

聚丙烯酸树脂肠溶胶囊壳的制备

骆涛^{1,2}, 梁文权^{1*} (1. 浙江大学药学院, 杭州 310058; 2. 浙江省医药保健品进出口公司, 杭州 310006)

摘要:目的 寻找明胶替代材料作为囊材, 制备肠溶胶囊壳, 并对其做出制剂学评价。方法 考察 Eudragit L100-55 成膜性能, 以其作为囊材, 使用蘸胶-成膜法制备胶囊壳, 采用对乙酰氨基酚作为模型药物, 考察体外释放。结果 获得了制备胶囊壳的最佳处方, 制备所得肠溶胶囊壳符合药典要求。结论 Eudragit L100-55 可以作为明胶的替代囊材制备胶囊壳, 其体外释放满足肠溶胶囊要求。

关键词: Eudragit; 肠溶胶囊; 对乙酰氨基酚; 体外释放

中图分类号: R943.41; R944.5; R917.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)03-0211-03

Preparation of Eudragit Enteric Capsules

LUO Tao^{1,2}, LIANG Wen-quan^{1*} (1. Institute of Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Science, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China; 2. Zhejiang medicines & health products imp&exp. Co., Ltd., Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To search for alternative material for gelatin, prepare enteric hard capsules, and evaluate the capsules in pharmaceutical method. **METHODS** The membranes of Eudragit L100-55 were prepared and investigated, capsules were prepared by a dipping process, *in vitro* release test was taken and acetaminophen was used as the model drug. **RESULTS** Optimized formulation was obtained and the capsules prepared met the requirement of Chinese Pharmacopoeia to enteric capsules. **CONCLUSION** Eudragit L100-55 could be a kind of well alternative material for gelatin, and the *in vitro* release test accord with the requirement of enteric drug delivery.

KEY WORDS: Eudragit, enteric hard capsules, acetaminophen, *in vitro* release

肠溶胶囊在肠道定位释放药物, 使得一些对胃液敏感的药物或是对胃有刺激性的药物有了更好的应用。药物应用于肠溶胶囊后, 可直接定位到肠道释放发挥疗效, 具有剂量小、疗效高、不良反应低的特点, 因此获得了广泛的关注^[1-3]。肠溶胶囊壳不溶于胃液, 但能在肠液中溶化释放出胶囊内的活性成分。目前上市的肠溶胶囊为明胶胶囊外包肠溶衣制成, 但是由于明胶的特殊性质, 这种传统的包衣方式很难达到理想的效果, 或是影响其中的药物性质, 或是影响整体胶囊的稳定性。近年来出现了一些新的制备肠溶胶囊的技术, 如“液态包裹喷雾封合”技术 (LEMSTM)^[4], 热熔挤压法 (hot-melt extruded enteric capsules)^[5]等, 这些技术对胃溶胶囊壳均有较好的包衣效果, 但这些工序或是太过复杂, 或是过于昂贵, 难以获得较好的推广。因此本研究设想采用新型的材料, 作为囊材, 采用传统的方法制备胶囊壳, 并使之达到肠道定位给药的目的。

1 材料与仪器

Eudragit L100-55 (德国 Röhm 公司); 柠檬酸三乙酯 (北京精求化工有限责任公司); 丙三醇 (杭州双林化工试剂厂); 硬脂酸镁 JEM-1200EX 电子显微镜, NDJ-79 型旋转式黏

度计, RCZ-8A 智能溶出仪; CDR-4P 差动热分析仪, TU-1800PC 紫外可见分光光度计

2 方法与结果

2.1 聚丙烯酸树脂成膜性的研究

2.1.1 将 Eudragit L100-55 (EL-55) 溶于一定浓度乙醇, 采用平面成膜法制备 EL-55 膜。另加入柠檬酸三乙酯 (TEC) 作为增塑剂, 同法制备 EL-55 膜, 两者置于电子显微镜下观察。结果发现不加增塑剂的膜表面有小突和裂痕存在, 加入增塑剂后, 膜的表现性状得到了明显的改善。

