

乙基纤维素水分散体包衣微丸的体外释药特性研究^{*}

陈挺 靳松¹ 陈庆华

(上海医药工业研究院, 上海 200437)

摘要 以乙基纤维素水分散体 Aquacoat 和 Surelease 为包衣材料, 流化床包衣制备盐酸苯丙醇胺缓释微丸。研究微丸在不同 pH 介质中的释药特性和微丸释药机制。结果表明, Surelease 包衣微丸的体外释放度不受介质 pH 影响, 而未热处理的 Aquacoat 包衣微丸可能出现 pH 依赖性释药现象, 通过包衣后热处理或增塑剂的选择可以避免这一现象。包衣微丸体外释药机制为: 渗透压驱动作用下药物通过衣膜的扩散。

关键词 乙基纤维素水分散体; 盐酸苯丙醇胺; 包衣微丸; 体外释放度; pH 依赖性; 释药机制

随着包衣工艺的发展, 环境保护、劳动保护和生产安全性等问题越来越受到人们的重视, 因此水性包衣工艺的应用日趋广泛^[1]。缓释水性包衣技术是近年来的研究热点, 已有近十种聚合物水性包衣材料问世, Aquacoat 和 Surelease 是目前上市的两个乙基纤维素(EC)水分散体品种^[2]。

水分散体中聚合物系以 10 nm ~ 1 μ m 的胶体粒子形式分散于水中。与溶液型包衣方法相比, 水分散体在成膜原理上有显著区别, 主要通过聚合物粒子的变形、融合形成致密的衣膜, 这一过程也称为膜愈合过程(curing)。Aquacoat 包衣后通常需要经过一热处理工艺以促进膜愈合过程, 而 Surelease 在包衣过程中即可实现膜愈合完全, 无须经过包衣后热处理^[2]。曾报道 Aquacoat 包衣制剂具有 pH 依赖性释药现象, 碱性介质中释药速率较酸性和中性介质中明显加快^[3, 4]。因此本文以盐酸苯丙醇胺(PPA)为模型药物, 分别对 Aquacoat、Surelease 和 EC(10cps)乙醇溶液包衣微丸在不同介质中的释放度作一系统考察, 并探讨微丸的体外释药机制。

1 材料与仪器

Aquacoat[®] ECD-30(美国 FMC 公司); Surelease[®] E-7-19010(英国 Colorcon 公司); 乙基纤维素 10cps(美国 DOW 公司); 柠檬酸三乙酯(美国 Morflex 公司); 癸二酸二丁酯(上海青浦合成试剂厂); 盐酸苯丙醇胺(上海淮海制药厂); 空白丸芯(法国 NP Pharm 公司)。

GPCG 1.1 型流化床(德国 Glat 公司); RC2-5A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂); 751 型紫外分光光度计(上海分析仪器厂); DL302-1 型调温调湿箱(上海吴淞五金厂)。

2 实验方法

2.1 包衣微丸的制备

采用流化床底喷设备, 溶液上药法制备 PPA 载药微丸, 并采用 6%HPMC 溶液进行隔离层包衣^[5]。

采用流化床底喷设备进行包衣试验^[2]。Aquacoat 中分别加入柠檬酸三乙酯(TEC)和癸二酸二丁酯(DBS)为增塑剂, 用量分别为 18%、24%、30%、36%; Surelease 中已含精馏椰子油, 无须添加其它增塑剂。

微丸包衣后, 置于烘箱中 60 $^{\circ}$ C 热处理 24 h。

2.2 体外释放度试验

精称微丸适量, 约相当 PPA 500 mg, 浆法 75 r/min 进行试验, 介质 900 ml。定时取样, 257 nm 处测定紫外吸光度, 经标准曲线计算累计释药百分率。

2.3 释放介质 pH 值对微丸释放度的影响

分别采用水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 7.4 磷酸盐缓冲液为介质, 测定 Aquacoat、Surelease 包衣微丸的释放度。其中 Aquacoat 包衣微丸分别采用 TEC 24%、30%、36%和 DBS 18%、24%、30%为增塑剂的样品, 考察增塑剂种类、用量以及热处理对微丸在不同介质中释放度变化的影响。

2.4 介质渗透压对药物释放度的影响

以 Surelease 包衣微丸为样品, 分别测定微丸在 2、4、6、8 mol/L 尿素溶液中的释放度, 并与水中释放度进行比较。

3 结果与讨论

3.1 包衣微丸的制备工艺

微丸上药率 98.5%, 包衣效率约 95%, 证实上药和包衣过程损失率较低。包衣增重 12%, 扫描电镜观察表明衣膜平均厚度 20 μm 。包衣微丸批间释药重现性良好, 微丸释药完全后衣膜仍完整不破裂。图 1 为 Aquacoat 包衣微丸表面形态

