

分子量对药物从乙基纤维素屏障膜多微粒释放的影响

摘要

研究了优级乙基纤维素聚合物爱多秀™(ETHOCEL™)的分子量对马来酸氯苯那敏从包衣小丸释放的影响。乙基纤维素(EC)分子量(粘度)增加后, 药物释放延迟。低分子量等级的溶液粘度较低, 可以实现快速喷雾, 而高分子量等级的薄膜具有更高的力学性能。在低分子量等级的乙基纤维素中加入增塑剂后, 可以实现更慢的药物释放。

前言

优级乙基纤维素产品常用于药物研究中, 其中乙氧基含量为48.0-49.5%, 具有不同的粘度等级。在生产工艺中, 控制链长(聚合度)或脱水葡萄糖单元的数量, 可以得到不同的粘度等级。因此, 表观粘度可以认为是聚合物分子量的一种间接测量方式。^[1] EC 样品的统计分析表明, 5%甲苯/乙醇溶液(用mPa.s表示)的名义粘度和分子量有关系。^[2] 本文旨在研究EC 分子量(粘度)对药物从包衣小丸释放的影响。

实验方法

糖球的上药

用 Pam-Glatt 流化床(FBE-125, 配有360 毫米长乌斯特柱)将马来酸氯苯那敏(CPM)包衣到18/20 目(850-1000 微米)苏丽芯™(Suglets®)上药基质(卡乐康公司)上, 目标上药量30 毫克/克, 用羟丙甲纤维素2910 美多秀™(METHOCEL™)E6, IFF公司)作为粘合剂。上药时的进气温度为65-70℃, 流速为100 克/分钟, 雾化压力为22 磅每平方英寸(psi), 进气量为800 立方英尺每分钟(cfm)。

上药后苏丽芯的乙基纤维素包衣

实验使用的爱多秀品性质见表1。每个样品的粘度(用80:20的甲苯:乙醇混合溶剂测定, 浓度为5%)和乙氧基含量可从生产厂商(IFF, 美国)的分析报告中获得。将每种粘度等级的爱多秀于异丙醇/水(90: 10)的混合物溶剂中, 制成包衣溶液。加入为聚合物质量分数10%的癸二酸二丁酯(DBS, Vertellus, 美国)作为增塑剂。另增加一份含20% w/w 增塑剂的爱多秀 Standard 10 Premium。

包衣溶液的最终固含量见表2, 对应着所用的每种分子量(粘度)等级的乙基纤维素。用GPCG1.1 流化床设备(Pam-Glatt Pharma Technologies, 印度)对CPM 小丸进行包衣, 每种分子量(粘度)等级的最后膜增重为10%。包衣工艺参数见表2。

溶出度测试

采用符合美国药典要求的自动溶出浴设备(Erweka DT 800, 德国), 测定1 克包衣小丸的药物释放, 转速100rpm。溶出介质为1000 毫升纯净水, 水温37±0.5℃。用在线双光束分光光度计(Perkin-Elmer, 美国)在262nm 波长24 小时检测CPM。用纯净水作为参照。

表1. 爱多秀™样品性质。

粘度分类	批号	粘度, mPa.s (cP)	乙氧基含量, %
4	VG30013T01	5.3	48.7
7	WB07013T01	6.6	49.1
10	WA25013T01	10.3	49.4
20	WD01013T01	20.0	48.8
45	UL22013T01	43.5	48.9

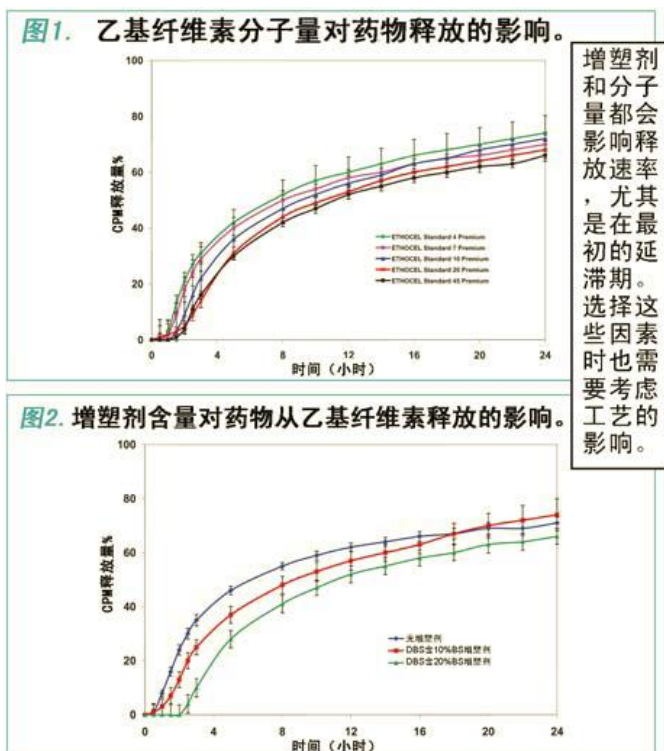
表2. EC 包衣的工艺参数。

参数	Response GPCG 1.1					
	4 cP	7 cP	10 cP	20 cP	45 cP	
装量 (g)	600	600	600	600	600	600
空气量 (m/s)	11-12	11-12	11-12	10-11	11-12	11-12
进气温度 (°C)	35-36	34-35	34-35	35-39	34-35	30-33
出气温度 (°C)	31-33	32-33	32-33	34-36	32-33	30-32
产品温度 (°C)	32-34	33-34	32-33	33-35	33-34	30-32
流体输送速率	6-7	7	5-6	6-7	7	6-7
雾化压力 (bar)	0.9	1.0	0.8-1	0.8-1	1.0	1.0-1.2
固体含量 (%)	7	7	7	7	7	5
增塑剂含量(%占聚合物质量分数)	10	10	10	20	10	10

