高水溶性药物凝胶骨架片的机械力敏感性研究

冯嘉齐，范雯榕，侯　琳，奚　泉*

（中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，上海 201203）

摘要：胃肠道内的机械力变化会造成高水溶性药物凝胶骨架片的释药行为变异，从而产生释药不均甚至剂量倾泻的风险。降低制剂对机械力变化的敏感性有助于药物的稳定释放。该研究选取双丙戊酸钠为模型、HPMC 为骨架材料，制备了骨架片。通过溶蚀和膨胀速率测定、流变学特性评价探究了决定骨架片机械力敏感性的关键指标。并且，通过测定不同处方在高、低转速（200 和 100 r/min）条件下释放曲线的相似程度，考察处方与工艺中各因素对机械力敏感性的影响。结果表明，机械力敏感性取决于凝胶强度和凝胶膨胀体积 2 个关键指标。凝胶强度大、膨胀体积小的片剂，对机械力的敏感性低。骨架材料的重均分子量对上述 2 个关键指标的作用是相反的，影响结果需要综合判断。具有相近黏度的混合 / 单一骨架材料制成的片剂释放行为相似，但单一骨架材料片剂由于拥有较小的膨胀体积，因此对机械力的敏感性更低。当达到渗透阈值以上时，骨架材料用量将不会影响片剂的机械力敏感性。硬度只影响片剂的初始体积，并不是机械力敏感性的重要影响因素。该研究对机械力敏感性关键指标的筛选及对各影响因素的考察，可为平衡骨架片的药物释放速度和机械力敏感性提供参考。

关键词：高水溶性药物；凝胶骨架片；机械力敏感性；凝胶强度；流变学特性；溶蚀；膨胀

中图分类号：R944.4；TQ314.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)07-0948-08

引用：冯嘉齐，范雯榕，侯　琳，等．高水溶性药物凝胶骨架片的机械力敏感性研究［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(7)：948-955．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.07.008

Study on Mechanical Stress Sensitivity of Highly Water-soluble Drug Hydrogel Matrix Tablets

FENG Jiaqi, FAN Wenrong, HOU Lin, XI Quan*

(*Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The changes of mechanical stress in the gastrointestinal tract can cause variations in the release of highly water-soluble drug hydrogel matrix tablets, resulting in the risks of uneven drug release and even dose dumping. Therefore, reducing the sensitivity of the preparations to mechanical force changes can help stabilize the release of the drug. In this study, sodium divalproate was selected as the model drug and its matrix tablets were prepared with HPMC as the matrix carrier polymers. The key indicators determining the mechanical stress sensitivity were explored through the measurement of erosion and swelling rates, and rheological characteristics evaluation. The influences of various formulation and process factors on the mechanical stress sensitivity were explored by calculating the similarity of release curves at high and low rotation speeds (200 and 100 r/min). The results showed that the mechanical stress sensitivity depended on two key indicators: gel strength and gel swelling volume. The tablets with greater gel strength and smaller swelling volume had lower sensitivity to mechanical force. The weight-average molecular weight of the matrix material had opposite effects on the above two indicators, and its impact needed to be comprehensively judged. The release behaviors of the tablets prepared by the mixed matrix materials and single matrix material with similar viscosity were similar, but the tablets prepared by single matrix material had lower sensitivity to mechanical force due to their smaller swelling volume. When the permeation threshold was reached, the amount of matrix material in the formulation would not affect the sensitivity of the tablets to mechanical force. Hardness only affected the initial volume of the tablets and it was not an important factor affecting the mechanical stress sensitivity. The selection of key indicators of mechanical stress sensitivity and the investigation of various influencing factors can provide references for balancing the drug release rate and mechanical stress sensitivity of matrix tablets.

Key Words: highly water-soluble drug; hydrogel matrix tablet; mechanical stress sensitivity; gel strength; rheological characteristic; erosion; swelling

亲水凝胶骨架片是应用亲水性聚合物为骨架材料制成的药物制剂，具有工艺简单、易工业放大、生产成本低的优势，目前在口服缓控释制剂领域具有很高的市场占比。

亲水凝胶骨架片遇水可形成一定黏度的凝胶层，药物通过扩散或（和）凝胶骨架溶蚀2种方式释放[1]。不同溶解度药物的释药方式是不同的，如难溶性药物主要通过骨架溶蚀方式释药。高水溶性药物缓释片往往采用高黏度骨架材料，药物主要以扩散通过凝胶层的方式释药[2]，并且骨架溶蚀速度增大对其平稳释放是不利的。骨架溶蚀速率主要由凝胶强度和所受到的机械应力决定。凝胶层直接暴露于胃肠道中，在通过人体胃和小肠时会分别承受最大为2和1.2 N的机械力[3]，这些力可以加速凝胶层的溶蚀。对于以扩散释药为主的高水溶性药物，骨架溶蚀速度加快会增加个体间的释药差异，从而使PK-BE试验的难度增大。根据NMPA药品审评中心公布的PK-BE临床备案信息：二甲双胍凝胶骨架片（登记号CTR20222469）的试验样本数为80人，硝苯地平凝胶骨架片（登记号CTR20233936）的试验样本数为88人；二者样本数均远高于渗透泵片［（登记号CTR20233219）多沙唑嗪渗透泵片，32人］等口服缓控释剂型。机械力是影响高水溶性药物凝胶骨架片释药行为的重要因素，降低骨架片对机械力变化的敏感程度有助于提高骨架片的体内外相关性，降低受试者间的变异性[4]。

