

增塑剂及膜材比例对 Eudragit L100/S100 游离膜机械性能和透湿性的影响

张国松¹, 封传华², 江 魏², 胡鹏翼², 邓 平³, 张 尧¹, 罗晓健^{1,2*}

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006;

2. 江西中医学院, 江西 南昌 330004; 3. 南昌航空大学医院, 江西 南昌 330006)

摘要: 采用平面铸膜法制备对 pH 敏感、可用于结肠定位的 Eudragit L100/S100 游离膜, 并考察成膜湿度、增塑剂的种类与用量及膜材的比例对游离膜的影响。以膜的透湿性、机械性能为指标设计正交实验, 优选出最佳的成膜处方, 并研究其相关特性。结果表明, 以柠檬酸三乙酯为增塑剂且含量为 30% 时, 膜的机械性能和成膜性最好; 膜材比例变化对游离膜的机械性能和透湿性影响不大。通过调整增塑剂的种类、用量及 Eudragit L100/S100 配比, 可以制得符合结肠定位释放要求的游离膜。

关键词: Eudragit L100/S100; 正交实验; 透湿性; 机械性质

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 09-1144-06

The mechanical properties and moisture permeability of Eudragit L100/S100 free films affected by plasticizers and membrane materials ratio

ZHANG Guo-song¹, FENG Chuan-hua², JIANG Wei², HU Peng-yi², DENG Ping³,
ZHANG Yao¹, LUO Xiao-jian^{1,2*}

(1. The National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China;

2. Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

3. The Hospital of Nanchang Aeronautical University, Nanchang 330006, China)

Abstract: The free membrane of Eudragit L100/S100 which is pH-sensitive, colon-specific was prepared by plane casting films. The film humidity, species and amount of plasticizers, the ratio of membrane material was investigated. The rate of membrane permeability and mechanical properties were used as indicators of orthogonal experiment, and its related properties were studied. The results show that the mechanical properties of the membrane and phragmoid capacity are the best when 30% TEC was used as plasticizer; the ratio of membrane material have little effect on the rate of membrane permeability and mechanical properties. By adjusting the species and amount of plasticizers, the ratio of Eudragit L100/S100, the free membrane which is colon-specific can be obtained.

Key words: Eudragit L100/S100; orthogonal; moisture permeability; mechanical property

丙烯酸树脂是由丙烯酸和甲基丙烯酸及其酯以一定比例共聚而成的一类高分子聚合物, 它具有

安全、稳定、惰性及无刺激等优点, 为 USP/NF 收载品种^[1]。Eudragit L100 和 Eudragit S100 为常用的肠溶包衣材料, 相当于国产 II 和 III 号树脂, 国外已广泛应用于薄膜包衣、骨架制剂、微球及透皮等给药系统^[2]。由于该类材料的活性功能基团为羧基, 故在胃中不溶解, 而在 pH 较高的肠液中成盐溶解^[3]。Eudragit

收稿日期: 2011-02-18.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (C0302050207).

*通讯作者 Tel: 86-791-7119619, Fax: 86-791-7119620,

E-mail: luoxj98@126.com

L100 和 Eudragit S100 分别于 pH 6.0 和 pH 7.0 开始溶解, 而结肠的 pH 值为 6.4~7.0^[4], 将 Eudragit L100 和 Eudragit S100 以一定的比例配比, 可以制备达到结肠定位释放要求的薄膜衣。将该技术应用于口服结肠定位给药系统, 可以充分发挥其治疗结肠部位疾病、昼夜节律性疾病及一些大分子药物吸收等方面的优越性。薄膜衣透湿性和机械性质的优劣直接影响药品的储存和释药行为, 优质的薄膜包衣材料应具有良好的隔湿效果和机械性能^[1]。Eudragit 具有成膜性能优良、各型号之间相容性好等优点, 但包衣膜玻璃化转变温度较高, 脆性较大, 因此, 在包衣工艺中常加入增塑剂以增加膜的柔韧性。本实验考察了不同处方制备的游离膜的透湿性及机械性能, 并通过正交试验优化了包衣配方, 为制备特定滞后药物快速释放的结肠定位给药系统提供科学依据。

材料与方法

仪器 电子拉力试验机 (济南仪器有限公司); 测厚规 (桂林量具刃具厂); LRH-250-SH 高精度恒温恒湿培养箱 (广东省医疗器械厂); Diamond 差示扫描量热仪 (PerkinElmer precisely)。

