

REFERENCES

- [1] ALTAMURA A C, MOLITERNO D, PALETTA S, et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: a prospective observational study [J]. Clin Drug Investig, 2012, 32(3): 213-219.
- [2] NIKISCH G, BAUMANN P, LIU T, et al. Quetiapine affects neuropeptide Y and corticotrophin-releasing hormone in cerebrospinal fluid from schizophrenia patients: relationship to depression and anxiety symptoms and to treatment response [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15(8): 1051-1061.
- [3] PRAKASH D, BHAT K, SHETTY R, et al. Quantification of quetiapine in human plasma by reverse phase high performance liquid chromatography [J]. Arzneimittelforschung, 2010, 60(11): 654-659.
- [4] DAVIS P C, BRAVO O, GEHRKE M, et al. Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of quetiapine and four related metabolites in human plasma [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 51(5): 1113-1119.
- [5] NIROGI R, BHYRAPUNENI G, KANDIKERE V, et al. Sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantification of quetiapine plasma [J]. Biomed Chromatogr, 2008, 22(10): 1043-1055.
- [6] BARRETT B, HOLCAPEK M, HUCLOVA J, et al. Validated HPLC-MS/MS method for determination of quetiapine in human plasma [J]. J Pharm Biomed Anal, 2007, 44(2): 414-420.
- [7] LI K Y, CHENG Z N, LI X, et al. Simultaneous determination of quetiapine and three metabolites in human plasma by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry [J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(1): 110-114.
- [8] MANDRIOLI R, FANALI S, FERRANTI A, et al. HPLC analysis of the novel antipsychotic drug quetiapine in human plasma [J]. J Pharm Biomed Anal, 2002, 30(4): 969-977.
- [9] BAKKEN G V, RUDBERG I, CHRISTENSEN H, et al. Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence and absence of cytochrome B5 [J]. Drug Metab Dispos, 2009, 37(2): 254-258.
- [10] ULRICHUK L, PRIOR T I, DURSUN S, et al. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug-drug interactions [J]. Curr Drug Metab, 2008, 9(5): 410-418.
- [11] MAHATTHANATRAKUL W, PRADABSANG C. Bioequivalence of a generic quetiapine (Ketipinor®) in healthy male volunteers [J]. Bioequivalence & Bioavailability, 2011, 3(6): 108-113.
- [12] MAHATTHANATRAKUL W, RATTANA K, SRIWIRIJAN S, et al. Bioequivalence study of a generic quetiapine in healthy male volunteers [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2008, 46(9): 489-496.

收稿日期: 2012-06-05

混合膜材及添加剂对包衣膜性质的影响

潘昕¹, 黄莹¹, 朱春娥¹, 何嘉懿³, 覃玲珍¹, 张晷¹, 吴传斌^{1,2*} (1.中山大学药学院, 广州 510006; 2.中山大学制药工程研发中心, 广州 510006; 3.南京大学生命科学学院, 南京 210046)

摘要: 目的 制备肠溶性包衣膜, 考察混合膜材以及添加剂对膜材性质的影响。方法 采用平面铸膜法制备 Eudragit NE 30D/L 30D-55 及 Eudragit FS 30D/L 30D-55 游离膜, 并以膜的透湿性、机械性能为指标, 考察膜材比例及添加剂[增塑剂柠檬酸三乙酯(TEC)、抗黏剂单硬脂酸甘油酯(GMS)、乳化剂吐温 80 (Tween-80)]对游离膜的影响。结果 Eudragit NE 30D 及 Eudragit FS 30D 的加入能够增加 Eudragit L 30D-55 膜材的延展性、弹性和耐撞击负载的能力, 同时也会减小膜材的强度、增加其透湿性。Eudragit L 30D-55 与 Eudragit NE 30D 的混合膜材透湿性较大, 对于湿度敏感性药物, 应尽量避免选择透湿性大的包衣膜材。TEC 和 Tween-80 的加入可改善膜材的柔韧性和弹性, 降低膜材的强度, 同时, TEC 的加入可以增加膜材的透湿性, 而 GMS 对膜材各项机械性质和透湿性影响不大。结论 通过简单的调节混合膜材的种类、比例、添加剂的用量可以制得符合要求的肠溶游离膜。

关键词: Eudragit NE 30 D; Eudragit FS 30D; Eudragit L 30D-55; 透湿性; 机械性质; 丙烯酸树脂

中图分类号: R944.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)06-0619-05

Effect of Coating Materials and Additives on Properties of Combination

PAN Xin¹, HUANG Ying¹, ZHU Chun'e¹, HE Jiayi³, QIN Linzhen¹, ZHANG Xuan¹, WU Chuanbin^{1,2*} (1.School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 2.Research and Development Center of Pharmaceutical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 3.College of Life Science, Nanjing University, Nanjing 210046, China)

