影响亲水凝胶骨架片凝胶强度的骨架材料性质和工艺参数研究

高 谐，黄大唯，任 沁，刘 怡
（亚什兰（中国）投资有限公司，上海 200233）

摘要：该研究利用以质构仪测定负荷 - 距离曲线的方法，考察了采用双螺杆湿法制粒（TSWG）或高剪切湿法制粒（HSWG）工艺，以羟丙甲纤维素（HPMC）为骨架材料制备的亲水凝胶骨架片的凝胶强度。结果表明，HPMC 的甲氧基含量和相对分子质量升高、粒径下降对于凝胶强度具有正向贡献作用。同时，通过 Box-Behnken 设计考察了 TSWG 工艺参数（液 / 固比、进料速率、螺杆转速）和 HSWG 工艺参数（制粒时间、搅拌桨转速、剪切刀转速）对亲水凝胶骨架片凝胶层厚度、片芯内部耐润湿性能的影响，结合颗粒粒径和片剂形态分析了制粒工艺对凝胶强度的潜在影响，以期为亲水凝胶骨架片更全面的研发路径提供参考。

关键词：亲水凝胶骨架片；凝胶强度；羟丙甲纤维素；双螺杆湿法制粒；高剪切湿法制粒；影响因素
中图分类号：R944.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255（2023）03-0383-12
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.012

Investigation on Matrix Material Properties and Process Parameters Influencing Gel Strength of Hydrophilic Matrix Tablets

GAO Xie, HUANG Dawei, REN Qin, LIU Yi
(*Ashland (China) Holding Co., Ltd., Shanghai 200233*)

ABSTRACT: In this study, texture analysis method of load-distance curve was applied to evaluate the gel strength of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)-based hydrophilic matrix tablets prepared by twin-screw wet granulation (TSWG) or high shear wet granulation (HSWG). The results revealed that the increase of methoxy (MeO) substitution degree and relative molecular weight of HPMC, and the decrease of particle size have positive contributions to gel strength of matrix tablets. Moreover, TSWG process parameters (liquid/solid ratio, feeding rate, screw speed) and HSWG process parameters (granulating time, impeller speed, chopper speed) on the thickness of surface gel layer and anti-wettability of inner cores were investigated through Box-Behnken design. The potential influence of granulation process on gel strength was analyzed in combination with particle size and tablet morphology, hoping to provide some references for a more comprehensive development pathway for hydrophilic matrix tablets.

Key Words: hydrophilic matrix tablet; gel strength; hydroxypropyl methylcellulose; twin-screw wet granulation; high shear wet granulation; influence factor

亲水凝胶骨架片是一类基于胃肠介质形成凝胶屏障以阻滞药物释放的缓释药物递送系统，兼具顺应性高、安全性良好、制造工艺简便等优势[1]。亲水凝胶骨架片应用广泛，截至 2021 年，已上市的口服缓控释制剂产品中大部分采用骨架作为主要的缓释机制。然而，由于缺少监测凝胶行为的有效手段，亲水凝胶骨架片产品开发仍面临较大的盲点和潜在风险

美国食品药品监督管理局（FDA）和中国药品审评中心（CDE）已在相关指导原则中阐明食物效应引起的胃排空延迟、胃剪切加剧等生理行为可能影响缓释制剂的活性，于“仿制药一致性评价”中

收稿日期：2022-11-18
作者简介：高 谐（1995—），男，硕士，应用技术工程师，从事纤维素类、聚维酮类药用辅料的缓控释给药系统新技术，及 PLGA 类生物可降解聚合物质量评价、长效缓释制剂技术的研究。
E-mail：Xie.Gao@ashland.com

缓释片产品在餐前、餐后血药浓度的差异中有所体现[2—3]。亲水凝胶骨架片表面不断溶胀与溶蚀的凝胶亚层决定了药物缓释速度以及片剂耐受剪切、维持物理稳定性的能力。凝胶强度为体外评价凝胶亚层分布和物理强度的指标，可反映亲水凝胶骨架片在人体胃肠道移行性复合运动（migrating motor complex，MMC）中的命运，揭示凝胶骨架片由于低物理稳定性导致的体内潜在药物泄露风险。

在口服固体缓控释制剂生产中，高剪切湿法制粒（high shear wet granulation，HSWG）工艺的研究与应用较为广泛，具有批次产能大、操作简便、易于放大等产业化优势；而随着连续化生产（continuous manufacturing，CM）的理念与优势逐渐显现，双螺杆湿法制粒（twin-screw wet granulation，TSWG）作为便利、易放大的连续化制粒工艺，备受制药设备公司（如美国 Thermo-Fisher、德国 Leistritz、德国 GEA 等公司）和制药企业（美国 Janssen、美国 Vertex、日本 Eisai 等公司）的关注，逐渐成为“批次”转“连续”的首选工艺[4]。本研究以羟丙甲纤维素（HPMC）为亲水凝胶骨架材料，通过质构仪测定释放过程中不同时间点的负荷 - 距离曲线（load-distance curve）以表征凝胶强度，考察 HPMC 取代度、粒径、相对分子质量等理化性质对亲水凝胶骨架片凝胶强度的影响，同时，就 HSWG 和 TSWG 工艺参数对骨架片凝胶层厚度、片芯耐润湿性能的影响进行考察，结合不同工艺参数条件下所得颗粒的性质分析制粒工艺对于凝胶强度的潜在影响。

1　仪器与试药

PMA-1 型高速剪切制粒机（德国 GEA Niro 公司）；Process 11 型同向双螺杆挤出机（美国 Thermo-Fisher 公司）；101U/R 型蠕动泵（英国 Watson-Marlow Pumps 公司）；DHG-9203A 型干燥箱（上海精宏实验设备有限公司）；Comil 193 型整粒机（加拿大 Quardo 公司）；C&C 800 型旋转压片机（北京创博佳维科技有限公司）；Mastersizer 3000 型激光粒度分析仪（英国 Malvern 仪器有限公司）；DVM6 型光学显微镜（德国 Leica 医疗有限公司）；TBH300 MD 型硬度仪（德国 Erweka 公司）；DS-808 型溶出度测定仪（深圳华溶分析仪器有限公司）；CT3 10K 型质构仪（德国 Brookfield 公司）。

HPMC（Benecel™ 系列，型号 K100LV、K4M、K15M、K100M、E4M）、甲基纤维素（MC，Benecel™ A4M）和聚维酮（PVP，Plasdone™ K29/32）（美国 Ashland 公司）；乳糖（Lac，FlowLac® 100，德国 Meggle 公司）；微晶纤维素（MCC，VIVAPUR® 101，德国 JRS 公司）；磷酸氢钙（DCP，EMCOMPRESS®，德国 Merck 公司）。

2　方法与结果

2.1　TSWG 工艺

如图 1 所示，参照同向双螺杆挤出机的标准螺杆配置进行同向双螺杆组装。片剂基本处方如表 1 所示，取处方中各组分，分别过 250 μm 筛网，称取处方量后混匀，转移至双螺杆挤出机自动饲料器中进行制粒，螺杆分区温度均设置为 25 ℃，各批次制备规模为 200 g。

表 1　亲水凝胶骨架片的基本处方组成

Tab.1　Basic Formulation of Hydrophilic Matrix Tablets

功能分类	组分	每片含量/mg
凝胶骨架	HPMC K4M[1)]	240.0
填充剂	Lac	435.0
	MCC	108.7
黏合剂	PVP	16.3
总计		800.0