和衣膜切面结构。

对 Aquacoat 应用研究表明: 增塑剂用量和包衣后热处理是影响衣膜性质的两个主要因素。理想增塑剂用量为 18%~30%, 过低用量下衣膜可能出现龟裂现象。Aquacoat 包衣后微丸必须经过热处理, 以提高衣膜致密性, 理想热处理温度应高于衣膜玻璃化转变温度 20~30 $^{\circ}\text{C}$ 。对 Surelease 应用研究表明: 在合理工艺下, 包衣过程中即可膜愈合完全, 无须经包衣后热处理。Surelease 的理想包衣温度为 34~38 $^{\circ}\text{C}$, 高于最低成膜温度 10~15 $^{\circ}\text{C}$ 。

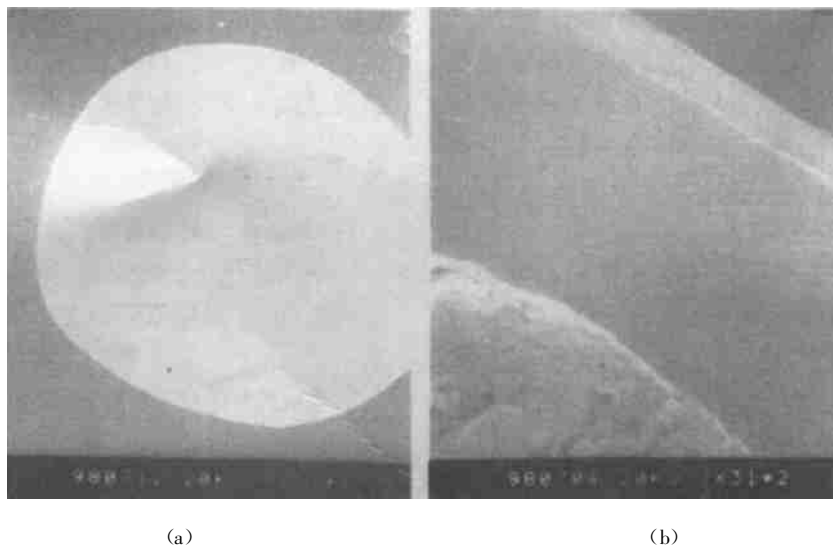


Fig 1. SEM showing: (a) surface view of Aquacoat coated pellets and (b) cross section of film

3.2 释放介质 pH 对微丸释放度的影响

盐酸苯丙醇胺 pK_a 为 9.04, 生理范围内溶解度不受 pH 影响。EC 是非离子型纤维素醚, 因此包衣微丸的释药行为应不受介质 pH 影响。对 Surelease 和 EC(10cps)乙醇溶液包衣微丸试验结果证实, 在水、pH 1.2 和 pH 7.4 介质中均具有相同释放度。

Aquacoat 包衣微丸的释药行为则较复杂。如图 2-a 所示, 采用疏水性的 DBS 为增塑剂时, 未热处理的微丸表现出 pH 依赖性, 碱性介质中释药速率比酸性介质中明显较快。而微丸热处理后无此现象, 在水、pH 1.2 和 pH 7.4 介质中释药速率基本一致。DBS 用量为 18%、24%、30% 时试验结果相同。而采用亲水性的 TEC 为增塑剂时, 未经热处理和热处理后的微丸均不出现 pH 依赖性

释药, 且与增塑剂用量无关(图 2-b)。以上结果表明, 仅 DBS 为增塑剂的未热处理样品出现 pH 依赖性释药。因此这一现象可能与增塑剂种类和热处理有关。

溶出过程发现, DBS 为增塑剂的未热处理微丸在 pH 1.2 介质中发生圆锥形结块现象, 且难以分散, 说明衣膜润湿性较差。热处理后微丸结块程度明显降低。而在 pH 7.4 介质中, 微丸分散良好, 无结块现象。TEC 为增塑剂的微丸热处理前后在酸、碱介质中均分散良好, 无结块现象。这一现象与 pH 依赖性之间有一定对应关系, 因此推测, 未热处理微丸在酸、碱介质中的释药差异可能与衣膜润湿性有关。

