

## 包衣后热处理对薄膜特性和药物从乙基纤维素屏障膜包衣系统释放的影响

### 目的

乙基纤维素水分散体被广泛用于改良的口服药物释放系统处方中。聚合物颗粒结合方式（1，2）及其薄膜形成工艺的变量也可能影响药物从水分散体（乳胶）形成衣膜的释放过程。用以获得可重复药物释放曲线的后热处理或老化条件已得到广泛研究(3, 4)。本研究的目的是包衣后热处理对乙基纤维素（EC）薄膜的物理机械特性及以后药物从EC包衣的多颗粒释放的影响。

### 方法

按如下所述，分别用水性EC分散体——苏丽丝<sup>®</sup>(Surelease<sup>®</sup>)水性乙基纤维素分散体，E-7-19040)和增塑有机EC（ETHOCEL™ premium 乙基纤维素聚合物，Standard 20 cP Premium, Dow Chemical Co., 美国）制备游离薄膜。水性EC分散体和增塑有机EC溶液被分别包在覆有药物层（表1）的18-20孔（850-1000μ）微丸上。

表1. 模型药物和物理特性

模型药物	可溶性 (mg mL <sup>-1</sup> ) <sup>†</sup>	可溶性术语 <sup>†</sup>	分子量 <sup>†</sup>	pKa <sup>†</sup>
对乙酰氨基酚	14	极微溶	151.2	9.5
琥珀酸美托洛尔	100	易溶	652.8	9.2
盐酸普萘洛尔	33	可溶	295.8	9.5
酒石酸托特罗定	12	微溶	475.6	9.9

来自《默克索引》和《医师案头参考手册》。

通过一个温湿度控制室来研究3种包衣后热处理变量（表2）。

表2. 实验工艺变量

变量	单位	低水平	高水平
温度	°C	40	70
湿度	%	45	75
处理持续时间	小时	12	72

用实验设计（DOE）软件（Fusion Pro, S - Matrix公司）开发结构化的正式实验设计。13次热处理包括进行3次重复处理以确定实验误差。检验水性和增塑有机EC游离薄膜以及包衣多颗粒的5种不同反应变量（表3）。

表3.实验反应变量

反应变量	单位
抗张强度	MPa
断裂伸长率	%
MVTR	g H <sub>2</sub> O/day/sq m
热分析 (T <sub>g</sub> )	°C
药物释放	%min <sup>-1</sup>

### 游离薄膜制备

用拉刮刀（Gardner 流延刀，Silver Spring，美国），在Melinex 聚酯薄膜（杜邦帝人薄膜英国有限公司，英国）底物上，用20%固含量的水性EC 分散体（苏丽丝）刮薄，目标干膜厚度为150μm±10%。薄膜在 40°C 烘干大约60 分钟。

以 90:10 的异丙醇和去离子水，10%固含量制备癸二酸二丁酯和油酸与水性EC 分散体等比例混合增塑的有机EC 分散体。然后在玻璃板上将分散体制成目标厚度为150μm± 10%的薄膜。薄膜在化学安全罩中室温下干燥了一整夜。

### 机械特性评估

进行抗张强度（σ）与断裂伸长率试验以评估游离薄膜在老化前后的机械特性。用张力测试仪（Mini 44, Instron, 美国）以1 mm/min 的拉伸速度评估游离薄膜的机械特性。受试薄膜被分割成10 mm x 70 mm 的矩形条带（n=10）。通过以下方程计算断裂伸长率： $(l_2 - l_0) / l_0$ ，此处l<sub>0</sub> 为25 mm 的常量，l<sub>2</sub> 为直角机头试验后位移与l<sub>0</sub> 之和。

### 水蒸汽透过率

用透水性分析仪（WPA-100, VTI 公司，美国）测定游离薄膜的水蒸汽透过率。实验温度参数为25°C/80%RH，空气流速为200 cc/min。试验进行约90 分钟可达到平衡。

### 热分析 (T<sub>g</sub>)

用差示扫描量热法（Q100 DSC, TA Instruments, 美国）分析薄膜样品。大约10 mg 的样品封装于标准铝盘中，在氮气中以20°C min<sup>-1</sup> 的加热速度从25°C 加热至150°C。

