

聚合物水分散体包衣技术及其应用

陈 挺 陈庆华(上海 200437 上海医药工业研究院)

摘要 目的:水性包衣工艺是薄膜包衣的重要发展方向,目前发展较迅速的是聚合物水分散体包衣技术。本文概述其包衣材料、成膜原理和应用特点。方法:结合文献和作者实践,归纳并综述。结果与结论:水分散体包衣技术避免了传统工艺中的环境污染、毒性、不安全和成本高等问题,具有广阔应用前景。

关键词 聚合物水分散体;包衣材料;成膜原理;应用特点

Coating process based on aqueous polymeric dispersion

Chen Ting(Chen T), Chen Qinghua(Chen QH) (Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Film coating technology has now developed to the level that aqueous coating has become a matter of routine. This review introduced a variety of aqueous polymeric dispersion, as well as mechanisms of film formation and application properties. **METHODS:** According to the references and author's experimental results, properties and application of aqueous polymeric dispersion are reviewed. **RESULTS and CONCLUSION:** Coating process based on aqueous polymeric dispersion have been developed to overcome problems associated with organic solvents (environmental concerns, toxicity, explosion hazards, and high cost), and it shows good prospect to pharmaceutical application.

KEY WORDS aqueous polymeric dispersion, coating formulation, film-forming mechanism, application properties

随着医药工业的发展,薄膜包衣技术得到越来越广泛的应用,逐步取代了传统的糖衣工艺。目前薄膜包衣工艺多采用有机溶媒作为介质,易于包衣成膜,但由于有机溶媒的大量使用,工艺存在明显局限性:①不安全,有易燃易爆性;②毒性,对环境和操作人员的健康存在危害;③溶媒价格昂贵且回收困难。因此产业化设备必须配套防爆系统、空气污染监测系统和溶媒回收系统。工艺上的缺点是包衣液粘度大,固含量低,包衣过程费时耗能,且必须控制产品中有机溶媒的残留量。

国外 70 年代初开始水性包衣技术的研究,近年来随着一系列水性包衣材料的开发,以及流化床、高效包衣锅等设备的发展,它日益受到重视和广泛应用,已成为包衣工艺的重要发展方向^[1]。

水性包衣材料的应用形式主要有水溶液、水混悬液和水分散体三种类型,目前发展较快的是水分散体包衣技术。聚合物水分散体(Aqueous polymeric dispersion)是以水为分散介质,聚合物以 10nm~1 μ m 的固态或半固态球形粒子形式分散在水中所组成的水性

包衣系统,也称为胶乳(Latex)或伪胶乳(Pseudolatex)。水分散体除避免使用有机溶媒外,还具有固含量高和粘度低的优点,有利于包衣操作和缩短包衣时间,对产业化具有重要意义。

1 聚合物水分散体包衣材料

1.1 缓释包衣材料

1.1.1 乙基纤维素(EC) 有 Aquacoat[®]和 Surelease[®]两个品种,国内该品种研制列为九五重点攻关项目。Aquacoat 处方成份:EC(10cps)、十六醇、十二烷基硫酸钠、聚二氧甲基硅氧烷、水,固含量 30%,EC 粒径 0.1~0.3 μ m,需 20%~30%增塑剂。Surelease 处方成份:EC(20cps)、精馏椰子油或癸二酸二丁酯、油酸、微粉硅胶、氨水,固含量 25%,EC 平均粒径 0.2 μ m,无需外加增塑剂。

1.1.2 丙烯酸树脂 Eudragit[®] RS30D:低渗透型阳离子聚合物,固含量 30%。可与 RL30D 不同比例混合以调节衣膜渗透性,需 20%增塑剂。

Eudragit[®] RL30D:高渗透型阳离子聚合物,需 20%增塑剂。

Eudragit® NE30D: 中性非离子型聚合物, 固含量 30%, 平均粒径 $0.1\mu\text{m}$ 。最低成膜温度 5°C , 无需增塑剂。膜抗张强度 $8\text{N}/\text{mm}^2$, 拉伸率 600%。

