

## 致孔剂对乙基纤维素包衣微丸药物释放的影响

### 摘要综述

本论文研究亲水性致孔剂羟丙甲纤维素(HPMC)添加到乙基纤维素包衣并应用于异丙醇水溶液(9:1)中的情况。致孔剂的添加,可在24小时溶出度测试期间产生调节作用并使药物完全释放。溶出率随致孔剂浓度的增加而增加。

### 介绍

乙基纤维素(EC)是不溶于水的聚合物,这种疏水性使其膨胀性低。有报道称,在某些情况下,即使在包衣增重低时,存在EC包衣微丸药物释放不完全和时间滞后的问题。这项工作的目的,是研究HPMC(羟丙甲纤维素)作为致孔剂对马来酸氯苯那敏(CPM)从EC有机溶剂包衣微丸中释放的影响。

### 实验方法

#### 糖丸上药

马来酸氯苯那敏(CPM)用18/20目苏丽芯™(Suglets®, 卡乐康公司, 美国)进行上药包衣,苏丽芯为上药底物,目标载药为30mg/g。此过程使用Pam-Glatt流化床包衣机(FBE-125, 带Würster柱, 长度360mm),并使用HPMC(美多秀™(METHOCEL™)E6, IFF公司)作为粘合剂。水性药物层溶液含纯水、CPM(70%)和美多秀E6(30%)。

#### 上药糖丸的乙基纤维素包衣

使用异丙醇:纯水(90:10)的混合溶剂制备爱多秀™药用级乙基纤维素,10cp (IFF)和不同黏度规格的E系列羟丙甲纤维素(2910)聚合物的包衣溶液。该聚合物共混物中的羟丙基甲基纤维素含量为0%-30%。癸二酸二丁酯(Vertellus)作为增塑剂(其含量为总聚合物的10% w/w)。在所有情况下,溶剂混合物中的薄膜包衣成分浓度为7%。均使用Glatt GPCG 1.1流化床包衣机制备CPM包衣微丸,同时包衣增重为10%w/w。

### 参数测定

#### 粘度的测定

用粘度计(DV-II+ Pro, Brookfield粘度计, 美国)测定异丙醇(IPA):水(90:10)的溶剂混合物中7%包衣溶液的粘度。

## 溶出度试验

使用自动溶出仪(Erweka DT 800)测定包衣微丸药物释放情况。该仪器为美国药典仪器I法, 转速为100RPM; 纯水1000ML, 温度 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。在24小时内, 使用在线双光束分光光度计(PerkinElmer)测定CPM, 波长262nm。纯水用作参比。

## 游离膜的评估

在玻璃板上用薄膜刮刀(Gardner薄膜刮刀, Silver Spring, 美国), 使用丙酮: 异丙醇(65:35)混合物作为溶剂制备聚合物的游离膜, 目标干膜厚度为 $150\mu\text{m}\pm 10\%$ 。薄膜在室温下的化学安全罩中干燥。采用拉伸测试仪器(Instron Model 5542, Norwood, MA, 美国), 评估游离膜( $n=10$ )的力学特性, 其中拉伸速率为1mm/min。

## 稳定性研究

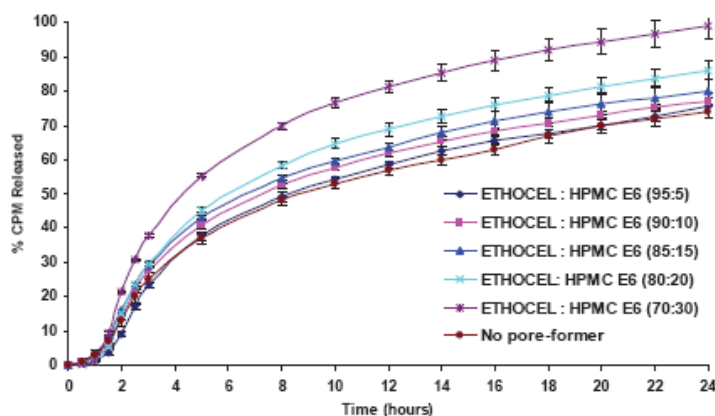
包衣微丸松散包装在100CC高密度聚乙烯瓶。每瓶45克, 不含干燥剂。感应(铝箔)封口, 在 $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ 的ICH加速条件下储存6个月, 然后评估药物释放情况。

## 结果与讨论

### 致孔剂HPMC浓度的影响

CPM释放率随薄膜中HPMC浓度的增加而增加(图1)。据推测, EC薄膜松弛和膨胀随着薄膜中HPMC含量的增加而增加。人们认为HPMC产生水合物, 之后在薄膜内产生积水区(孔道)。有些HPMC迁移到溶解介质中, 从而产生使药物更好地透过薄膜的区域。先前的研究还表明, 渗透率提高和药物释放的程度, 将取决于薄膜中HPMC的浓度。