### 药物释放

对所有水性和有机增塑 EC 包衣的多颗粒样品进行溶出度试验，以评估包衣后热处理条件对药物释放特性的影响。以 USP 溶出I 法（转篮法），用USP 介质在37±0.5°C 和100 rpm，对所有样品进行12 小时溶出度试验（n=3）。用 50%药物释放时间（t<sub>50</sub>）、最高药物释放时间（%max）和相似系数（f<sub>2</sub>）(5, 6)来比较溶出曲线。

所有样品，无论是游离薄膜还是包衣多颗粒，在试验之前，都可以在受控环境实验室中（23°C/55%RH）达到平衡。

## 结果

### 薄膜特性

从水性和有机分散体制备的两种 EC 薄膜有呈透明、光滑、同质、没有缺陷。水性和有机增塑EC薄膜在热处理后的物理机械薄膜特性总结说明数值变化范围很广（表4）。

表4. F 薄膜特性值

变量	单位	水性乙基纤维素	Ethylcellulose 有机增塑乙基纤维素
抗张强度	MPa	4.9-7.4	5.1-8.1 <sup>t</sup>
断裂伸长率	%	6.2-33.9	9.7-15.7 <sup>t</sup>
MVTR	g H <sub>2</sub> O/day/s q m	97-110 <sup>t</sup>	112-122 <sup>t</sup>

实验DoE外点

水性EC薄膜的处理显示断裂伸长率与未处理薄膜相比增加了约25%至500%，处理后的有机EC薄膜显示断裂伸长率增加了33%至62%（表5）。

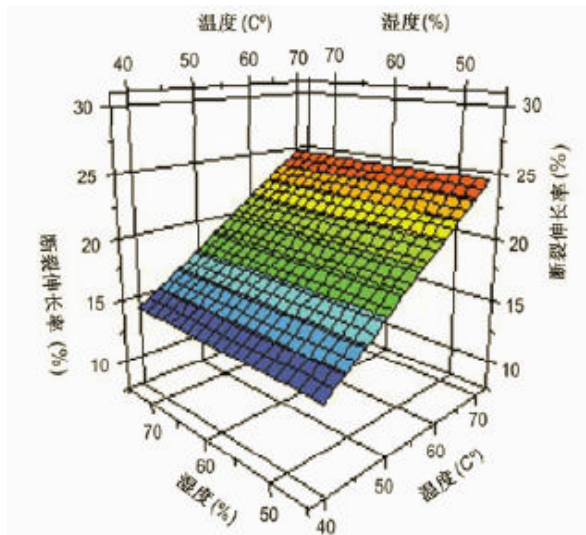
表5. 断裂伸长率 (%)

处理条件	水性乙基纤维素平均值	有机增塑乙基纤维素平均值
对照	6.206 (1.093)	9.652 (3.447)
70°C, 75%RH, 72hr	16.451 (2.187)	12.836 (4.026)
70°C, 45%RH, 48hr	21.442 (2.221)	12.953 (3.153)
40°C, 75%RH, 48hr	11.603 (2.483)	14.633 (3.773)
40°C, 45%RH, 72hr	8.499 (2.143)	15.675 (3.682)

实验DoE 外点。

断裂伸长率增加最大的是水性EC薄膜暴露于70°C高温12小时。在这些温度下，72小时的长持续时间导致水性薄膜的断裂伸长率降低。对于有机增塑EC薄膜，40°C的较低温度能轻度增加断裂伸长率。令人吃惊的是，湿度不影响薄膜特性（图1）。

图1.水性乙基纤维素分散体断裂伸长率；时间=48小时



透水性分析

达到平衡状态时，水性和有机游离 EC 薄膜的水分透过速度并无明显变化（表6）。

**表6.透水性分析 (g H2O/day/sq m)**

处理条件†	水性乙基纤维素 平均值		有机增塑乙基 纤维素平均值	
对照	109	(2)	116	(5)
70°C, 75%RH, 72hr	110	(2)	122	(9)
70°C, 45%RH, 48hr	97	(2)	120	(7)
40°C, 75%RH, 48hr	104	(2)	114	(3)
40°C, 45%RH, 72hr	102	(2)	112	(5)