1.1.3 醋酸纤维素 (CA) CA398-10: 固含量 29%, 含 1.4% 十二烷基硫酸钠。CA 乙酰基含量 39.8%, 平均粒径 $0.31\mu\text{m}$ 。三醋酸甘油酯和柠檬酸三乙酯是理想增塑剂, 用量相当 CA 的 120%~150%。

1.1.4 硅酮弹性体 固含量 50%, 粒径 $0.23\sim 0.26\mu\text{m}$, 介质 pH 值 8.0。无需增塑剂, 可加入二氧化硅溶胶作为填充剂, 改善衣膜机械性能。并加入 PEG 作为致孔剂。硅酮弹性体与二氧化硅的比例、致孔剂用量是影响释药的重要因素。

1.1.5 其它 生物可降解型聚合物(如聚乳酸)也有水分散体的研制和应用报道^[2]。

1.2 肠溶包衣材料

肠溶材料在水中长期储存不稳定, 易发生酯键降解, 因此多制备成干粉形式, 包衣前在水中分散后应用。

1.2.1 丙烯酸树脂 Eudragit L30D-55: 固含量 30%, 需 10%~20% 增塑剂, pH5.5 以上溶解。Eudragit L100-55 为本品喷雾干燥物。

Eudragit L100/S100: 喷雾干燥物, 在 5mol% 碱液中再分散后应用。需 40%~50% 增塑剂, 或与 Eudragit NE30D 混合应用。L100 在 pH6.0 以上溶解, S100 在 pH7.0 以上溶解。

1.2.2 纤维素酯类 醋酸纤维素酞酸酯 (CAP): Aquateric®, 喷雾干燥物, 含 CAP (63%~70%), pluronic F-68、乙酰单甘脂、吐温 60。水中分散后粒径 $0.05\sim 3\mu\text{m}$, 需 33%~43% 增塑剂, pH6.0 以上溶解。

羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS): Aqoat®, 微粉化粉末, 平均粒径 $10\mu\text{m}$, 有 AS-L、M、H 三种规格, 溶解 pH 分别为 5.0、5.5 和 7.0。

羧甲基乙基纤维素 (CMEC): Duodcell®, 微粉化干粉, 水中分散后粒径 $60\sim 600\text{nm}$, pH5.0 以上溶解。

1.2.3 聚乙烯类衍生物 聚醋酸乙烯酞酸酯 (PVAP): Sureteric®, 微粉化干粉, 含 PVAP (74.5%), 增塑剂 (11.8%), 色素 (11.8%) 和乳化剂等。在 24mol% 氨水中分散后应用, 最低成膜温度 27°C , pH4.5 以上溶解。

1.3 聚合物水分散体的制备方法

主要有乳液聚合法、乳化-溶媒挥发法、相转变法、直接乳化法^[3]。

肠溶材料制备成水分散体后, 可喷雾干燥成干粉形式储存。包衣前在碱液部分中和作用下, 在水中再分散成水分散体。

1.4 聚合物水分散体的稳定性

水分散体中聚合物粒子具有较高表面自由能, 有自动聚结趋势。水分散体的稳定机制有两种: 静电排斥作用和空间稳定作用^[4]。

系统稳定性的破坏可导致聚合物粒子聚结, 甚至絮凝沉淀, 造成管道堵塞和对包衣成膜的不利影响。应注意以下因素: ①热和强机械力作用; ②影响粒子表面电动电位 (Z_{ata} 电位) 的处方因素, 如电解质、含盐色素、介质 pH 改变、不同水分散体的混合等; ③有些不溶性颗粒 (如色素) 可竞争吸附乳化剂或稳定剂, 影响粒子的空间稳定机制。

聚合物粒径也影响稳定性, 水分散体中粒子一般小于 $1\mu\text{m}$, 主要就是基于系统稳定和成膜特性两方面的考虑。

2 包衣成膜原理和影响因素

水分散体是聚合物粒子的多相分散体系, 其成膜原理与溶液型包衣方法有显著不同。溶液型包衣主要通过聚合物分子链脱溶剂化、交联堆积排列而成膜; 水分散体的成膜过程则可分为三个阶段 (图 1): ①包衣液雾化液滴在底物表面沉降并铺展; ②水分蒸发, 聚合物粒子紧密堆积; ③粒子变形、融合, 相邻粒子间聚合物分子链交叉扩散, 形成连续的衣膜。第三阶段也称为膜愈合过程 (Curing), 是水分散体包衣成膜的关键步骤。

