15M 制备 3 批双氯芬酸钠缓释片,计算比较 3 批双氯芬酸钠缓释片体外释放度的 f_2 因子,结果见表 8。

两者平均溶出率的 f_2 因子大于 50 可判断为相似,证明该制剂的处方和工艺稳定。

2.4 不同质量属性的 HPMC 对双氯芬酸钠缓释片释放度的影响研究

在前面研究过程中发现,不同厂家生产的 HPMC K15M 的外观形貌、粒径、密度、压缩度和比表面积是有差异的,这种差异是否对制剂的释放

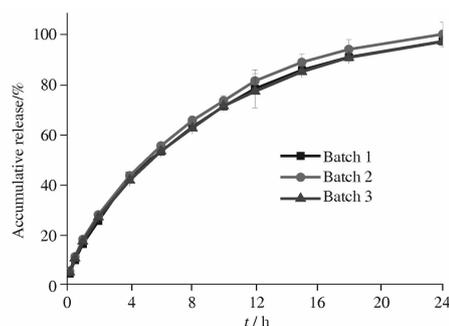


图 3 同一批 K15M 制备 3 批双氯芬酸钠缓释片的释放曲线. $n = 12, \bar{x} \pm s$

Fig. 3 Release curves of diclofenac sodium sustained release tablets prepared with same batch of K15M. $n = 12, \bar{x} \pm s$

表 8 同一批 K15M 制备 3 批双氯芬酸钠缓释片释放曲线的 f_2 因子

Tab. 8 f_2 Factor of release curves of diclofenac sodium sustained release tablets prepared with the same batch of K15M

Batch	f_2	Results
1 and 2	80.89	Similar
1 and 3	92.78	Similar
2 and 3	79.56	Similar

有影响呢,我们进行了以下研究,将粒径、黏度、取代型、密度和比表面积不同的 HPMC 制备成双氯芬酸钠缓释片,对制剂含量、片重、硬度和脆碎度检测合格后,检测同一厂家粒径和取代型不同的 HPMC 以及不同厂家 HPMC K15M 制备的双氯芬酸钠缓释片的释放度,比较体外释放行为是否存在差异,研究 HPMC 的关键质量属性对双氯芬酸钠缓释片体外释放行为的影响。

2.4.1 粒径不同 使用 A 厂家不同粒径的 K15M 制备成双氯芬酸钠缓释片,比较释放度(图 4)。

采用 SPSS22.0 软件分析,不同粒径的 K15M 制备的双氯芬酸钠缓释片释放度的组间差异不显著($P > 0.05$),所以粒径对双氯芬酸钠缓释片的体外释放行为影响较小,这种结果可能与双氯芬酸钠缓释片的制备工艺有关,湿法制粒后, K15M 粒径对药物释放的影响减弱,体现的是颗粒的整体性质。

2.4.2 黏度不同 采用 A 厂家不同批次的 K15M (黏度分别为 24 755、23 595 和 13 413 mPa·s)制备双氯芬酸钠缓释片,比较释放度(图 5)。

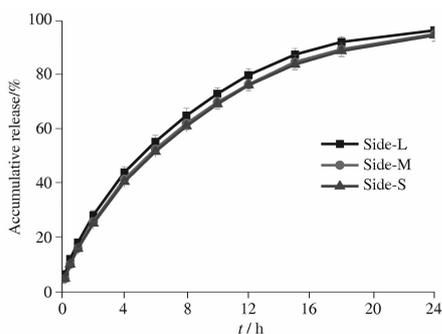


图 4 粒径不同 K15M 制备的缓释片释放曲线. $n = 6, \bar{x} \pm s$
Fig. 4 Release curves of sustained-release tablets prepared with K15M in different particle sizes. $n = 6, \bar{x} \pm s$

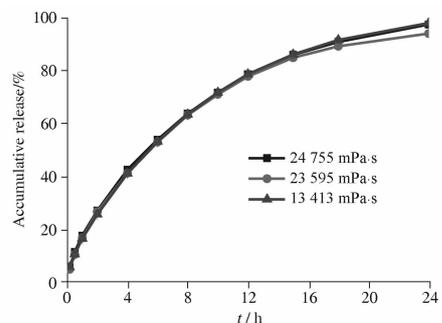


图 5 不同批次 K15M 制备的缓释片释放曲线. $n = 6, \bar{x} \pm s$
Fig. 5 Release curves of sustained-release tablets prepared with K15M of different batches. $n = 6, \bar{x} \pm s$

采用 A 厂家不同黏度规格的 K100、K4M、K15M 和 K100M(黏度分别为 97、3 814、23 595 和 93 847 mPa·s)制备双氯芬酸钠缓释片,比较释放度(图 6)。