实验DoE 外点。

### 热分析

以开始、转折和终点表示的吸热转换（表7），在处理 and 未处理（对照）的水性和有机EC 系统保持不变，无论处理条件如何。

**表7. 玻璃态转化温度 (°C)**

处理条件†	水性乙基纤维素		
	开始	感染	结束
对照	46.05 (1.19)	49.46 (2.50)	52.47 (1.64)
70°C, 75%RH, 72hr	45.30 (0.44)	46.84 (0.70)	49.91 (0.19)
70°C, 45%RH, 48hr	45.81 (1.49)	49.42 (0.65)	53.41 (0.73)
40°C, 75%RH, 48hr	45.35 (1.13)	46.30 (1.20)	53.26 (1.11)
40°C, 45%RH, 72hr	46.43 (1.21)	47.32 (1.13)	53.66 (0.63)
处理条件†	有机增塑乙基纤维素		
	开始	感染	结束
对照	48.27 (1.13)	50.50 (0.64)	54.49 (2.89)
70°C, 75%RH, 72hr	46.42 (0.88)	47.55 (0.18)	51.23 (0.98)
70°C, 45%RH, 48hr	47.38 (1.17)	49.39 (0.52)	52.44 (0.29)
40°C, 75%RH, 48hr	46.43 (1.61)	47.83 (0.84)	52.09 (0.90)
40°C, 45%RH, 72hr	46.07 (1.36)	47.52 (1.24)	52.97 (0.78)

实验DoE外点。

### 药物释放

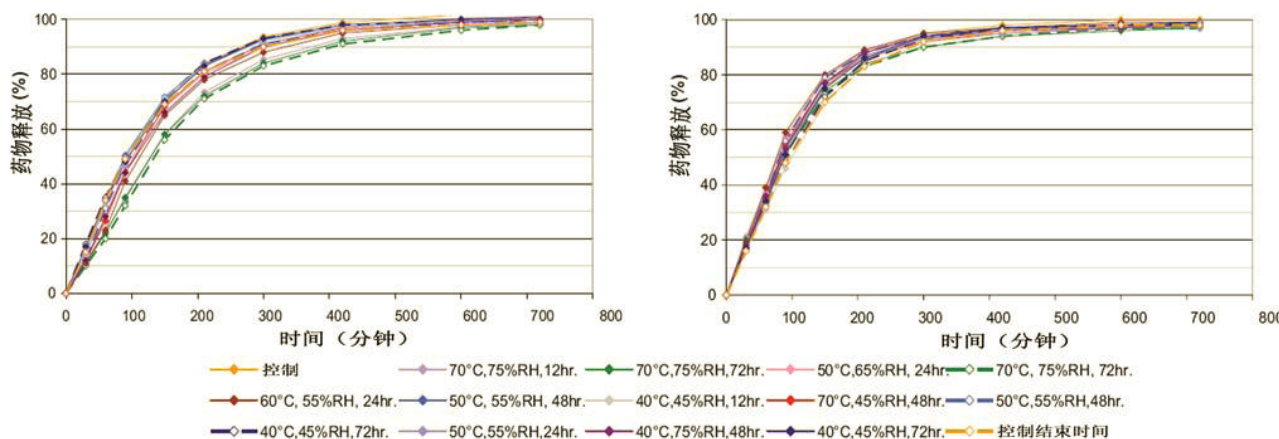
检测处理与未处理 EC 包衣药丸的药物释放曲线，t50、%max 和f2 结果见表8。数据显示结果值范围广，说明作为每一种模型药物的处理条件的结果，包衣药丸的小变化和大变化。

表8.模型药物释放

模型药物	水性乙基纤维素		
	T 50 (min)	%max (min)	$f_2$
对乙酰氨基酚	89 - 145	98 - 101	48.1 - 88.2
琥珀酸美托洛尔	197 - 357	68 - 87	41.9 - 86.6
盐酸普萘洛尔	226 - 320	76 - 89	46.8 - 92.5
酒石酸托特罗定	-	41 - 68	55.6 - 94.9
模型药物	有机增塑乙基纤维素		
	T 50 (min)	%max (min)	$f_2$
对乙酰氨基酚	77 - 100	97 - 99	72.9 - 88.9
琥珀酸美托洛尔	0 - 522	42 - 89	22.7 - 84.4
盐酸普萘洛尔	195 - 650	54 - 87	23.6 - 62.9
酒石酸托特罗定	-	34 - 48	61.8 - 83.2

