

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™(SureSpheres™)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,陶氏化学公司)作为粘合剂。上药时的进气温度为65-70°C,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(通过浓度为5%的甲苯:乙醇比例为80:20的混合溶剂测定)和乙氧基含量来自生产商(陶氏化学公司)的分析证明书。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°C。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。

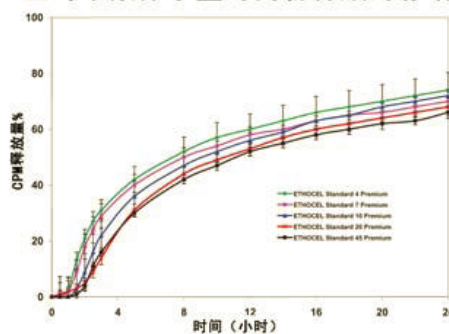
参数	Response GPCG 1.1					
	4 cP	7 cP	10 cP	20 cP	45 cP	45 cP
装量 (g)	600	600	600	600	600	600
空气量 (m/s)	11-12	11-12	11-12	10-11	11-12	11-12
进气温度 (°C)	35- 36	34- 35	34- 35	35-39	34- 35	30- 33
出气温度(°C)	31- 33	32- 33	32- 33	34-36	32- 33	30- 32
产品温度(°C)	32- 34	33- 34	32- 33	33-35	33- 34	30- 32
流体输送速率	6- 7	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]。

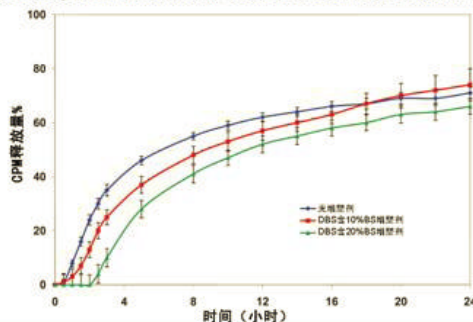
Rowe 报道，用低分子量短链聚合物制备的薄膜相对较弱，分子量增加，薄膜的力学性能也随之提高，直至分子量达到某个临界值便不再提高。[4]在比较由不同粘度等级的爱多秀™组成的配方的释放曲线时，也观察到类似的效果（见表3）。当使用最大分子量等级(45 cP)时，药物释放最慢，相反，使用最小分子量等级(4 cP)的药物释放最快。

图1. 乙基纤维素分子量对药物释放的影响。



增塑剂和分子量都会影响释放速率，尤其是在最初的延滞期。选择这些因素时也需要考虑工艺的影响。

图2. 增塑剂含量对药物从乙基纤维素释放的影响。



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.

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 · marketing_cn@color.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

+54-11-4552-1565

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
* ETHOCEL™, 爱多秀™, 是陶氏化学公司商标。

ads_influ_mol_wt_CN_06_2010