

增塑剂的类型和用量对药物从乙基纤维素膜控释包衣小丸中释放的影响

摘要

研究了增塑剂对马来酸氯苯那敏从乙基纤维素膜控释包衣小丸释放的影响。增塑剂的类型和用量影响药物的释放速率。选择增塑剂的类型和用量可以作为控制药物释放的有效方法。

前言

添加增塑剂可以增强乙基纤维素膜的成膜性能，使其更加柔软，成膜具有足够的机械性能¹。所用的增塑剂类型决定了聚合物系统的内在性能，从而影响药物的释放特性，以及薄膜包衣的表面性能和机械性能。本文研究了增塑剂的类型和用量对马来酸氯苯那敏从乙基纤维素膜控释包衣的小丸释放的影响。

实验方法

苏丽芯™ (Suglets®)的上药

用Pam-Glatt流化床包衣机(FBE-125，配有WÜrster柱，360mm长)，将马来酸氯苯那敏(CPM)包衣到18/20目(850-1000µm)的苏丽芯(美国卡乐康公司)上，目标载药量30mg/g，粘合剂为美多秀™ (METHOCEL™，羟丙甲基纤维素E6,陶氏化学公司)。上药时进风温度为65-70℃，供液速度为100g/min，雾化气压为22psi，进风量800ft³/min。

上药后苏丽芯的乙基纤维素包衣

包衣配方由爱多秀™(ETHOCEL™，乙基纤维素，标准10cP(药用规格)，陶氏化学公司)和增塑剂组成，将其溶解在混合溶剂异丙醇-水(比例为90:10)中。于25℃测定的含5%爱多秀,标准10cP(药用规格)的甲苯-乙醇(比例为80:20)溶液的表观粘度为10cP。增塑剂的含量为10%，20%和30%(聚合物的百分比，见表1)。用Glatt GPCG 1.1流化床包衣机Pam-Glatt Pharma Technologies，印度)给CMP小丸包衣，每种类型和用量的增塑剂的膜增重各为10%(w/w)。

释放度实验

采用符合美国药典的自动溶出仪(Erweka DT 800, 德国)装置1, 对1g包衣小丸进行药物释放的测定, 转速为100rpm。溶出介质为1000mL纯净水, 水温 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。用在线双光束分光光度计(Perkin-Elmer, 美国)在波长262nm处对CPM24小时的检测。用纯净水作为参照。随后的释放度测定中, 用光学显微镜Leica S8 APO Stereomicroscope(Leica Microsystems 公司, 美国)检测回收的小丸。

表 1. 增塑剂性质

增塑剂	供应商	溶解性 ²
支链酯		
柠檬酸三乙酯(TEC)	美国	可溶
三醋酸甘油酯	美国	可溶
二酸酯		
癸二酸二丁酯(DBS)	美国	几乎不溶
邻苯二甲酸二乙酯(DEP)	美国	溶于水
脂肪酸		
精制椰子油(FCO)	美国	几乎不溶
油酸(OA)	美国	几乎不溶

结果与讨论

增塑剂类型的影响(溶解性/结构)

以往的研究表明, 在释放度实验中或生物流体实验中, 水溶性增塑剂会从聚合物膜中溶出, 从而降低膜的机械强度, 促进成孔和药物释放³。相反, 据报道, 亲脂性增塑剂在暴露于释放介质中后仍可以留在包衣膜内, 从而形成保护性的机械薄膜⁴。与以前的报道相反, 当使用水溶性增塑剂(TEC, 三醋酸甘油酯)后, 药物释放速率并没有增加(图1)。这可能是由于溶剂包衣的乙基纤维素膜机械强度增大的结果, 增塑剂的溶解流失对膜的机械性能影响较小。此外还有报道, 增塑剂从溶剂型包衣薄膜溶出的速度比从假胶乳包衣薄膜要慢。Bodmeier 等人认为, 这是由于溶剂型包衣薄膜的密度更高的缘故⁵。