对于水性 EC 包衣的乙酰氨基酚 (APAP) 多颗粒, 在70°C 高温处理时药物释放减慢, t50 从89 分钟增加到145 分钟 (图2)。对于有机增塑EC 包衣的APAP, 药物释放不受处理条件的影响 (图3)。对于这两个系统, 无论处理条件如何, 药物释放的总程度目前仍保持不变。

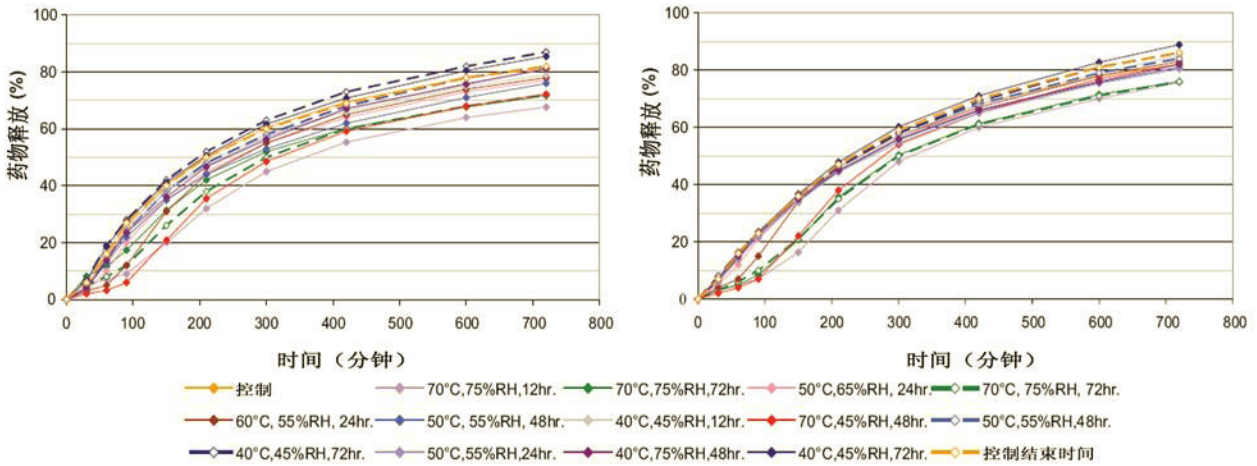
图2. 水性乙基纤维素对乙酰氨基酚溶出5%WgT; 15%固体  
图3. 有机增塑乙基纤维素对乙酰氨基酚溶出5%WgT; 7%固体



对于水性包衣琥珀酸美托洛尔和盐酸普萘洛尔多颗粒, 70°C 高温处理导致t50 增加而药物总释放量降低 (图4 & 5)。在两个模型药物中都可以看到延迟时间显著增加。对于有机 EC 包衣系统, 药物释放无显著变化 (数据不在此显示)。

