

## 溶剂类型对乙基纤维素膜释放的影响

### 摘要

研究了四种溶剂组合对扑尔敏通过乙基纤维素膜包衣小丸释放的影响。溶剂类型影响乙基纤维素溶液的粘度，但不影响包衣小丸的释放曲线。

### 前言

虽然越来越多的研究对纤维素醚水分散体感兴趣，但基于溶剂包衣的乙基纤维素(EC)的缓释包衣应用也在增长。诸如增塑剂类型(1)、溶剂或共溶剂的选择等因素，对EC膜的渗透性、孔隙率和机械强度有显著的影响(2-4)。

EC不溶于水，但溶于各种有机溶剂(5)。虽然有些溶剂对EC聚合物的溶解性非常好，但由于对环境和健康危害较大，导致其在制药工业中的应用有限甚至无法应用。本研究的目的是，考察四种可以接受的溶剂组合对EC溶液粘度以及对包衣小丸药物释放的影响。

### 实验方法

#### 糖丸的上药

用Vector流化床包衣机(FL-M-60, 配有Wurster柱)将扑尔敏(CPM)上药到18/20目(850-1000 μm)的糖丸(美国卡乐康公司)上, 载药量37 mg/g, 羟丙甲纤维素2910 (药用级美多秀™ E6, IFF, USA)作为粘合剂。上药时, 进风温度58-60°C, 流速118ml/min, 雾化气压20psi, 空气流量为900cfm。

#### 上药后小丸的EC包衣

爱多秀™ EC10cp规格(IFF)在不同溶剂组合中的溶解情况(表1)。采用应力控制的流变仪ARG2(Cup and bob configuration, TA Instruments, USA)测定各溶液的流变性能。加入癸二酸二丁酯(质量分数为相应聚合物的10%)作为增塑剂, 制成固含量7% w/w的包衣溶液。用GPCG 1.1流化床(印度Pam-Glatt Pharma Technologies公司)对CPM小丸进行包衣, 增重分别为5、7、10、15和20%。采用的包衣工艺参数见表2。

表1 溶剂组合

1	丙酮: 异丙醇 (IPA)	65:35
2	二氯甲烷 (DCM): IPA	50:50
3	水: 异丙醇	10:90
4	水: 乙醇	10:90

注: 粘度测定: (体积分数v/v); 包衣溶液: (质量分数w/w)

表2 EC 包衣参数

溶剂组合	1	2	3	4
样品量 (g)	600	600	600	600
空气体积(m/s)	10-12	10-12	10-12	10-12
进风温度 (oC)	30-42	34-36	40-42	40-42
出风温度(oC)	28-30	30-32	34-35	34-35
物料温度(oC)	28-32	30-33	35-36	35-36
流速(g/min)	5-12	5-10	5-8	5-8
雾化压力(bar)	1.0	1.5	1.5	1.5
包衣固含量(%)	7	7	7	7

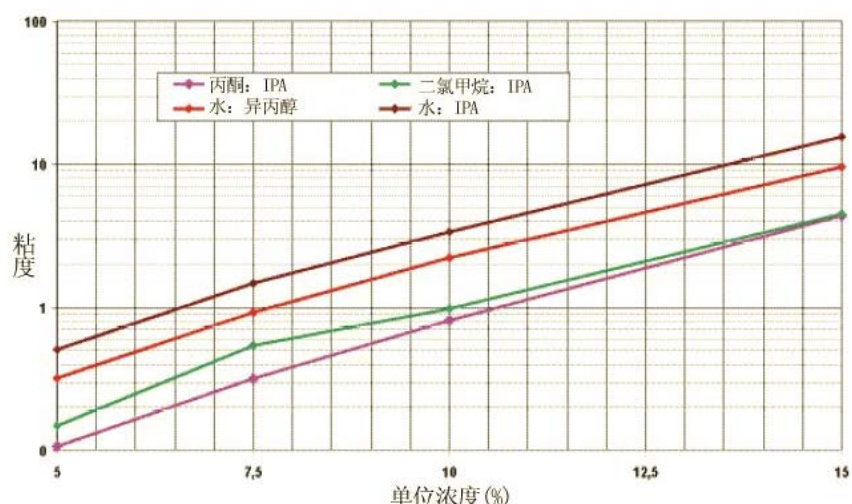
### 溶出度测定

用符合美国药典标准的自动溶出仪(Erweka DT800, Apparatus I (德国)), 转速100 rpm, 测定1克包衣小丸的药物释放。溶出介质为1000ml 纯净水, 温度 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。采用联机双电子数分光光度计(Perkin-Elmer, USA)24 小时后在262nm 波长检测CPM。