试剂 Eudragit L100/S100 (德国 Degussa 公司, 批号: B070405055/B060303014); 三乙酸甘油酯 (TRI, 北京化学试剂公司); DRK101 邻苯二甲酸二乙酯 (DEP, 上海菲达工贸有限公司); 柠檬酸三乙酯 (TEC, 上海光铎科技有限公司); 乙醇 (上海化学试剂公司, 试剂纯); 其他所用试剂均为分析纯。

制模 将 Eudragit L100/S100 混合物制成固含量为 5% (w/v) 的 95% 乙醇溶液, 加入增塑剂, 搅拌至溶解后, 量取适量包衣液缓慢倾注到玻璃模板上 (50 mm×50 mm), 保证完全均匀平铺。玻璃模板在 (40±2) °C、RH 50% 恒温恒湿箱中干燥 3 h 后取出, 室温下脱膜, 剪成适宜大小的膜片, 再将膜片置于硅胶干燥器中常温贮存 3 d 后备用。使用前, 检查膜的表面, 将存在皱褶、裂缝和麻点的膜弃去。测定膜不同部位的厚度, 取平均值 ($n=10$), 将变异系数 (RSD) 大于 15% 的膜弃去^[5,6]。

膜机械性质检查^[7] 将制备好的厚度为 0.1 mm 的游离膜裁成边缘光滑的哑铃形, 拉伸实验前用游标卡尺和测厚规测量实验范围内的膜宽和厚度、计算横截面积。将膜两端固定在仪器夹具上, 匀速拉伸直至膜断裂 ($V=10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$)。记录膜负荷-位移曲线最初直线部位的斜率 (k , $\text{g} \cdot \text{mm}^{-1}$) 及最后断裂力

(BF, g)。按下式计算抗张强度、杨氏模量^[8]:

$$\delta = \frac{BF}{a \times b}$$

$$E = k \times L / A$$

其中 δ 为膜的抗张强度 ($\text{g} \cdot \text{mm}^{-2}$); E 为膜的杨氏模量 ($\text{g} \cdot \text{mm}^{-2}$); a 、 b 、 L 分别为膜的厚度、宽度和长度 (mm); A 为膜的横截面积 (mm^2)。

膜透湿性测定 采用杯法测定膜的透湿性^[9,10]。取小西林瓶 (口径 0.4 cm) 若干, 瓶内装入干燥至恒重的变色硅胶, 取厚度 0.1 mm 的游离膜用 502 胶严密封于瓶口, 放置在 26 °C, 相对湿度 (RH) 为 92.5% 的环境中, 分别于 0、12、24、36、48、60 和 72 h 精密称重, 求得透湿量 (Q), 绘制透湿量-时间曲线, 计算透湿系数 (K), 比较不同游离膜的 K 值。根据 Fick's 定律, 透过膜的透湿量符合下列关系式:

$$Q = \frac{K \Delta P A T}{L}$$

其中 Q 为透湿量 (g); ΔP : 膜两侧水蒸汽分压差 (kPa); A : 透湿面积 (m^2); L : 膜厚度 (mm); T : 透湿时间 (h); K : 膜透湿系数 ($\text{g} \cdot \text{mm} \cdot \text{kPa}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$)。 Q 、 A 、 L 可通过实验测定, 以 Q 对 T 作线性方程, 由斜率即可求出 K , 用 K 值来比较膜的透湿性大小。

影响游离膜机械性质因素的考察

成膜湿度对游离膜机械性质的考察 按照成膜方法, 分别在相对湿度为 22.5%、33%、47.5%、57.7%、62%、75.28%、84.26% 和 92.25% 的恒温恒湿箱成膜, 将所得游离膜进行拉力实验, 计算 δ 和 E 。

膜材比例对游离膜 pH 敏感点的考察 配制固含量为 5%, 增塑剂含量为 30%, Eudragit L100/S100 (w/w) 比例分别为 1:9、2:8、3:7、4:6 和 5:5 制膜。取厚度 0.1 mm 的游离膜剪成直径为 2 cm 的圆片, 置于 pH 为 1.2 的盐酸溶液及 pH 分别为 5.8、6.8 和 7.4 的磷酸盐缓冲液中, 考察游离膜 pH 敏感点。

增塑剂的选择

增塑剂对游离膜玻璃转化温度 (T_g) 的影响 分别用固含量为 5%, Eudragit L100/S100 (1:4, w/w) 制备空白, TEC 含量为 10%、20%、30%, 及含量为 30% 的 DEP、TRI 游离膜, 采用差热扫描法 (DSC) 测定膜的 T_g 。

