

乙基纤维素油凝胶:局部给药的创新平台

Sergei Trofimov, Nadin Ekmkciyan, Zeynep Oren, Edmont V. Stoyanov

Ashland Specialty Ingredients

目的

应用乙基纤维素 (EC) 作为油性制剂的载体材料已经成为一个热门的研究领域^[1]。

目前使用 EC 作为成胶剂的方法通常是将油相加热至 EC 的玻璃态转变温度 (Tg: 140°C) 以上, 然后在缓慢降温的过程中加入 EC 以得到澄清溶液或凝胶。该制备工艺的问题在于加热至如此高的温度对于油相、聚合物和药物来说并不适用, 因此有必要寻求更为实际和便捷的方法来制备油凝胶。最近, 我们报道了一个高效、低温的制备 EC 为基质的蓖麻油凝胶的方法。将各成分溶解在无水乙醇中, 相互混合之后, 在低压条件下挥去溶剂^[2]。本研究旨在开发一种以 EC 为载体的油性凝胶, 作为局部给药的新型给药平台。选择非甾体类抗炎药布洛芬为模型药, 剂量与市售的透明水凝胶产品类似。

方法

物料

本研究使用以下物料: 乙基纤维素, 粘度 50cP, 取代度 2.5, 平均乙氧基含量为 48-49% (Aqualon™ N50 EC, Ashland 生产); 蓖麻油, Alfa Aesar; 布洛芬, BASF; 无水乙醇和氢氧化钠, VWR Chemicals。

布洛芬油性凝胶制备工艺

将 EC 和布洛芬的无水乙醇溶液在搅拌状态下逐滴加入到蓖麻油中, 搅拌 5 分钟后, 减压干燥 (Rotor Vapor IKA RV-10) 去除溶剂。将制备好的澄清油性凝胶进行含量、粘度和质地的检测, 并保存在 50°C 一周以后进行复测。

质地分析

使用质构仪 (Stable Micro Systems, Model TSXT Plus) 对油性凝胶的机械性质进行检测。将一直径为 22mm 的圆柱形不锈钢探头以 2mm/秒的速度插入待测样品中 20mm 深 2 次, 间隔时间为 15 秒。从检测得到的压力 - 时间图上可以描述以下指标: 强度、压缩性或者铺展性和黏附性。强度 (如图 1 中区域 1 所示的峰值) 是引起形变所需的最大压力。压缩性或铺展性 (如图 1 中区域 1 所示) 是在第一次探头的作用下使产品产生形变所需要作的功。黏附性 (如图 1 中区域 2 所示) 是克服样品表面和探头表面的吸附力所需要做的功。

所有的检测都 3 次, 取平均值。

粘度检测

在 25°C 下使用带有 CPA-52Z 转子的圆锥盘粘度计 (Brookfield, DV 2T) 检测油性凝胶的粘度, 旋转速度为 1、2、3。

布洛芬含量检测

使用 1.4nm 的双光束紫外 - 可见光分光光度计 (Analytic Jena, Specord 200 plus) 检测布洛芬的含量。

该方法包括配置 1000µg/ml 浓度布洛芬原液, 测定 50µg/ml, 100µg/ml, 150µg/ml, 200µg/ml 和 250µg/ml 浓度溶液的吸光度, 根据结果, 绘制标准曲线。

制备油凝胶测试溶液时, 将 300mg 油凝胶样品 (相当于 15mg 布洛芬) 放入 100ml 容量瓶中, 用 0.1M 氢氧化钠溶液稀释至刻度, 剧烈震荡 1-2 分钟后, 使用磁力搅拌器以 600-700rpm 混合 30 分钟。30 分钟后, 将所得溶液首先通过滤纸过滤到 100ml 容量瓶中, 以除去沉淀的乙基纤维素和蓖麻油, 然后通过 0.2 μ m 聚丙烯滤膜得到澄清溶液。将所得溶液用 0.1M 氢氧化钠溶液稀释至刻度, 在 265nm 下进行紫外检测, 并与空白油凝胶溶液 (与测试相似的方式制备) 进行对比。使用标准曲线计算最终结果。