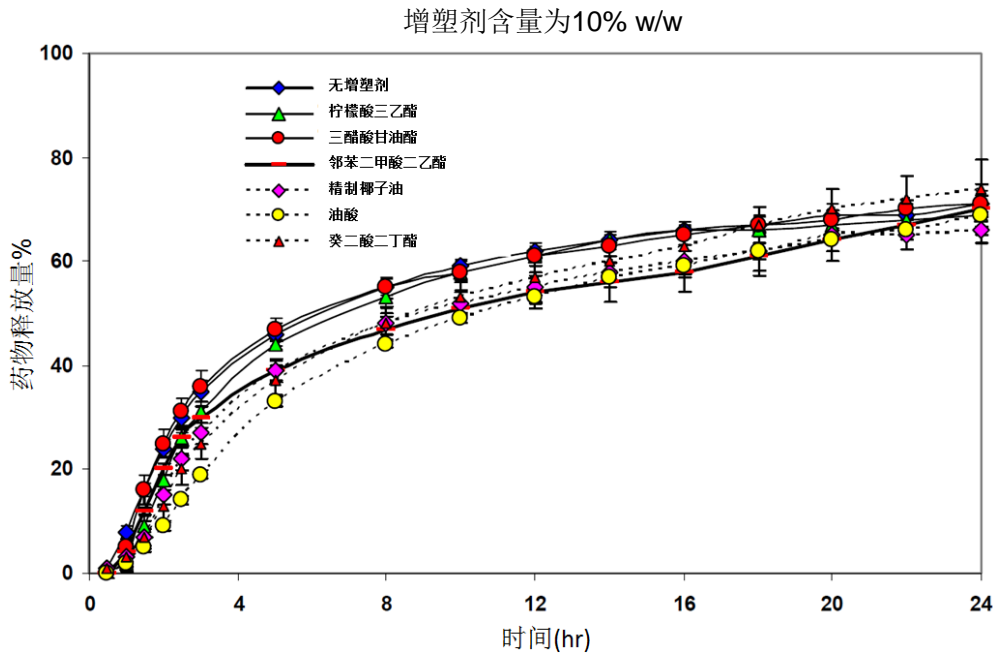
使用亲脂性增塑剂包衣时, 药物释放最为缓慢(见图1)。可以观察到, 包衣膜的机械性能和增塑剂的分子结构之间具有相关性。与球形的TEC, DEP和三醋酸甘油酯分子相比, 长链的DBS和脂肪酸分子能更好地渗透过聚合物链, 后者的亲脂性造成药物释放更为缓慢⁶。

增塑剂用量的影响

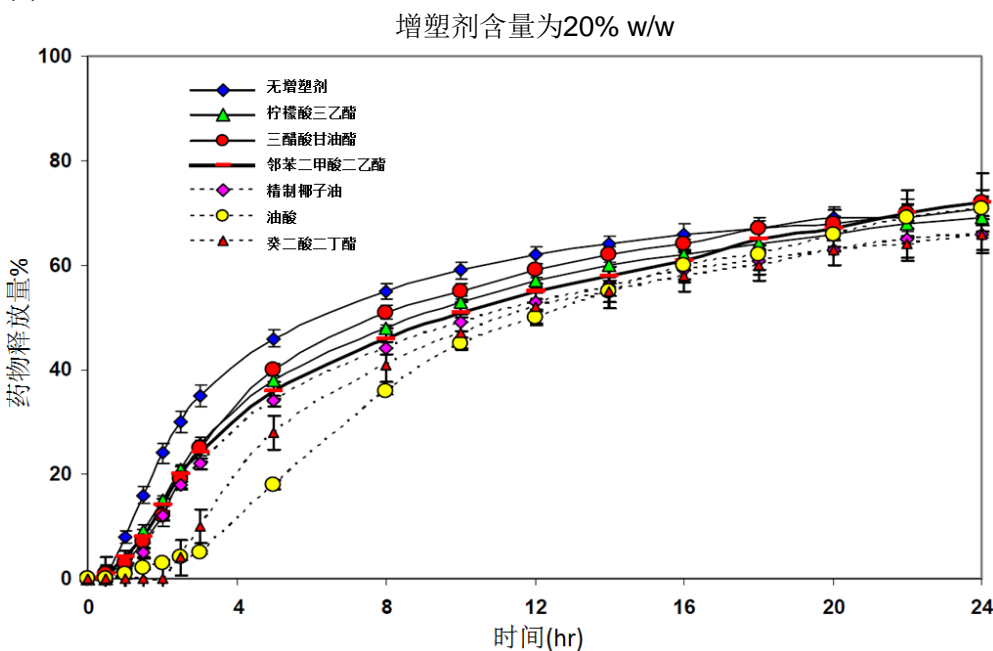
增塑剂用量增加, 药物从包衣小丸中的释放降低(图1(a/b/c)), 这可能是由于包衣内残余内应力减小, 从而导致乙基纤维素膜更为紧密连贯造成的⁷。当使用用量为30%的亲脂性增塑剂(DBS,FCO,OA)时, 药物释放显著变慢。小丸溶出实验后的显微图像见图2。药物释放速率降低可能是由于增塑剂的疏水性质造成的。这些亲脂性增塑剂对水的润湿性和渗透性降低, 减少了小丸暴露于溶出介质中, 从而减少和减缓药物释放^{4,8}。

