

用苏丽丝®(Surelease®)一种控释薄膜包衣乙基纤维素水分散体的不同增塑剂的评价

引言

乙基纤维素，一种水不溶性高分子成膜材料，已被制成水分散体--苏丽丝® (Surelease®)，在制药业中用于控释薄膜包衣。因为乙基纤维素的玻璃转化温度是 130-133°C，必须在聚合物中加入增塑剂以获得所需的熔流特性，而使热处理过程更加稳定。聚合物-增塑剂混合物必须相互兼容，具有需要的热特性，例如玻璃转化温度(Tg)和最低成膜温度，机械特性如抗拉强度和弹性模量。

本研究旨在检测不同增塑剂对乙基纤维素的热特性和物理特性的影响，这些增塑剂有不同的已知的和实验得出的溶解度参数[2-3]。

实验方法

称量所需量的乙基纤维素(ETHOCEL™ 20cP 标准品，陶氏化学公司，米德兰，密西根)和增塑剂(15%、20% 和 25% w/w) 邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯(伊士曼化学公司，金斯波特，田纳西)、聚乙二醇 400 (Clariant, 夏洛特，北卡罗来纳)、枸橼酸三乙酯、癸二酸二丁酯 (Morflex 化学公司，格林斯伯勒，北卡罗来纳)、中链甘油三酯 (Abitec 公司。简斯维尔，威斯康辛)、油酸 (Croda 公司，爱迪生，新泽西州)，或三乙酸甘油酯 (Tessenderlo 集团，英国)。聚合物和增塑剂在 Patterson-Kelly 16-qt V-搅拌机中混和(Patterson-Kelley, East Stroudsburg, 宾夕法尼亚)。每份聚合物和增塑剂混和物在装备有 0.375-英寸(9.525mm)直径模具的 Randcastle Taskmaster 1000 (36:1)压出机中热熔压出。

使用 TA 仪器公司装备有膨胀探针的 TMA 2940 热机械分析仪测定热膨胀系数和玻璃态转化，以确定玻璃转化温度 (Tg)。在氮气压(100ml/min)，加热速率 10°C/min (每分钟) 条件下检测样品(n=3)。检测温度范围为 25 到 180°C。

所有配方的自由膜都是应用刮刀(Gardner Casting Knife, 银泉, 马里兰)铸型技术，在 80:20 的甲苯:乙醇溶液中，由 10%固含量的分散体制备在玻璃片上。一直保持铸刀设置不变以控制湿膜的厚度，用以在干燥后得到预期薄膜厚度。测试前，铸膜应置于控制环境的实验室(23°C/55%RH)中干燥、平衡至少 24 小时。

使用张力试验仪（Instron Mini 44，安装有 IX 系列的数据采集和分析软件）检测铸膜的机械特性。薄膜的试验带剪成 10mmx100mm 大小的矩形条。扩散率为 1mm/min。每种配方的平均（n=10）抗张强度和弹性模量从应力应变曲线获得。

聚合物和增塑剂的 Hansen 溶解度参数的计算，使用 Hoftyzer 和 VanKrevelen [4]方法，由化学结构、基团贡献法得出。

$$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2$$

其中， δ_d 是由分散力产生的分向量， δ_p 是由偶极作用产生的分向量， δ_h 是由氢键产生的分向量。溶解度参数的单位是 $\text{MPa}^{0.5}$ 。

结果和讨论

纯乙基纤维素的玻璃转化温度约为 130°C 。乙基纤维素膜的抗张强度和弹性模量实验测得值分别为 $43\pm 1 \text{ MPa}$ 和 $1350\pm 60 \text{ MPa}$ 。