图 5 结果显示, A 厂家不同批次 K15M 制备的双氯芬酸钠缓释片的释放度接近($f_2 > 50$),说明 A 厂家 K15M 黏度的批间差异对双氯芬酸钠缓释片的体外释放影响较小;图 6 结果显示, K100 制备的双氯芬酸钠缓释片的体外释放度与 K4M、K15M 和 K100M 差别较大($f_2 < 50$), K4M、K15M 和 K100M 制备的双氯芬酸钠缓释片的体外释放度差别较小($f_2 > 50$),说明此试验条件对低黏度值的 HPMC 具有区分力,而对于高黏度值的 HPMC 没有区分力。

2.4.3 取代型不同 使用 C 厂家不同取代型的 HPMC 制备双氯芬酸钠缓释片比较释放度(图 7)。

结果显示, HPMC 的取代型与双氯芬酸钠缓释片的释药行为有关系, K15M 具有缓释作用,适合做缓释片骨架材料, E15M 和 F15M 的缓释效果不明显,这种结果可能与 HPMC 的取代基含量有关系, E15M 和 F15M 甲氧基含量高,疏水基团含量高会

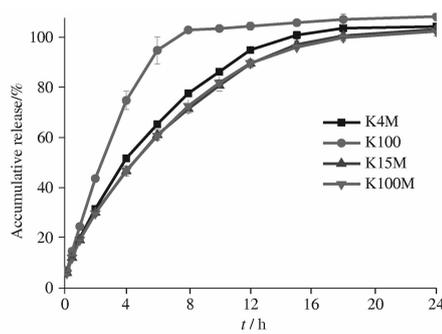


图 6 黏度不同 HPMC 制备的缓释片释放曲线. $n = 6, \bar{x} \pm s$
Fig. 6 Release curves of sustained-release tablets prepared with HPMC of different viscosity. $n = 6, \bar{x} \pm s$

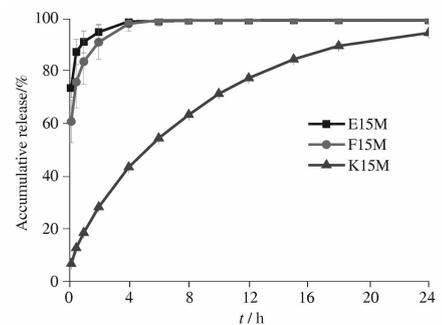


图 7 取代型不同 HPMC 制备的缓释片释放曲线. $n = 6, \bar{x} \pm s$
Fig. 7 Release curves of sustained-release tablets prepared with HPMC in different degrees of substitution. $n = 6, \bar{x} \pm s$

造成 HPMC 水化速度慢,形成凝胶层慢,释药速度快。

2.4.4 密度和比表面积不同 根据“2.1”研究发现,3 个厂家的 K15M 在外观形貌、粒径、密度、压缩度和比表面积等指标上存在差异,“2.4.1”的结果反映出 HPMC 的粒径大小对双氯芬酸钠缓释片的释放影响较小,外观形貌与流动性有关,反映的是粉体的表观因素,我们无法得到只有一个变量指标的 K15M,因此使用 3 个厂家的 K15M 制备双氯芬酸钠缓释片比较释放度,从而分析得出密度和比表面积对双氯芬酸钠缓释片体外释放的影响(图 8)。

结果显示,不同厂家的 K15M 对双氯芬酸钠缓释片的释放行为有差别,A 和 C 两个厂家的 K15M 能够控制药物缓慢释放,B 厂家的 K15M 缓释效果不明显,针对以上结果,我们在讨论中进一步对 3 个厂家 K15M 的密度和比表面积进行分析比较并且与制剂的释放行为相关联。

为了比较双氯芬酸钠缓释片在不同释放介质中的释放度,我们又在 pH 1.2、pH 4.5 和 pH 6.8 的介质中进行了释放度试验,结果在 pH 1.2 和 pH 4.5 的释放介质中,不能满足双氯芬酸钠缓释片的漏槽条件,药物的最终累积释放量均低于 30%,所以没有继续在这两种介质中进行比较试验;在 pH 6.8 条件下测定的释放度结果与上述 pH 7.4 条件下的结果一致。

3 讨论

3.1 K15M 的粉体学指标

粉体学指标显示,3 个厂家 K15M 的外观形貌、粒径、密度和比表面积都有差异,这些差异都会对制剂的质量有影响,外观形貌和粒径会影响粉体的

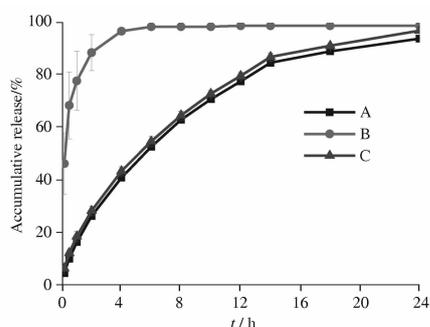


图 8 A, B 和 C 3 个厂家 K15M 制备的缓释片释放曲线。 $n = 6, \bar{x} \pm s$

Fig. 8 Release curves of sustained-release tablets prepared with K15M from different manufacturers. $n = 6, \bar{x} \pm s$