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81202476)

作者简介: 潘昕, 女, 博士, 讲师 Tel: (020)39943427 E-mail: pxin_1385@163.com *通信作者: 吴传斌, 男, 博士, 教授, 博导 Tel: (020)39943120 E-mail: chuanbin_wu@126.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare enteric films and investigate the effect of coating materials and additives on films' properties. **METHODS** Free films of Eudragit NE 30D/L 30D-55 and Eudragit FS 30D/L 30D-55 were prepared by plane casting method. The films component and additives, such as plasticizer (triethyl citrate, TEC), antisticking agent (glyceryl monostearate, GMS) and emulsifier (Tween-80) were investigated for films permeability and mechanical properties. **RESULTS** The addition of Eudragit NE 30D or Eudragit FS 30D to Eudragit L 30D-55 could enhance the ductility, flexibility and impact resistance ability, but reduce the intensity and increase the moisture permeability of the combination films. The combination films prepared by Eudragit NE 30D showed high moisture permeability, indicating the films were inappropriate for humidity sensitive drugs. The additive of TEC and Tween-80 could improve the flexibility and elasticity, and reduce the intensity of the combination films. TEC could increase the moisture permeability, and the ratio of GMS had little effect on the casted films permeability and mechanical properties. **CONCLUSION** Enteric combination films can be prepared by simply adjusting the kinds and amounts of film component and additives to meet the manufacture requirements.

KEY WORDS: Eudragit NE 30 D; Eudragit FS 30D; Eudragit L 30D-55; moisture permeability; mechanical property; acrylic resin

丙烯酸树脂类包衣材料是丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸酯的共聚物。这类材料具有高度的交联结构,安全无毒,在体内不被酶破坏,不被胃肠道吸收,也不参与代谢过程,是最常用的包衣材料之一^[1]。目前市售的丙烯酸树脂产品主要有 Eudragit 系列,其中 Eudragit L 30D-55 为甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯 1:1 共聚物,所含游离羧基能与碱成盐而易溶于 pH>5.5 的溶液,属于肠溶性材料^[2]。Eudragit L 30D-55 在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^[3]。但由于 Eudragit L 30D-55 的玻璃化转化温度较高,形成的衣膜难以愈合、脆性较大,不能直接用于制备微丸或片剂的包衣工艺^[4]。工业生产上使用 Eudragit L 30D-55,一般解决的方法是加入增塑剂来增加衣膜的柔韧性,但大量增塑剂的使用导致制备的包衣微丸在长期储存中易发生增塑剂泄漏^[5],改变药物释放特性。另一种解决方法是加入与其相容性较好且柔韧性高的其他成膜材料。Eudragit NE 30D 是甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯 1:2 共聚物,呈 pH 非依赖型,在介质中只缓慢溶胀而不溶解,释药速度可由包衣膜厚度调节^[6-7]。Eudragit NE 30D 延展性较好,Zheng 和 McGinity^[8]发现在 Eudragit L30D-55 包衣处方中加入 Eudragit NE 30D 配比使用,可有效降低增塑剂用量,改善微丸包衣及储存时增塑剂的泄漏情况。Eudragit FS 30D 为甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸与丙烯酸甲酯的酸性共聚物,呈 pH 依赖型,在 pH>7.0 的介质中溶解,是一种结肠靶向包衣膜材^[9]。Eudragit FS 30D 常与 Eudragit L 30D-55 混合使用^[10],用于改善后者的机械性能和在小肠中的释药速率^[11]。Eudragit L 30D-55 与 Eudragit NE 30D 或 Eudragit FS 30D 混合制得的衣膜不会改变其肠溶特性,配比使用后膜的机械性能有较大改善^[12]。

由于结构上与溶解性上的差异,Eudragit FS 30D 和 Eudragit NE 30D 与 Eudragit L 30D-55 混合制得的膜材在性能上也有所差异。本实验以 Eudragit L 30D-55 为包衣膜材,加入 Eudragit NE 30D 和 Eudragit FS 30D 调节膜材性质,选取柠檬酸三乙酯(TEC)为增塑剂、单硬脂酸甘油酯(GMS)为抗粘剂、Tween-80 为乳化剂,制备不同处方的游离膜,并对其机械性能和透湿性进行研究,为后续包衣处方工艺的选择奠定基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