机械力敏感性（mechanical stress sensitivity，MSS）可体现出骨架片对所受机械力变化的敏感程度[5]。MSS较低的骨架片可耐受更剧烈的物理作用力，表现出更低的骨架溶蚀速度及更稳定的药物释放行为。目前，研究者对于通过调整处方与工艺中的各种因素而调节药物释放速度已经有了深入理解，但对于MSS影响因素的相关研究还较少。

收稿日期：2024-01-29

作者简介：冯嘉齐（1998—），男，硕士研究生，专业方向：口服缓控释制剂。

通信作者：奚　泉（1979—），男，研究员，博士生导师，从事口服缓控释制剂、吸入制剂和复杂注射剂的研究。

E-mail：xqsipi@163.com

双丙戊酸钠（sodium divalproate，**1**）由等摩尔的丙戊酸和丙戊酸钠组成，是目前治疗癫痫全面性发作的首选药物[6]。**1**溶解度高（pH 6.8时为45 mg/mL），在凝胶骨架片中的释放机制以扩散为主。因此，本研究选择**1**为模型药物，并选用常用骨架材料HPMC为基质，探究高水溶性药物凝胶骨架片的MSS影响因素。本试验采用流变学特性评价，获得了不同重均分子量（M_W）HPMC的固有凝胶强度、溶蚀膨胀率，并通过改变释放转速来模拟外部机械力的变化，以考察骨架片凝胶层的抗溶蚀能力及膨胀速度。此外，考察了相同黏度的HPMC单一骨架材料与混合骨架材料、HPMC用量及片剂硬度等因素对片剂MSS的影响，以期明确决定MSS的关键指标，为在调控药物释放时降低片剂的MSS提供理论参考和数据支持。

1 仪器与试药

RC806D型溶出仪（天津市天大天发科技有限公司）；HAAKE Mars60型旋转流变仪和Ultimate 3000型高效液相色谱仪（Thermo Fisher Scientific公司）；DP30A型单冲压片机（北京国药龙立科技有限公司）；YPD-200C型片剂硬度测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）；NDJ-8S型黏度计（上海尼润智能科技有限公司）；水相尼龙针式滤器（13 mm×0.45 μm，上海安谱实验科技股份有限公司）。

1原料药（江西瑞威尔生物科技有限公司，含量100%，批号RWE20210810）；HPMC（美国Ashland公司，型号分别为K4M、K15M、K100M、K200M，M_W分别为4×10^4、5.75×10^4、1×10^6、1.2×10^6，甲氧基含量均为22%，羟丙氧基含量均为8%，批号分别为0002575332、871005、0002573166、0002566089）；乳糖（上海华茂药业有限公司，批号103-20220201）；微晶纤维素［microcrystalline cellulose（MCC），型号SH101，批号B220602］和二氧化硅（型号SH-CD1，批号20220901）（安徽山河药用辅料股份有限公司）；甲醇为色谱纯，水为超滤纯水，其余试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 骨架材料溶液的黏度测定及流变学特性评价

2.1.1 2%骨架材料溶液的制备

量取水500 mL，加热至80 ℃，分别加入不同型号的干燥HPMC 10 g，以800 r/min的速度搅拌

20 min，至颗粒完全分散和润湿，在常温状态下继续搅拌 40 min，然后在室温下静置 24 h，即得。

2.1.2 黏度的测定

为得到特定黏度的 HPMC，实际生产中常采用将高、低黏度 HPMC 混合的方法，通过调整 2 种型号 HPMC 的比例，得到中间任意黏度的混合 HPMC，体现出凝胶骨架片处方调节的灵活性。但是，辅料生产厂家也在不断细化产品黏度级别。这提示单一型号 HPMC 和不同型号 HPMC 的混合物，尽管可以拥有相同的黏度，但在性能上可能存在差异。

黏度是高分子聚合物流变学特性的体现，也是划分不同级别 HPMC 的重要指标。为探究 HPMC 单一骨架材料及混合骨架材料所得片剂的 MSS 差异，本研究测定了各型号 HPMC 2%溶液的黏度，并以 HPMC K15M 溶液的黏度为标准，通过调整 HPMC K100M 与 HPMC K4M 的质量比，获得与 HPMC K15M 溶液黏度相近的混合骨架材料，再将此比例初步定为混合比例。

在 25 ℃下，使用黏度计测量各型号 HPMC 2%溶液的黏度，转子型号选择为 4，转速为 0.6 ～ 30 r/min。

各型号 HPMC 在不同转速下测得的黏度结果如表 1 所示。可见，HPMC 溶液的黏度随其 M_W 的增大而增加；HPMC 的 M_W 越大、分子链越长，就越难溶于水，溶于水后的黏度越高。当 HPMC K100M 和 HPMC K4M 质量比为 1 ∶ 15 时，在各转速下测得的黏度均与 HPMC K15M 溶液相近，将此比例初步确定为混合骨架材料的质量比。