2.1.2 在 EL-55 中分别加入 0%, 10%, 20%, 30% 的 TEC, 采用差动热分析仪测量加入增塑剂后 EL-55 的玻璃化转变温度的变化, 分别为 151.4, 110.0, 68.6°C, 55.3°C。

2.2 Eudragit L100-55 胶囊的制备

2.2.1 乙醇浓度的选择 分别用 65%, 75%, 85%, 95% 的乙醇配制不同浓度 EL-55 的溶液, 观察其在不同温度下的溶解性能, 测量黏度。分析乙醇浓度及 Eudragit 用量对胶液黏度影响。对比明胶胶液黏度, 并用模具蘸胶, 蘸胶取出后, 观察蘸胶后成胶囊难易情况, 优选出适于胶囊模具蘸胶的黏度和温度, 并由此确定的用量。结果见表 1。

作者简介: 骆涛, 男, 硕士 * 通讯作者: 梁文权, 男, 教授 Tel: (0571) 8721 7376 E-mail: wqliang@zju.edu.cn

表 1 不同温度下用不同浓度乙醇溶解 EL-55 的黏度 ($m \cdot Pa$) ($n = 3 \bar{x} \pm s$)

Tab 1 Viscosity of EL-55 ethanol solutions at different temperatures ($n = 3 \bar{x} \pm s$)

乙醇浓度	黏度 ($m \cdot Pa$)		
	60°C	65°C	70°C
65%	2 200 ± 50	1 500 ± 40	1 400 ± 40
75%	170 ± 20	120 ± 15	80 ± 15
85%	140 ± 20	60 ± 15	60 ± 10
95%	110 ± 15	60 ± 10	50 ± 15

2.2.2 胶囊制备工艺的优选 选取钛白粉、硬脂酸镁、甘油等作为胶囊制备的辅料,以胶液黏度、成囊性能、胶囊外观、胶壳含水量等指标分别考察各种辅料对胶囊成型的影响。结果发现二氧化钛和硬脂酸镁的含量对胶液黏度,成型性能,胶囊外观有较大影响。二氧化钛和硬脂酸镁含量高,则形成胶液的黏度大,胶囊外观好,但过多量的二氧化钛和硬脂酸镁使胶液黏度过大,影响胶囊成型。甘油作为处方中的保湿剂,胶壳的含水量也随着甘油含量的增加而增大。对比处方中辅料用量对胶囊制备的影响,得到制备 Eudragit 胶囊的最佳处方。

2.2.3 EL-55 胶囊壳的制备 按处方配制胶液,采用蘸胶-成膜法,在适宜的温度下,烘干,制得胶囊壳。

EL-55	24.5%
硬脂酸镁	3.0%
钛白粉	1.2%
TEC	5.0%
甘油	5.0%
对羟基苯甲酸甲酯	0.06%
甲基硅油	1.2%
65% 乙醇	61.3%

2.3 Eudragit L100-55 胶囊的制剂学评价

实验选择扑热息痛对乙酰氨基酚作为模型药物,考察胶囊壳的溶出性能。

2.3.1 测定波长与溶剂选择 分别用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ HCl}$ 、 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ pH } 6.8$ 磷酸缓冲液 (PBS) 配制相同浓度的乙酰氨基酚溶液,进行光谱扫描。发现在两者溶液中最大吸收波长均为 243 nm ,对空白辅料进行紫外扫描, 243 nm 下无吸收,故设定紫外检测波长为 243 nm 。

2.3.2 标准曲线的制备 精密称取 105°C 下干燥的对乙酰氨基酚对照品 19.0 mg 加入 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ HCl}$ 定容至 250 mL ,分别取 2.0 mL 、 3.0 mL 、 4.0 mL 、 5.0 mL 、 6.0 mL 、 7.0 mL 用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ HCl}$ 稀释至 25 mL , 243 nm 下测定紫外吸收。以吸收度 (A) 对浓度 (C) 作图,绘制标准曲线。同法制备对乙酰氨基酚在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ pH } 6.8$ PBS 中的标准曲线。