微机控电子万能试验 CMT6103(江都市天源试验机有限公司);千分之一分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);千分手持式薄膜测厚仪(上海六菱仪器厂);SF2000 电子数显卡尺(广陆数字测控股份有限公司);匀质乳化机 FA25(弗鲁克公司);磁力搅拌器(IKA 公司);电热恒温鼓风干燥箱 DHG-9240A(上海齐欣科学仪器有限公司);湿度计(明高五金制品有限公司)。

1.2 材料

Eudragit NE 30D, Eudragit FS 30D, Eudragit L 30D-55(以下正文中分别以 NE、FS、L 简称,Evonik Röhm 公司,德国);TEC(化学纯,北京精求化工有限责任公司);GMS(化学纯,广东省精细化工品工程技术研发中心);Tween-80(化学纯,广州西陆化工);变色硅胶(青岛森帝威化有限公司)。

2 方法

2.1 游离膜的制备

称取适量的 TEC、GMS 和 Tween-80,适量热水溶解后匀质乳化 5 min,冷却至室温。将乳化液与 NE 或 FS 混合均匀,再缓慢加入 L,搅拌使之平衡。将配制得的包衣液倾倒入方形模具中(10 cm×6.5 cm),40℃水平放置,待干燥形成致密膜材,

取出脱膜。

制备2组游离膜,NE:L与FS:L分别为0:1,2:1,3:2,1:1,2:3,1:2及1:0,其中GMS、TEC和Tween-80含量分别为聚合物干重的5%,5%和2%。

固定混合膜中NE:L=2:1或FS:L=2:1,改变添加剂的用量,制备得到两组游离膜,其中TEC、GMS和Tween-80含量均为聚合物干重。

2.2 游离膜机械性能的测试

筛选出厚度(0.2±0.02)mm的无裂纹、气泡及麻点的光滑膜材,裁成宽度(10±0.1)mm边缘光滑的哑铃形,见图1。置于60% RH、25℃条件下平衡,用游标卡尺和测厚规测量实验范围内的膜宽和厚度,采用微机控电子万能试验机,以10 mm·min⁻¹的速度均匀拉伸直至膜材断裂,记录受力-位移曲线,得到抗张强度σ、断裂伸长率ε和弹性模量值E(n=9,测试环境保持60% RH,25℃)。

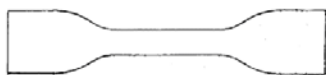


图1 用于机械性能测试膜材的形状

Fig 1 The appearance of the test sample

2.3 游离膜透湿性的测定

采用杯法测定膜的透湿性。取西林瓶(2.1 cm×5.0 cm,口径1.3 cm)若干,将瓶口磨平,放入约4 g干燥至恒重的变色硅胶,用万能胶水将厚度经筛选的游离膜片封于瓶口上,置于0% RH 25℃干燥器中至胶水完全晾干,剪掉瓶口边缘多余部分,磨平。再置于75% RH 25℃条件下平衡6 h,称重,记为0次,每隔12 h取出称重一次,连续6次,求得透湿量Q。根据Fick's定律,通过膜的水蒸气量符合下列关系式:

$$Q = K \cdot \Delta p \cdot A \cdot t / L$$

Q: 透湿量/g; Δp: 膜两侧水蒸气分压差/kPa; A: 透湿面积/m²; L: 膜的厚度/mm; t: 透湿时间/h; K: 膜的表观透湿系数/g·mm·m⁻²·h⁻¹·kPa⁻¹。

以Q对t作线性回归得到透湿系数K,用K值来比较膜透湿性大小(n=6)。

3 结果与讨论

3.1 膜材比例对混合膜材机械性能的影响

抗张强度(σ)是指单位截面薄膜在拉伸断裂时的拉力,是膜材的基本性质,不随其厚度改变而

变化,σ越大,膜材的耐磨性越好。断裂伸长率(ε)是指膜材断裂时膜材长度增加的百分率,ε越大表示膜材柔韧性越好。弹性模量(E)是膜硬度和弹性的综合量度,E值越大,使膜材发生弹性形变的应力也越大。抗张强度和弹性模量的比值(σ/E),是膜的内应力的量度,其值越大表示膜应力开裂阻力越大,包衣膜龟裂和边缘开裂的可能性越小;相对表面能(σ²/2E),表示膜开始断裂的阻力;断裂功(W)是膜断裂前所吸收的负载所做的功,与膜的韧性和强度有关,它决定了包衣的制剂耐撞击负载而保持衣膜完整性的能力。