2.1.3 流变学特性评价

高浓度 HPMC 水溶液形成的凝胶与其骨架片凝胶层类似。已有研究[7]证明可用高浓度 HPMC 溶液的黏弹性评价高分子聚合物的凝胶化作用：G' 用于表示 HPMC 的固有凝胶强度，即对应的是 HPMC 的凝胶强度，G' 值越大、固有凝胶强度越大。

在 25 ℃下，使用旋转流变仪对 HPMC 溶液样品进行流变学测量。测试夹具选择锥板式（60 mm，锥角 2°），间隙为 0.099 mm，应变设置为 1%［在线性黏弹区（linear viscoelastic region，LVR）内］，频率扫描范围为 0.1 ～ 10 Hz，测定不同型号 HPMC 的储能模量（G'）和损耗模量（G''）随频率的变化情况。

由图 1 可知，4 种型号 HPMC 的 G' 值由大到小依序为：K200M>K100M>K15M>K4M，与 M_W 的大小关系一致，即骨架材料的固有凝胶强度随 M_W 的增加而增大。这是由于 M_W 越大，聚合物的交联度越高，具有的氢键结合位点越多，导致骨架的凝胶形态取向更高、能耐受更高的剪切力，宏观表现为 G' 和 G'' 都较高[8]。

2.2 空白骨架片膨胀速率和溶蚀速率的测定

凝胶骨架的溶胀和溶蚀行为代表了缓释片中凝胶层生成、溶解的动态过程，可通过骨架片的干重变化间接表征其凝胶强度。亲水凝胶骨架片的膨胀速率体现为骨架材料吸水膨胀能力，表现为试验过程中骨架片的吸水量，以骨架片的增重量表示。溶蚀速率体现为骨架材料抵抗侵蚀的能力，即凝胶强度，以试验前后骨架片干重的变化表示[9]。

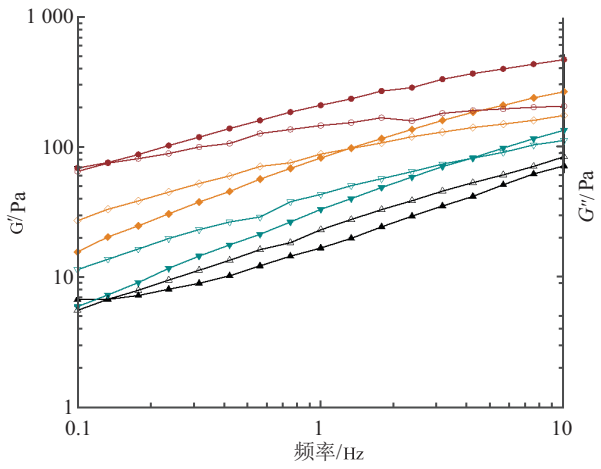
2.2.1 空白骨架片的制备

取 4 种型号的 HPMC 粉体，采用粉末直接压片法，以直径 12 mm 的冲头压制片重约为 600 mg、硬度为 50 ～ 70 N 的圆形、空白 HPMC 骨架片。

表 1 不同型号 HPMC 及其混合物的 2%溶液黏度的测定结果 /（mPa·s）（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1 Viscosity Determination Results of 2% Solutions of HPMC with Different Types and Their Mixtures/（mPa·s）（$\bar{x}\pm s$, n=3）

转速 /（r·min^{-1}）	K4M	K15M	K100M	K200M	K100M 与 K4M 的质量比			
					1 ∶ 1	1 ∶ 3	1 ∶ 7	1 ∶ 15
0.6	—	—	261 000±808	953 000±2 000	—	—	—	—
1.5	—	39 600±0	193 199±115	—	76 000±486	71 199±643	66 400±529	40 400±100
3	—	34 400±503	140 800±1 205	—	68 800±230	62 000±680	48 200±173	34 200±115
6	9 600±0	30 700±351	—	—	60 000±0	55 799±0	42 700±0	30 100±208
12	8 550±30	26 900±153	—	—	—	—	40 400±208	26 950±0
30	6 960±0	—	—	—	—	—	—	—



▲—HPMC K4M(*G*′)；△—HPMC K4M(*G*″)；▼—HPMC K15M(*G*′)；▽—HPMC K15M(*G*″)；◆—HPMC K100M(*G*′)；◇—HPMC K100M(*G*″)；●—HPMC K200M(*G*′)；○—HPMC K200M(*G*′)。

图 1 4 种型号 HPMC 的黏弹性曲线

Fig.1 Viscoelastic Curves of Four Types of HPMC

2.2.2 膨胀速率和溶蚀速率的测定

采用 ChP 2020 年版四部通则 0931 第一法（篮法）测定不同骨架片的膨胀速率和溶蚀速率，以纯水 900 mL 为释放介质，转速为 50 r/min，温度为(37±0.5)℃。