图4. 水性乙基纤维素琥珀酸美托洛尔溶出5%WgT；15%固体

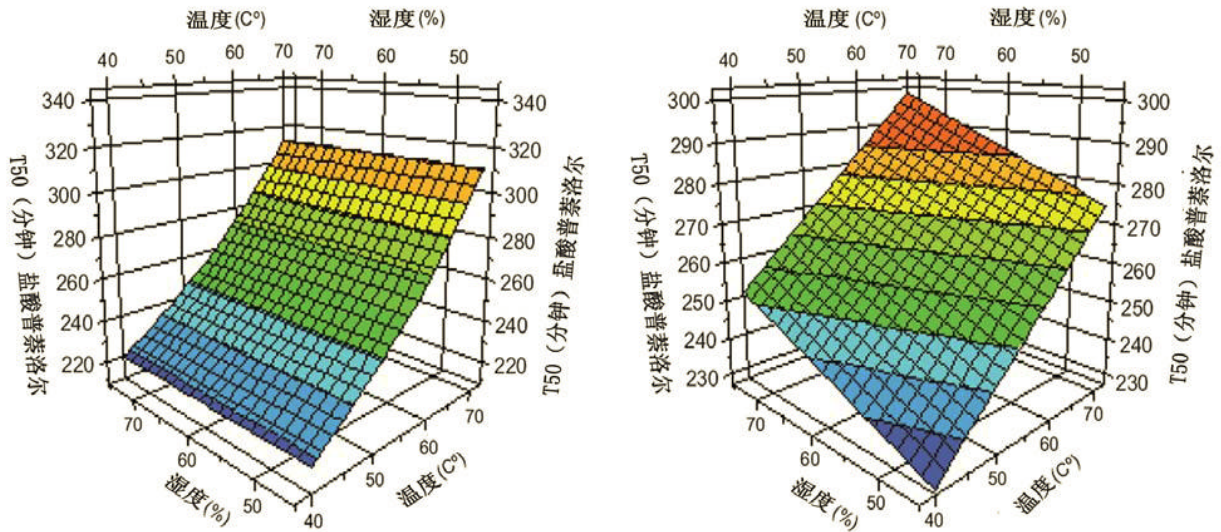
图 5. 水性乙基纤维素盐酸普萘洛尔溶出7%WgT；15%固体



对于琥珀酸美托洛尔，只有温度处理在变化中起作用（图6）。但是，在盐酸普萘洛尔包衣多颗粒中，温度和湿度处理都造成了差异（图7）。处理持续时间在两种情况中对药物释放都没有影响。

图6. 水性乙基纤维素分散体50%药物释放时间 (t50) -琥珀酸美托洛尔

图7. 水性乙基纤维素分散体50%药物释放时间 (t50) -盐酸普萘洛尔



### 苏丽丝包衣

在GPCG-3型包衣设备的Wurster单元中对载药的微丸用苏丽丝包衣（稀释到固含量为15%）。在1-20%苏丽丝包衣增重过程中，每增重4%取样。

对于酒石酸托特罗定包衣多颗粒，延迟时间无变化，而药物释放的程度都会降低，无论是水性或有机增塑EC包衣都不例外（图 8 & 9）。对于水性EC（图10），在大多数处理条件下，药物释放程度%max降低，与有机增塑EC一样，但程度较轻（图 11）。