流动性,进而会对片剂的片重和含量等产生影响,而密度和比表面积会对片剂的释放度产生影响,所以 HPMC K15M 的密度和比表面积是与双氯芬酸钠缓释片体外释放相关的关键质量属性。

密度越大,比表面积越小,这样就会导致 K15M 颗粒间的结合位点少,从而使 K15M 对药物的吸附性减弱,使药物很快地从凝胶骨架中释放出来。3 个厂家 K15M 的密度和比表面积存在差异,A 厂的密度最小,比表面积最大,能够有效控制药物释放;B 厂的密度最大,比表面积最小,对药物缓慢释放的作用较小;C 厂家的 K15M 的各项指标都处于 A 和 B 之间,也能够有效控制药物缓慢释放,说明 HPMC K15M 的密度和比表面积是与双氯芬酸钠缓释片体外释放相关的关键质量属性,并且有可能在 B 和 C 厂家 K15M 的密度和比表面积值之间存在一个临界值,B 厂家的 K15M 超出了这个临界值,其控制药物缓慢释放的效果就不明显,这个临界值具体是多少就需要我们进一步探究了。

3.2 K15M 的成药性指标

为判断 K15M 的成药性,我们选用压力—抗张强度曲线法、川北方程和久野方程对 K15M 的可压性、流动性和充填性进行研究,统计发现,可压性:A 厂家的 K15M 最好,其次是 C 厂,再次是 B 厂;流动性:B 厂家的 K15M 最好,其次是 C 厂,再次是 A 厂;充填性:A 厂家的 K15M 最好,其次是 C 厂,再次是 B 厂。综合评估:A 厂家 K15M 的质量最好,其次是 C 厂,再次是 B 厂。

3.3 HPMC 的关键质量属性对双氯芬酸钠缓释片体外释放的影响

HPMC 制备的双氯芬酸钠缓释片的释放度与上述试验显示,取代型对释放度有明显影响,黏度、密度和比表面积也对释放度有影响,粒径影响较小,因此,HPMC 的取代型、黏度、密度和比表面积对双氯芬酸钠缓释片的释放度有影响,应为关键质量指标,而粒径影响不大。

4 结论

本实验对 HPMC K15M 的功能性指标做了深入研究,并且与双氯芬酸钠缓释片的体外释放行为进行了相关性研究,创新性地研究了 HPMC 的关键质量属性对双氯芬酸钠缓释片释放度的影响,为辅料生产企业适当控制产品的密度、比表面积和取代型方面有一定的指导意义。

REFERENCES

- [1] ZHANG W. Medicinal excipients hypromellose HPMC applications[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志),2002,37(2):93.
- [2] SHEN L L. Hypromellose in the application of pharmaceutical preparations and research [J]. *Chin J Pharm* (中国药业), 2007,16(12):64-64.
- [3] WANG M, WU W C, WANG C M, *et al.* Different manufacturers hypromellose functional indicators of the study[J]. *J Guangdong Coll Pharm*(广东药学院学报),2015,31(6):705-708.
- [4] HUANG Z Y, MENG C, LI S Z, *et al.* Comparative study on the relative properties of domestic and imported hypromellose as slow release scaffolds[J]. *Drug Eval Res*(药物评价研究),2016,39(2):237-241.
- [5] JIANG J Z. Particle size distribution width representation method [J]. *Filtration and Separation*(过滤与分离),2006,16(1):21-23.
- [6] LIAO Z, ZHANG N, ZHAO G, *et al.* Multivariate analysis approach for correlations between material properties and tablet tensile strength of microcrystalline cellulose[J]. *Pharmazie*,2012,67(9):774-779.
- [7] DU Y, FENG Y, XU D S, *et al.* Advances in research on the properties of drug powder compression and binding[J]. *China Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学),2012,29(1):24-30.
- [8] CUI F D, LONG X Y, LV W L, *et al.* *Pharmaceutics*(药剂学)[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011:98.
- [9] SUN Y P, LIU H L, LIANG S, *et al.* The research progress of powder compressibility in tablets[J]. *Chin J Pharm: Online Ed* (中国药理学杂志网络版), 2013,11(2):27-34.
- [10] CHEN S J, ZHU J B, QI X L. Evaluation of the powder properties of powder direct press tablets commonly used excipients [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2013,44(10):1010-1013.
- [11] CUI F D, LONG X Y, LV W L, *et al.* *Pharmaceutics*(药剂学)[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011:100-101.
- [12] YANG J R, LI J, ZHU Y. Self-made diclofenac sodium sustained release tablets and its *in vitro* release consistent with the original drug ritadol sustained-release tablets[J]. *Shanghai Pharm*(上海医学),2017,38(5):11-14.
- [13] ZHANG C Y, LIU J Q, WANG H G. Preparation of diclofenac sodium sustained release tablets and *in vitro* release[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志),2005,14(5):391-393.

(收稿日期:2018-08-06)