试验开始时，精密称定转篮及干燥的待测骨架片的质量，分别记作 W_0、W_i。将转篮浸入释放介质中润湿，取出后用滤纸吸干，精密称定，记作 W_{00}。将骨架片置转篮中并投入释放介质，在规定的时间点（1、4、6 h）将含有湿片的转篮取出，用滤纸吸干转篮表面的介质后，精密称定，记作 W_w；然后将转篮（内含湿片）置 60 ℃烘箱中干燥 24 h，降至室温后再减压干燥至恒重，精密称定，记作 W_d。照下式计算各骨架片的溶蚀率（*E*）、体积膨胀率（*S*），绘制 *E*-*t* 曲线及 *S*-*t* 曲线[9]。

$$S=\frac{W_w-W_{00}-W_i}{W_i}\times 100\% \quad ①$$

$$E=\frac{W_i-(W_d-W_0)}{W_i}\times 100\% \quad ②$$

不同 M_W 的骨架材料膨胀曲线如图 2A 所示，可见骨架材料的膨胀速率随 M_W 的增大而增大，这是因为 M_W 高的 HPMC，分子链密度更高，在水化时可以占据更大的流体力学体积，因此拥有更强的吸水膨胀能力。不同 M_W 的骨架材料溶蚀曲线如图 2B 所示，可见骨架材料溶蚀速率大小关系为 K15M>K4M>K100M>K200M，并不与 M_W 的大小关系相同。理论上，M_W 较高的骨架材料具有更高的交联度和更低的解纠缠浓度，因此拥有更高的凝胶强度和抗溶蚀能力[8]。而对照 K15M 与 K4M，二者的抗溶蚀能力不符合这项规律。这个异常结果在 PETROVIC 等[7]的研究中也被观测到。HPMC K15M 单一骨架与混合骨架材料的膨胀、溶蚀曲线如图 3 所示，可见单一骨架与混合骨架相比，溶蚀速率相近，膨胀速率更大。这一结果说明 2 种骨架虽表观黏度相近，但在溶胀行为上存在着差异。

2.3 1 骨架片的制备

将过 425 μm 筛的 **1** 原料药与处方量的乳糖、HPMC 混匀，用 50%乙醇水溶液制软材；过 850 μm 筛后于 50 ～ 55 ℃干燥过夜。将整粒后的颗粒、外加的 MCC 和二氧化硅混合，过 850 μm 筛，选择单冲压片机，以直径 12 mm 的圆形冲头进行压片，所得片剂总重为 710 mg。

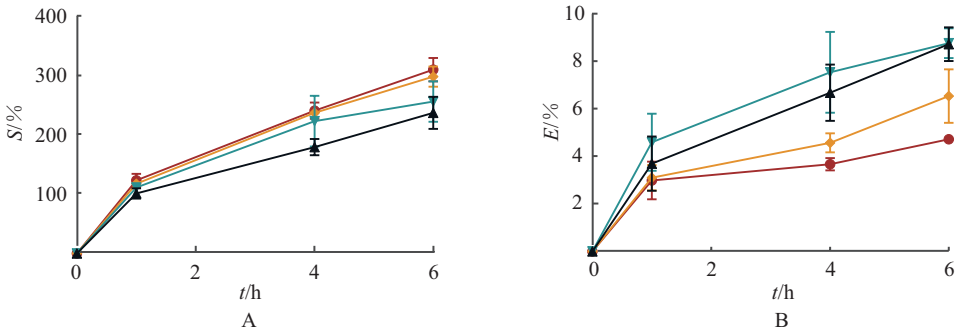
本试验中各处方的组成与比例如表 2 所示。处方 F1 ～ F4 选用了不同 M_W 的骨架材料，用于探究 M_W 对片剂 MSS 的影响；处方 F2、F5 选用了黏度 30 000 mPa·s 左右的单一与混合骨架材料，用于探究这 2 种类型骨架对 MSS 的影响；处方 F3、F6、F7 调整了相同骨架材料的用量，用于探究骨架材料用量对 MSS 的影响；处方 F2、F8、F9、F10 的组成相同，但硬度不同，用以探究硬度对 MSS 的影响。

2.4 片剂 MSS 评价

2.4.1 液相分析方法

色谱条件：色谱柱 Ulrimate XB-Phenyl（苯基）柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇和 pH 2.5 的 PBS（体积比 13 ∶ 7）；检测波长 210 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 80 μL。运行时间为 10 min。

方法学验证结果显示，**1** 的质量浓度（*c*）为 5.09 ～ 509 μg/mL 时，与峰面积（*A*）线性关系良好，标准曲线方程为 A=0.044 6c－0.142 8（R^2=0.999 1）。取供试品溶液，连续进样测定 6 次，考察