图1. 致孔剂含量对CPM释放的影响



### 致孔剂HPMC粘度的影响

CPM释放速率随HPMC黏度的增加而适度增加, 表明较高分子量级别的羟丙基甲基纤维素可吸收更多的水和在更大程度上膨胀, 导致更高的渗透率(图2)。低粘度的HPMC产生较低粘度的包衣溶液(表1和2), 故通常可允许更快速的包衣应用。然而, 对于所有的粘度等级, 在使用浓度情况下, 包衣溶液粘度的略微增加并没有显著影响包衣工艺时间。

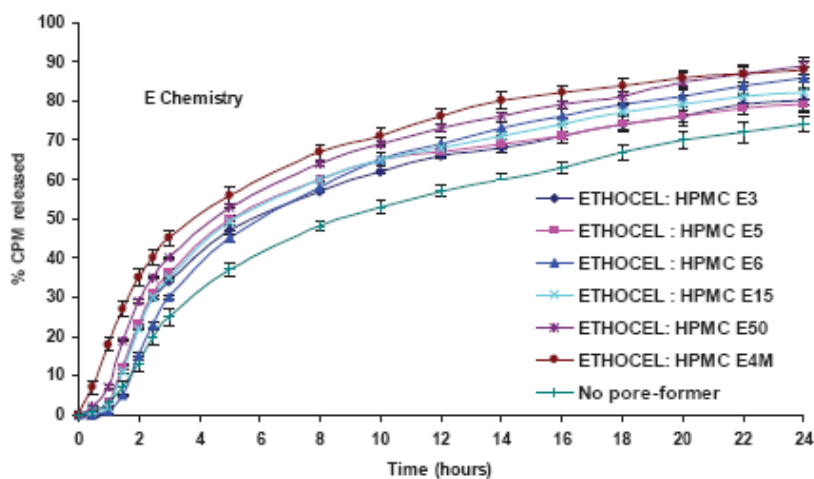
表1. 包衣溶液粘度 (CP)

包衣成分: EC/HPMC比例		粘度(CP)
爱多秀 Std 10 Prem	美多秀 E6	
95	5	74.5
90	10	75.3
85	15	82.5
80	20	111.0
70	30	100.5

表2. 包衣溶液粘度(CP)

成分		粘度(CP)
爱多秀 (0.8)	美多秀	
爱多秀 Std 10 Prem.	美多秀 E3	79.8
爱多秀 Std 10 Prem.	美多秀 E5	94.5
爱多秀 Std 10 Prem.	美多秀 E6	108.0
爱多秀 Std 10 Prem.	美多秀	170.0
爱多秀 Std 10 Prem.	美多秀	197.2

图2. HPMC粘度对CPM释放的影响[包衣组成为爱多秀(0.80): 美多秀(0.2)]

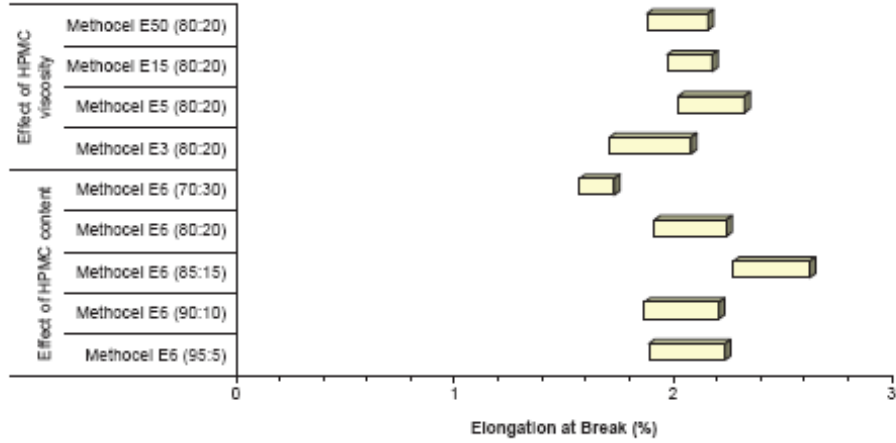


### 致孔剂HPMC对EC游离膜力学特性的影响

添加HPMC时将使断裂伸长率增加。其他研究人员也发现这种效果。但HPMC增加到30%时，断裂伸长率将显著降低(图3a)。EC/HPMC复合膜中的HPMC水平超过5%时，将导致薄膜较低的拉伸强度。这些结果与其它报告文献一致。对于所有其他评估的HPMC浓度，可以得出类似的拉伸强度统计值(图3b)。HPMC的黏度没有对任何伸长或峰值应力产生重大影响。