结果与讨论

CPM 包衣小丸的溶出曲线见图1，包衣配方含有不同分子量(粘度)等级的爱多秀可以看出，与用高粘度等级爱多秀包衣的样品相比，用低分子量(粘度)等级包衣的样品的药释速度较快，这与其它文献报道的相一致^[3-5]。

Rowe 报道，用低分子量短链聚合物制备的薄膜相对较弱，分子量增加，薄膜的力学性能也随之提高，直至分子量达到某个临界值便不再提高。[4]在比较由不同粘度等级的爱多秀组成的配方的释放曲线时，也观察到类似的效果(见表3)。当使用最大分子量等级(45 cP)时，药物释放最慢，相反，使用最小分子量等级(4 cP)的药物释放最快。



Rowe 指出，在使用低分子量等级的EC 时会出现裂纹，随着分子量增加，缺陷相应减少，薄膜变得连贯紧密，而溶出度、力学性能和分子量之间的相互关系正好证明了这一点。在另一项研究中，Rowe 量化了

渗透率、释放速率和薄膜包衣裂化发生率对EC分子量的依赖关系。力学性能、抗拉强度及拉断伸长率的数据表明，力学性能随分子量的增加而提高^[4]。薄膜的力学性能也可以随增塑剂含量的增加而提高，因为增塑剂降低了包衣内部的应力，成膜更为连贯紧密。对于爱多秀Standard 10 Premium 制成的薄膜，药物释放速率与加入的增塑剂含量成正比(图2)。增塑剂含量增加后，药物通过薄膜的释放降低，这是由于包衣内部应力降低，EC 薄膜更为连贯紧密造成的。

使用较高分子量的乙基纤维素时，溶液的粘度增加。EC 溶液的高粘度(即使浓度低时)是由于链延伸和溶剂化分子固定造成的。要实现理想的药物释放曲线，需要恰当选择爱多秀™的分子量(粘度)等级，还需要考虑工艺的难度和生产能力。

表 3. f₂ 值比较

爱多秀™	配方比较	f ₂ 值
Std.4 Prem. X	Std.7 Prem.	76.14
Std.4 Prem. X	Std.10 Prem.	59.91
Std.4 Prem. X	Std. 20 Prem.	52.60
Std.4 Prem. X	Std. 45 Prem.	49.40
Std.7 Prem. X	Std.10 Prem.	68.55
Std.7 Prem. X	Std. 20 Prem.	59.42
Std.7 Prem. X	Std. 45 Prem.	55.56
Std.10 Prem. X	Std. 20 Prem.	73.22
Std.10 Prem. X	Std. 45 Prem.	66.28
Std.20 Prem. X	Std. 45 Prem.	84.95

结论

乙基纤维素(EC)的粘度或分子量会影响药物的释放速率。EC 分子量(粘度)增加，药物释放变缓，这是由于薄膜的力学性能提高的结果。另外，在包衣配方中加入增塑剂也可以延迟药物的释放，这是由于包衣内部应力降低，薄膜更为紧密连贯造成的。低分子量等级的溶液粘度较低，可以实现快速喷雾，而较高分子量等级的薄膜，力学性能更强。可以得到所需的薄膜性能，并可以实现快速喷雾应用，是本研究中包衣配方的最大优势。以后会进一步研究在乙基纤维素聚合物中加入致孔剂，以提高药物后期的释放程度。在选择屏障膜系统时，需要同时考虑配方和工艺性能。

参考文献

1. Rekhi G, Jambhekar S. Ethylcellulose- A polymer review. Drug Dev Ind Pharm. 1995;21(1):61-77.
2. Rowe RC. Molecular weight studies on ethylcellulose used in film coating. Acta Pharm.Suec. 1982; 19:157-160.
3. Rowe RC. The effect of the molecular weight of ethylcellulose on the drug release properties of mixed films of ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Int. J.Pharm. 1986; 29:37-41.
4. Rowe RC. Molecular weight dependence of the properties of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose films.Int. J. Pharm. 1992; 88:405-408.
5. Coppens KA, Dasbach TP, Frauchiger L. Ethylcellulose coating: Effects of viscosity grade, coating weight, and accelerated storage conditions. 31st Annual Meeting of the Controlled Release Society, 2004.
6. Onions A. Films from water-based colloidal dispersions. Manuf. Chem, March 1986,55-59 & April 1986, 66-67.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

*除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有
*美多秀™/爱多秀™/METHOCEL™/ETHOCEL™是 IFF 公司
商标