游离膜的机械性能测试结果见表1和表2。由结果可知,随着NE和FS比例的增大,游离膜的σ降低,ε增加,E减小,表示NE和FS的加入可增加膜材的柔韧性和弹性,但会降低膜材的强度。σ/E、σ²/2E和W也随着NE和FS比例的增加而增大,表明随着NE和FS的增加,膜应力开裂阻力和膜开始断裂的阻力增大,膜龟裂和边缘开裂的可能性变小,包衣制剂耐撞击负载的能力增强。当NE含量为100%时,这3个值均达到最大。

表1 Eudragit NE 30D/Eudragit L30D-55 不同比例对游离膜机械性能的影响(n=9)

Tab 1 Effects of different ratio of Eudragit NE 30D to Eudragit L30D-55 on the mechanical properties of the free films(n=9)

L:NE	σ/MPa	ε/%	E/MPa	σ/E	σ ² /2E/MPa	W/J·min ⁻¹
1:0	5.678	2.0	51.67	0.110	0.312	0.338
1:2	4.535	2.8	43.23	0.105	0.238	0.286
2:3	3.246	26.1	3.95	0.822	1.335	2.244
1:1	2.468	93.3	0.77	3.197	3.946	5.597
3:2	2.219	142.6	0.35	6.303	6.993	5.965
2:1	1.982	342.8	0.11	17.245	17.090	11.256
0:1	1.654	1013.6	0.03	58.415	48.310	24.242

表2 Eudragit FS 30D/Eudragit L30D-55 不同比例对游离膜机械性能的影响(n=9)

Tab 2 Effects of different ratio of Eudragit FS 30D to Eudragit L30D-55 on the mechanical properties of the free films(n=9).

L:FS	σ/MPa	ε/%	E/MPa	σ/E	σ ² /2E/MPa	W/J·min ⁻¹
1:0	5.678	2.0	51.67	0.110	0.312	0.338
1:2	4.388	14.2	10.76	0.408	0.895	1.806
2:3	3.794	49.0	2.59	1.465	2.779	5.173
1:1	2.269	160.7	0.67	3.364	3.817	14.520
3:2	2.251	201.6	0.31	7.356	8.279	14.367
2:1	2.226	325.9	0.17	13.165	14.652	14.963
0:1	2.082	469.6	0.07	29.716	30.935	12.874

而对于 FS, W 基本随着其比例的增加而增大, 但 FS 含量为 100% 时较低, 表明一定比例的混合膜材能改善膜的韧性和强度, 增强包衣制剂耐撞击负载的能力, 有利于在压片过程中保持衣膜的完整性。

而单纯由 L 制得的膜材, 当 TEC 用量为 5% 时, ε 仅为 2%。为了得到愈合完整的包衣膜材, 一般 TEC 的用量在 20% 以上^[13]。但加入 NE 或 FS 后, 混合膜材的 ε 迅速增大, 在 NE/FS 用量为 50% 时, ε 值就已超过 75%。文献报道^[14], 断裂伸长率为 75% 以上的膜材延伸度良好, 不仅可以满足普通的微丸或片剂的包衣需求, 其良好的柔韧性也可用于制备微丸片制剂。

NE 的延展性优于 Eudragit FS 30D, 但与 L 混合后, 2 种混合膜材的延伸率接近, 这是由于 FS 与 L 的各向异性相同, 相容性较好, 更容易获得混合均匀的游离膜, 结果见图 2。

3.2 膜材比例对混合膜材透湿性的影响

NE 的表观透湿系数最大, L 的最小, FS 略高于 L, 混合膜材的透湿性介于 2 种混合材料之间, 并且随着 NE 和 FS 含量的增加而升高, 结果见图 3。NE 含量的增加使得混合膜材的表观透湿系数迅速升高, 而随着 FS 含量的增加, 系数缓慢升高, 且几组膜材间的差异均较小。可见 FS/L 混合膜材的透湿性远低于 NE/L 混合膜材, 因此湿度敏感性药物宜选用前者, 可以有效延长储存时间。对湿

