



YAO YONG FU LIAO ZHI LIANG
GUAN LI GUI FAN YU XIAN DAI
FU LIAO XIN JI SHU YING YONG
QUAN SHU

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

药用辅料质量管理规范 与现代辅料新技术应用全书

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

药用辅料质量管理规范 与现代辅料新技术应用全书

主编：徐浩

(三)

天津电子出版社

第五节 缓释包衣材料及缓释包衣处方的组成

用包衣技术制成的固体缓释和控释剂型是制备固体缓释、控释制剂重要方法之一。其缓控释机制是通过包衣膜来控制调节剂型中药物在体内外的释放速率,因此包衣材料的选择、包衣膜的组成在很大程度上决定了这种制剂的缓释和控释作用的成败。虽然缓释包衣方面的研究报道很多,但美国药典(1995年第23版)仅收录了3种具控释膜功能的包衣材料,即醋酸纤维素、乙基纤维素和甲基丙烯酸共聚物,由于这三种包衣膜材料最经受得住时间和气候变化的考验,数十年来一直受到普遍的关注和应用。近年来一些药剂学工作者对用薄膜包衣技术制备缓释和控释制剂的设计及生产过程进行了量化控制的研究,科学地设计出定量化的处方和工艺过程,以确保包衣制剂特定的释药性能和批间重现性,用计算机软件来实现这种量化设计和控制,使产品按程序定量地释放出药物。本节重点讨论这些包衣材料,同时也对其他有关材料及近年来的新材料作简单介绍。

一、缓释高分子包衣材料

缓释包衣材料大都是一些高分子聚合物,大多难溶于水,但水可穿透,无毒,不受胃肠道内液体的干扰,具有良好的成膜性能和机械性能。

(一)醋酸纤维素

本品是用棉花或木纤维以硫酸为催化剂,与冰醋酸或醋酸混合液部分或全部乙酰化制得。含乙酰基为29.0%~44.8%(W/W),每个结构单元约有1.5~3.0个羟基被乙酰化。乙酰基含量下降,亲水性增加,水的渗透性增加。因分子中所含结合酸量的不同,有一醋酸纤维素、二醋酸纤维素和三醋酸纤维素之分。结合酸量的多少,会影响形成包衣膜的释药性能,例如用醋酸纤维素包衣制成的异烟肼控释片,当醋酸纤维素的结合酸为53%时,可制得理想恒速释药的控释片,当结合酸为57%时则释药速率大为降低。一醋酸纤维素和二醋酸纤维素常供药用,缓释和控释包衣材料则多用后者。二醋酸纤维素的分子式为 $[C_6H_7O_2(OCOCH_2)_x(OH)_{x-3}]_n$ 式中n为200~400;x为2.28~2.49。缓释和控释制剂所用的二醋酸纤维素的平均相对分子质量(M_{av})约为50 000,为白色疏松小粒、条状物或片状粉末,无毒,不溶于水、乙醇、酸、碱溶液;溶于丙酮、氯仿、醋酸甲酯和二氧六环等有机溶剂,溶液具好的成膜性能。与用同样方法制成的乙基纤维素膜相比更牢固和坚韧。三醋酸纤维素具生物相容性,可作肾透析膜及透皮吸收制剂的载体。

(二)乙基纤维素

本品是用纸浆或棉纤维经碱处理所得碱纤维,再用氯乙烷进行乙基化而制得。纤维素分子是由 β -葡萄糖酐单元通过乙缩醛键联结在一起,每个葡萄糖酐单元有三个可取代的羟基,这些羟基被乙氧基取代后即为乙基纤维素(ethylcellulose, EC),羟基被取代的程度(取代度)为2.25~2.60个乙氧基,相当于乙氧基含量为44.0%~51.0%。其分子式为

$[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{C}_2\text{H}_5)_x]_{n,x}$ 约为 2.3~2.5。

由于分子中乙氧基含量的不同,乙基纤维素可有各种类型,不同类型的性质如抗拉强度、伸展度、柔软度及粘度等均有差别,取决于聚合的程度,例如聚合度由小到大,则粘度反映出由低到高。药用乙基纤维素产品约有 7cP(1cP = 1mPa·s)、10、20、45 和 100cP 等粘度规格。美国药典 23 版,1995 年收载在 25℃ 下,用 60% 甲苯和 40% (W/W) 乙醇混和液为溶剂,配成 5% 溶液,测得粘度为 6~10cP 的低粘度乙基纤维素。

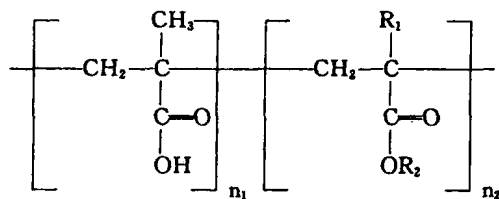
乙基纤维素为白色易流动的颗粒或粉末,不溶于水、胃肠液、甘油和丙二醇。不同取代度的乙基纤维素的溶解性能不同,取代度为 2.25~2.60 者能溶于乙醇、丙酮、异丙醇、苯、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷和四氯化碳等多数有机溶剂中,含少量水的丙酮或许能制得更澄清的溶液。乙基纤维素耐碱和盐溶液,但不耐酸。在阳光下易发生氧化降解,宜贮藏在避光的密闭容器内,置 7~32℃ 的干燥处,但与其他许多纤维素相比,乙基纤维素属最稳定的。

乙基纤维素可以作为片剂的粘合剂、缓释骨架材料并广泛用作薄膜包衣材料,例如将其溶解在异丙醇中为抗坏血酸颗粒包衣可防止抗坏血酸的氧化,同时还可以用其包衣掩盖药物的不良味道,而更多的是用于片剂、小丸剂等的缓释和控释包衣,由于乙基纤维素单独包衣时,形成的衣膜渗透性较差,往往与一些水溶性的成膜材料如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、渗透型丙烯酸树脂等混合应用,以获得适宜释药性能的包衣膜。