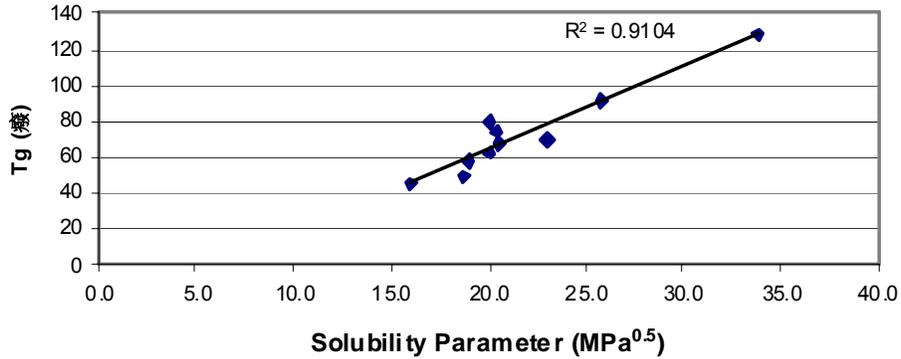
对乙基纤维素和增塑剂之间的相容性进行定性评价。聚合物和增塑剂的混浊膜和明晰的分离相证实二者不相容。除丙三醇、聚乙二醇 400 和丙二醇外，所有的增塑剂均与乙基纤维素聚合物相容。

表 1 显示了乙基纤维素的溶解度参数及添加的增塑剂(25%w/w)对其玻璃转化温度的影响。与乙基纤维素 ($20 \text{ MPa}^{0.5}$) 有相似溶解度参数的增塑剂对玻璃转化温度的抑制影响尤其大，其溶解度参数和玻璃转化温度之间也有良好的相关性（图 1），

表 1. 玻璃转化温度($^\circ\text{C}$) 和溶解度参数

增塑剂	Tg ($^\circ\text{C}$)	溶解度参数 ($\text{MPa}^{0.5}$)
油酸	45.2	16.0
癸二酸二丁酯	49.6	18.8
邻苯二甲酸二丁酯	58.1	19.0
中链甘油三酯	62.0	20.0
邻苯二甲酸二乙酯	67.7	20.5
聚乙二醇 400	70.0	23.0
柠檬酸三乙酯	74.4	20.4
三醋酸甘油酯	79.6	20.0
丙二醇	91.1	25.8
丙三醇	128.5	33.8
乙基纤维素	130.0	20.0

图 1. 增塑剂对乙基纤维素玻璃转化温度(°C)的影响
(玻璃转化温度对溶解度参数作图)



尽管与预期一样，增加增塑剂浓度确实可以降低抗张强度和弹性模量(图 2 和 4)，但其与溶解度参数之间的相关性并没有与热特性的相关性显著(图 3 与图 5)。

抗张强度

图 2. 增塑乙基纤维素膜: 抗张强度
抗张强度(MPa)对增塑剂浓度作图

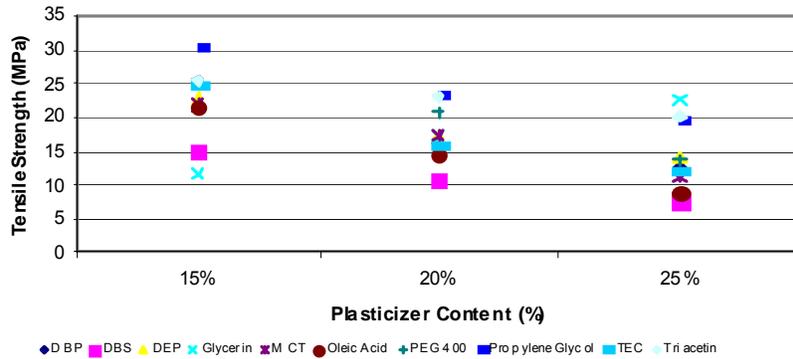
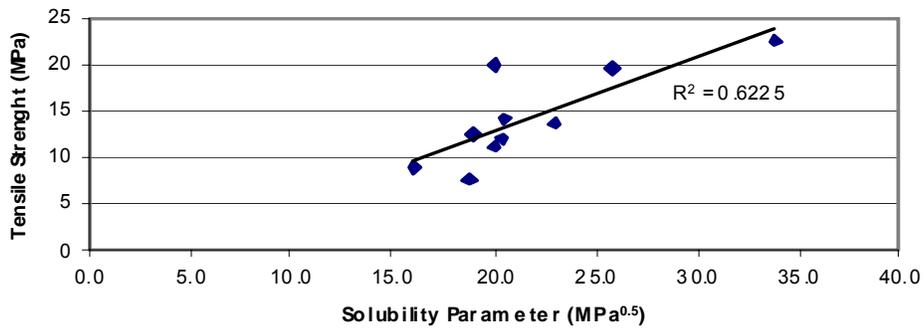