图1. CPM从乙基纤维素包衣小丸的释放曲线: (a)增塑剂含量为10% w/w (b)增塑剂含量为20% w/w (c)增塑剂含量为30% w/w

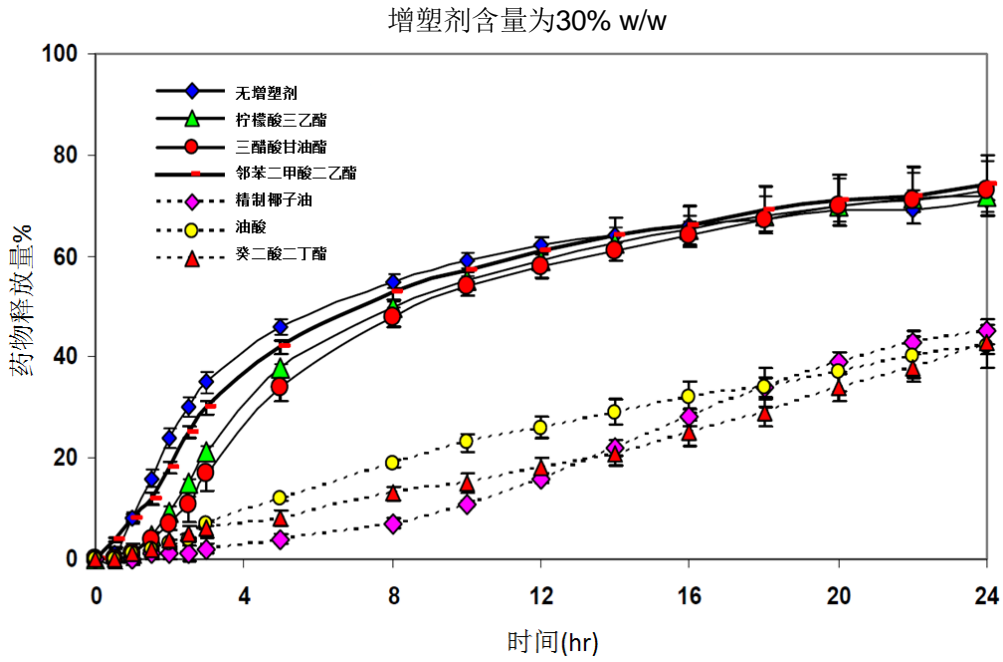
(a)



(b)