(三)聚丙烯酸树脂

一般常将甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯共聚物统称为聚丙烯酸树脂(polyacrylic resin),为一大类聚合物。由于化学结构及活性基团的不同,本品具各种溶解性能类型的产品,如胃溶型、肠溶型和胃肠不溶型,均能包衣成膜,现就常用的几种类型讨论如下:

1. 甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯(或乙酯、丁酯)共聚物 酸与酯的比例为 1:1,其 M_{av} 约为 25 万,结构式为:



n_1/n_2	R_1	R_2	聚合物
1:1	—H	—C ₄ H ₇ 、—C ₂ H ₅	聚丙烯酸树脂 I eudragit L30D
1:1	—CH ₃	—CH ₃	聚丙烯酸树脂 II eudragit L100
1:2	—CH ₃	—CH ₃	聚丙烯酸树脂 III eudragit S100

本品国产品名为肠溶型 I 号丙烯酸树脂乳胶液(甲基丙烯酸-丙烯酸丁酯),由于分子中含有 —COOH 基,能在 pH6 以上的肠液中溶解,用时需加增塑剂。本品稳定,室温下,相对湿度为 100% 时可贮存 26~41 个月。下面为其包衣处方(以重量表示)举例:

水 7 000	抗粘剂 10
滑石粉 2 040	eudragit L30D 16 667
二氧化钛 400	增塑剂 500
聚乙烯吡咯烷酮 150	水 15 333

以上处方为含 30% 固体的水分散体。

2. 甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物 国产品有肠溶型 2 号及 3 号丙烯酸树脂两种,分别相当于国外商品 eudragit L100 和 eudragit S100。共聚物中酸与酯的比例前者为 1:1,后者为 1:2。eudragit L 和 S 均为可自由流动的白色细粉, M_{av} 约为 135 万,不溶于水和酸。Eudragit L 和 S 分别溶于 pH6 以上和 pH7 以上的介质中。两者混合使用,须提高介质的 pH 值始能溶解。利用这种性质可制成结肠靶向给药的包衣制剂。可以选用异丙醇、丙酮、乙醇及混合溶剂如丙酮/异丙醇、异丙醇/二氯甲烷以及乙醇/水(60/40)为溶剂。eudragit L 和 S 亦有以异丙醇配成 12.5% 的溶液供应,商品名分别称为 eudragit L12.5 和 eudragit S12.5,此外商品 eudragit L12.5P 则是指溶液中含 1.25% 增塑剂邻苯二甲酸二丁酯的 eudragit L12.5。eudragit L30D-55 经喷雾干燥的产品称为 eudragit L100-55,包衣时既可溶于有机溶剂又可分散在水中应用。最近文献报道 eudragit S 的甲基衍生物更适合作结肠释药制剂的包衣膜;以上甲基丙烯酸共聚物的合适增塑剂为:PEG、丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯(丁酯)和三醋酸甘油酯。配制包衣液时,先将增塑剂溶解在有机溶剂中,搅拌下加入树脂粉。若有不溶物可过滤或倾去。若要配制高浓度(约 20%),应用混合溶剂 4:6 的丙酮/异丙醇用于 L100,而 1:1 者则适用于 L100-55。

3. 丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物 商品 eudragit RL100 和 eudragit RS100 属此类共聚物,组成为丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯,丙烯酸酯与甲基丙烯酸酯比例为 1:2, M_{av} 约为 15 万。

eudragit RL 和 eudragit RS 两者均不溶于水和消化液中,但在水中能膨胀。它们的区别在于所含季铵基团的量不同,前者含 10% 氯化三甲胺基甲基丙烯酸酯,后者仅含 5%,季铵基含量高者,形成的包衣膜通透性大,故 eudragit RL 为高渗型丙烯酸树脂,eudragit RS 则为低渗型丙烯酸树脂,两者混合应用可获得不同渗透性的缓释包衣膜,是应用于缓释和控释制剂最多的丙烯酸树脂包衣材料。例如乙胺嘧啶以乳糖:滑石粉(1:1)混合粉稀释,用 5% (W/W) eudragit RS 丙酮溶液制粒(20 目),压制成片重 110mg 的片剂,每片含枸橼酸乙胺嘧啶 52mg,采用空气悬浮法将上述片剂以 1% (W/W) eudragit RS/RL(比例为 100/0、50/50、60/40 和 75/25) 丙酮溶液包衣。用转篮法(100 r/min, pH7.2 磷酸盐缓冲液)测定包衣片的释药速率表明,RS/RL 为 60/40 及 75/25 的包衣片为零级速率释药,前者可持续释药 8h,后者可持续释药 12h。人体尿药法测定 RS/RL = 75/25 的包衣片的体内过程证明体内乙胺嘧啶可持续稳态水平 12h。这两种聚合物的市售产品为白色细粉或透明颗粒,或制成含 12.5% 异丙醇/丙酮(60/40)构成的澄清或微浊的溶液,商品名分别称为 eudragit RL12.5 和 eudragit RS12.5。两种聚合物均能溶于丙酮、二氯甲烷、甲醇以及混合溶剂如等量异丙醇/丙酮和异丙醇/二氯甲烷中。

eudragit RL/RS 的典型缓释包衣液配方为:

(1)eudragit RS12.5	575
eudragit RL12.5	145
邻苯二甲酸二丁酯	9
异丙醇/丙酮(111)	89
涂料混悬液	180

涂料混悬液配方为:

滑石粉	140
硬脂酸镁	20
着色剂	80
PEG6000	20
蒸馏水	40
异丙醇	660
(2)eudragit RS12.5	320
稀释剂(异丙醇、丙酮或二氯甲烷)	280
涂料/着色混悬液	1 000
二氧化钛/着色剂	50
聚乙二醇	
蒸馏水	10
涂料/着色混悬液配方为:	
异丙醇	270
滑石粉/硬脂酸镁	65

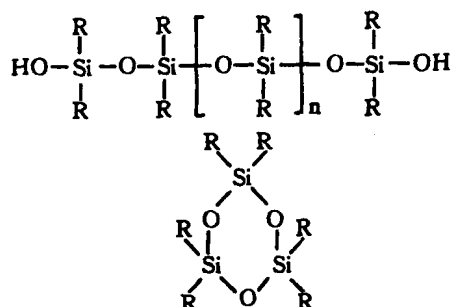
4. 丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯(2:1)共聚物 商品名为 eudragit NE30 D, M_r 约为 80 万,是用乳化聚合法制成的一种含 30% 分散相的白色胶乳水分散液,具低粘度。所成包衣不溶于水和消化液,但能在其中膨胀,渗透性不佳,与其他亲水性成族材料如 HPMC、PEG、PVP 和 PVA 合用,可获得具缓释作用的包衣制剂。该分散体用时不需加增塑剂。用它制成控释包衣制剂的释药不受 pH 影响。

(四)硅酮弹性体

硅酮弹性体(silicone elastomer, 或称硅橡胶),由于它的生理惰性及优良的生物相容性,在生物医学中的应用已有较长的历史,硅酮弹性体早已成为许多控释给药系统必须的组成部分,例如皮下埋植剂、宫内给药器及经皮给药系统的载体材料,新近又开发了硅酮弹性体胶乳作为控释包衣膜的研究。这种胶乳包衣液是由一平均粒度为 200nm 交联的羟基端基封闭的聚二甲基硅氧烷(PDMS)组成,胶乳液 pH8.2,总固体含量为 53.0% (W/W)。PDMS 作为控释包衣是否合适,主要取决于所形成膜对药物的渗透性。由于 PDMS 的疏水性质,对亲水性和离子型化合物不易透过,为改变其通透性常在 PDMS 的包衣处方中混入水溶性化合物如 PEG 类、甘油、乙二醇等,另还需加入补强度剂二氧化硅溶

胶或二氧化钛等增加弹性和机械强度。用含 20% PEG8000 和二氧化硅溶胶的 PDMS 可制成以零级速率释药的氯化钾控释包衣片。包衣膜的组成,即 PEG 的 M_r 、PEG 的用量以及膜中硅酮弹性体与二氧化硅的比例都会明显影响氯化钾的释放速率。此外包衣膜增重越多及包衣片经加热处理后都会使释药速率减慢。

硅橡胶是由极纯的二官能团有机硅单体水解缩合而得到的高分子化合物,其基本化学结构式为:

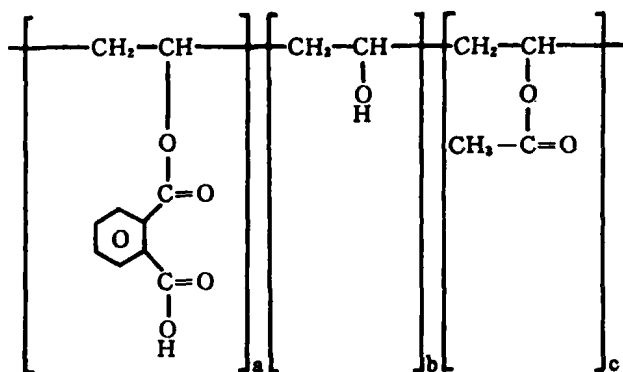


M_r 一般在 14.8 万以上,约含 2000 个以上的 $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$ 链节。改变 R 的结构及比例,可获得不同性能的硅橡胶。本品一般为无色透明的弹性体,或无色透明或带乳白光的粘稠流动体或半固体。具耐温、耐氧化、疏水性及柔软性等特点。其缺点为抗张强度低,加入胶态二氧化硅等补强度剂为填料再进行硫化,可以提高其抗张强度及改善弹性。硅酮弹性体构成的膜与纤维素膜及丙烯酸树脂膜不同,完全不透水,必须加致孔剂,常用 PEG 类及抗粘剂。

(五)其他肠溶材料

不少肠溶包衣材料也可单独或与其他包衣材料混合使用制成具缓释、控释或定位释放的包衣制剂。除常用的虫胶、CAP 及前文提及的 eudragit L 和 S 外,新近还开发了一些新的肠溶包衣材料。

1. 聚醋酸乙烯苯二甲酸酯(polyvinyl acetate phthalate, PVAP)为邻苯二甲酸酐与部分水解的聚乙烯醋酸酯的反应产物。其结构式为:



PVAP 首载于 USP。NF1990 年,22 版。是一种肠溶包衣材料,可溶于 pH5 的介质中。

可用 88% 乙醇制成溶液,亦可用水制成分散体使用。PVAP 包衣时可配成 10% ~ 30% 浓度,喷雾包衣多用 10% 的浓度。常用溶剂为甲醇、乙醇、丙酮/甲醇(1:1)、丙酮/乙醇(1:1)和甲醇/二氯甲烷(1:1)。适用于 PVAP 的增塑剂为枸橼酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乙酰化枸橼酸三乙酯和 PEG400。增塑剂用量为 PVAP 的 10% 最佳。下面是 PVAP 用于喷雾包衣时的一个典型包衣溶液处方:

PVAP 10%
 枸橼酸三乙酯 1%
 硬脂酸 2%
 甲醇 87%

处方中硬脂酸起抗粘剂的作用。PVAP 也可制成水分散体应用,即用含 PVAP、增塑剂和着色剂的固体产品,临用时加水搅拌分散制成混悬剂,并加入过量氨水,使该系统稳定不聚集,氨与部分 PVAP 形成可溶性盐,包衣时氨可从盐中蒸发除去,PVAP 又恢复酸的形式。