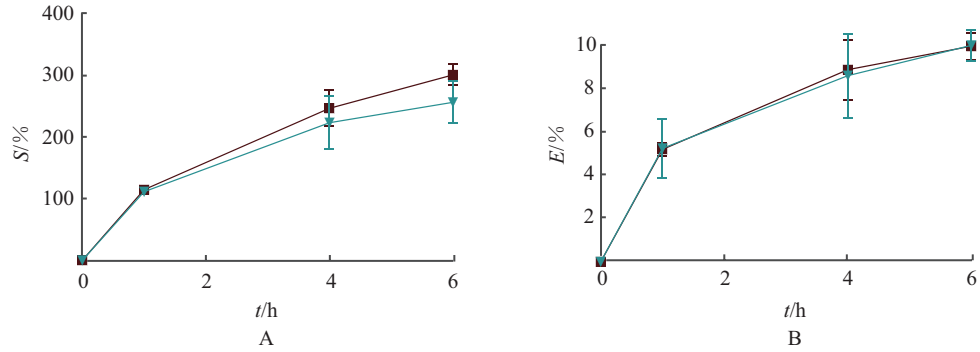


A—膨胀速率曲线；B—溶蚀速率曲线。

▲—HPMC K4M；▼—HPMC K15M；◆—HPMC K100M；●—HPMC K200M。

图 2　不同 M_W HPMC 骨架片的膨胀速率和溶蚀速率曲线（n=3）

Fig.2　Swelling Rate and Erosion Rate Profiles of the Matrix Tablets Based on HPMC with Different M_W (n=3)



A—膨胀速率曲线；B—溶蚀速率曲线。

▼—HPMC K15M 单一骨架；■—混合骨架。

图 3　混合与单一 HPMC 骨架片的膨胀速率和溶蚀速率曲线（n=3）

Fig.3　Swelling Rate and Erosion Rate Profiles of the Matrix Tablets Based on Mixed and Single HPMC (n=3)

表 2　1 亲水凝胶骨架片的处方组成

Tab.2　Formulation Compositions of **1** Hydrophilic Matrix Tablets

处方编号	HPMC 型号	骨架材料 /%	API /%	乳糖 /%	MCC/%	二氧化硅 /%	硬度 /N
F1	K4M	40	35	12	8	5	65.17
F2	K15M	40	35	12	8	5	100.06
F3	K100M	40	35	12	8	5	71.74
F4	K200M	40	35	12	8	5	53.41
F5	混合骨架［m(K100M) ： m(K4M)=1 ： 15］	40	35	12	8	5	59.78
F6	K100M	30	35	22	8	5	61.94
F7	K100M	20	35	32	8	5	65.37
F8	K15M	40	35	12	8	5	43.32
F9	K15M	40	35	12	8	5	36.85
F10	K15M	40	35	12	8	5	16.46

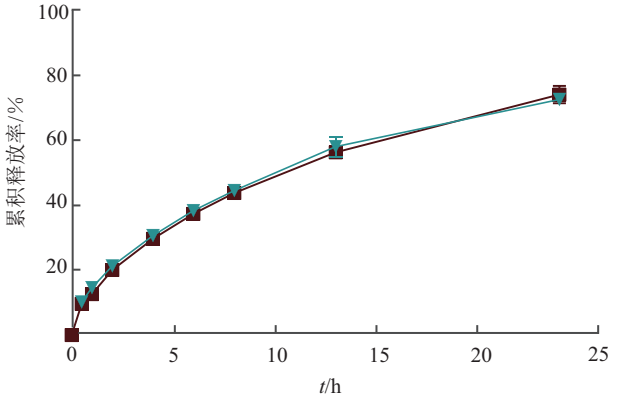
系统精密度；结果峰面积的 RSD 为 0.36%。将供试品溶 液过 0.45 μm 尼龙滤膜，弃去不同体积的初滤液，检测相应续滤液中的 **1** 含量；结果显示过滤前后的测定结果变化较小（< 2% ）。本法的线性、系统精密度均符合定量分析的要求，且滤膜对药物无显著吸附。

2.4.2 释放试验

为探究不同处方 MSS 的差异，需提供不同流体动力学的释药条件。已知提高转速可以增大片剂所受到的机械力。为了考察片剂对机械力变化的敏感性差异，本研究以转速 100 r/min 条件下获得的释放曲线作为参考值，并与在更快转速 200 r/min 条件下获得的释放曲线进行比较，以 2 条释放曲线的相似因子（f_2）值[10]量化 MSS 的大小。对机械力变化敏感的片剂，在 2 种转速条件下的释放曲线应该有较大的差异，即 f_2 值较小；而对机械力变化抵抗能力较强的片剂，在 2 种转速条件下的释放曲线差异应较小，即 f_2 值较大。

参考 **1** 原研缓释片的专利[11]及相关资料，体外释放试验采用 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法）装置，释放介质为 PBS（pH 6.8）900 mL，温度为（37±0.5）℃，转速为 100 或 200 r/min。分别于 0.5、1、2、4、6、8、13、24 h 时取样 2 mL（并补充同温、等量释放介质），经 0.45 μm 水相微孔滤膜过滤，取续滤液作为供试品。照“**2.4.1**”项下色谱条件测定并计算不同时间点的累积释放率，绘制累积释放曲线。