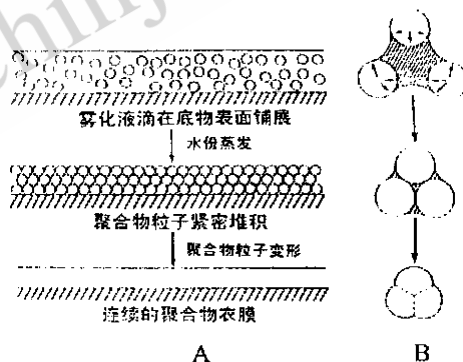


图 1 聚合物水分散体包衣成膜原理

A - 聚合物水分散体的包衣成膜过程; B - 聚合物粒子的融合过程

2.1 聚合物粒径的影响

水分散体中粒子间存在较强排斥作用, 包衣过程需一定作用力驱动粒子相互聚集, 并变形融合而成膜。主要有两种作用力机制: ①聚合物和水的界面张力; ②水分蒸发期间, 粒子间产生的毛细管压力。

毛细管压力 (P) 与聚合物粒径 (r) 之间存在密切关系: $P = 2\gamma/r$, 其中 γ 为水的表面张力。可见粒径越小,

毛细管作用力越大,有利于促进粒子的变形融合作用。一般认为粒径小于 $5\mu\text{m}$ 时均可成膜。而对于粒径较大的包衣系统,如混悬液包衣($5\sim 50\mu\text{m}$),毛细管作用力较小,不足以克服粒子的变形阻力,因此不能通过变形融合机制成膜,而主要基于热凝胶化成膜机制^[5]。

2.2 最低成膜温度

为了形成良好的衣膜,水分散体包衣时物料温度应高于最低成膜温度 $10\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[6]。最低成膜温度(MFT)是指水分散体形成连续性衣膜的最低温度,在MFT以下,聚合物粒子不能变形融合而成膜。

多数水分散体 MFT 较高,难以单独成膜。通常加入增塑剂降低 MFT,也可与 MFT 较低的品种(如 Eudragit NE30D)混合应用,改善成膜性能。

2.3 增塑剂的作用和选择

水分散体包衣方法中,增塑剂不仅改善衣膜机械性质,还具有软化聚合物粒子,促进其融合成膜的重要作用。

根据溶度参数相似原则或对游离膜进行热机械分析(TMA)选择增塑剂种类。增塑剂用量可通过测定 MFT 合理选择,以 Eudragit 为例(表1),Eudragit L30D、RL30D、RS30D 需 $10\%\sim 20\%$ TEC 用量,Eudragit L100、S100 则至少需 $40\%\sim 50\%$ TEC 用量,Eudragit NE30D 的 MFT 为 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$,因此无需增塑剂即可包衣成膜。

表1 丙烯酸树脂水分散体(Eudragit)的 MFT/ $^{\circ}\text{C}$

增塑剂	NE30D	L30D	RL30D	RS30D	L100	S100
TEC 0%	5	27	40~50	40~50	>85	>95
10%		<0	11	20	54	52
20%		<0	<10	5	49	48
30%					37	41
40%					18	19
50%					8	10

传统工艺中常用增塑剂基本适用于水分散体(表2),但应注意:①水分散体通常需要更高增塑剂用量;②部分增塑剂的反常现象,如 PEG 对 Eudragit RS30D、RL30D 无增塑效果,不能降低 MFT,疏水性增塑剂(如 DBP、TBC)则反而升高 Eudragit L30D 的 MFT。