增塑剂对游离膜机械性能的影响 分别用固含量为 5%, Eudragit L100/S100 (1:4, w/w) 制备 3 种增塑剂 (TEC、DEP、TRI) 固含量分别为 5%、10%、20%、30% 和 35% 的游离膜, 进行拉伸实验, 计算 δ 和 E 。

正交试验设计 在预试验的基础上, 进行 $L_9(3^4)$ 正交试验设计, 选用增塑剂种类 (A)、增塑剂用量 (B)、Eudragit L100/S100 (w/w) (C) 作为考察因素, 以游离膜的 δ 和 E 、透湿系数 K 为指标, 按照表1制得9种游离膜, 用于拉伸实验和膜透湿实验, 计算 δ 、 E 和 K 。

Table 1 The orthogonal table of factors level tested. A: Types of plasticizer; B: Dosage of plasticizer; C: Proportion of Eudragit L100/S100 (w/w); TEC: Triethyl citrate; TRI: Triacetyl glycerin; DEP: Diethyl phthalate

Level	Factor		
	A	B	C
1	TEC	10%	1 : 2
2	TRI	20%	1 : 3
3	DEP	30%	1 : 4

结果

1 成膜湿度的考察

环境湿度对膜成型有很大影响, 由图1可知, 当湿度为20%~50%及70%~92%时, 抗张强度和杨氏模量小于50%~70%时的数值, 即: 当环境湿度为50%~70%时铸膜, 膜的机械性能最强。

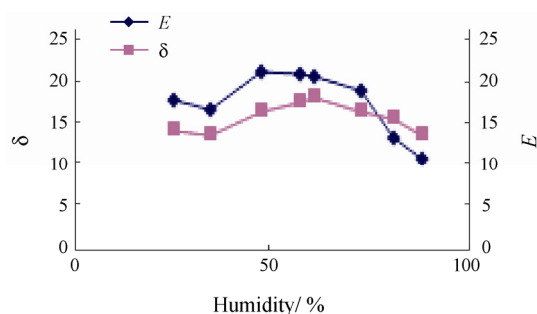


Figure 1 The tensile (δ) and Elastic Young's modulus (E) of free-film in different humidities

2 膜 pH 敏感点的考察

Eudragit L100 与 S100 以不同比例制备的游离膜在不同介质中的溶解情况有所不同。当 Eudragit L100 与 S100 的比例为 1 : 9 (w/w) 时, 仅在 pH 7.4 的结肠环境中溶解, 且溶解时间较长, 不易于药物在结肠中的释放; 当比例为 5 : 5 时, 游离膜在小肠液中开始溶解, 药物提前释放, 达不到结肠定位作用; 当比例在 4 : 6~2 : 8 时, 游离膜在结肠环境中开始溶解, 溶解时间适中, 可达到结肠定位释放的要求。

3 增塑剂对膜玻璃转化温度的影响

玻璃化转变温度在曲线上表现为基线的平台状

转折^[11, 12]。当温度逐渐升高, 通过高分子聚合物的玻璃化转变温度时, DSC 曲线上的基线向吸热方向移动 (图2)。图中 A 点是开始偏离基线的点, B 点是转变后的最低点。将转变前后的基线延长, 两线之间的垂直距离为阶差 ΔJ , 在 $\Delta J/2$ 处可以找到 C 点, 从 C 点作切线与前基线相交于一点, 此点所对应的温度值即为玻璃化转变温度 T_g 。将测定得到的 T_g 分别对应增塑剂的浓度和种类作图 (图3、4)。