Aquacoat 处方中含十二烷基硫酸钠(SLS), SLS 系阴离子型表面活性剂($\text{pK}_a = 1.9$), 离子化

状态下才发挥表面活性作用, 在酸性条件下 SLS 仅部分解离(10%), 碱性条件下则完全解离。对于未热处理的包衣微丸, 衣膜致密性较低, 因此衣膜润湿性可能是影响药物释放的关键。DBS 系疏水性增塑剂, 因此 SLS 在酸、碱介质中的不同润湿作用决定衣膜的疏水性和渗透性。在酸性介质中, SLS 基本不表现润湿作用, 因而衣膜具有较

强疏水性, 影响水分渗透和药物扩散速率, 是释药的主要限速因素。而在碱性介质中, SLS 充分发挥润湿作用, 衣膜疏水性降低, 因此致密性较低, 衣膜不足以良好地控制药物释放, 微丸释药速率大大加快。TEC 系亲水性增塑剂, 不增强衣膜疏水性, SLS 的润湿情况对衣膜性质可能影响不大, 因此未热处理样品在酸、碱介质中均较快释放。

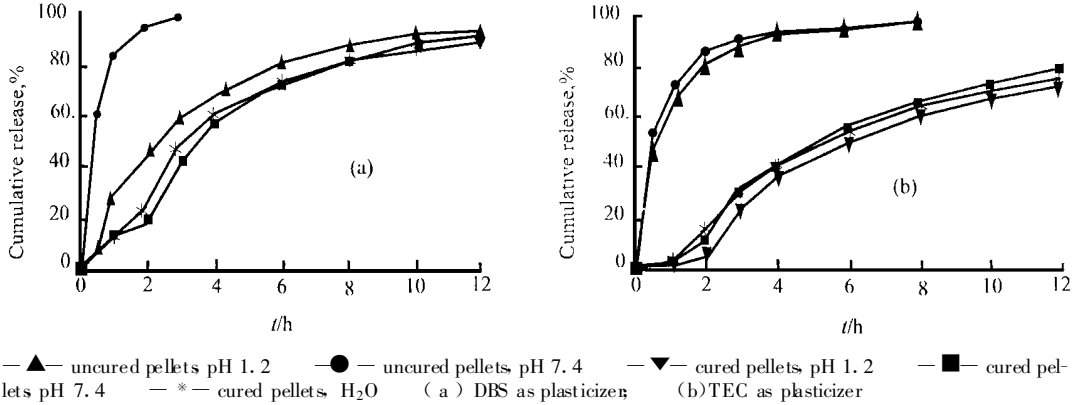


Fig 2. Effect of dissolution medium pH on the release of PPA from Aquacoat coated pellets

对于热处理后的包衣微丸, 致密完整的衣膜是释药的主要限速因素, 增塑剂性质和 SLS 润湿作用的影响对衣膜性质不具有决定性作用。因此微丸在酸、碱介质中的释药变化并不显著。

因此, 离子型表面活性剂 SLS 是引起 pH 依赖性的根本原因。离子型表面活性剂是水分散体制备过程中的常用组分, 发挥乳化剂、稳定剂等作用。本文认为通过增塑剂的选择和充分的包衣后热处理, 可以避免离子型表面活性剂可能引起的 pH 依赖性释药现象。

3.2 包衣微丸释药机制的探讨

药物释放的动力学机制主要有两种: 浓度梯度作用下药物的单纯扩散; 渗透压驱动作用下药物的扩散。本文包衣微丸主要基于膜控原理, 膜控型制剂理论上应符合零级释药模型: $Q = D_m K_m C_s t / L$ 。而本文多数情况下, 微丸的释药动力学更接近于一级模型, 提示药物释放不仅是浓度梯度作用下的纯 Fick 扩散, 而且可能伴随较强的渗透压驱动作用。

PPA 载药微丸在介质中可产生较高渗透压: (1)空白丸芯中含大量高渗物质——糖粉, 可产生较高渗透压($1.4815 \times 10^7 \text{Pa}$)^[9]; (2)PPA 系水溶性药物, 其饱和溶液的渗透压为 $1.0836 \times$

10^7Pa (见方程 1)。因此在丸芯成分完全溶解、药物溶液处于饱和状态时, 衣膜内外渗透压差可达 $2.5651 \times 10^7 \text{Pa}$ 。