3 聚合物水分散体的应用

3.1 包衣液配方

水分散体固含量一般为 30% 以上,通常在包衣前稀释成 $15\%\sim 20\%$,以利于成膜作用和包衣均匀性。处方中常加入增塑剂、抗粘剂和致孔剂等添加剂。

3.1.1 增塑剂 与溶液型包衣相比,水分散体需要更高增塑剂用量,可根据成膜情况、释药特性和稳定性优

表2 聚合物水分散体的常用增塑剂

Aquacoat		Eudragit RS30D/ RL30D		醋酸纤维素
TEC	TBC	TEC	TBC	TA
DBS	DEP	ATEC	DEP	TEC
ATBC	TA	TA		
Myvacet 9-40				
Aquateric		Eudragit L30D-55/ L100-55		Eudragit L100/ S100
DEP	TA	TEC	TA	TEC TA
PG	TEC	PEG	PG	Pluronic

TEC:柠檬酸三乙酯;TBC:柠檬酸三丁酯;DBS:癸二酸二丁酯;DEP:邻苯二甲酸二乙酯;TA:三醋酸甘油酯;ATEC:乙酰基柠檬酸三乙酯;ATBC:乙酰基柠檬酸三丁酯;Myvacet 9-40:乙酯单甘脂;PG:丙二醇;Pluronic:氧乙烯-氧丙烯共聚物

化选择。过低量增塑剂不能克服聚合物粒子的变形阻力,衣膜可能产生裂缝;用量过高则过度软化聚合物,造成包衣或储存中制剂粘连。增塑剂用量也是影响衣膜渗透性的重要因素。TEC 用量增加时,Aquacoat 衣膜渗透性趋于降低,微丸释药速率减慢,这与衣膜中聚合物粒子融合程度升高有关^[7]。Eudragit RS30D/ RL30D 衣膜中含 20% DEP 时渗透性最低,而 15% 和 25% DEP 用量下渗透性均相对较高。增塑剂的亲水疏水性质对衣膜渗透性也有一定影响。

水分散体塑化时,增塑剂分子必须扩散入聚合物粒子内部,才可发挥增塑作用。扩散速率和程度取决于增塑剂溶解度及其与聚合物的亲和力。亲水性增塑剂直接溶解后发挥作用,疏水性增塑剂则先形成乳化液滴,增塑剂分子逐渐由液滴表面经水相扩散入聚合物相。Iyer 等证实,在搅拌作用下,疏水性增塑剂 DBS 在30分钟内可达到对 Aquacoat 的增塑平衡^[8]。对有些水分散体(如 Eudragit),疏水性增塑剂则应与表面活性剂乳化后加入水分散体,以提高增塑效率。

3.1.2 添加剂 对于渗透性较差的包衣材料,处方中常加入水溶性添加剂以调节衣膜渗透性,如水溶性聚合物(HPMC、HPC、PEG 等)、低分子量水溶性物质(糖类、尿素、表面活性剂等)。

水溶性添加剂可直接溶解于包衣液,无须像有机溶液包衣方法需要构建混合溶媒体系。但值得注意:有些聚合物可能影响水分散体稳定性,如 HPMC 可使 Aquacoat 产生分层现象^[7];电解质(如 NaCl)使水分散体产生絮凝现象,一般不采用^[7];离子型表面活性剂(如十二烷基硫酸钠)则可能使制剂产生 pH 依赖性释药现象^[9]。

抗粘剂(如滑石粉、高岭土等)和色素是常用不溶性添加剂,多数情况下可降低衣膜渗透性,但用量应不

超过聚合物的最高负载量或临界色素体积浓度(CPVC),否则可能给衣膜机械强度和渗透性带来负面影响。对于pH值较高的水分散体如Surelease,应采用无机色素而不采用色淀,以免包衣液碱性破坏色淀中染料与底物的结合。

3.2 芯料性质

水分散体可用于多种芯料的包衣,如片剂、微丸、颗粒、晶体、载药树脂等。芯料性质与包衣质量和批间重现性有密切关系。衣膜厚度是影响释药的决定因素,在相同包衣增重下,衣膜厚度取决于芯料的比表面积。芯料比表面积则与诸多因素有关,如粒径及分布、密度、形状、表面光洁度、孔隙率和脆碎度等,因此控制批间芯料性质,是保证包衣重现性的重要环节。