图 8. 水性乙基纤维素酒石酸托特罗定溶出5%WgT; 15%固体  
图9. 有机增塑乙基纤维素酒石酸托特罗定溶出5%WgT; 7%固体

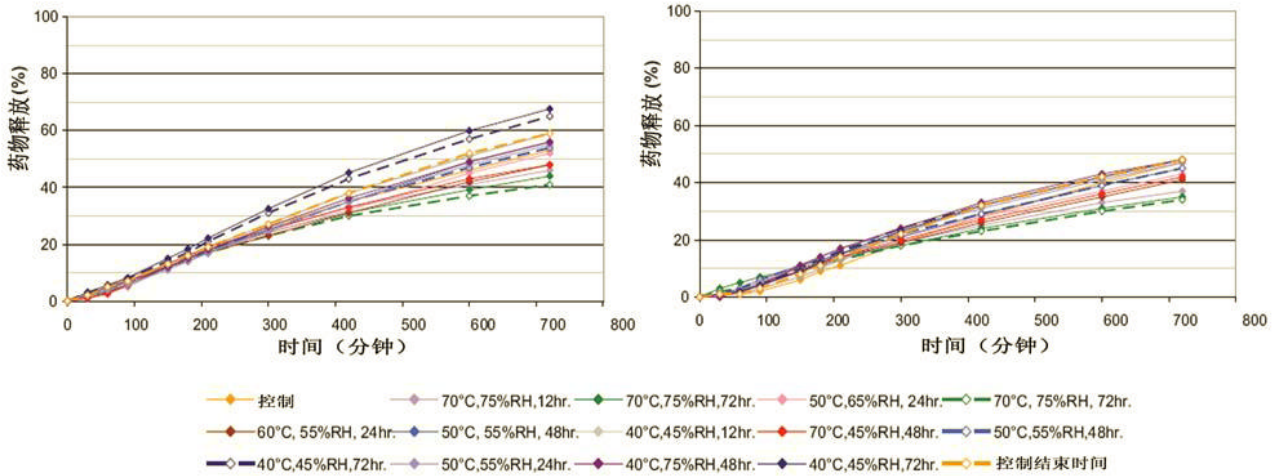
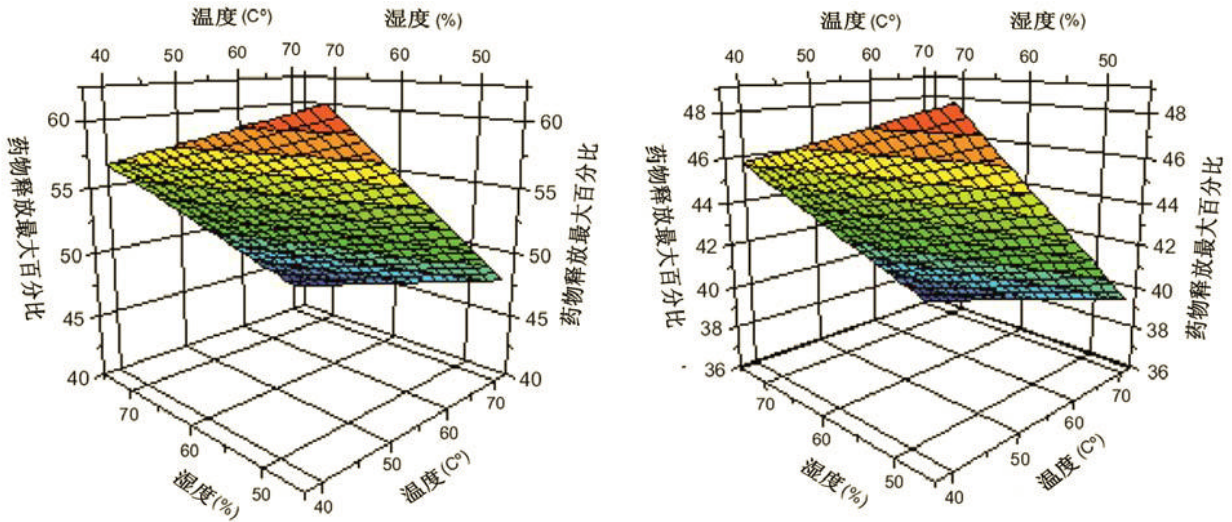


图10. 水性乙基纤维素分散体最高药物释放百分比 (%) -酒石酸托特罗定  
图11. 增塑乙基纤维素最高药物释放百分比 (%) -酒石酸托特罗定



## 结论

结果显示包衣后处理可影响EC薄膜的物理机械特性以及药物从EC包衣的多颗粒释放。水性EC系统的改变可归因于乳胶聚合物颗粒进一步逐渐结合，从而产生结合力更强的屏障膜。对于能克服或尽可能减少包衣后处理的包衣工艺建议，正在进行下一步工作以对其进行检验。

## 参考文献

1. I. Ghebre-Sellassie, et al., Characterization of a new water-based coating for modified-release preparations, Pharm. Technol. 12(9):96 (1988)
2. M. Harris, et al., A water-based coating process for sustained release, Pharm. Technol., 10(9), 102-107 (1986)
3. F.W. Goodhart, et al., An evaluation of aqueous film forming dispersions for controlled release, Pharm. Technol., 8(4), 64-71 (1984)
4. I. Ghebre-Sellassie, Pellets: A general overview, Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, New York (1989)
5. Federal Registrar, Food and Drug Administration, Vol. 60, NO.230, p. 51542 (1995)
6. J. W. Moore, and H. H. Flanner, Mathematical comparison of curves with an emphasis on dissolution profiles, Pharm. Technol., 20 (6),65-74 (1996)

---

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@color.com](mailto:marketing_cn@color.com)

北美	欧洲/中东/非洲	亚太区	拉丁美洲
<b>+1-215-699-7733</b>	<b>+44-(0)-1322-293000</b>	<b>+65-6438-0318</b>	<b>+54-11-4552-1565</b>

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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

poster\_2008\_thermal\_barrier\_CHN\_04\_2010

---