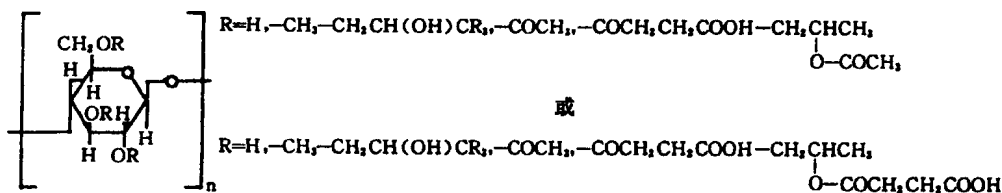
2. 邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯(hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP), HPMCP 是一种含邻苯二甲酸酯的最新肠溶包衣材料。是通过羟丙甲纤维素与邻苯二甲酸酐作用而制成的。

目前有两种规格:HP-50 和 HP-55,分别相当于 16 版 NF 中收录的 NF220824 和 NF200731。它们的区别为:

	HP-50	HP-55
游离邻苯二甲酸	< 1%	< 1%
邻苯二甲酯含量	21% ~ 27%	27% ~ 35%
甲氧基含量	20% ~ 24%	18% ~ 22%
羟丙基含量	6% ~ 10%	5% ~ 9%

它们可以用下列混合溶剂溶解:丙酮:水(95:5)、丙酮:甲醇(1:1)和二氯甲烷:甲醇(1:1)。HP-55 还可溶于丙酮、醋酸乙酯、丙酮/乙醇(1:1)等中。两者都不溶于水和胃液,可在小肠上部溶解,HP-50 可溶解在 pH5 左右的介质中,HP-55 溶于约 pH5.5 的介质中。HPMCP 应用安全,也较 CAP 稳定,用它包衣的胰酶片于密闭容器内贮存 4 年仍稳定。其缺点为能透湿和透入胃液,与虫胶合用包衣可克服这一缺点。例如用 HP-55:虫胶(80:20)包衣厚 0.1mm 时,胃液的渗透可降至 2%。

3. 琥珀酸醋酸羟丙甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPM-CAS), HPMCAS 也是一种肠溶包衣材料,其结构式为:



HPMCAS 因取代度、取代类型及溶解 pH 值的不同有三种类型:

AS - LG(LF) 在 pH5.0 溶解

AS - MG(MF) 在 pH5.5 溶解

AS - HG(HF) 在更高 pH 值下溶解,常用于缓释包衣处方中。

G 型为颗粒状,溶于有机溶剂。F 型为细粉,可制成水分散体。各类型的化学特征见表 4 - 17。

表 4 - 17 不同类型的 HPMCAS 化学特征

类 型	AS - LG	AS - MG	AS - Hb
	AS - LF	AS - MF	AS - HF
琥珀酸	不超过 1%		
甲氧基含量(%)	20 ~ 24	21 ~ 25	22 ~ 26
羟丙基含量(%)	5 ~ 9	5 ~ 9	6 ~ 10
乙酰基含量(%)	5 ~ 9	7 ~ 11	10 ~ 14
琥珀酰基含量(%)	14 ~ 18	10 ~ 14	4 ~ 8

HPMCAS 可溶于丙酮、甲醇、二氯甲烷/乙醇(1/1)和乙醇/水(8/2)中。枸橼酸三乙酯是其最佳增塑剂,用量为 AS - LF 的 15% ~ 20%, AS - MF 和 AS - HF 的 30%。配制水分散体是先将增塑剂溶于水中,另加一些羟丙基纤维素(HPC)使溶解,作分散系统的稳定剂,然后在搅拌下加入 HPMCAS 使分散均匀,最后加入抗粘剂硅酮。下面为 HPMCAS 的典型包衣液处方:

供颗粒包衣

HPMCAS AS - LF 10%

枸橼酸二乙酯 2%

滑石粉 3%

HPC - MF 0.05%

水 82.95%

供片剂包衣

HPMCAS AS - LF 10%

枸橼酸三乙酯 3%

二氧化钛 2%

HPC - MF 0.05%

水加至 100%

(六)交联海藻酸盐

由于开发新的缓释包衣材料获得批准相当困难,一些研究者则着眼于对已批准使用的聚合物进行改造。交联海藻酸盐用作缓释包衣的尝试就是明显的例子。海藻酸钠为水溶性聚合物,常用于片剂制备作粘合剂和崩解剂,但其与钙盐作用,与钙离子发生交链形成的钙盐不溶于水,它形成的衣膜具控制药物释放速率的能力。例如在流化床中进行包衣,以 1%海藻酸钠水溶液与 1.7%氯化钙水溶液同时或交替喷至吲哚美辛和对乙酰氨基酚小丸上,带负电的海藻酸钠通过静电作用与钙离子发生交联,在小丸表面形成不溶性膜,膜厚 100 μ m 的小丸释药可持续 8h。所成之膜光滑均匀,包衣过程中小丸不发生粘连,改变交联剂用量或膜厚可调节释药速率,处方简单,不像水分散体要加多种稳定剂。

因包衣液中含大量水,故包衣过程较长。

二、缓释衣膜的处方组成

用包衣技术制成的缓释或控释制剂上包裹的衣膜不是单一、纯粹的实体,包衣材料不可能单独包衣,形成具有一定渗透性和机械性能的衣膜。包衣材料必须用最适包衣处方配成包衣液,采用一定的工艺包衣,才能形成具有缓、控释作用及释药重现性的连续、均一的膜。衣膜大多是含有数种组分的混合物。例如磷酸丙吡胺缓释片,是利用滚动喷雾包衣技术,在片芯外包以乙基纤维素衣膜而获得缓释效果,其包衣处方的组成除包衣材料乙基纤维素外,尚含增塑剂邻苯二甲酸二乙酯、致孔剂 PEG6000 等。包衣材料一般都是配成溶液或制成液体分散体使用。包衣溶液或分散液的处方一般应含有如下基本组成:包衣成膜材料、增塑剂和溶剂(或分散介质),有时尚需加致孔剂、着色剂、抗粘剂和避光剂等。下文将分别讨论除包衣材料以外的各种组分。