对处方 F5（混合骨架）与处方 F2（单一骨架）进行了释放测试，释放曲线如图 4 所示，可见二者释放曲线几乎相同，即表明缓释能力并无差异。



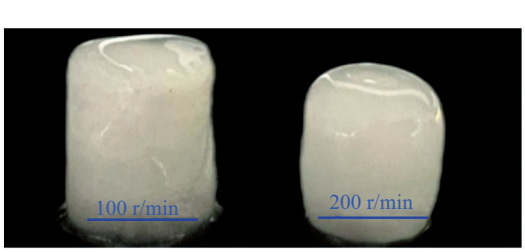
▼—处方 F2（HPMC K15M 单一骨架）；■—处方 F5（混合骨架）。

图 4 单一 / 混合骨架片中 1 的释放曲线（n=3）

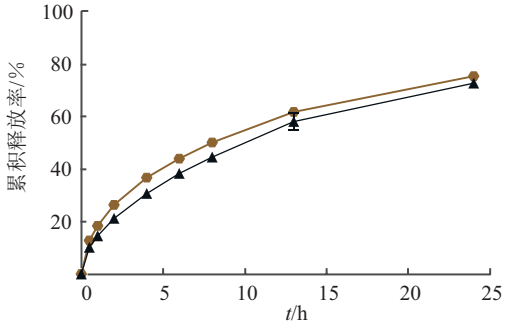
Fig.4 Release Profiles of **1** from the Single/Mixed Matrix Tablets（n=3）

在 2 种转速下，处方 F1 释放 8 h 时的外观形态如图 5A 所示。可见，200 r/min 转速条件下的骨架片剩余体积比 100 r/min 转速下的小，表明增大转速会加快聚合物链从凝胶表面剥离的速度，从而加快溶蚀速度。2 种转速下，处方 F1 的释放曲线表现出一定的差异（图 5B），转速的增大会加快药物释放速度，表现为释放曲线上移。

处方 F1 ～ F10 在 2 种转速下的释放曲线的 f_2 值计算结果如表 3 所示。处方 F1 ～ F4 的测定结果显示，不同 M_w 的骨架材料所得片剂在不同转速下，释放曲线的 f_2 值大小关系为 K4M>K200M>K100M>K15M。K4M 制品的 2 条曲线的 f_2 值最大，表明其释放结果受转速影响最小，即对机械力的敏感性最低。处方 F2、F5 的测定结果显示，单一骨架材料制品的 f_2 值为 70.12，远大于混合骨架材料制品（58.61），提示二者虽拥有相近的释放结果，



A



B

A—处方 F1 释放 8 h 时的片剂形态；B—释放曲线（▲—100 r/min；⬣—200 r/min）。

图 5 不同转速下处方 F1 骨架片的外观和释放曲线（n=3）

Fig.5 Appearance and Release Profiles of the F1 Matrix Tablets at Different Rotational Speeds（n=3）

但单一骨架材料制品对机械力的敏感性更低。处方F3、F6、F7测定结果显示，骨架材料用量为40%与30%的处方F3、F6的f_2值相近，分别为70.71、69.73，二者均大于骨架材料用量为20%的处方F7(47.60)，说明骨架材料用量的增大并不会造成MSS的持续变化。处方F2、F8、F9、F10的测定结果显示，除硬度为16.46 N的处方F10的f_2值(53.08)较低以外，其余3个处方的f_2值相近，提示当硬度达到一定值后，MSS不再受其影响。

3 讨论

3.1 溶蚀速度与固有凝胶强度的关系

凝胶骨架片的MSS与凝胶骨架强度具有高度相关性[7]。骨架片的凝胶强度高，则表现为可耐受较剧烈的物理作用力，对机械力的变化不敏感。聚合物的M_W是凝胶强度的关键影响因素[12]，测定不同M_W骨架材料的凝胶强度有助于探究产生MSS差异的原因。本研究采用评价溶蚀速率、流变学特性的方法测定了不同M_W HPMC所形成凝胶的强度，并通过膨胀速率试验考察了凝胶的膨胀体积。

溶蚀速率测定结果显示，HPMC K15M与HPMC K4M相比，M_W更大，但骨架溶蚀速度也更快。流变学测定结果显示，HPMC K15M溶液的G'值更高，即拥有更高的固有凝胶强度。这2种指标都能评价凝胶强度的大小，但测定结果并不一致，提示除固有凝胶强度外，还存在其他因素影响骨架溶蚀速度。推测是因为聚合物的M_W越高，渗透、溶胀和凝胶形成所需的时间越长[13]，所以HPMC K15M形成凝胶的速度相比HPMC K4M较慢，在稳健的凝胶层形成之前，其结构遭到了机械外力的破坏，从而使骨架溶蚀加快。溶蚀速度是骨架材料的固有凝胶强度和凝胶层形成速度综合作用的体现，相较于流变学特性评价静态地考察固有凝胶强度，溶蚀速率能更真实地评价凝胶强度的大小，因此各骨架材料所对应的凝胶强度大小关系为：K200M>K100M>K4M>K15M。

3.2 决定MSS的关键指标

MSS测定结果显示，HPMC K4M对机械力的变化最不敏感，其制品拥有最强的抵抗机械力变化的能力。这与各骨架材料凝胶强度大小的关系并不一致，凝胶强度较低的HPMC K4M反而拥有了最强的抵抗机械应力变化能力，可以看出MSS并不完全由凝胶强度决定。