注：[1)] 除“**2.5.2**”项下试验外，其他试验均采用粒径 <90 μm 的 HPMC。

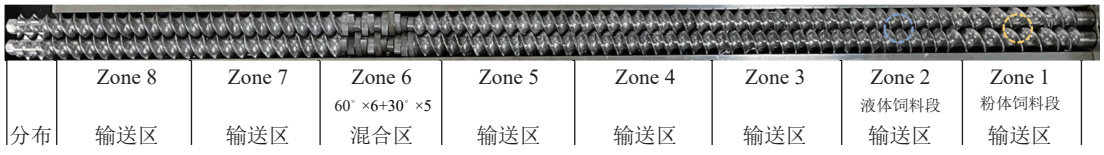


图 1　同向双螺杆设计（Thermo-Fisher 标准配置）

Fig.1　Co-rotating Twin-screw Design（Thermo-Fisher Standard Configuration）

如表 2 所示，以“液 / 固比 (L/S)”“螺杆转速”“进料速率”为 TSWG 工艺的研究参数，各工艺参数设置 3 个水平。采用 Box-Behnken 设计进行随机试验 (15 次，中心重复 3 次，如表 3 所示)，所得颗粒待用。

2.2 HSWG 工艺

片剂基本处方如表 1 所示，按处方比例称取 HPMC K4M、Lac 和 MCC 共 500 g，分别过 250 μm 筛网，预混 5 min，转移至高速剪切制粒机中，设置搅拌桨转速为 450 r/min、剪切刀转速为 1 500 r/min，混合 3 min。另取过 250 μm 筛的 PVP K29/32，溶于纯水中，以液 / 固质量比为 0.3 将黏合剂溶液加至混合完全的粉体中，再照表 2 中预设的搅拌桨转速、剪切刀转速、制粒时间进行制粒，所得颗粒于 60 ℃干燥 2 h，整粒。

同样，采用 Box-Behnken 设计进行随机试验 (共 15 次，中心重复 3 次，如表 3 所示)，所得颗粒待用。

2.3 亲水凝胶骨架片的制备

取“**2.1**”项或“**2.2**”项下所得各组颗粒，混合均匀，转移至旋转压片机中进行压片，片剂尺寸为 19.2 mm×9.4 mm，控制片重为 (800±20) mg，硬度为 (200±10) N。

2.4 凝胶强度的测定

照《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931 第二法进行试验，设置转速为 75 r/min，溶出介质为纯水 900 mL，温度 (37±0.5) ℃。压制所得的亲水凝胶骨架片平衡 24 h 后投入溶出杯中，分别在 0.5、1、2、4 h 取出，拭去表面水分后转移至质构仪中测定凝胶强度，采用 TA39 探头，以 0.05 mm/s 的速率插入片剂，基于探头负荷表征凝胶强度，触发点负荷为 1 g。

结果如图 2 所示。工艺参数研究中，设置以下 2 项评价指标以量化凝胶骨架片在溶出时间达 0.5 h 时的凝胶强度：①断裂负荷 (breaking load，BL)，

表 2 TSWG 和 HSWG 工艺参数的设置

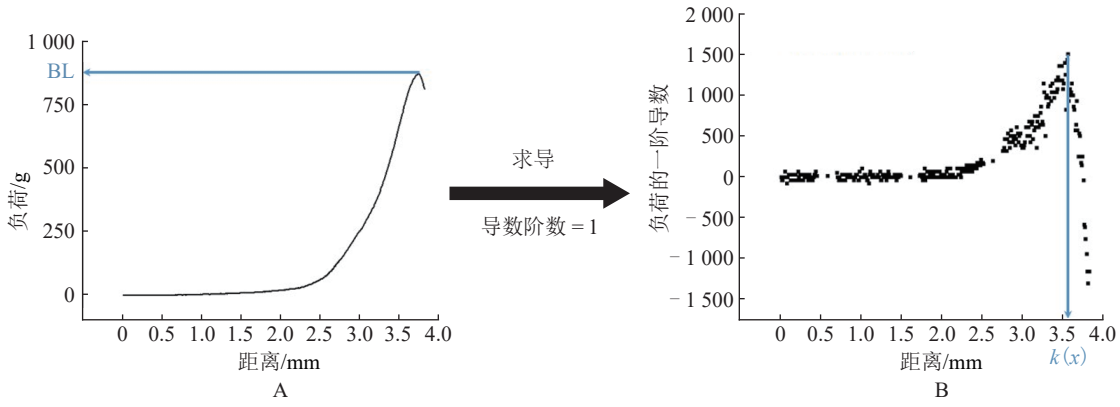
Tab.2 Process Parameters Settings of TSWG and HSWG

水平	TSWG工艺参数			HSWG工艺参数		
	L/S	螺杆转速/(r·min^{-1})	进料速率/(g·min^{-1})	搅拌桨转速/(r·min^{-1})	剪切刀转速/(r·min^{-1})	制粒时间/min
低(－)	0.1	50	2	300	1 000	3.0
中(0)	0.2	100	4	450	1 500	4.5
高(+)	0.3	150	6	600	2 000	6.0

表 3 基于 Box-Behnken 设计的试验方案

Tab.3 The Experiments Based on Box-Behnken Design

试验编号	TSWG				HSWG			
	参数水平组合	L/S	螺杆转速/(r·min^{-1})	进料速率/(g·min^{-1})	参数水平组合	搅拌桨转速/(r·min^{-1})	剪切刀转速/(r·min^{-1})	制粒时间/min
1	TSWG-B1(000)	0.2	100	4	HSWG-B1(－0－)	300	1 500	3.0
2	TSWG-B2(0++)	0.2	150	6	HSWG-B2(－0+)	300	1 500	6.0
3	TSWG-B3(000)	0.2	100	4	HSWG-B3(++0)	600	2 000	4.5
4	TSWG-B4(－0+)	0.1	100	6	HSWG-B4(+－0)	600	1 000	4.5
5	TSWG-B5(+0－)	0.3	100	2	HSWG-B5(0－－)	450	1 000	3.0
6	TSWG-B6(++0)	0.3	150	4	HSWG-B6(－－0)	300	1 000	4.5
7	TSWG-B7(+0+)	0.3	100	6	HSWG-B7(0－+)	450	1 000	6.0
8	TSWG-B8(－+0)	0.1	150	4	HSWG-B8 (0++)	450	2 000	6.0
9	TSWG-B9(0－－)	0.2	50	2	HSWG-B9 (000)	450	1 500	4.5
10	TSWG-B10(0－+)	0.2	50	6	HSWG-B10(0+－)	450	2 000	3.0
11	TSWG-B11(0+－)	0.2	150	2	HSWG-B11 (－+0)	300	2 000	4.5
12	TSWG-B12(+－0)	0.3	50	4	HSWG-B12(+0－)	600	1 500	3.0
13	TSWG-B13(－0－)	0.1	100	2	HSWG-B13(000)	450	1 500	4.5
14	TSWG-B14(－－0)	0.1	50	4	HSWG-B14(+0+)	600	1 500	6.0
15	TSWG-B15(000)	0.2	100	4	HSWG-B15(000)	450	1 500	4.5



A—负荷 - 距离曲线；B—负荷 - 距离曲线的一阶导数。

图 2　工艺参数研究中凝胶强度评价指标结果

Fig.2　Results of Gel Strength Evaluation Indexes in Process Parameter Study

表示所得负荷 - 距离曲线的最大负荷；②距离峰值［$k(x)$］，表示所得负荷 - 距离曲线一阶求导后最大 k 值对应的距离。

2.5　骨架材料性质对凝胶强度的影响

如表 4 所示，以不同取代度、粒径、重均分子量（M_w）的 HPMC 作为骨架材料进行试验。为消除制粒工艺对 HPMC 物理性质的干扰，采用 HPMC 外加的方式，照 HSWG-B9 方案制备凝胶骨架片，比较不同性质 HPMC 导致的负荷 - 距离曲线差异以考察骨架材料性质对凝胶强度的影响。

表 4　不同规格 HPMC 和 MC 性质

Tab.4　Properties of Different HPMC and MC Types

规格	HPO[1)]/%	MeO[1)]/%	M_w[2)]/(kg·mol^{-1})	粒径[3)]/μm
HPMC K100LV	7.8	21.6	164	<90
HPMC E4M	8.7	28.9	400	<90
HPMC K4M	8.5	23.0	400	<90；90～150；150～180；180～250
MC A4M	—	29.9	400	<90
HPMC K15M	8.5	22.5	575	<90
HPMC K100M	8.4	22.8	1 000	<90