水分散体包衣前,对芯料进行隔离层包衣,有助于:①避免水敏感性药物在包衣过程中水解;②避免水溶性药物随水分蒸发而迁移入衣膜;③提高芯料的表面平整性,减小孔隙率,保证衣膜连续性;④改善芯料表面疏水性,以利于水性包衣液的铺展;⑤改善芯料脆碎度,避免包衣过程中的破碎现象。根据实际情况,可选择水性材料(如HPMC溶液)或聚合物有机溶液进行隔离层包衣。

药物理化性质如溶解性、熔点、对温度和湿度的敏感性等,是选择水性包衣处方时应考虑的因素,而制剂载药量也是影响释药的因素之一。

3.3 包衣设备和工艺 水性包衣需要较高干燥效率,因此高效率包衣设备的发展(如流化床、高效包衣锅等),是水性包衣技术得以应用的基础。流化床是常用设备,有顶喷、底喷、和切线喷三种包衣喷液方式。一般采用同向喷液方式(底喷、切线喷),以减少包衣液的喷雾干燥损失,且有利于包衣成膜作用。

水分散体包衣工艺具有以下特点:①固含量高、粘度低,有利于包衣操作和缩短包衣时间;②水仅为分散介质,而不是溶媒,因此与水溶液包衣相比,所需干燥热能相对较低;③与有机溶液包衣相比,包衣液的喷雾干燥损失少,包衣效率较高;④包衣过程不易产生静电现象。

水分散体包衣时,芯料通常预热至30~40℃,先以较低喷液速率包衣,至芯料表面已包覆一薄层衣膜后,再提高喷液速率至包衣结束,此操作可避免水分渗入芯料内部,造成储存过程芯料性质发生变化。

根据包衣材料和芯料性质,合理选择工艺参数,是保证衣膜质量和重现性的关键。以流化床包衣为例,包衣温度、流化风量、雾化压力和喷液速率等均需优化定量控制。水分散体对包衣温度的控制有较高要求,

包衣温度具有蒸发水分和软化聚合物粒子的双重作用,因此不仅与干燥效率有关,还决定包衣成膜情况。包衣时芯料表面温度应高于水分散体MFT 10~20℃,若温度过低,可能使衣膜出现裂缝,影响制剂释药特性。温度过高则过分软化聚合物,导致衣膜粘连。环境相对湿度的变化可影响干燥效率,因此批间操作应监控环境湿度,通过调节喷液速率,保证包衣重现性。

3.4 包衣后热处理工艺

水分散体包衣结束后,衣膜中聚合物粒子往往未完全融合,即膜愈合尚不完全。在聚合物和空气的界面张力作用下,存放过程中可能发生进一步融合现象(FGC),形成更加致密的衣膜。FGC需较长时间才可完成,通常采用包衣后热处理工艺以加速衣膜愈合。

主要有烘箱和流化床两种热处理方式,热处理温度是决定膜愈合程度的关键。笔者对Aquacoat包衣微丸的热处理试验表明,理想热处理温度应高于衣膜中聚合物T_g 20~30℃。流化床热处理是一种高效、省时的方式,可在同一设备中完成包衣和热处理操作,产业化适用性较高。包衣结束后升高系统温度,物料在同一流化床设备中继续流化干燥,短时间内可促进膜愈合平衡。但与烘箱方式相比,流化床方式对衣膜机械性能的要求较高,且热处理后膜愈合程度相对较低。

热处理对衣膜的影响与药物性质有一定关系。在较高热处理温度下,低熔点药物(如布洛芬)可能迁移入衣膜,造成微丸释药加快现象^[10]。对载药微丸进行隔离层包衣可有效防止药物迁移。

在热处理或储存过程中,水分散体包衣制剂极易发生衣膜粘连,给衣膜性质和制剂后处理带来不利影响。采用较高T_g的亲水性聚合物(如HPMC)进行外层包衣可有效解决这一问题,且不影响制剂释药特性。

4 应用实例

水分散体包衣技术已应用于许多药物的缓控释、肠溶制剂,以下为一些典型应用实例。①乙基纤维素水分散体^[11~13];②丙烯酸树脂水分散体^[14~16];③醋酸纤维素水分散体^[17,18];④硅酮弹性体水分散体^[19]。