(一)分散溶媒

溶剂或分散介质的主要功能是将包衣材料溶解或分散后均匀地传送到剂型表面,形成均一光滑的膜。包衣材料溶剂的选择是非常重要的,各种溶剂的蒸发潜热不同,包衣操作时,有不同的蒸发速率,而且聚合物的溶胀及链的松弛程度均受到溶剂的影响,会直接影响膜的质量,故而溶剂系统在很大程度上决定了最终形成衣膜的性质和特点,如释药性能、机械性质和外观等,此外溶剂或分散介质的选择还与工艺过程、生产效率、环境污染及经济效益直接关联。缓释和控释包衣材料,还是其他薄膜包衣材料,多为高分子量的聚合物,与低分子化合物类似,聚合物在具有相似溶解度参数的溶剂中能最好和最大范围地溶解。所以选择聚合物的溶剂或溶剂系统的先决条件是溶剂与聚合物形成溶液的能力,但是要判断形成的溶液是真溶液还是主要形成分子的分散系统是困难的,为此有人认为聚合物的最适宜的溶剂应能使聚合物在溶液中获得最大的伸展,形成的膜具有最大的粘结或内聚强度,从而使膜具有最佳的机械强度。选择聚合物最适溶剂的一种方法是溶解度参数法。它是用热力学方程式根据液体的蒸发潜热计算出来的,其数值可用来衡量液体的分子间吸引力。此法是以 Hildebrand 和 Scott 提出的自由能方程的理论处理为基础的,聚合物溶解过程自由能的变化可用下式表达:

$$\Delta F = \Delta H_m - T\Delta S$$

式中 ΔF 、 ΔH_m 、 ΔS 分别代表聚合物与溶剂混合时混合自由能、混合热和混合熵, T 为溶解(绝对)温度。当聚合物与溶剂混合时,只有当 $\Delta F < 0$ 才能溶解。因为当聚合物溶解时,分子排列趋于混乱,所以当聚合物溶解时熵应有大的增加,即 $\Delta S > 0$ 。这样 ΔF 的正负则取决于 ΔH_m 的正负及大小。混合热可用下式表达:

$$\Delta H_m = V_m [(\Delta E_1/V_1)^{1/2} - (\Delta E_2/V_2)^{1/2}]^2 \Phi_1 \Phi_2$$

式中 ΔH_m 为混合热、 V_m 为混合物的总体积, ΔE_1 和 ΔE_2 分别为溶剂和溶质(聚合物)的蒸发能, Φ_1 和 Φ_2 分别为溶剂和聚合物的体积分数, $\Delta E/V$ 为聚结能密度,记为 δ^2 , δ 即为溶解度参数,即式中的 $(E/V)^{1/2} = \delta$,故定义聚结能密度的平方根为溶解度参数,要使 $\Delta F < 0$,则必须使 ΔH_m 越小越好,也就是说 δ_1 和 δ_2 ,即溶剂的溶解度参数和聚合物的

溶解度参数必须接近或者相当。 $\delta_1 = \delta_2$ 时聚合物在溶剂中有最大的溶解或溶胀。聚合物的溶解过程比起小分子物质的溶解要复杂得多,也要缓慢得多,一般需要一夜、几日、甚至几周。其溶解过程一般要经过两个阶段,首先是溶剂分子渗入聚合物结构内部,使聚合物体积膨胀,称为溶胀,然后才均匀分散在溶剂中,达到完全溶解。缓释包衣材料中乙基纤维素在丙酮、乙醇中的溶解典型地表现出这一过程,而且整个溶解过程非常缓慢。但溶剂不同有不同表现,例如在氯仿中的溶解过程就比较快。

缓释或控释包衣材料的溶剂或分散介质可以分为有机溶剂与水两类。20 世纪自 50 年代到 70 年代迅速发展起来的薄膜包衣就是以有机溶剂为基础的,缓释包衣实质上就是一种薄膜包衣,最早也是采用有机溶剂包衣。尽管目前仍在应用,但由于有机溶剂存在着明显的缺点,例如不安全,有爆炸的危险性;空气污染,有潜在的毒性;回收困难而且回收设备昂贵等。为此 80 年代后以水为分散介质的包衣方法受到重视和广泛的研究,发展迅速,给包衣工艺带来了一场新的技术革命,被誉为包衣工艺的第三个里程碑。缓释包衣材料多不溶于水。以水为分散介质的缓释、控释包衣液已成为目前缓、控释包衣制剂的主要材料,可全部剔除有机溶剂。水分散体的最大优点是固体含量高、粘度低、易操作、成膜快、包衣时间短等。例如用有机溶剂配制乙基纤维素包衣液时,浓度不宜太高,一般配成 3% ~ 5% 浓度包衣。浓度高,溶液太粘无法操作。12% 乙基纤维素醇溶液粘度达 50cP,而含 40% 乙基纤维素的水分散体粘度仅为 20cP。目前缓释包衣水分散体有两种类型:

1. 水不溶聚合物的胶乳或伪胶乳 在物理学上胶乳和伪胶乳没有区别,胶乳是用液态单体通过乳化聚合作用而制得的合成聚合物的水分散体,而伪胶乳是将聚合物溶解在适合的溶剂(与水不相混溶的有机溶剂),然后在乳化剂和稳定剂存在下在水中乳化,初乳匀化后产生微乳滴,真空蒸去有机溶剂而成。因制备时未加增塑剂,包衣前须塑化。