MSS差异主要来自于溶蚀作用，溶蚀作用的强弱不仅受凝胶强度的影响，还与所受到的机械力大小相关。在相同的搅拌强度下，骨架片膨胀的体积越大，所受到的机械力越大、溶蚀作用越剧烈。即MSS由2项关键指标所决定，分别为凝胶强度（即骨架材料溶蚀率）和膨胀体积（即吸水膨胀率）。自身凝胶强度越强，抵抗机械力变化的能力越强，外部机械力改变对药物释放的影响越小；膨胀后的体积越小，相同搅拌速度下所受到的机械力越小，外部机械力改变对药物释放的影响越小[14]。4种骨架材料中，HPMC K4M的凝胶强度不是最高，但其膨胀后的体积最小，2种因素的综合作用使其抵抗机械力变化的能力最强。HPMC的M_W对影响MSS的2项指标的作用是相反的，越强的凝胶强度往往对应越大的膨胀体积，二者对MSS的影响结果需要综合各方面因素进行判断。

3.3 单一与混合骨架材料的MSS差异分析

单一骨架材料与混合骨架材料虽拥有相近的释放结果，但单一骨架材料抵抗机械力变化的能力更强。根据上文对2个关键指标的分析可见，HPMC K15M单一骨架与混合骨架材料相比，溶蚀速度相近，但膨胀速度较慢，证明二者凝胶强度相近，但单一骨架材料拥有更小的膨胀体积，在相同搅拌强度下所受机械力更小，因此抵抗机械力变化的能力

表3 MSS考察结果

Tab.3 Investigation Results of MSS

MSS评价指标	处方编号									
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
f_2值	80.56	70.12	70.71	72.91	58.61	69.73	47.60	66.43	68.65	53.08

更强。

3.4 骨架材料用量对 MSS 的影响

改变骨架材料用量是调节释药速度的重要手段，而骨架材料的用量和其 M_W 同样是影响凝胶性质的关键参数。通过 MSS 测定结果可见，当 HPMC 用量为 20％时，制品 2 条曲线的 f_2 值仅为 47.60，表明片剂对机械力的变化很敏感。原因是骨架材料用量为 20％时未达到 HPMC 的渗透阈值，此用量下形成的凝胶层不太连贯、高度多孔、强度过低，释药行为易受到外部环境的影响[15—16]。而随着 HPMC 用量增加到 30％后，MSS 不再随 HPMC 用量的增加而持续变化，推测是由于单位面积的 HPMC 含量增大，凝胶强度随之增加，骨架较难溶蚀；但同时，膨胀后的凝胶体积也增大，所受到的机械力增大。这 2 个指标对 MSS 的正面和负面影响的效果是相当的，因此当 HPMC 用量增加并达到渗透阈值以后，其用量变化就不再产生 MSS 差异。

3.5 硬度对 MSS 的影响

已发现片剂膨胀体积是影响 MSS 的重要指标之一。对于同一处方，硬度会影响片剂的初始体积，硬度越大，片剂体积越小。试验结果显示，处方 F2、F8、F9 的 MSS 大小相近，而硬度为 16.46 N 的处方 F10 对机械力变化格外敏感。由此可见，硬度只影响初始体积，而初始体积对膨胀体积的影响并不大。硬度对 MSS 产生的影响可以与凝胶层的形成速度联系起来，不同硬度对应不同的药片初始孔隙率和内部黏合力。这种维持自身结构的力有助于在凝胶层形成前保持片剂结构不受机械力破坏。由于高水溶性药物骨架片通常会选用高分子 HPMC，而 M_W 高的 HPMC 形成凝胶的速度很快[1]，因此对骨架片硬度的要求通常较低。虽然存在当低于一定硬度时 MSS 发生突变的临界硬度，但其值远低于该硬度要求。因此当达到适合满足加工和贮存的足够大的片剂硬度后，片剂的硬度将不会对 MSS 产生进一步的影响。

4 结论

本研究探究了高水溶性药物骨架片的凝胶强度与 MSS 的关系，发现 MSS 不仅取决于凝胶强度，还与凝胶的膨胀体积有关。凝胶强度更大、膨胀体积更小的片剂，MSS 更低，这 2 项指标分别可用溶蚀速率与膨胀速率评价。对处方与工艺中各因素对 MSS 的影响进行探究，发现 M_w 对影响 MSS 的 2 项评价指标的作用是相反的，影响结果需要综合判断。4 种骨架材料中，HMPC K4M 抵抗机械力变化的能力最强。对于相同黏度的骨架材料，单一骨架材料由于拥有更小的膨胀体积，因此抵抗外部机械力变化的能力更强，提示在处方骨架材料选择时应更倾向选用单一骨架材料。当骨架材料用量达到渗透阈值以上时，将不会对 MSS 产生影响。硬度只影响片剂的初始体积，并不是 MSS 的重要影响因素。

参考文献：

[1] 徐冬羽，屠锡德．口服亲水凝胶骨架片的研究进展［J］．药学进展，2002, **26**(1)：10-15.

[2] LI H, HARDY R J, GU X．Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide（PEO）matrix tablets［J］．*AAPS PharmSciTech*, 2008, **9**(2)：437-443.