注：[1)] 羟丙氧基（HPO）含量和甲氧基（MeO）含量来源于 HPMC/MC 样品质量检验证明；[2)] M_w 来源于美国亚什兰公司产品手册和资料；[3)] 为筛分粒径，其中，4 个粒径等级的 K4M 产品在“**2.5.2**”项下试验中使用，以评价粒径对凝胶强度的贡献，其他项下试验中均采用粒径 <90 μm 的产品。

2.5.1　取代度的影响

本项下采用 E4M 和 K4M 型 HPMC，二者 MeO 含量有差异，而 HPO 含量相近。同时，为考察 HPO 对凝胶骨架片水化行为的影响，加入同等重均分子量的 MC A4M 进行测定。结果表明，含 MC 的骨架片在 37 ℃时无法形成凝胶屏障，接触介质后快速崩解并分散成颗粒。由图 3 可知，而以 HPMC 为骨架的凝胶骨架片可逐渐溶胀并在表面形成半透明至透明的凝胶层。HPO 作为 HPMC 链段中的亲水取代基，通过外露羟基与水分子间产生氢键，是 HPMC 水化形成凝胶结构的重要因素[5]。凝胶强度测定结果如图 4 所示，0.5 ～ 1 h 时含 E4M 和 K4M 的骨架片负荷 - 距离曲线前段相似，表明其凝胶层厚度相近，而曲线后段的相同行进距离下，含 E4M 的骨架片负荷上升趋势显著高于含 K4M 的骨架片，提示 MeO 作为疏水取代基，其含量增加引起的 HPMC 分子链间疏水缔合作用的增强可改善片芯耐润湿性能[5—6]。

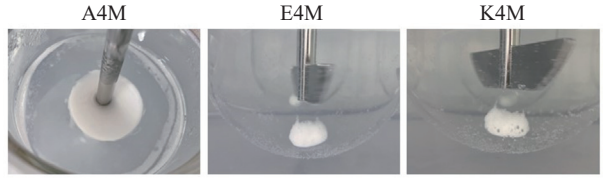


图 3　取代度不同的 HPMC 骨架片的溶出形态（15 min 时）

Fig.3　Dissolution Morphologies of Matrix Tablets Containing HPMC with Different Substitutions (at 15 min)

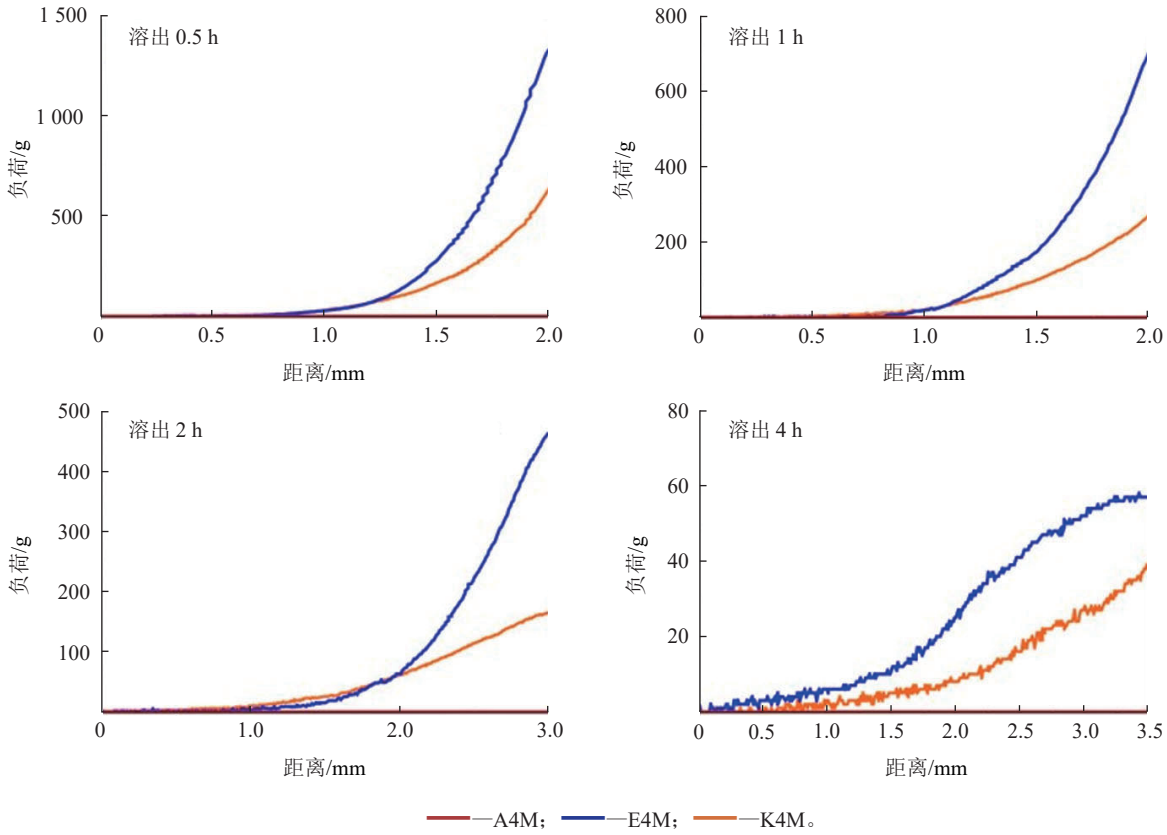


图 4 取代度不同的 HPMC 骨架片的凝胶强度曲线

Fig.4 Gel Strength Curves of Matrix Tablets Containing HPMC with Different Substitutions

2.5.2 粒径的影响

将 HPMC K4M 按表 4 进行筛分，照表 1 中的基本处方制备后测定凝胶强度，结果如图 5 所示。随着 HPMC 粒径的减小，负荷随距离增加而上升的趋势更显著，且该趋势在 2 h 时依然明显，表现为表面凝胶层厚度降低，片芯润湿程度下降，主要原因在于细粒径 HPMC 具有相对更高的比表面积，能降低骨架片的总体孔隙率并降低凝胶层曲折度，从而阻滞介质向片芯内部的渗滤[7]。此外，由图 6 可知，最细粒径（<90 μm）HPMC 形成的凝胶骨架相对致密，溶蚀层中 HPMC 链段缠结程度高。随着 HPMC 粒径增大，骨架片表面凝胶层呈流散状态的现象逐渐加剧，表明 HPMC 粒径增大会降低凝胶结构的连续性，对于骨架片表面凝胶亚层强度具有削弱作用。

2.5.3 重均分子量的影响

如图 7 所示，随 HPMC 重均分子量的增大，凝胶骨架片的负荷 - 距离曲线呈现 2 种变化趋势：低负荷值的距离长度显著增加，即骨架片表面凝胶层厚度增大，该结果与凝胶骨架片受重均分子量影响的体积溶胀、溶蚀变化具有一致性；断裂负荷峰值显著提高，即骨架片芯硬度相对更高、润湿程度更低。主要原因在于，亲水凝胶骨架的溶胀 - 溶蚀速率主要受 HPMC 分子链段解缠结效率的影响，高聚合度链段间呈复杂交叠的结合形式，需要通过更多的能量输入以削弱聚合物链段间的作用力、加速其与介质分子的双向扩散，这一类过程宏观表现为水化速率下降、溶胀程度提高[6,8]。

2.6 TSWG 工艺参数对凝胶强度的影响

为研究所选工艺参数对凝胶骨架片的凝胶强度是否具有显著的正或负贡献，选用“**2.1**”项下 Box-Behnken 设计随机试验的 15 组颗粒，制备成凝胶骨架片，照“**2.4**”项下方法测定凝胶强度，计算 BL 和 $k(x)$ 结果，利用 JMP 16 分析软件以 BL 和