5 展望

水性包衣技术完全避免了传统工艺中不安全、环境污染和劳动保护等问题,有广阔的应用前景。水性包衣技术的应用与以下三方面是分不开的:①包衣材料的开发。国外已有多种缓释、肠溶水性包衣材料,而国内目前仅胃崩型和肠溶型丙烯酸树脂两个品种,因此应尽快缩短包衣材料品种和质量上的差距。②高效包衣设备的发展。国内目前已有包衣造粒机、高效包衣锅等设备,但工艺参数量化控制尚不理想,难以实

现对包衣温度、干燥效率等的定量控制。③水性包衣技术的应用研究。国内目前尚无系统应用报道,因此充分了解水性包衣的理论和特点,对其产业化推广也具有重要意义。

参考文献

- 1 McGinity JW. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. McGinity JW ed. New York: Marcel Dekker, 1997.
- 2 Omelczuk MO, McGinity JW. The influence of thermal treatment on the physical-mechanical and dissolution properties of tablets containing poly(DL-lactic acid). Pharm Res, 1993, 10: 542.
- 3 Dittgen M, Durrani M, Lehmann K. Acrylic polymers: A review of pharmaceutical application. STP Pharm Sci, 1997, 7: 403.
- 4 Wong D. Practical considerations for stabilization of aqueous colloidal polymer dispersions. Pharm Tech, 1997, 21(5): 38.
- 5 Keshikawa T, Nakagami H. Film formation with coating systems of aqueous suspensions and latex dispersions of ethylcellulose. Chem Pharm Bull, 1994, 42: 656.
- 6 Schmidt PC, Niemann F. Effect of application temperature on the dissolution profile of sustained-release theophylline pellets coated with Eudragit RS30D. Drug Dev Ind Pharm, 1993, 19: 1603.
- 7 陈挺, 陈庆华. 乙基纤维素水性包衣技术 I. 水分散体与有机溶液包衣方法的比较. 中国医药工业杂志, 2000, 31(1): 7.
- 8 Iyer U, Hong WH, Das N, *et al.* Comparative evaluation of three organic solvent and dispersion-based ethylcellulose coating formulation. Pharm Tech, 1990, 14: 68.
- 9 陈挺, 陈庆华. 乙基纤维素水分散体包衣微丸的体外释药特性研究. 中国药科大学学报, 2000, 31(1): 16.
- 10 Bodmeier R, Paeratakul O. The effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatex-coated beads. Drug Dev Ind Pharm, 1994, 20(9): 1517.
- 11 Saettone MF, Perini G, Rijli P, *et al.* Effect of different polymer-plasticizer combinations on in vitro release of theophylline from coated pellets. Int J Pharm, 1995, 126: 83.
- 12 Shah NH, Zhang L, Railkar A, *et al.* Factors affecting the kinetics and mechanism of release of cilazapril from beadlets coated with aqueous and nonaqueous ethylcellulose-based coatings. Pharm Tech, 1994, 18(10): 140.
- 13 Appel LE, Zentner GM. Use of modified ethylcellulose lattices for microporous coating of osmotic tablets. Pharm Res, 1991, 8(5): 600.
- 14 Govender T, Dangor CM, Chetty DJ. Drug release and surface morphology studies on salbutamol controlled release pellets. Drug Dev Ind Pharm, 1995, 21(11): 1303.
- 15 Vecchio C, Fabiani F, Sangalli ME, *et al.* Evaluation of time-temperature parameter effects on the structural characteristics of films obtained by aqueous polymeric dispersions. Drug Dev Ind Pharm, 1997, 23(4): 345.
- 16 Lin SY, Kao YH. Tablet formulation study of spray-dried sodium diclofenac enteric-coated microcapsules. Pharm Res, 1991, 8(7): 919.
- 17 Appel LE, Clair JH, Zentner GM. Formulation and optimization of a modified microporous cellulose acetate latex coating for osmotic pumps. Pharm Res, 1992, 9(12): 1664.
- 18 Kelbert M, Bechard SR. Evaluation of a cellulose acetate latex as coating material for controlled release products. Drug Dev Ind Pharm, 1992, 18(5): 519.
- 19 Li LC, Peck GE. Water based silicone elastomer controlled release tablet film coating. Drug Dev Ind Pharm, 1992, 18(3): 333.