尿素可提高介质渗透压, 降低膜内外的渗透压差。由图 3 可见, 随着介质渗透压升高, 微丸释

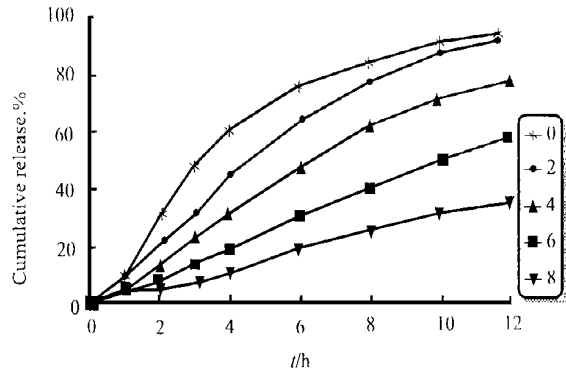


Fig 3. Effect of urea concentration on PPA release from Surelease coated pellets

药速率趋于减慢, 且释药动力学接近于零级。当介质渗透压进一步升高, 接近于微丸自身产生的渗透压值时, 药物几乎不释放。说明膜内外渗透压差是影响药物释放的重要因素。表 1 是不同浓度尿素溶液的渗透压(π)、微丸膜内外渗透压差($\Delta\pi$)和微丸释药速率。由图 4 可见, $\Delta\pi$ 和释药速率存在较好线性关系, 进一步证实渗透压是影

响药物释放的关键因素。

Tab 1. Osmotic pressure difference in various urea solution

Urea concentration (mol/L)	π ($\times 10^5$ Pa)	$\Delta\pi$ ($\times 10^5$ Pa)	Drug release rates (%PPA/h)
2	45.91	210.6	10.68
4	85.23	171.28	8.30
6	119.87	136.64	5.25
8	151.24	105.27	3.45

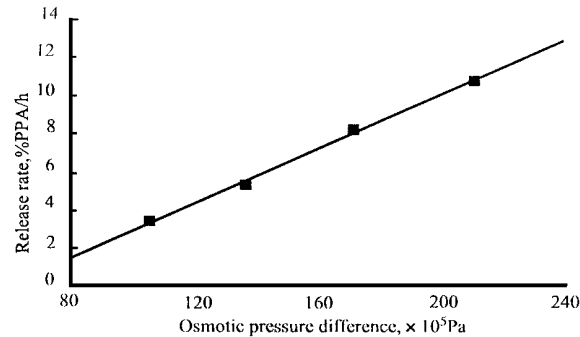


Fig 4. Release rate vs osmotic pressure difference for PPA pellets

因此,微丸自身产生的强渗透压是促进药物释放的重要因素。包衣微丸释药机制为:渗透压驱动作用下药物通过聚合物衣膜的扩散。

方程 1:
$$\pi = \frac{\nu C_s R T}{M}$$

其中 π : 饱和溶液产生的渗透压 (108.36 atm); ν : 药物分子解离成的离子个数 (2); C_s : 药物的饱和溶解度 (400 g/L); M : 药物的分子量 (187.67); R : 0.082 L atm/mol/deg; T : 310 K。

参 考 文 献

- 1 McGinity JW. Preface. In: McGinity JW ed. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. New York: Marcel Dekker, 1997. 1
- 2 陈挺, 陈庆华. 乙基纤维素水性包衣技术 I. 水分散体与有机溶液包衣方法的比较. 中国医药工业杂志, 2000, 31(1): 7
- 3 Lippold BH, Sutter BK, Lippold BC. Parameters controlling drug release from pellets coated with aqueous ethylcellulose dispersion. *Int J Pharm*, 1989, 54: 15
- 4 Rekhi GS, Mendes RW, Porter SC. Aqueous polymeric dispersions for controlled drug delivery-Wurster process. *Pharm Technol*, 1989, 13: 112
- 5 陈挺, 陈庆华. 盐酸苯丙醇胺微丸的制备工艺研究. 中国医药工业杂志, 1999, 30(8): 345
- 6 Ozturk AG, Ozturk SS, Palson BO, et al. Mechanism of release from pellets with an ethylcellulose-based film. *J Control Rel*, 1990, 14: 203

Study on Drug Release Characteristics from Aqueous Ethylcellulose Dispersion Coated Pellets

CHEN Ting, CHEN Qing-Hua

Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437

Abstract Phenylpropanolamine hydrochloride (PPA) sustained release pellets were developed in fluid-bed with two aqueous ethylcellulose dispersion (Aquacoat and Surelease). Drug release characteristics in different medium pH as well as drug release mechanism from pellets were studied. Results showed that PPA release from Surelease coated pellets was independent of medium pH. But the release from Aquacoat coated pellets may be pH dependent, and faster release occurs at higher pH values. Further studies showed that pH dependency can be avoided by curing process and reasonable plasticizer. PPA release mechanism was indicated to be diffusion controlled accompanied by osmotic pumping effects.

Key words Aqueous ethylcellulose dispersion; Phenylpropanolamine hydrochloride; Coated pellets; *In vitro* dissolution; pH dependency; Drug release mechanism