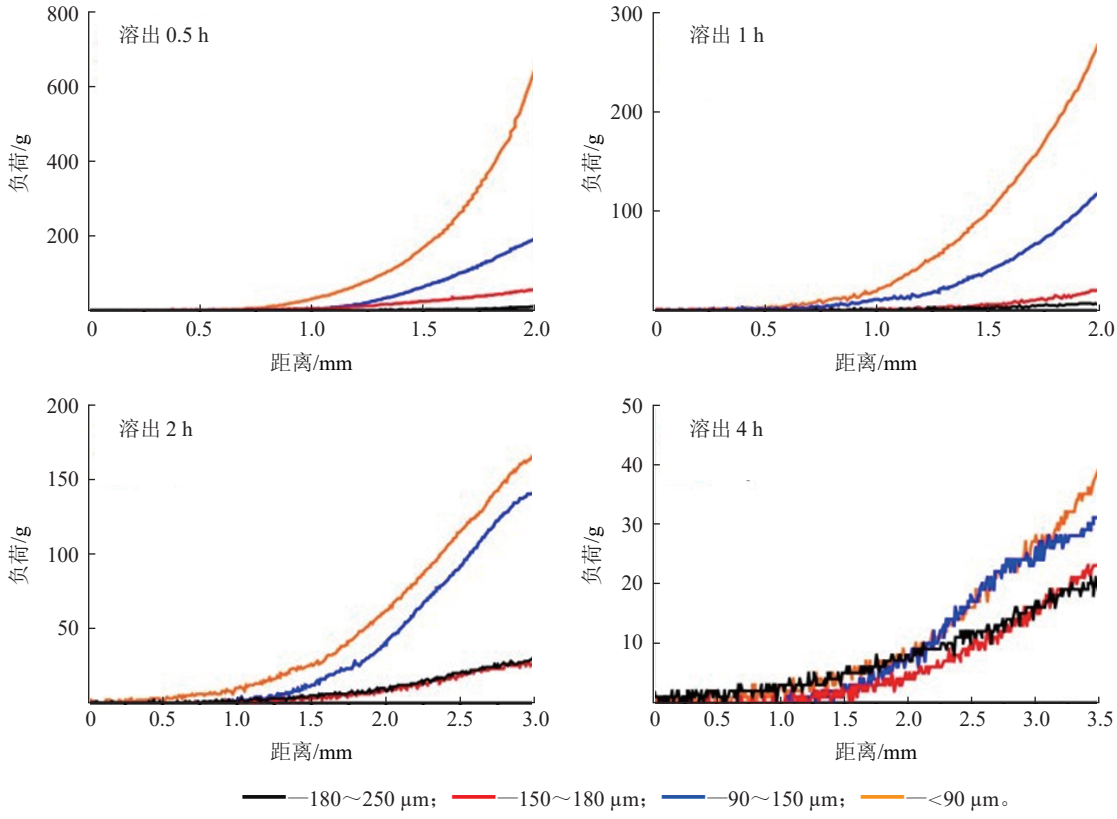


图 5　不同粒径 HPMC 骨架片的凝胶强度曲线

Fig.5　Gel Strength Curves of Matrix Tablets Based on HPMC with Different Particle Sizes

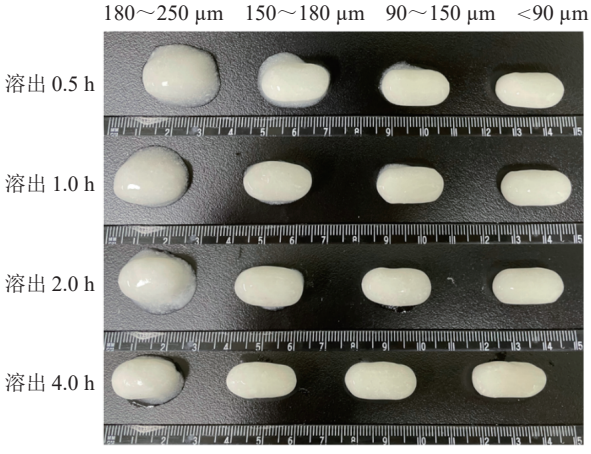


图 6　不同粒径 HPMC 骨架片的溶胀形态

Fig.6　Swelling Morphologies of Matrix Tablets Based on HPMC with Different Particle Sizes

$k(x)$ 为响应变量，L/S、螺杆转速、进料速率为输入变量，建立逐步回归模型，以 P 值为进入、终止指标，进入阈值 P<0.1，终止阈值 P>0.25。

2.6.1　BL 受 TSWG 工艺参数的影响

BL 表示凝胶骨架片在释放过程中片芯内部的耐润湿程度。如图 8 所示，在 TSWG 工艺中，L/S、螺杆转速、进料速率均对 BL 有显著影响［对数价值（LogWorth）>2］；其中，L/S 具有相对更高的影响程度，其次为进料速率。由响应曲面分析结果可知，在设定的工艺参数范围内，L/S 对 BL 具有较显著的正向贡献作用，主要原因为润湿剂能降低粉体中聚合物分子链段刚度，促进聚合物在混合区中迁移并改善聚合物在颗粒中的分布，从而使凝胶骨架片逐层溶蚀，达到降低片芯内部润湿程度的效果；进料速率与 L/S 具有协同作用，随进料速率提高，BL 呈上升趋势，且高水平 L/S 组更显著；螺杆转速在低水平 L/S（0.1）与高水平 L/S（0.3）时对 BL 具有反向贡献作用，推测是因为少量润湿剂可被 HPMC 和 MCC 吸纳，当润湿剂分子于粉体内迁移时，能提高聚合物分子链段自由度，而过量润湿

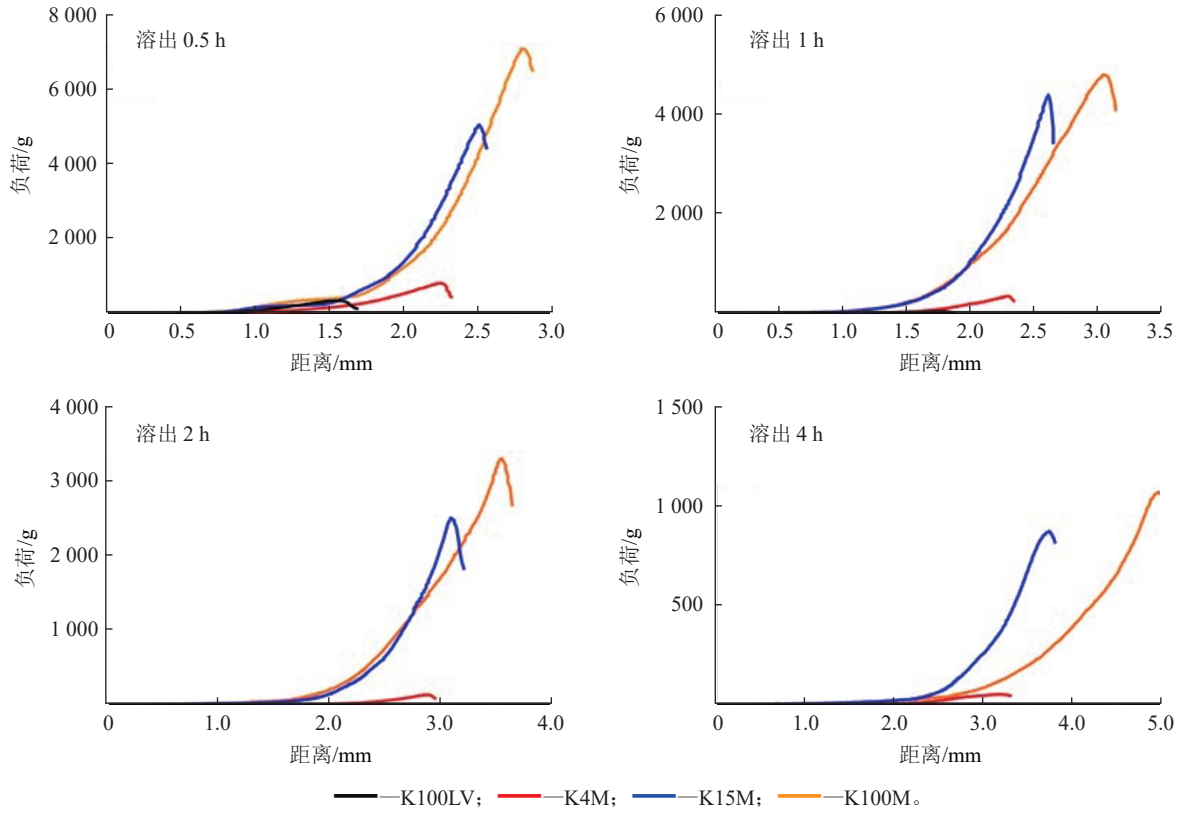


图 7 不同重均分子量 HPMC 骨架片的凝胶强度曲线

Fig.7 Gel Strength Curves of Matrix Tablets Based on HPMC with Different Weight-average Molecular Weights