### 结果与讨论

在EC包衣应用中, 好的溶剂体系的溶液粘度较低, 便于应用, 聚合物松散可以溶剂化, 成膜的机械强度高, 控制药物释放具有可重现性。图1显示所有溶剂组合的溶液粘度随固含量的增加而增加。但是, 每种EC浓度时的粘度取决于所用的溶剂系统。在每种EC浓度时, 溶于水: IPA(10: 90)的EC粘度最高, 丙酮: IPA (65:35)的溶液粘度最低。

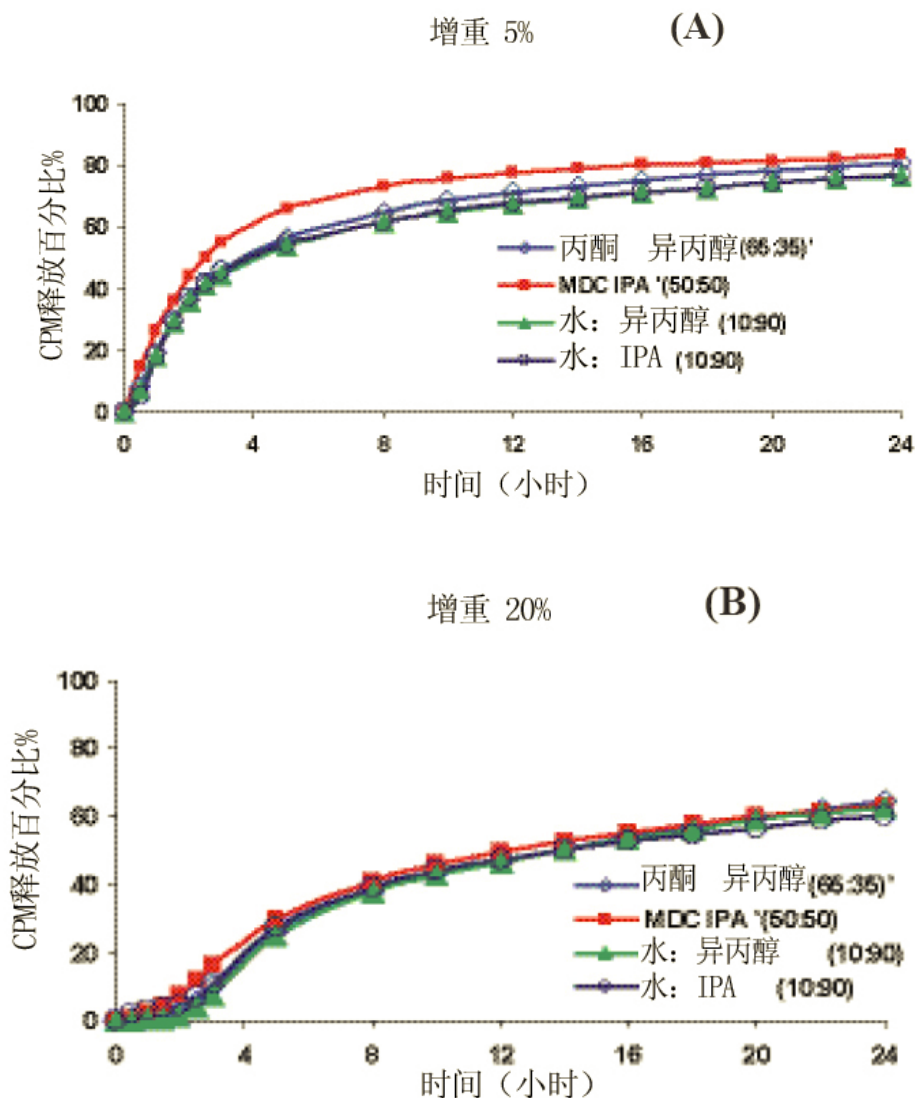
图1 乙基纤维素溶液的粘度



假定当聚合物与溶剂的溶解度参数相同时, 聚合物-溶剂相互作用最大(6)。本研究中用到的EC与溶剂的溶解度参数和介电常数见表3。溶剂组合丙酮: IPA、DCM: IPA、水: IPA和水: 乙醇计算的溶解度参数分别为21.4, 21.7, 29.2和28.2。丙酮: IPA和DCM: IPA的计算溶解度参数与EC最接近, 表明这些混合溶剂是聚合物较好的溶剂。