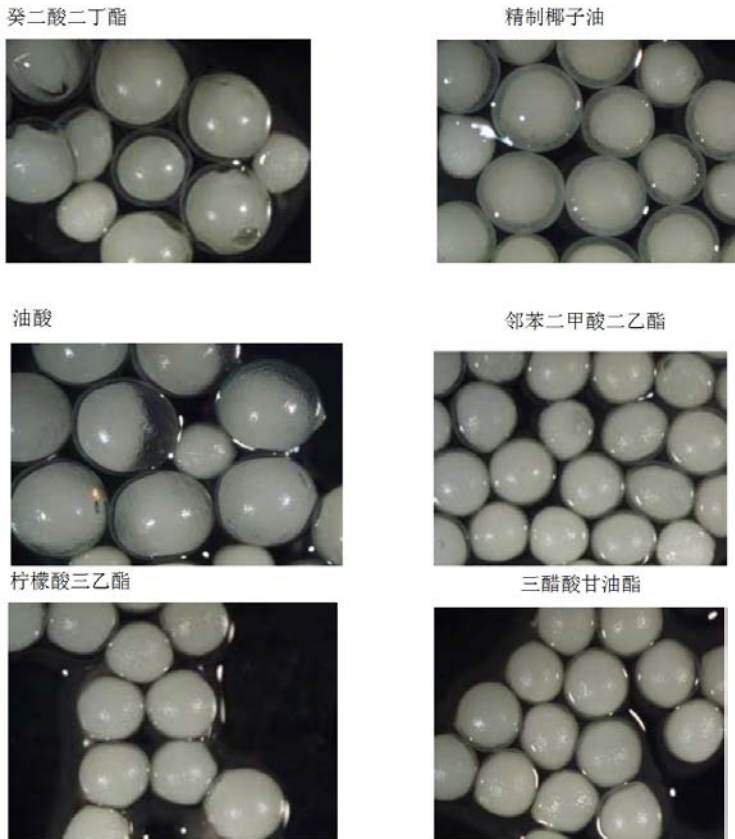
(c)



结论

随增塑剂用量和亲脂性的增加，包衣膜的疏水性增加，因而药物释放降低。增塑剂的类型和用量能极大地影响药物的释放速率。选择增塑剂的类型和用量可以作为控制药物释放的有效方法，需要慎重考虑。今后的工作将研究加入致孔剂增加药物末期释放率。

图2. 溶出实验后小丸的光学显微图像(增塑剂含量为30% w/w)



参考文献

1. Rekhi G, Jambhekar S. Ethylcellulose- A polymer review. Drug Dev Ind Pharm.1995; 21(1):61-77.
2. United States Pharmacopeia 31/National Formulary 26, Online; 2008.<http://www.uspnf.com>.
3. Lecomte F, Siepmann J, Walther M, MacRae RJ, Bodmeier R. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: importance of the type of plasticizer. J. Control. Release. 2004; 99:1- 13.
4. Ye Z, Rombout P, Remon JP, Vervaet C, Van den Mooter G. Correlation between the permeability of metoprolol tartrate through plasticized isolated ethylcellulose/hydroxypropyl methylcellulose films and drug release from reservoir pellets. Eur J. Pharm. Biopharm. 2007; 67:485- 490.
5. Bodmeier R, Paeratakul O. Leaching of water-soluble plasticizers from polymeric films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions. Drug Dev Ind Pharm. 1992; 18(17):1865- 1882.
6. Hyppölä R, Husson I, Sundholm F. Evaluation of physical properties of plasticized ethyl cellulose films cast from ethanol solution Part I. Int. J. Pharm. 1996; 133:161- 170.
7. Rowe RC. The effect of the molecular weight of ethyl cellulose on the drug release properties of mixed films of ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Int J Pharm. 1986; 29:37-41.
8. Seattone MF, Perini G, Rijli P, Rodriguez L, Cini M. Effect of different polymer-plasticizer combinations on 'in vitro' release of theophylline from coated pellets. Int. J. Pharm. 1995; 126:83- 88.

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话: +86-21-6198-2300 · 传真: +86-21-5442-2229
www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5566-7700

www.colorcon.com



© BPSI. 2014. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用时。

除了特别指出外, 所有商标均属 BPSI 实公司所有。

美多秀™/ METHOCEL™/ 爱多秀™/ ETHOCEL™是陶氏化学公司的商标。