2. 微粉混悬液 是将水不溶聚合物制成微粉,然后分散在含水溶性增塑剂的水溶液中。简要介绍近年常用的缓释包衣水分散体:

(1) 乙基纤维素水分散体:已有两种商品供应。

① aquacoat 是 FDA 批准的第一个水性胶态分散体,收载于 USP 中,为乙基纤维素(N 型,10cP)的伪胶乳,是用直接乳化-溶剂蒸发方法制备。含 25% (W/W) 乙基纤维素,总固体含量约 30%,内含相当于乙基纤维素重量 2.7% 的十二烷基硫酸钠和 5% 十六醇作稳定剂,有时还可加少量消泡剂和抗菌剂,用时尚须加增塑剂如癸二酸二丁酯(DBS)等。表面活性剂的作用是降低聚合物溶液与水相间的界面张力,并防止贮存时分散的聚合物粒子的凝聚和结块。十六醇起辅助乳化剂的作用,同时对乙基纤维素可起增塑作用。此水分散体中乙基纤维素分散粒子大小为 0.1 ~ 0.3 μm 。用该分散体包衣可制得释药效果满意的缓释制剂,但此类包衣缓释制剂的释药速率往往受介质 pH 值的影响,在偏碱性的介质中释药速率明显加快。经对氯苯那敏小丸包衣后研究证明,这是由于此乙基纤维素水分散体中所含十二烷基硫酸钠所致,它在碱性介质(pH7.4)中完全解离,使包衣制剂能更好地被湿润,使制剂初始释放较快。研究结果提示开发一新的胶体聚合物水分散体

时,表面活性剂的选择十分重要,因为它直接影响膜的形成和膜的渗透性或其他性质。

②苏丽丝(surelease)本品用相转变法制备,为具氨气味含 25% 直径为 $0.2\mu\text{m}$ 固体粒子的乙基纤维素水分散体,为混悬液。除含乙基纤维素外,还含有稳定剂油酸、增塑剂癸二酸二丁酯、氨水,有时尚含有抗粘剂轻质硅胶。应用时可用纯水稀释至 8% ~ 15%,低速搅拌 15min 后即可包衣,为保持其均匀的分散状态,在包衣全过程中应始终不停地搅拌。目前苏丽丝有三种型号:苏丽丝(E-7-7050)称普通型或标准型;苏丽丝 X(EA-7100)和苏丽丝 XM(E-7-7060)。苏丽丝 X 比苏丽丝含较多的抗粘剂轻质硅胶,可达 15%;而苏丽丝 XM 则用精馏椰子油代替普通型中的 DBS 作增塑剂。苏丽丝可单独用于小丸、颗粒和片剂包衣获得缓释或控释制剂,亦可作为粘合剂制成缓释骨架片,另外在亲水骨架片外面用此分散体包衣则可获得受两种释药机制控制的控释制剂,从而使制剂释药的可塑性大大提高。例如以如下处方制成每片重 325mg 氯苯那敏亲水骨架片:

氯苯那敏	16.0% (W/W)
羟丙甲纤维素(4 000cps)	25.0%
乳糖	29.5%
微晶纤维素	29.5%

然后用下列组成的包衣液,置高效包衣锅内滚动喷雾包衣,可制得以零级速率释药的氯苯那敏控释片。

包衣液处方(供 10kg 片用):

25% 苏丽丝 E-7-7050	2.56kg
10% 欧巴代 YS-I-7066	1.60kg
蒸馏水	1.14kg

以上包衣液中固体分散体的含量为 15%,片剂包衣增重为 8%。

(2)聚丙烯酸树脂水分散体:前文缓释包衣材料中提到了 eudragit E30D 和 eudragit L30D,例如用 eudragit K30D(内含适量 PEG6000)水分散体包衣,先制成硝酸甘油包衣颗粒,与不包衣颗粒以不同比例混合,加适量硬脂酸镁压片,包衣,制得表面光滑的淡白色薄膜包衣片。体外释药速率:2h 累积释药 22.67% 6h 累积释药 54.11%, 12h 释药 77.97%,释药规律符合 Higuchi 方程。光、热加速试验及开瓶试验结果显示较高的稳定性。缓释包衣材料中还有 eudragit RL 和 eudragit RS,可用溶剂变换法制成不含乳化剂和稳定剂的胶乳,即将它们溶解在与水不相混溶的有机溶剂中,然后在中速搅拌下将聚合物溶液分散在去离子水中,除去有机溶剂,则形成稳定的胶乳,可制成含 15% eudragit RL 或 RS 的水分散液,用时应加相当于聚合物重量 10% 的增塑剂。eudragit RL30D 和 eudragit RS30D 分别为含 30% eudragit RL 和 eudragit RS 的水分散体,用前数小时需加增塑剂。两者混合应用可获得满意释药速率和机械强度的包衣膜,例如用 eudragitRS30D/RL30D(4/1)制成药具一定厚度衣膜的含 80% 布洛芬的包衣小丸,体外可连续释药达 24h,而且这种小丸还可压制成片剂,包衣小丸在片剂内保持完整。

(3)醋酸纤维素胶乳:可用类似于 aquacoat 的制备方法制成含固体量达 30% ~ 40% 的

CA 水分散体, 内含 1.9% 十二烷基硫酸钠作稳定剂, 用时加适量增塑剂。

(4) 胃肠溶包衣材料的水分散体: 已在前文提及。

(二) 增塑剂及其选择原则

由于其塑性原因, 多数包衣材料很少能单独使用满足制剂包衣的要求, 单独应用成膜困难而且形成的薄膜包衣往往机械性能差, 较脆易断裂, 不能获得具良好缓释或控释性能的包衣膜。为改进衣膜的质量, 常在包衣处方中添加增塑剂以提高包衣材料的成膜能力, 增强衣膜的柔韧性和强度, 改善衣膜对底物的粘附状态, 甚至可利用不同性质的增塑剂例如水溶性的、水中难溶或水中不溶的增塑剂来调节包衣膜的释药速率, 常用增塑剂见表 4-18。