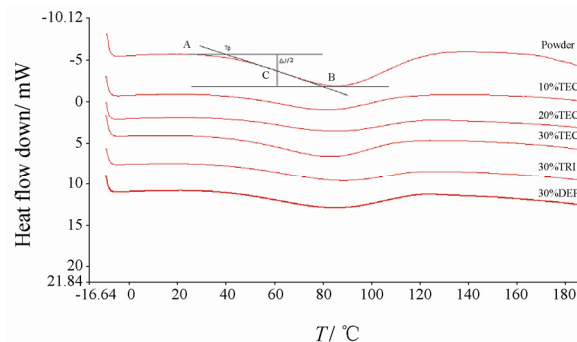


Figure 2 The glass transition temperature (T_g) of different free-films in DSC

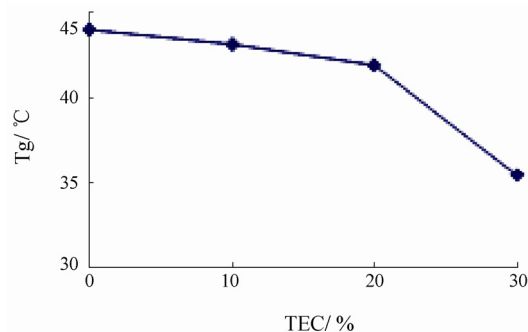


Figure 3 The T_g of the free-films affected by the amount of TEC

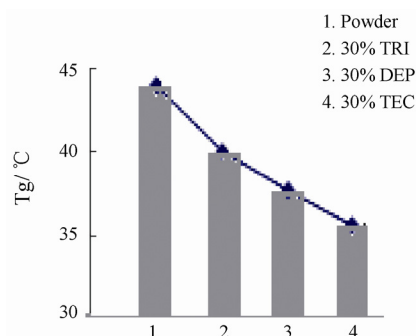


Figure 4 The T_g of the free-films affected by the kind of plasticizer

实验结果显示, 包衣粉的 T_g 最高。当加入不同增塑剂时 T_g 会有不同程度的下降, 加入 TEC 的游离膜 T_g 最小, 其次是 DEP, TRI。对于同一种增塑剂

TEC, 当用量不同时, 对游离膜的 T_g 影响也不一样。随着 TEC 用量的增加, T_g 依次减小。用量为 10%、20% 时 T_g 下降较缓, 当增至 30% 时, T_g 突然从 42 °C 下降到 35.54 °C, 有明显的变化。可以认为 TEC 与 Eudragit L100/S100 相容性较好。随着 TEC 用量增大, 聚合物粒子越容易软化变形。

4 增塑剂对游离膜机械性能的影响

增塑剂有增进聚合物成膜性、可塑性的作用, 同时能改善衣膜对基底的黏附状态和机械性质^[13, 14]。由图 5、6 可知, 增塑剂的加入降低了游离膜的 δ 和 E 。且随着其用量增大, 游离膜的 δ 和 E 降低越大, 说明膜的强度减小、伸长率显著变大、弹性更好, 膜的韧

性变好。但当增塑剂固含量增加至 30% 时, δ 和 E 下降趋势明显减缓, 认为随着增塑剂浓度的增加, 断裂功先变大后减小, 只有当增塑剂在适宜的浓度下, 膜的抗负载能力较好, 即增塑剂 TEC 较好, 且 30% 用量为最佳选择。

5 正交试验

表 2 极差分析表明, 影响游离膜机械性能的主次因素为 $B > A > C$, 即增塑剂用量 > 增塑剂种类 > 膜材比例, 各因素对游离膜的透湿性影响作用相差不大。表 3 分析方差提示, 因素 A 和 B 对游离膜机械性能影响显著, C 因素影响不大; A、B、C 因素对膜透湿性影响都不大。对 1~9 号正交试验结果进行综

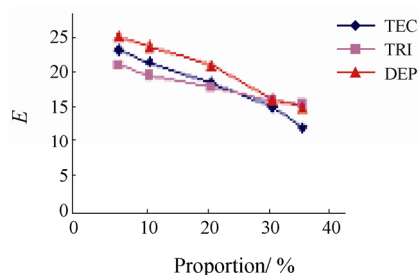


Figure 5 The E of free-film in different kinds of plasticizer and its proportion

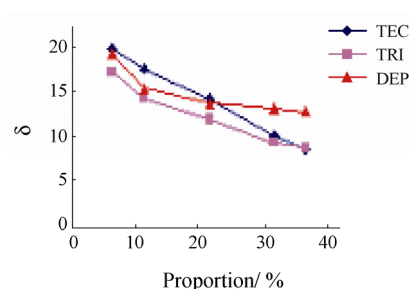


Figure 6 The δ of free-film in different kinds of plasticizer and its proportion

Table 2 Design and results of orthogonal experiment. A: Types of plasticizer; B: Dosage of plasticizer; C: Proportion of Eudragit L100/S100 (w/w); D: Error list