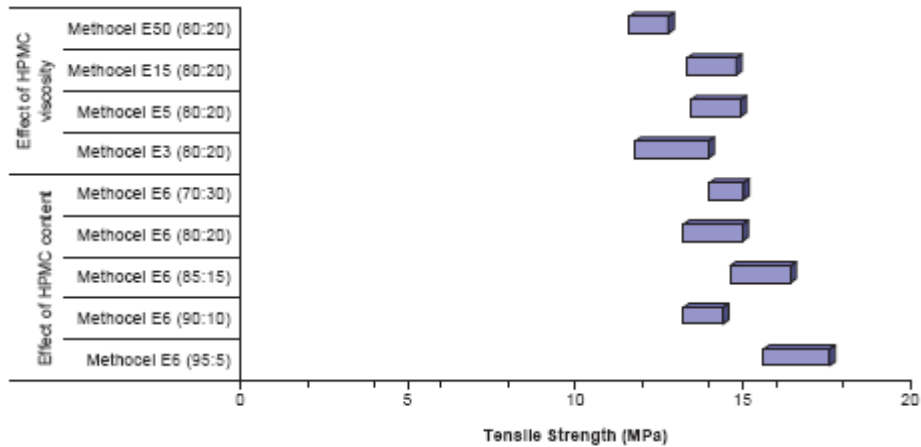
图3. HPMC对EC游离膜力学特性的影响涂膜性能

薄膜特性：断裂伸长率(%)  
 150 +/-10%微米薄膜厚度  
 (90%置信度)



(a)断裂伸长率

薄膜特性：拉伸强度(MPA)  
 150 +/-10%微米薄膜厚度  
 (90%置信度)



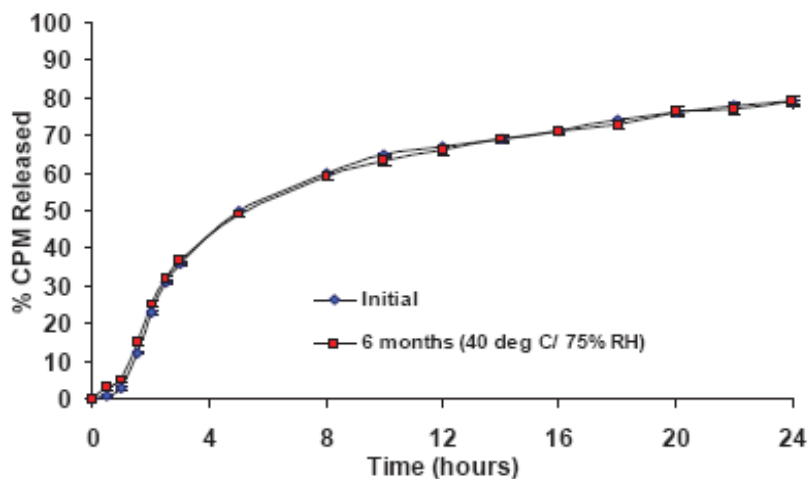
(b)拉伸强度

稳定性研究

在储存期间，包衣微丸没有变色或开裂迹象。在40°C/75%RH的加速条件下储存6个月，微丸药物释放没有显著变化。

图4. 储存条件对药物从乙基纤维素膜中释放的影响(0.8)

HPMC E5(20%)包衣CPM微丸[f<sub>2</sub>=85.91]



## 结论

当添加HPMC到爱多秀膜包衣中，将出现24小时内药物完全释放的情况。溶解速度和药物释放程度随HPMC含量的增加而增加，也随HPMC分子量增加而适当增加。低粘度HPMC可产生低粘度的包衣溶液。

HPMC含量影响薄膜的力学特性，但HPMC粘度没有明显影响薄膜的力学特性。在加速条件下储存6个月，使用含HPMC的EC溶液包衣的CPM微丸可以得到稳定的释放曲线。结果表明，HPMC作为致孔剂可有效调节EC包衣药物的释放，从而确保最终药物的完全释放。

## 参考文献

1. Callahan, et al. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. Drug Del. Ind. Pharm, 1982, 8 (3), 355-369.
2. Dias, V et al. 2009. The Influence of Plasticizer Type and Level on Drug Release from Ethylcellulose Barrier Membrane Multiparticulates. Poster presented at annual meeting of the Controlled Release Society.
3. Sakellariou, P et al. 1988. A study of the leaching/retention of water-soluble polymers in blends with ethylcellulose using torsional braid analysis. J. Control Rel., (7), 147- 157.
4. Dasbach, T et al. 2003. Ethylcellulose films: Effects of pore-formers and plasticizers, poster presented at the annual meeting of the Controlled Release Society.
5. Hjartstam, J et al. 1990. The effect of tensile stress on permeability of free films of ethylcellulose containing hydroxypropyl methylcellulose. Int J. Pharm.; 61:101-107.
6. Sakellariou, P et al. 1995. The morphology of blends of ethylcellulose with hydroxypropyl methylcellulose as used in film coating, Int. J. Phar.; 125: 289-296.

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](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公司所有  
\* 美多秀™/爱多秀™/METHOCEL™/ETHOCEL™是IFF公司商标。

ads\_METHOCEL\_Hydroalcoholic media\_CHN\_08\_2010