图2是使用四种溶剂混合物(表1)时EC包衣CPM小丸的药物释放。这些释放曲线具有高度可重现性，标准偏差小于3% (n=6)。图2A/B表明，此处溶剂组合的选择并不显著影响EC包衣CPM小丸的药物释放。

图2 EC包衣小丸的CPM释放曲线：(A) 增重5% (B)增重20%



据报道，含有水的溶剂组合的EC膜有多孔容易渗透，因此药物释放速率快(4)。这种多孔性的膜是由于在成膜时，水和有机溶剂的潜热(7)蒸发造成过早去溶剂化或EC沉淀而形成的。与这些报道相反，当本研究中使用含水10%的IPA或乙醇时，未观察到显著差异。这可能是由于二元溶剂系统中水的浓度太低，导致EC膜的形成与使用实验室规模的包衣设备时类似。

本研究结果表明，不管采用何种溶剂组合，当包衣增重从5%增加到20%，药物释放逐渐降低(比如，在水：乙醇溶剂时，50%的药物释放从4小时增加到14小时)。这种关系，加上药物释放时观察到的时滞(图2B和3)，当包衣增重超过10%时，显示药物释放与溶出路径长度或膜厚度成比例。

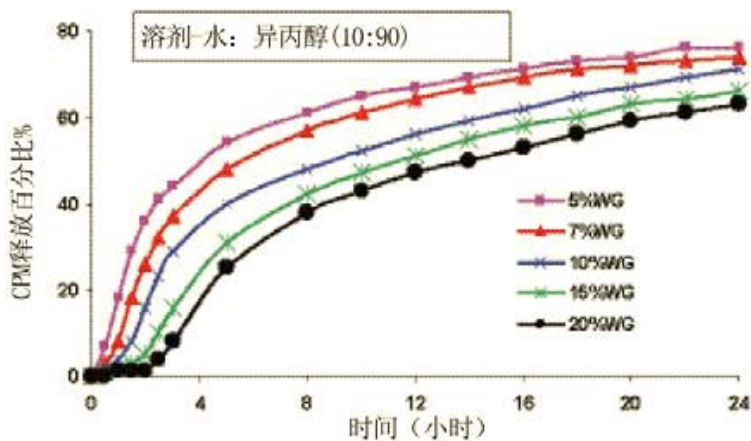
表3 本研究中EC和溶剂的部分物理性质

	介电常数	溶解度参 数 6,8 ( $\delta$ )	沸点 (°C)
乙基纤维素	3.2- 4.0	21.1	-
乙醇	24.3*	26.0	78.5
丙酮	20.7*	20.3	56.5
二氯甲烷	9.1**	19.8	40.0
异丙醇	19.9*	23.5	82.5
水	78.5	48.0	100.0

\*于25°C测定

\*\*于20°C测定

图3 EC增重对药物释放的影响



## 结论

溶剂组成影响乙基纤维素的粘度，因而可能影响包衣工艺的效率。本研究中的四种溶剂组合并不影响药物释放曲线。通过不同溶剂组合制成的乙基纤维素膜的物理-力学性质，正在进一步研究中。

## 参考文献

1. Polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, Eds. McGinity J.W. & Felton L.A. (2008).
2. Jones, D., Medlicott, N., Int J. Pharm, 114,257-261 (1995)
3. Arwidsson H. and Johansson B., Int. J.Pharm., 76, 91-97 (1991).
4. Narisawa, S., Yoshino, H., Hirakawa, Y., and Noda, K., Int J. Pharm., 104, 95-106 (1993).
5. Dahl, T., In: Kibbe A. (Ed) Handbook of pharmaceutical excipients, (American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press), pp 195-200 (2000).
6. Kent, D.J and Rowe, R.C., J. Pharm.Pharmacol, 30, 808-810 (1978).
7. Iyer, U., Hong, W-H., Das, N.,Ghebre-Sellassie, I., Pharm. Technol., 14 (9),

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。即不承担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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto: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](http://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  
\* 爱多秀™/ETHOCEL™是 IFF 公司商标  
© 2021 IFF 版权所有

sol\_type\_ethyl\_mem\_CN\_06\_2010