结果

本文研究了含有 EC 油凝胶的局部给药新平台。使用新的低温法将止痛药物布洛芬成功地纳入在油凝胶基质中, 温和的方法可以降低被氧化破坏的风险。

含量测定结果

分析了三个不同批次, 所有测量三次并取平均值, 结果以 1mg 凝胶中布洛芬的量 (mg) 和理论值百分比表示, 如表 1 所示。储存 7 天后未见含量下降。

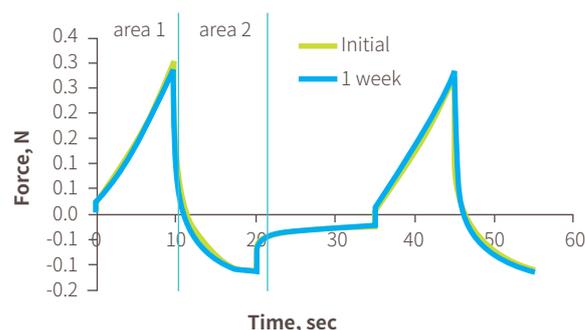
表 1 布洛芬油凝胶的含量测定结果

	每 mg 凝胶中布洛芬的量, mg		理论百分比 %	
	初始	在 50° C 放置 1 周	初始	在 50° C 放置 1 周
布洛芬 _01	14.231	14.442	94.87	96.28
布洛芬 _02	15.188	15.267	101.26	101.78
布洛芬 _03	14.864	15.088	99.10	100.59
平均	14.761	14.932	98.41	99.55

凝胶质地分析结果

布洛芬油凝胶的结构均匀 (无未溶解的颗粒或微凝胶), 凝胶柔软光滑, 具有非常好的质地, 黏附性和坚固性。此外, 在 50°C 下储存 7 天后, 质地性质稳定 (图 1)。三批次的结果是相同的, 平均值如图所示。

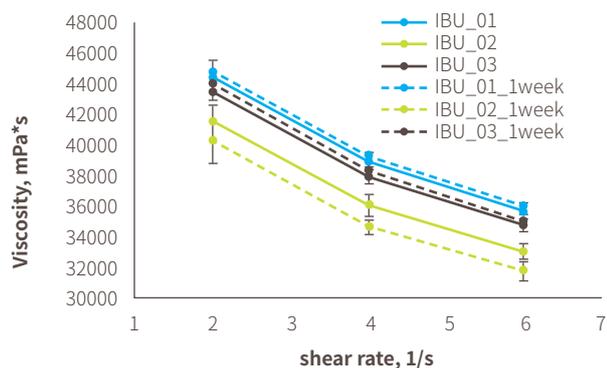
图 1 布洛芬油凝胶的质地分析



粘度测量结果

测量了三个不同的批次。结果如图 2 所示。粘度似乎对药物含量有依赖性: 增加药物含量会导致粘度降低。测量也显示了凝胶有剪切变稀行为, 这表明布洛芬与 EC 可能有相互作用从而导致粘度下降。

图 2 布洛芬油凝胶的粘度



结论

本研究开发了一种局部给药的新平台, 该平台以 EC 为基质材料制备了布洛芬油凝胶, 具有比传统方法更多的优势, 例如制备简便以及减少氧化反应。以这种方式制备的含药油凝胶具有均匀、光滑和透明的外观 (无溶胀或未溶解的颗粒), 并且机械性能比较适用于软凝胶的填充。在 50°C 条件下在塑料容器中储存一周后, 没有发现稳定性问题。

参考文献

1. A. K. Zetzl, et al. (2014), Microstructure of ethylcellulose oleogels and its relationship to mechanical properties, foodstructure, 2, 27-40.
2. E. V. Stoyanov, S. Trofim ov, N. Ekmekciyan. A Facile Preparation of Ethylcellulose Based Oleogels, UK Pharm Sci, 2016, Glasgow.