聚合物因加入高沸点、低挥发性并能与聚合物混溶的小分子 (M_r 约为 300 ~ 500) 的液体物质或低熔点的固体物质而改变其力学性质的行为称为增塑作用。所用的小分子物质称为增塑剂, 增塑剂可使聚合物的塑性增加。增塑作用按增塑剂加入的方式和性质可以分为内增塑和外增塑。所谓内增塑是通过共聚作用来完成的; 外增塑作用则是指在包衣溶液或分散液中加入增塑剂来改变衣膜的性质, 一般制剂包衣膜的增塑作用多属后一种情况, 包衣材料添加增塑剂后, 可使聚合物在使用温度范围内具有柔软性、弹性以及粘着性等特点。优良的增塑剂应与聚合物有好的混溶性, 即成为热力学稳定的分子分散, 否则在衣膜干燥或贮存时, 小分子物质会形成粒子凝聚在衣膜表面而失去增塑效果。此外增塑剂应能长期保留在衣膜内, 在使用和贮存过程中损失越少越好, 这就要求增塑剂在化学上稳定、具高沸点和低挥发性, 当然还应无毒、无味、无臭、耐寒、耐热、耐光和耐菌性好等。实际上要求一种增塑剂具备以上全部条件是不可能的, 因此常将两种或两种以上增塑剂混合使用。

表 4-18 缓释包衣材料的常用增塑剂

名 称	M_r	沸点	适用的包衣材料
水溶性增塑剂:			
甘油	92	290	适用于水溶性和醇溶性聚合物,
丙二醇	76	188	如 HPMC、EC、AC、
聚乙二醇类	200 ~ 8 000	> 300	硅酮和聚丙烯酸树脂、EC、AC、PVAP
脂溶性增塑剂:			
苯二甲酸二酯(DMP)	194	282	适用于 AC、EC
苯二甲酸二乙酯(DEP)	222	296	肠溶性包衣材料、AC、EC
苯二甲酸二丁酯(DBP)	278	340	聚丙烯酸树脂
癸二酸二丁酯(DBS)	314	345	AC、EC、聚丙烯酸树脂
枸橼酸三乙酯(TEC)	276	127	PVAP、HPMCAS、聚丙烯酸树脂

名 称	Mr	沸点	适用的包衣材料
枸橼酸三丁酯(TBC)	360	170	
乙酰基枸橼酸三乙酯(TEAC)	318	132	PVAP
乙醚基枸橼酸三丁酯(TBAC)	402	173	
三甘油醋酸酯	218	258	聚丙烯酸树脂、PVAP
蓖麻油			聚丙烯酸树脂

增塑剂的增塑作用是因为它能插入聚合物链间消弱大分子链间相互聚集,破坏了大分子链间形成的交联结点,从而使聚合物骨架延展和软化,增加运动性和柔性。一般最有效的增塑剂的结构往往类似于它所增塑的聚合物。例如含较多羟基的水溶性纤维素类能最好地被含有羟基的小分子物质如甘油、丙二醇和聚乙二醇增塑;而低极性的纤维素类能被小分子有机酯类如枸橼酸和邻苯二甲酸酯类所增塑。选择增塑剂主要是依据增塑剂与聚合物的相容性,相容性反映了增塑剂/聚合物系统的互溶性和亲和性。可用以下方法来选用增塑剂:

1. 比较增塑剂/聚合物系统的溶解度参数 即将各种增塑剂的溶解度参数与聚合物的溶解度参数进行比较,与聚合物具相近溶解度参数的增塑剂则是与聚合物具最大相容性的增塑剂。例如缓释包衣材料乙基纤维素和各种增塑剂的溶解度参数分别列于表4-19和表4-20,对比两表溶解度参数,不难看出与乙基纤维素具最大相容性者当属邻苯二甲酸酯类和癸二酸二丁酯。

2. 测定特性粘度 这是测定增塑剂与聚合物相容性的另一种方法。此法的依据是,当增塑剂聚合物间有好的相容性时,聚合物大分子链将任意伸展、相互缠绕,在增塑剂中的聚合物的特性粘度会很高。例如将乙基纤维素分别溶解在表4-20中的三种邻苯二甲酸酯类中,测得特性粘度分别为1.38dl/g、1.43dl/g和0.95 dl/g,乙基纤维素溶解在邻苯二甲酸二乙酯中的特性粘度最高,故邻苯二甲酸二乙酯最适合作乙基纤维素的增塑剂。

表4-19 乙基纤维素的溶解度参数

取代度	乙氧基含量 (% W/W)	溶解度参数范围 MPa ^{1/2}		
		弱氢键结合的 溶剂(P)	中等氢键结合的 溶剂(M)	强氢键结合的 溶剂(S)
2.28 ~ 2.38	45.5 ~ 46.8	0	17.2 ~ 22.1	19.4 ~ 23.3
2.42 ~ 2.53	47.5 ~ 49.0	16.6 ~ 22.7	15.1 ~ 22.1	19.4 ~ 29.7
> 2.53	> 50.0	17.4 ~ 19.4	16.0 ~ 20.1	19.4 ~ 23.3

表 4-20 一些常用增塑剂的溶解度参数(MPa^{1/2})

增塑剂	溶解度参数	溶剂组
癸二酸二丁酯	18.8	M ¹⁾
邻苯二甲酸二丁酯	19.0	M
邻苯二甲酸二乙酯	20.5	M
邻苯二甲酸二甲酯	21.9	M
丙二醇	25.8	S ²⁾
甘油	33.8	S