No.	Factor				Result		
	A	B	C	D	δ /g·mm ⁻²	E /g·mm ⁻²	K /g·mm·kPa ⁻¹ ·m ⁻² ·h ⁻¹
1	1	1	1	1	17.132	12.074	0.124
2	1	2	2	2	18.15	12.178	0.078
3	1	3	3	3	21.737	17.802	0.083
4	2	1	2	3	15.177	7.177	0.081
5	2	2	3	1	17.915	12.283	0.143
6	2	3	1	2	18.517	12.347	0.137
7	3	1	3	2	17.376	11.246	0.105
8	3	2	1	3	17.567	12.664	0.134
9	3	3	2	1	20.109	13.264	0.166
δ_1	19.006	16.562	17.739				
δ_2	17.203	17.877	17.812				
δ_3	18.351	20.121	19.009				
R_δ	1.803	3.559	1.27				
E_1	14.018	10.166	12.362				
E_2	10.602	12.375	10.873				
E_3	12.391	14.471	13.777				
R_E	3.416	4.305	2.904				
K_1	0.356	0.31	0.395				
K_2	0.361	0.355	0.325				
K_3	0.405	0.457	0.402				
R_K	0.049	0.147	0.077				

Table 3 Table of analysis of variance

Target	Source	Sum of square	df	Mean square	F	P
δ	A	4.999	2	2.5	23.852	<0.05
	B	19.434	2	9.717	92.727	<0.05
	C	3.054	2	1.527	14.57	>0.05
	Error	0.21	2	0.105		
E	A	17.513	2	8.757	22.753	<0.05
	B	27.81	2	13.905	36.131	<0.05
	C	12.653	2	6.326	16.438	>0.05
	Error	0.77	2	0.385		
K	A	0.002	2	0.001	0.702	>0.05
	B	0.002	2	0.000	0.278	>0.05
	C	0.001	2	0.001	0.287	>0.05
	Error	0.003	2	0.002		

合比较,发现K值随着增塑剂用量的增加而增大,不同增塑剂种类也在不同程度上影响膜的透湿性,其中DEP对Eudragit游离膜透湿性影响较明显,TEC的影响最小,为延长药物的贮存期,提高其防潮性能,应选择TEC作增塑剂。从极差以及方差分析可以得出A₁B₃C₃为最佳试验方案,即选用30%TEC, Eudragit L100与S100为1:4制得的游离膜有较好的机械强度,且不易透湿。

6 重现性实验

为进一步验证优选工艺的可靠性及稳定性,按上述最佳制备工艺进行了3批重现性试验。各游离膜的 δ 、E和K的平均值分别为21.695、17.798、0.079, RSD分别为2.06%、1.72%和1.21%。结果证明该优选工艺可靠、稳定及重现性好。

讨论

常用的游离膜的制备方法主要有浇铸法和喷雾法^[15]。两种制备方法得到的游离膜的性质存在一定的差异。喷雾法制备的游离膜虽然与实际包衣过程相近,但是膜厚度不易控制、均匀性不好、影响因素较多且不易重现;浇铸法虽然与实际包衣差异较大,但是形成的膜均匀、影响因素少、制膜条件相对易于控制。考虑到制备方法的方便可行性和可比性,本文采用浇铸法制备游离膜。尽管与实际薄膜衣有一定的差异,但能较客观的预测处方成分间的相互作用和反映膜的真实性能。

高分子聚合物具有玻璃转化温度(T_g),又称脆点,是高分子聚合物由高弹态或黏液态转化为硬质较脆的玻璃态的温度或温度范围^[16]。该温度越高,包

衣层在实际应用温度下变硬、变脆,容易破裂。在聚合物中加入增塑剂的目的在于软化聚合物粒子,降低聚合物T_g,促进其融合成完整的衣膜,改善衣膜机械性能。合适的增塑剂应与包衣材料有相容性,且不易挥发,不向片芯渗透。本实验系统考察了TEC、TRI和DEP 3种增塑剂,通过DSC测定包衣材料T_g的变化以选择合适的增塑剂。

用于结肠定位的游离膜要求载体在胃的酸性环境中稳定,不释放药物,在小肠的pH环境载体能够缓慢水化,保证在其水化的时间内制剂能够通过小肠,在小肠末端pH升高作为释药信号,携带药物进入结肠释药^[16, 17]。Eudragit L100和S100分别在pH 6.0和pH 7.0开始溶解且两者具有优良的相容性。因此,本实验采用Eudragit L100与S100以不同的比例混合,制备能在结肠环境中溶解的pH依赖型游离膜。