对乙酰氨基酚在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ HCl}$ 中的标准曲线: $A = 28.2386C + 0.2918$, $R^2 = 0.9999$,线性范围 $3.04 \times 10^{-3} \sim 21.28 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。对乙酰氨基酚在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ pH } 6.8$ PBS 中的标准曲线: $A = 6.856C + 0.0394$, $R^2 = 0.9997$,线性范围 $3.04 \times 10^{-3} \sim 21.28 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

结果表明对乙酰氨基酚在 $3.04 \times 10^{-3} \sim 21.28 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ HCl}$ 和 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ pH } 6.8$ PBS 中浓度与吸收度均成线性关系。

2.3.3 回收率测定 取对乙酰氨基酚、Eudragit L100-55、硬脂酸镁、柠檬酸三乙酯、丙三醇及其他辅料按处方比例分别用 PBS 和 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液配制高、中、低浓度溶液,测定回收率为: 99.9% , $\text{RSD} = 0.61\%$ 。

2.3.4 对乙酰氨基酚肠溶胶囊体外释放行为 按处方制备所得的胶囊中充填对乙酰氨基酚,按中国药典 2005 版二部附录 XD 中肠溶制剂释放度测定法中 (一) 法测定药物的体外释放。实验选用转篮法,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ \text{C}$,分别于 0 时刻, $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ HCl}$ 中 2 h 以及 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ pH } 6.8$ PBS 中 10、20、30、45、60、90、120 min 取样,测定药物的释放。释放结果见图 1。

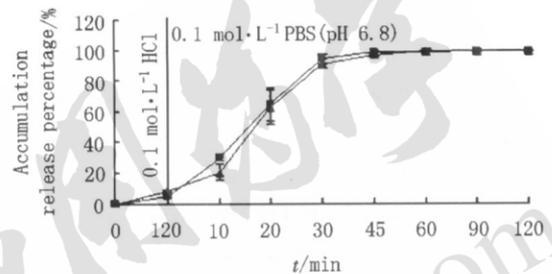


图 1 EL-55 胶囊在不同转速下体外释放曲线

—■— 释放转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$; —▲— 释放转速 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$

Fig 1 Release profiles of EL-55 capsules

—■— release rotation $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$; —▲— release rotation $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$

2.3.5 EL-55 胶囊的制剂稳定性研究

EL-55 胶囊的制剂评价参照中国药典 2005 版二部附录 XIX C 药物制剂稳定性研究进行加速实验。将胶囊制备三批,分别采用密封包装和非密封包装,在温度 $(40 \pm 2)^\circ \text{C}$,相对湿度 $(75 \pm 5)\%$ 下放置 3 个月。在试验期间第 1、2、3 个月末取样,考察药物溶出行为。

非密封包装下的肠溶胶囊,药物在 1、2、3 个月后的释放行为见图 2。

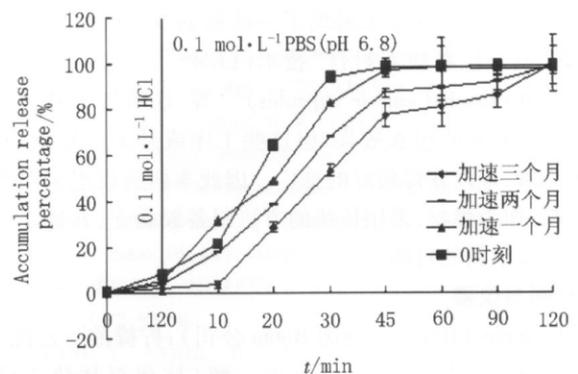


图 2 非密封包装下的 EL-55 胶囊加速 1、2、3 个月的释放曲线

Fig 2 Release profiles of EL-55 capsules without lutation packag after 1, 2, 3 month's accelerate test

密封包装下肠溶胶囊,药物在 1, 2, 3 个月后的释放行为见图 3。

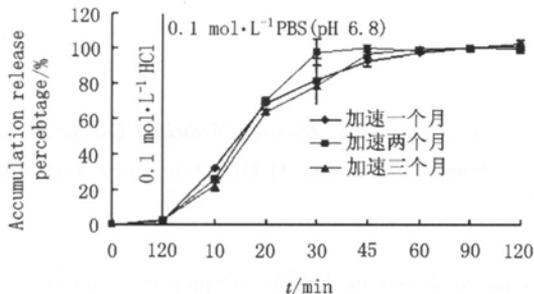


图 3 密封包装下的 EL-55 胶囊加速 1, 2, 3 个月的释放曲线

Fig 3 Release profiles of EL-55 capsules with lutation packag after 1, 2, 3 month's accelerate test