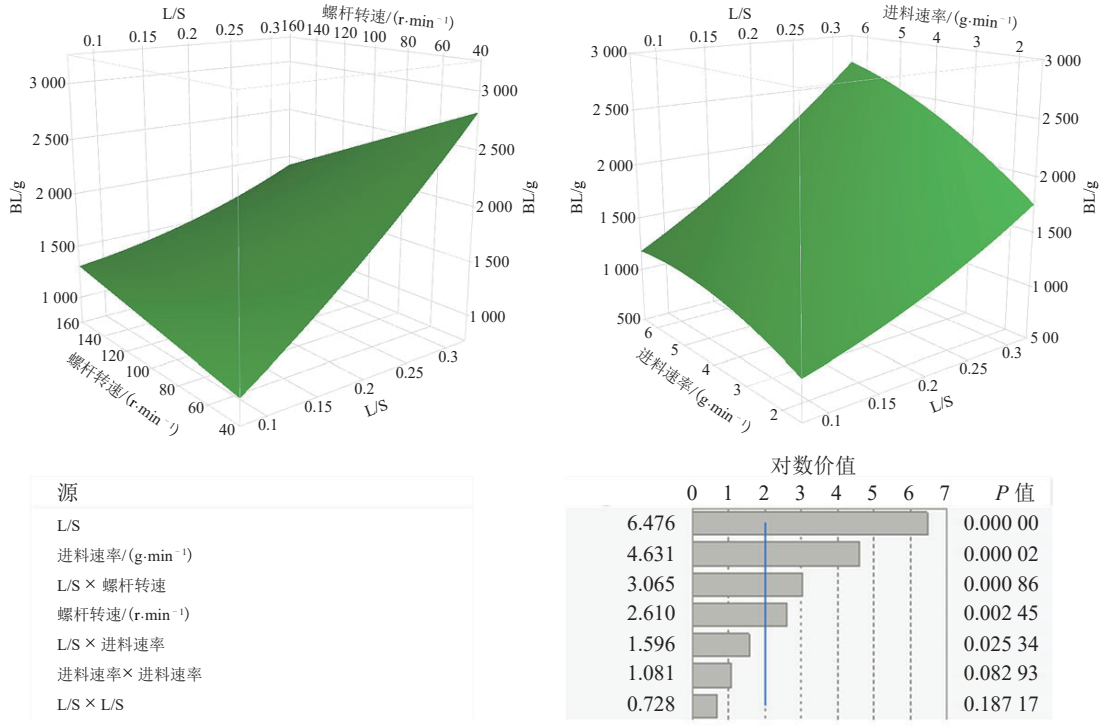


图 8 BL 受到 TSWG 工艺参数影响的分析结果

Fig.8 Analysis Results of BL Influenced by TSWG Process Parameters

剂可能会超出粉体的可吸纳范围，外溢至腔道表面，使粉体在高转速下的停留时间降低、受腔道表面剪切力减小，不利于聚合物在颗粒中的分布。

2.6.2 $k(x)$ 受 TSWG 工艺参数的影响

在相同处方条件下，$k(x)$ 用于表征凝胶骨架片的凝胶层厚度。如图 9 所示，在 TSWG 工艺中，L/S 和进料速率对 $k(x)$ 具有较显著的贡献，而螺杆转速在预设参数范围内可观察到对 $k(x)$ 的正向贡献，但相较于其他 2 项参数并不显著。L/S 对 $k(x)$ 具有较显著的负向贡献，提高润湿剂用量可降低 HPMC 分子链在凝胶骨架片中的分布随机性，使凝胶骨架片呈现近似逐层溶蚀的溶出形态，从而降低 $k(x)$。进料速率的提高则表现为单位空间内粉体密度的增大，从而增强颗粒内聚力、减少深部溶胀 [9]。

2.7 HSWG 工艺参数对凝胶强度的影响

照“**2.6**”项下数据分析方法，以 BL 和 $k(x)$ 为响应变量，搅拌桨转速、剪切刀转速、制粒时间为输入变量，建立逐步回归模型，分析 HSWG 工艺参数对骨架片凝胶强度的影响。

2.7.1 BL 受 HSWG 工艺参数的影响

如图 10 所示，搅拌桨转速、剪切刀转速、制粒时间均对 BL 有显著影响。其中，制粒时间的影响程度最高。由响应面分析结果可观察到制粒时间和搅拌桨速率的协同作用及其对 BL 的正向贡献，结合 LIU 等 [9] 报道 HSWG 工艺中制粒时间、搅拌桨转速对颗粒硬度和内聚力具有类似的提高作用，可推测 HSWG 工艺中颗粒在一定程度内的密实和生长有利于提高凝胶骨架片的耐水化性能。值得关注的是，已有报道 [10—11] 证明密实颗粒在压缩时表现出较低的孔隙率和可变形性，而在响应面分析中也可见剪切刀转速对 BL 呈负向贡献作用，以上结论说明在高水平制粒时间和搅拌桨转速条件下，增加密实颗粒的表面积会加速介质向凝胶骨架片的深部渗透。