注:1)中等氢键结合的溶剂;2)强氢键结合的溶剂

3. 测定玻璃化转变温度 硬而脆的玻璃聚合物加热时转变成具粘弹性橡胶状时的温度以及橡胶状聚合物冷却时转变成玻璃态的温度都称为玻璃化转变温度(T_g)。这种变化反映聚合物大分子链运动的变化,聚合物 T_g 高于室温,则聚合物的行为像玻璃,硬而脆,这种性质对包衣非常不利,而增塑剂的加入将有效地降低聚合物的 T_g ,可使聚合物形成的膜柔软且具坚韧性,能抵抗机械力的作用。添加增塑剂是为了增加链的运动,而 T_g 是链运动的函数,为此最有效的增塑剂应是能最大限度降低聚合物 T_g 者。例如乙基纤维素的 T_g 为 135℃,当分别加入 20%(W/W)邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯和邻苯二甲酸二丁酯时,其 T_g 分别为 96℃、84℃和 105℃,邻苯二甲酸二乙酯使乙基纤维素的 T_g 下降最大,故它是乙基纤维素最佳的增塑剂,与前法结果相符。对具有较高玻璃化转变温度的聚合物,必须找一种与之具有强亲和性的增塑剂。低水溶解度的增塑剂如癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯(丁酯)、乙酰化单甘油酯、枸橼酸三乙酯等都常作为缓释和控释包衣的增塑剂。增塑剂的用量视包衣材料而异,一般增塑剂的浓度在被增塑物量的 15%~30%可获得最佳效果。可用差示扫描量热分析(DSC)来测定加入增塑剂前后 T_g 的变化,筛选增塑剂。

(三)致孔剂

有些渗透性缓释或控释包衣材料如醋酸纤维素、乙基纤维素和无渗透性的材料硅酮弹性体等制成封闭性的膜时,往往药物无法从片芯或丸芯中溶解、渗透出来,常在这些材料的包衣液中加入一些称为致孔剂的物质,来增加包衣膜的通透性,以获得所需释药速率的包衣制剂。致孔剂多为一些水溶性的物质如 PEG 类、PVP、蔗糖、盐类以及其他水溶性成膜材料如 HPMC、HPC,或将部分药物加在包衣液中作致孔剂,同时这部分药物又起速释作用。甚至还可将不溶性固体成分如滑石粉、硬脂酸镁、二氧化硅、钛白粉等添加到包衣液处方中,起致孔剂作用。这些固体成分还可起抗粘剂的作用。含致孔剂缓释包衣与水或消化液接触时,包衣膜上的致孔剂部分溶解或脱落,使膜形成微孔或海绵状结构,增加介质和药物的通透性。

(四)抗粘剂

包衣操作时,特别是以有机溶剂制成的包衣液包制小丸剂、颗粒剂时,粒子往往易于

粘连结块。包衣操作困难,耗时长,影响成品的外观、收率以及缓释或控释效果。可在包衣液中加入少量滑石粉、硬脂酸镁、二氧化硅、二氧化钛等。抗粘剂的用量一般为包衣液体积的 1% ~ 3%。

(五)其他

包衣液处方中除以上一些成分外,有时还须加着色剂、消泡剂、稳定剂等,例如 EC 水胶乳包衣液中加表面活性剂十二烷基硫酸钠为稳定剂。消泡剂常用二甲基硅油。

第五章 固体分散技术

第一节 概 述

固体分散技术是指制备制剂时固体药物,特别是难溶性药物的分散技术。制剂中药物的释放和吸收与药物的分散状态具有密切的关系,因此我们可以通过改变剂型、处方组成和工艺等方法来改变药物的分散状态,从而达到药物速效、高效、缓释或提高生物利用度等目的。尤其是难溶性药物,药物在制剂中的分散状态是主要影响溶出与吸收的因素,如防治冠心病的苏合香丸起效时间为 2~3min,而原粉胶囊剂起效时间却长达 10~20min,这是由于改变了组成和工艺的原因。

目前对于药物分散技术主要有:药物微粉化、制成粉状溶液或溶剂沉积物、制成固体分散体三大类。我们重点介绍固体分散技术在制剂制备中的应用。

一、固体分散体的特点

固体分散体(亦称固体分散物)是利用一定方法(如熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法)使药物在载体中(或基质中)成为高度分散状态的一种固体分散物。

固体分散体的主要特点是利用不同性质的载体使药物在高度分散状态下,可达到不同要求的用药目的:增加难溶性药物溶解度和溶出速率,从而提高药物的生物利用度(水溶性高分子载体);延缓或控制药物释放(难溶性高分子载体);控制药物于小肠释放(肠溶性高分子载体)。其次是利用载体的包蔽作用,可延缓药物的水解和氧化;掩盖药物的不良气味和刺激性;使液体药物固化等。固体分散体的主要缺点是药物的分散状态稳定性不高,久贮往往产生老化现象。

利用固体分散体的特点,在药剂学新剂型中的应用已有不少成功的报道:①速效、高效制剂的制备,如螺内酯普通片 100mg,微粉片 20mg,而制成固体分散体后的片剂只需 10mg,可达到相同的疗效;②液体药物的固化,减少药物挥发,如牡荆油滴丸;③控释制剂的制备,如硝苯地平用 HP-55(HPMCP)和 PVP 制备的长效制剂,减少服药次数,显著提高生物利用度;④滴丸等新制剂的研制。国内用滴丸工艺创新性研制出复方丹参滴丸,已顺利通过美国 FDA 检验,进入美国市场,效果得到公认,达到速效、高效、保心、救心的作用,给心脏病患者带来福音,使用安全,工艺简便。