3 讨论

3.1 Eudragit 成膜性的研究表明,水分和增塑剂对成膜性能有较大影响。不加增塑剂或增塑剂用量过少时,膜的表现性质和力学性能均较差。这是因为 Eudragit 的 T_g 过高,室温下处于硬玻璃态,大分子间作用力很强,柔韧性差,稍一加力就会出现膜表面的破损。加入增塑剂后,增塑剂分子会扩散到大分子之间,造成 Eudragit 自由体积的增大,从而 T_g 下降。此时,链段容易运动,分子链柔性增加。但是增塑剂用量过高,容易使 Eudragit 分子柔性过大,蘸胶困难,对胶囊制备不利。

3.2 用不同浓度乙醇溶解不同量的 EL-55,乙醇溶液浓度越低,溶解温度越低,制备所得胶液的黏度越高。最适于胶囊蘸胶成囊的乙醇浓度为 65%,溶解温度为 65 °C,胶液黏度为 1 400 ~ 1 700 m·Pa。

3.3 通过考察辅料对成胶囊的影响,发现二氧化钛和硬脂酸镁的用量对成囊性能和胶囊外观性质存在较大影响。两者的加入都能较好的改善胶囊外观,但过高二氧化钛用量容易引起囊壳与胶囊模具的粘连,不易脱模,而较高的硬脂酸镁用量由于其本身的疏水性,则容易对溶出产生影响,并使囊壳脆碎度提高。同时,通过对胶液黏度、成囊性能、囊壳外观、囊壳含水量等因素考察,选择合理辅料及用量,设计适于制备胶囊的处方和制备工艺,可以获得性能及外观均较好的

EL-55 胶囊壳。

3.4 药物的释放试验表明,药物在人工胃液中基本不释放(累计释放量小于 5%),而在 pH 6.8 的 PBS 中 30 min 释放 85% 以上。释放实验中不同转速对释放速率没有影响,实验还考察囊壳中加入缓释辅料,如乙基纤维素后药物胶囊中的释放行为,发现药物释放虽然有所变缓,但没有得到明显改善。

3.5 制剂在不同保存条件下的加速稳定性实验表明,该胶囊剂在高湿条件下稳定性较差,制剂吸湿能力较强,可见该胶囊剂需密封保存。

3.6 本研究结果表明,利用 Eudragit 材料在乙醇溶液中溶解后具有较高黏度,以及 Eudragit 加入增塑剂后玻璃化温度的可调性,可以将其通过蘸胶成膜法制备胶囊壳。该法制备工序简单,制备所得胶囊壳体外释放行为较好,适用于肠道给药。

REFERENCES

- [1] PINA M E, SOUSA A T, BROJO A P. Enteric coating of hard gelatin capsules Part 1 Application of hydroalcoholic solutions of formaldehyde in preparation of gastro-resistant capsules[J]. Int J Pharm, 1996, 133 : 139-148.
- [2] PINA M E, SOUSA A T, BROJO A P. Enteric coating of hard gelatin capsules Part 2--Lioavailability of formaldehyde treated capsules[J]. Int J Pharm, 1996, 148: 73-84.
- [3] PISSINATI R, OLIVEIRA W. Enteric coating of soft gelatin capsules by spouted bed. effect of operating conditions on coating efficiency and on product quality[J]. Euro J Pharm Biopharm, 2003, 55: 313-321.
- [4] FELTON L A, WILEY C J, FRIAR AL. Enteric coating of gelatine and cELlulosic capsules using an aqueous-based acrylic polymer [J]. Ameri Association Pharm Sci, 2002, 4: 3-320.
- [5] MEHUY S E, RRMON JP, Vervae C. Production of enteric capsules by means of hot-melt extrusion[J]. Euro J Pharm Sci, 2005, 24: 207-212.