2.7.2 $k(x)$ 受 HSWG 工艺参数的影响

如图 11 所示，搅拌桨转速、剪切刀转速、制粒时间均对 $k(x)$ 有显著影响。其中，制粒时间对 $k(x)$ 具有较高的负向贡献作用。此外，搅拌桨转速

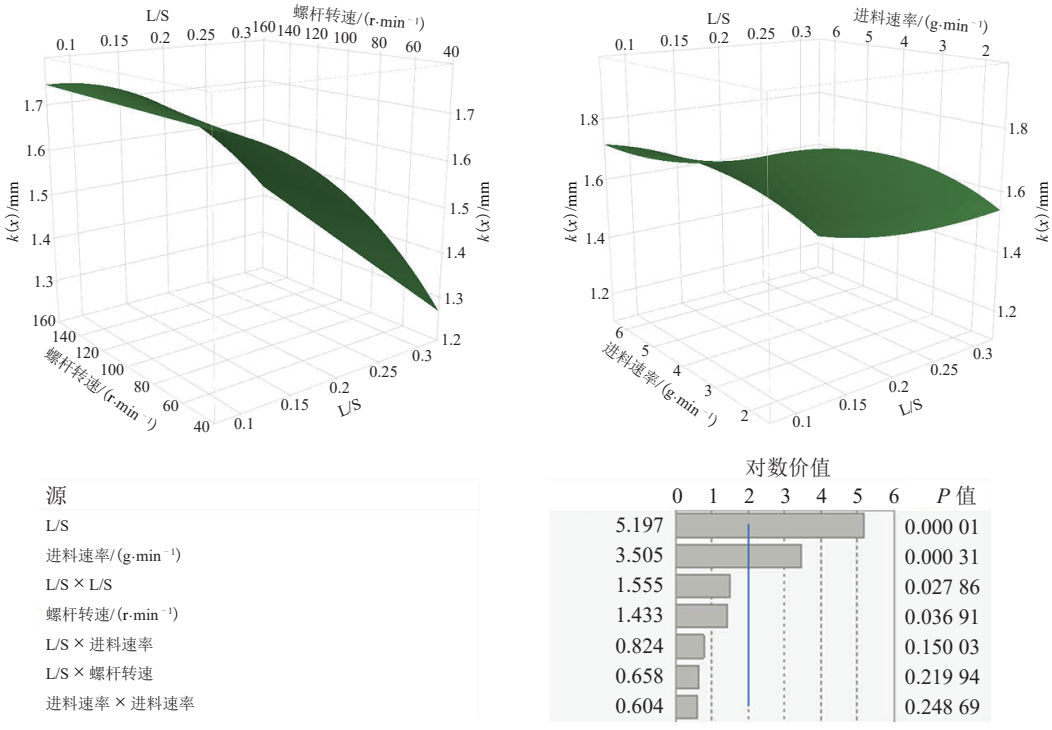


图 9　$k(x)$ 受 TSWG 工艺参数影响的分析结果

Fig.9　Analysis Results of $k(x)$ Influenced by TSWG Process Parameters

在高水平制粒时间（6 min）时对 $k(x)$ 的负向贡献比低水平制粒时间（3 min）更显著，表明制粒时间和搅拌桨转速具有促进颗粒生长的协同作用。

2.8 TSWG 和 HSWG 工艺比较

2.8.1 BL-$k(x)$ 相关性

就 TSWG 和 HSWG 工艺研究中的 BL、$k(x)$ 结果进行线性拟合，结果如图 12 所示。在本研究的预设参数范围内，TSWG 工艺所得凝胶骨架片较 HSWG 工艺具有更高的 BL 区间和更低的 $k(x)$ 区间。同时，在 BL 为 1 000 ～ 2 000 g 范围内，TSWG 工艺所得骨架片的 $k(x)$ 为 1.55 ～ 1.81 mm，而 HSWG 工艺制品为 1.87 ～ 2.18 mm，表明通过 HSWG 工艺制备的凝胶骨架片通常以更厚的凝胶层达到与 TSWG 工艺相近的介质渗透效率，可能原因为 TSWG 工艺中 HPMC 分子链段更易在颗粒间均匀分布，具有更高的颗粒内聚力和更低的孔隙率，使得骨架片表面颗粒在溶胀过程中可形成 HPMC 浓度更高的连续凝胶层，并减少颗粒内部的润湿。

2.8.2 颗粒性质

采用动态光散射法测定各工艺所得颗粒的粒度分布，并采用光学显微镜观察颗粒形态，由图 13 可知，在预设的中等水平参数条件下，TSWG 工艺所得颗粒具有更大的粒径、形态不规则且表面粗糙；而 HSWG 工艺所得颗粒的粒径呈双峰分布，具有一定量的细粉和微小颗粒（<125 μm），颗粒形态较圆整。目前，已有研究[12—13]表明细粉会加剧凝胶骨架片的溶蚀，导致释放速度加快。因此，推测图 12 中 HSWG 工艺所得骨架片 $k(x)$ 相对偏大可能与细粉在颗粒间的分布相关。

比较 TSWG 工艺中不同参数水平组间的颗粒粒度和颗粒形态，结果如图 14 所示。提高螺杆转速、降低进料速率后颗粒粒度呈下降趋势，且颗粒表面粗糙度提高，所得凝胶骨架片具有更低的 BL 和更高的 $k(x)$。与之相反，降低螺杆转速、提高进料速率后粒径呈增大趋势，且颗粒表面捏合更紧密，表面粗糙程度下降，所得骨架片具有更高的 BL 和更低的 $k(x)$。综合粒径和凝胶强度结果可知，凝胶骨架片中颗粒大小与 BL 呈正相关，与 $k(x)$ 呈负相关。