References

- [1] Afridi MU, Ohama Y, Demura K, et al. Development of polymer films by the coalescence of polymer particles in powdered and aqueous polymer-modified mortars [J]. Cement Concrete Res, 2003, 33: 1715-1721.
- [2] Hu JQ. The Study of Aqueous Enteric Poly-acrylic Acid Resin Use for Film-coating Material (水性肠溶型聚丙烯酸树脂类药物包衣材料的研制) [D]. Shangdong: Shangdong Institute of Light Industry, 2009.
- [3] Zhang LC, Hu JH, Liang JF, et al. Application of acrylic acid resin film-coating [J]. China J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2001, 21: 301-302.
- [4] Liu X. Study on Yanlixiao Oral Colon-specific Delivery Coated Tablets and the Mechanism of Treating Experimental Ulcerative Colitis (炎立消结肠定位包衣片得制备和作用机制研究) [D]. Heilongjiang: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2008.
- [5] Wu T, Pan WS, Chen JM, et al. Studies of the drug permeability and mechanical properties of free films prepared by cellulose acetate pseudolatex coating system [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26: 95-102.
- [6] Pang X. Preparation of ketoprofen timed release formulations for oral administration [N]. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, 2005: 17-18.
- [7] Parikh NH, Porter SC, Rohera BD. Tensile properties of free films cast from aqueous ethylcellulose dispersions [J]. Pharm Res, 1993, 10: 810-815.
- [8] Mou XH, Zhang RH, Zhu HJ. The water vapor permeability

- of free film of hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP) and effect of additives [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 1994, 29: 470-472.
- [9] Lang YY, Li SM. Permeability of cellulose acetate free film [J]. Membrane Sci Tech (膜科学与技术), 2004, 24: 23-25.
- [10] Wang KH, Luo CQ, Zhou X. Polymer in Modern Instrumental Analysis (聚合物近代仪器分析) [M]. 2nd ed. Beijing: Tsinghua University Press, 2000: 172.
- [11] Ishibashi T, Pitcairn GR, Yoshino H, et al. Scintigraphic evaluation of a new capsule-type colon specific drug delivery system in healthy volunteers [J]. Pharm Sci, 1998, 87: 531-535.
- [12] Macleod GS, Fell JT, Collett JT, et al. Selective drug delivery to the colon using pectin:chitosan:hydroxypropyl methylcellulose film coated tablets [J]. Int J Pharm, 1999, 187: 251-257.
- [13] Lecomte F, Siepmann J, Walther M, et al. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms; importance of the type of plasticizer [J]. J Control Release, 2004, 99: 1-13.
- [14] Liu GD, Zhang FQ, Zhang LJ, et al. Glass transition temperature of polystyrene determined by DSC revisited [J]. Acta Polym Sin (高分子学报), 2010, 9: 1065-1069.
- [15] Gu Q, Sheng DY. Effects of annealing above glass transition temperature T_g on the liquid-liquid transition of atactic poly(methyl methacrylate) [J]. Chem Res Chin Univ (高等学校化学学报), 2001, 22: 508-510.
- [16] Liu H, Pang WS, Nie SF, et al. Study on *in vitro* release empirical method and the release mechanism of budesonide colonic localization tablet [J]. Acta Pharm Sin (药科学报), 2008, 43: 1147-1151.
- [17] Mou XH, Zhu HJ, Chen DW, et al. Dissolution rate of hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) free films and effects [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 1995, 30: 467-469.

《中草药》杂志 2012 年征订启事

《中草药》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊, 月刊, 国内外公开发刊。

本刊创刊于 1970 年 1 月, 2011 年荣获“第二届中国出版政府奖”(国家新闻出版行业最高奖), 曾荣获中国期刊方阵“双奖期刊”、第二届国家期刊奖(中国期刊界最高奖)、第三届国家期刊奖提名奖、中国精品科技期刊、“新中国 60 年有影响力的期刊”, 2004~2010 年连续 6 年荣获“百种中国杰出学术期刊”。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。多年来一直入选“CA 千刊表”, 并被美国《国际药学文摘》(IPA)、荷兰《医学文摘》(EM)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《质谱学通报(增补)》(MSB-S)、荷兰《斯高帕斯数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构中国文献数据库(JST)、英国皇家化学学会系列文摘(RSC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、美国剑桥科学文摘社(CSA)数据库、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等国际著名检索系统收录。

本刊主要报道中草药化学成分; 药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法; 药理实验和临床观察; 药用动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文, 并辟有中药现代化论坛、综述、短文、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和大力支持, 本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期, 增加信息量, 2011 年本刊扩版为 208 页, 定价 35.00 元。国内邮发代号: 6-77, 国外代号: M221。请到当地邮局订阅。

编辑部地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

电 话: (022)27474913, 23006821

电子信箱: zcy@tipress.com

邮 编: 300193

传 真: (022)23006821

网 址: www.中草药杂志社.中国
www.tipress.com