[3] MOHYLYUK V, GOLDOOZIAN S, ANDREWS G P, *et al*．IVIVC for extended release hydrophilic matrix tablets in consideration of biorelevant mechanical stress［J］．*Pharm Res*, 2020, **37**(11)：227.

[4] ABRAHAMSSON B, ROOS K, SJÖGREN J．Investigation of prandial effects on hydrophilic matrix tablets［J］．*Drug Dev Ind Pharm*, 1999, **25**(6)：765-771.

[5] KAVANAGH N, CORRIGAN O I．Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose（Hypromellose）matrices—influence of agitation rate and dissolution medium composition［J］．*Int J Pharm*, 2004, **279**(1/2)：141-152.

[6] SMITH M C, CENTORRINO F, WELGE J A, *et al*．Clinical comparison of extended-release divalproex versus delayed-release divalproex: pooled data analyses from nine trials［J］．*Epilepsy Behav*, 2004, **5**(5)：746-751.

[7] PETROVIC A, IBRIC S, TRAJKOVIC S, *et al*．An investigation into effects of *in vitro* test condition on the release properties of theophylline from HPMC matrices using factorial design［J］．*Arch Pharm Res*, 2009, **32**(7)：1087-1096.

[8] 高　谐，黄大唯，任　沁，等．影响亲水凝胶骨架片凝胶

（下转第 964 页）

classification system）and BDDCS（biopharmaceutics drug disposition classification system）in drug development［J］. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(1): 34-42.

［2］ 陈跃杰 , 朱　丹. 非晶固体分散体技术的研究现状［J］. 中国药物评价 , 2021, **38**(1): 14-18.

［3］ KANIKKANNAN N. Technologies to improve the solubility, dissolution and bioavailability of poorly soluble drugs［J］. *J Anal Pharm Res*, 2018, **7**(1): 11-12.

［4］ 罗怡婧 , 黄桂婷 , 郑　琴 , 等. 药物固体分散体回顾与展望［J］. 中国药学杂志 , 2020, **55**(17): 1401-1408.

［5］ 严梦梦 , 吴秀娟 , 朱恒清 , 等. 基于溶解度参数法和差式扫描量热法优化筛选奥拉帕里固体分散体载体［J］. 药学学报 , 2022, **57**(5): 1486-1494.

［6］ 胡永韩 , 李　昕 , 赵金凤 , 等. KRAS G12C 抑制剂化合物及其用途 : 中国 , 113614080A［P］. 2021-11-05.

［7］ 陈巧巧 , 董　爽 , 王东凯. 固体分散体技术的研究进展［J］. 中国药剂学杂志 : 网络版 , 2019, **17**(4): 127-134.

［8］ 吴昊旻 , 张　杰 , 骆敏倩 , 等. 无定形固体分散体的溶出与吸收研究进展［J］. 药学学报 , 2022, **57**(5): 1312-1321.

［9］ MENDONSA N, ALMUTAIRY B, KALLAKUNTA V R, *et al*. Manufacturing strategies to develop amorphous solid dispersions: an overview［J］. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, **55**: 101459.

（上接第 955 页）

强度的骨架材料性质和工艺参数研究［J］. 中国医药工业杂志 , 2023, **54**(3): 383-394.

［9］ SAURÍ J, SUÑÉ-NEGRE J M, DÍAZ-MARCOS J, *et al*. Relationships between surface free energy, surface texture parameters and controlled drug release in hydrophilic matrices［J］. *Int J Pharm,* 2015, **478**(1): 328-340.

［10］ DUAN J Z, RIVIERE K, MARROUM P. *In vivo* bioequivalence and *in vitro* similarity factor (f_2) for dissolution profile comparisons of extended release formulations: how and when do they match?［J］. *Pharm Res*, 2011, **28**(5): 1144-1156.

［11］ 艾博特公司. 双丙戊酸钠的控释制剂 : 中国 , 1335769A［P］. 2002-02-13.

［12］ NOVAK S D, KUHELJ V, VREČER F, *et al*. The influence of HPMC viscosity as FRC parameter on the release of low soluble drug from hydrophylic matrix tablets［J］. *Pharm Dev Technol*, 2013, **18**(2): 343-347.

［13］ PETROVIĆ J, IBRIĆ S, JOCKOVIĆ J, *et al*. Determination of the percolation thresholds for polyethylene oxide and polyacrylic acid matrix tablets［J］. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2009, **19**(5): 359-364.

［14］ TAKIEDDIN M, FASSIHI R. A novel approach in distinguishing between role of hydrodynamics and mechanical stresses similar to contraction forces of GI tract on drug release from modified release dosage forms［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2015, **16**(2): 278-283.

［15］ MASON L M, CAMPIÑEZ M D, PYGALL S R, *et al*. The influence of polymer content on early gel-layer formation in HPMC matrices: the use of CLSM visualisation to identify the percolation threshold［J］. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **94**: 485-492.

［16］ MIRANDA A, MILLÁN M, CARABALLO I. Investigation of the influence of particle size on the excipient percolation thresholds of HPMC hydrophilic matrix tablets［J］. *J Pharm Sci*, 2007, **96**(10): 2746-2756.