HSWG 工艺中观察到类似的趋势，如图 15 所示。剪切刀转速对颗粒生长表现出负向贡献，而搅

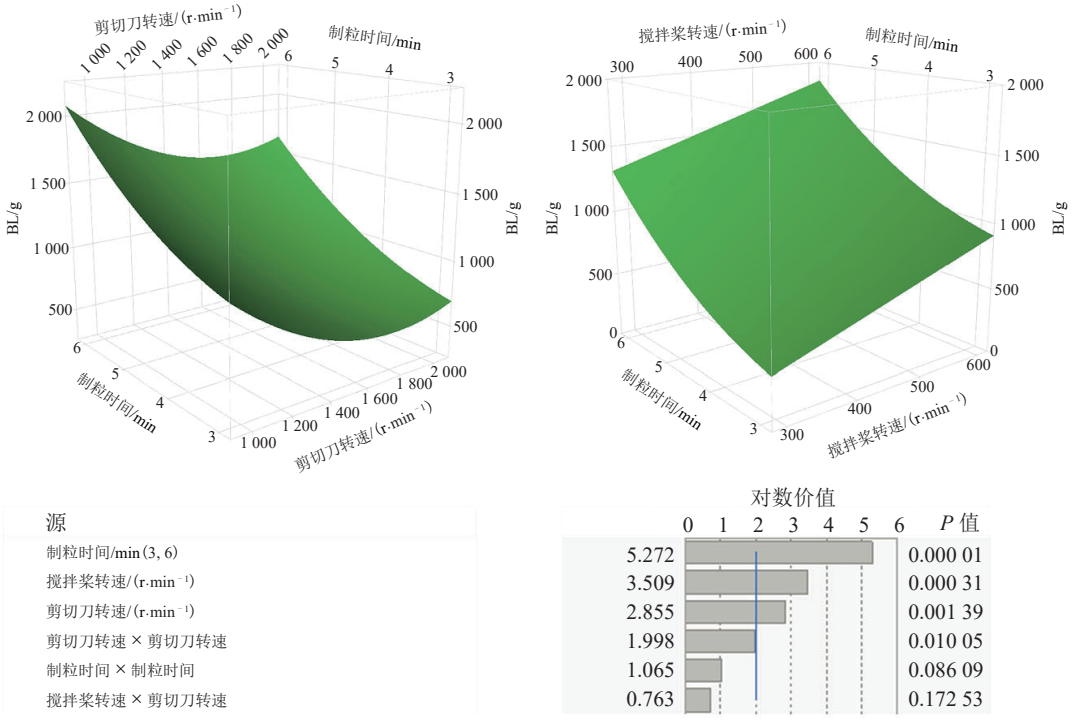


图 10 BL 受 HSWG 工艺参数影响的分析结果

Fig.10 Analysis Results of BL Influenced by HSWG Process Parameters

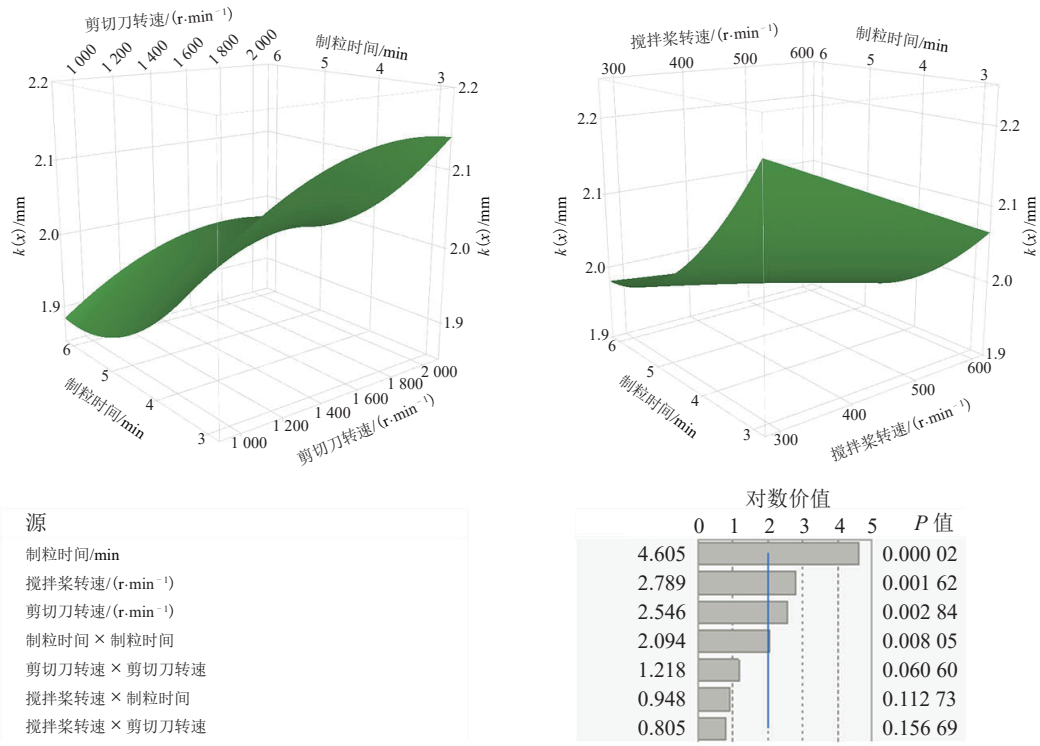


图 11　$k(x)$ 受 HSWG 工艺参数影响的分析结果

Fig.11　Analysis Results of $k(x)$ Influenced by HSWG Process Parameters

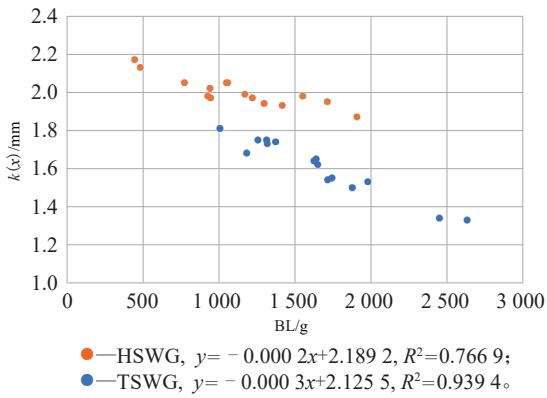


图 12　2 种工艺的 BL-$k(x)$ 相关性

Fig.12　Correlation between BL and $k(x)$ of Two Processes

拌桨转速和制粒时间为正向贡献，且搅拌桨转速提高引起的颗粒生长主要为粗颗粒生长，制粒时间延长主要为细粉和微小颗粒聚集。

3　结论

在亲水凝胶骨架片产品开发中，凝胶强度作为评估亲水凝胶骨架片体内稳健性的体外替代方式，逐渐受到关注和应用。本研究以质构仪测定负荷 - 距离曲线的方法，探究了 HPMC 骨架材料在取代度、粒径、相对分子质量等理化性质差异对亲水凝胶骨架片凝胶强度的影响。

同时，本研究采用 TSWG 和 HSWG 工艺分别考察工艺参数对凝胶强度的潜在影响，并在负荷 - 距离曲线中选择 BL 和 $k(x)$ 分别表征片芯耐润湿性能和凝胶层厚度。此外，2 种工艺引起的颗粒性质变化可能是亲水凝胶骨架片产生凝胶强度差异的重要因素。

质构分析在均一凝胶制剂的质量评价中运用成熟，而在动态溶胀、溶蚀（非均一体系）的凝胶骨架片评价中的应用鲜有研究，骨架片的凝胶强度与处方之间的联系直到近年来才逐渐被研究者们关注，例如 NGUYEN 等[14] 探究了填充剂亲、疏水性对于骨架凝胶强度的影响。目前，在仿制药研发过程中，质构分析作为评估原研产品凝胶强度（如盐酸二甲双胍缓释片、阿夫唑嗪缓释片、喹硫平缓释片等均呈现出不同的凝胶强度[15]）的检测手段被开发，以保障仿制药达到与原研产品一致的凝胶强

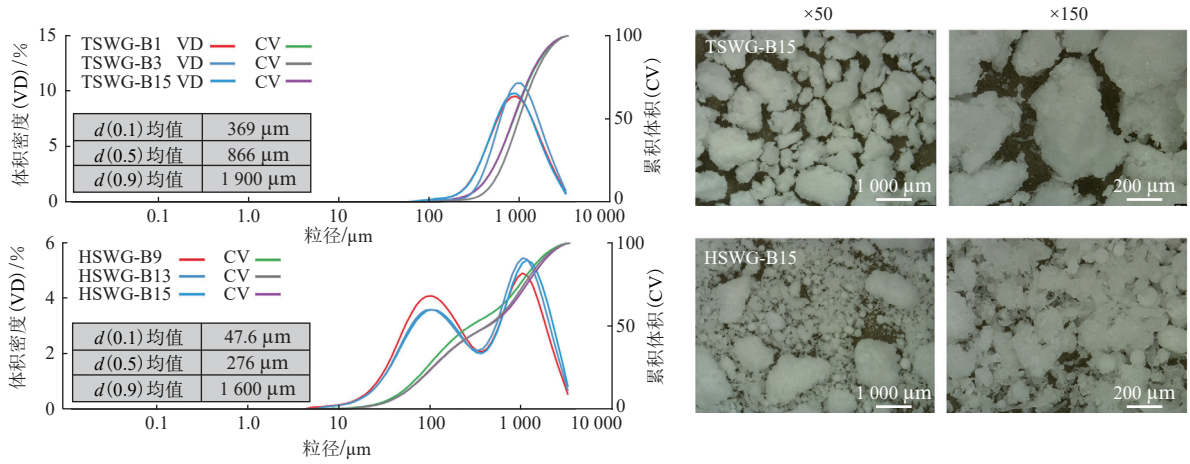


图 13　2 种工艺（中等水平参数）所得颗粒的粒度分布和颗粒形态

Fig.13　Particle Size Distributions and Particle Morphologies of Granules Produced by Two Processes (with Middle Process Parameter Level)

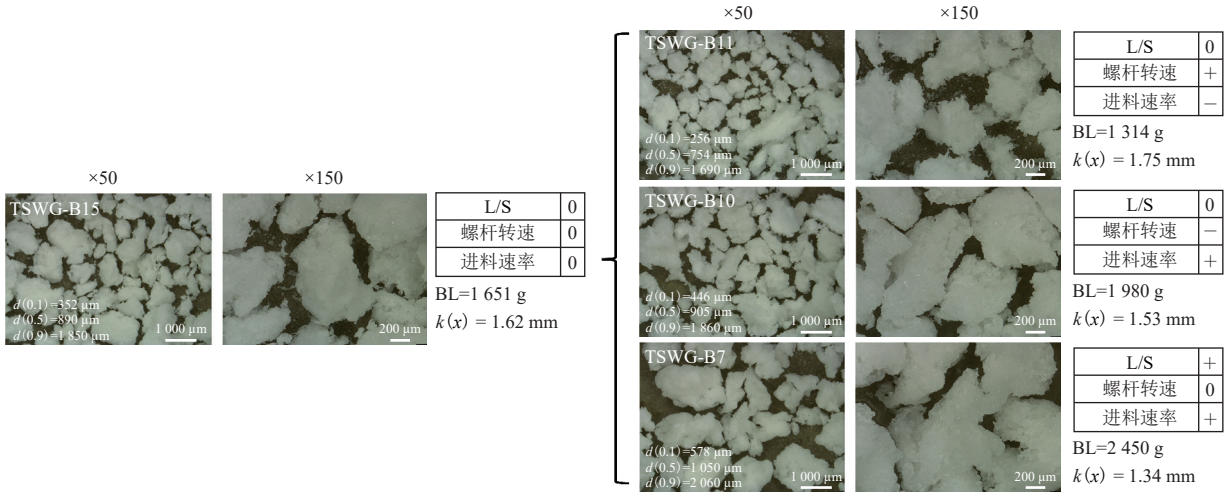


图 14　TSWG 工艺参数不同水平引起的颗粒形态、粒度和凝胶强度变化

Fig.14　Changes of Particle Size Distributions and Particle Morphologies of Granules and Gel Strength Caused by Different Levels of TSWG Process Parameters