图 3. 增塑剂(25% w/w)对乙基纤维素的影响
抗张强度对溶解度参数作图



弹性模量

图 4. 增塑乙基纤维素膜: 弹性模量
弹性模量(MPa)对增塑剂浓度作图

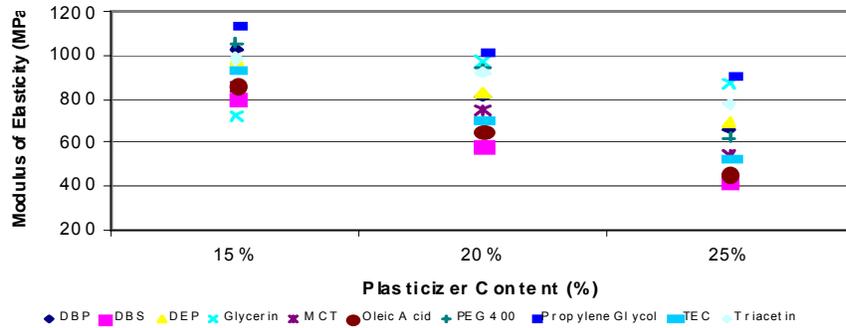
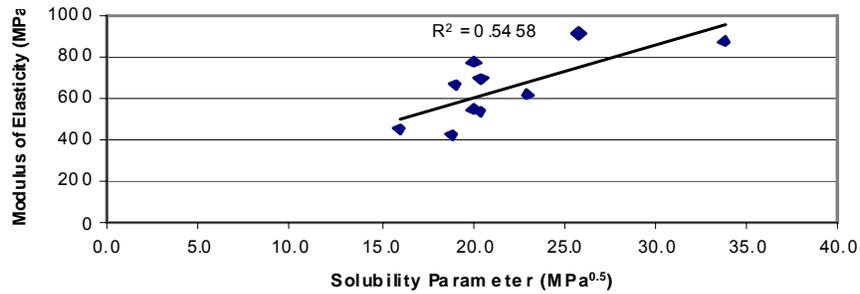


图 5. 增塑剂(25% w/w)对乙基纤维素的影响
弹性模量对溶解度参数作图



结论

增塑乙基纤维素聚合物的热特性与聚合物和增塑剂混合物的溶解度参数有良好的相关性。

本研究中的增塑剂，其中一些是完全配方系统中优化热特性如玻璃转化温度和乙基纤维素的机械特性的极佳选择。根据这些数据和多颗粒制剂的日益普遍，新级别的苏丽丝正在研究中。

参考文献

1. Sakellariou, P., Rowe, R.C., White, E.F.T., The Thermomechanical Properties and Glass Transition Temperatures of Some Cellulose Derivatives Used in Film Coatings, Int. J. Pharm. 27 (1985) 267-277.
2. Hancock, B.C., York, P., Rowe, R.C., The Use of Solubility Parameters in Pharmaceutical Dosage Form Design, International Journal of Pharmaceutics 148 (1997) 1-21.
3. Barton, A.F.M., Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters, CRC, Baton Rouge, FL, 1983
4. Forster, A., Hempenstall, J., Tucker, I., Rades, T., Selection of Excipients for Melt Extrusion with Two Poorly Water-Soluble Drugs by Solubility Parameter Calculation and Thermal Analysis, Int. J. Pharm. 226 (2001) 147-161.

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