度，从而降低临床不一致的风险。

根据 Korsmeyer-Peppas 模型和现有经验，亲水凝胶骨架片中药物释放行为的机制通常根据溶解性分为扩散和骨架溶蚀。高溶解度药物（如盐酸二甲双胍等）的释放主要依靠扩散，在满足渗滤阈的前提下，凝胶强度对于药物释放的影响较小；中、低溶解度药物（尼莫地平等）的释放主要依靠骨架溶蚀，药物释放速率和凝胶强度具有较高的关联性，即凝胶强度越高、释放速率越低。因此，在亲水性药物的仿制中，将凝胶强度作为一种相对独立的评价指标具有显著的指导作用。

本研究就 HPMC 骨架材料性质、TSWG 和 HSWG 工艺相关参数对凝胶强度的影响进行探索和验证，而药物的性质和含量对于凝胶强度的影响以及骨架片凝胶强度与体内物理稳定性的相关性同样具有指导意义，但目前尚缺失可参考的文献资料，亟待进一步的系统性研究。

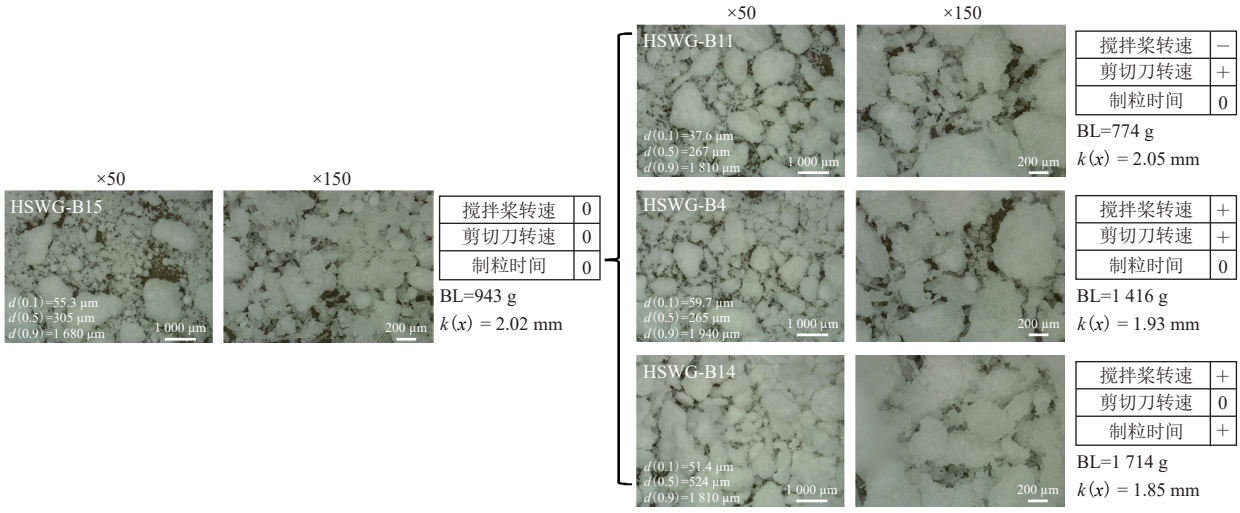


图 15　HSWG 工艺参数不同水平引起的颗粒形态、粒度和凝胶强度变化

Fig.15　Changes of Particle Size Distributions and Particle Morphologies of Granules and Gel Strength Caused by Different Levels of HSWG Process Parameters

参考文献：

[1] MAŠKOVÁ E, KUBOVÁ K, RAIMI-ABRAHAM B T, *et al*. Hypromellose – a traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery [J]. *J Control Release*, 2020, **324**: 695-727.

[2] FDA. Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies [EB/OL]. (2002-12) [2022-11-8]. https://www. fda. gov/media/70945/download.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 仿制药质量与疗效一致性评价-通过一致性信息[EB/OL]. (2022-11-11) [2022-11-11]. https://www. cde. org. cn/yzxpj/listpage/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e.

[4] VANHOORNE V, VERVAET C. Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2020, **579**: 119194.

[5] MITCHELL K, FORD J L, ARMSTRONG D J, *et al*. The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethycellulose in gels and matrices [J]. *Int J Pharm*, 1993, **100**(1-3): 143-154.

[6] JOSHI S C. Sol-gel behavior of hydroxypropyl methylcellulose(HPMC) in ionic media including drug release [J]. *Materials*(Basel), 2011, **4**(10): 1861-1905.

[7] MADERUELO C, ZARZUELO A, LANAO J M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices [J]. *J Control Release*, 2011, **154**(1): 2-19.

[8] KNÖÖS P, TOPGAARD D, WAHLGREN M, *et al*. Using NMR chemical shift imaging to monitor swelling and molecular transport in drug-loaded tablets of hydrophobically modified poly(acrylic acid): methodology and effects of polymer(in)solubility [J]. *Langmuir*, 2013, **29**(45): 13898-13908.

[9] LIU B, WANG J, ZHOU Q, *et al*. High shear wet granulation: improved understanding of the effects of process variables on granule and tablet properties of a high-dose, high-hydrophobicity API based on quality by design and multivariate analysis approaches [J]. *Adv Powder Technol*, 2022, **33**(1): 103369.

[10] DHENGE R M, CARTWRIGHT J J, DOUGHTY D G, *et al*. Twin screw wet granulation: effect of powder feed rate [J]. *Adv Powder Technol*, 2011, **22**(2): 162-166.

[11] RAHIMI S K, PAUL S, SUN C C, *et al*. The role of the screw profile on granular structure and mixing efficiency of a high-dose hydrophobic drug formulation during twin screw wet granulation [J]. *Int J Pharm*, 2020, **575**: 118958.

[12] 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.

（下转第461页）

同的分析[J]. 科学学研究, 2013, **31**(4): 529-536.
[20] 温芳芳. 基于专利许可关系网络的技术转移现状及规律研究[J]. 情报科学, 2014, **32**(11): 24-29.
[21] 侯 建, 陈 恒. 自主研发、技术转移方式与区域创新质量[J]. 中国科技论坛, 2016, (11): 89-95.
[22] 张莉侠, 吕国庆, 贾 磊. 技术引进、技术吸收能力与创新绩效——基于上海农业企业的实证分析[J]. 农业技术经济, 2018, (9): 80-87.
[23] 汪 立. 产业转移技术溢出效应影响因素——基于DEMATEL 方法的研究[J]. 经济研究导刊, 2013, (9): 207-210.
[24] 陈文俊, 彭有为, 贺正楚, 等. 中国生物医药产业发展水平综合评价及空间差异分析[J]. 财经理论与实践, 2018, **39**(3): 147.
[25] 续 鸣, 黑启明. 我国医药产业区域竞争力评价[J]. 统计与决策, 2020, **36**(23): 73-76.
[26] 张凤太, 张军以, 苏维词. 基于熵权和主成分分析的岩溶区水资源安全评价—以毕节为例[J]. 环境工程, 2016, **34**(3): 174.
[27] 李 灿, 张凤荣, 朱泰峰, 等. 基于熵权 TOPSIS 模型的土地利用绩效评价及关联分析[J]. 农业工程学报, 2013, **29**(5): 217.
[28] 马述忠, 李嫣君, 吴国杰. 基于空间自相关的中国技术类创新资源流动影响因素分析[J]. 经济学家, 2015, (11): 15-25.

(上接第394页)

[13] QIU Y, CHESKIN H, BRISKIN J, *et al*. Sustained-release hydrophilic matrix tablets of zileuton: formulation and *in vitro/in vivo* studies [J]. *J Control Release*, 1997, **45**(3): 249-256.
[14] NGUYEN T T, HWANG K M, KIM S H, *et al*. Development of novel bilayer gastroretentive tablets based on hydrophobic polymers [J]. *Int J Pharm*, 2020, **574**: 118865.
[15] GOLDOOZIAN S, MOHYLYUK V, DASHEVSKIY A, *et al*. Gel strength of hydrophilic matrix tablets in terms of *in vitro* robustness [J]. *Pharm Res*, 2021, **38**(1/2): 1297-1306.