不稳定的药物, 若选用 NE/L 混合膜材作为包衣处方, 应尽量减少 NE 的用量。

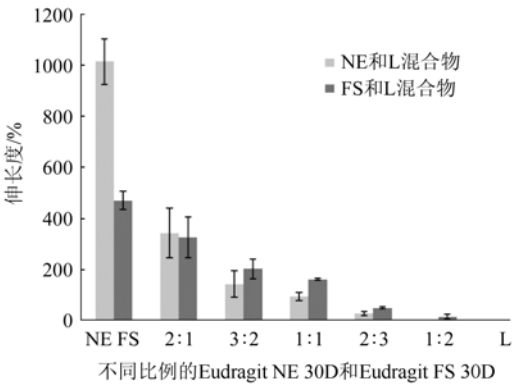


图2 混合膜材中不同比例 Eudragit NE 30D 和 Eudragit FS 30D 对断裂伸长度的影响

Fig 2 Effects of different ratio of Eudragit NE 30D and Eudragit FS 30D on elongation of the free films

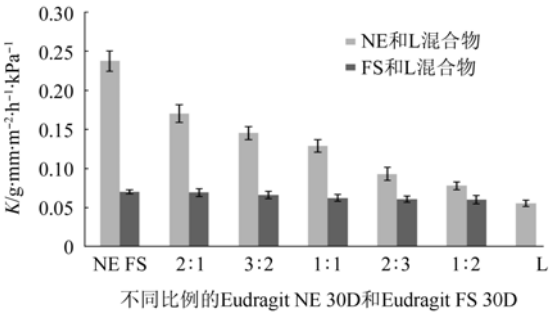


图3 混合膜材中不同比例 Eudragit NE 30D 和 Eudragit FS 30D 对膜材透湿性的影响

Fig 3 Effects of different ratio of Eudragit NE 30D and Eudragit FS30D on the coefficient of vapor through free films

表3 不同添加剂处方对 Eudragit NE 30D/Eudragit FS 30D 和 Eudragit L 30D-55 混合膜材膜材机械性能($n=9$)以及透湿性($n=6$)的影响

Tab 3 Effects of additive agents on the coefficient of vapor ($n=6$) and mechanical properties ($n=9$) of the free films prepared by Eudragit NE 30D/Eudragit FS 30D and Eudragit L 30D-55

	组号	TEC/%	GMS/%	Tween-80/%	σ /MPa	ε /%	E /MPa	σ/E	$\sigma^2/2E$ /MPa	$W/J \cdot \text{min}^{-1}$	$K/\text{g} \cdot \text{mm} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$
NE : L=2 : 1	1	0	5	2	2.049	313.6	0.13	15.866	16.255	10.584	0.121 3
	2	5	5	2	1.982	342.8	0.11	17.245	17.090	11.256	0.128 7
	3	10	5	2	1.776	366.7	0.10	17.892	15.888	11.123	0.136 8
	4	5	0	2	2.132	330.9	0.12	17.593	18.754	11.058	0.126 9
	5	5	10	2	2.016	348.8	0.11	17.668	17.809	11.569	0.127 5
	6	5	5	0	2.125	333.6	0.12	17.248	18.326	11.426	0.126 4
	7	5	5	4	1.976	367.2	0.11	18.798	18.572	11.812	0.131 1
FS : L=2 : 1	8	5	5	4	2.015	331.5	0.16	12.772	12.868	14.448	0.062 9
	9	0	5	2	2.519	112.3	0.50	5.007	6.306	5.287	0.060 3
	10	5	5	2	2.226	325.9	0.17	13.165	14.652	14.963	0.062 1
	11	10	5	2	1.684	345.8	0.10	16.734	14.090	10.028	0.063 4
	12	5	0	2	2.342	316.5	0.17	13.453	15.753	14.533	0.061 8
	13	5	10	2	2.224	324.5	0.16	13.799	15.344	14.143	0.062 4
	14	5	5	0	2.351	315.6	0.17	14.053	16.519	13.886	0.061 5

3.3 添加剂对膜材机械性能和透湿性的影响

随着 TEC 和 Tween-80 加入量的增大,混合膜材的 σ 降低, ε 增大, E 减小,表示 TEC 和 Tween-80 的加入可改善膜材的柔韧性和弹性,降低膜材的强度,结果见表 3。

对于 NE 和 L 的混合膜材,TEC 为增塑剂,能够降低膜材的玻璃化转化温度,增加膜材的柔韧性;Tween-80 当做乳化剂使用,使 GMS 在水中能均匀分散,同时也有一定的增塑作用,但由于用量较低,增塑效果有限。GMS 是抗粘剂,防止微丸在包衣的过程中发生粘连,0%~10%的 GMS 含量下各组数值无显著性差异,表明该含量下的 GMS 对衣膜的机械性能无明显影响。

当 TEC 含量为 0%时,NE/L 和 FS/L 混合膜材的 ε 分别为 313.6%和 112.3%,TEC 对表明在 NE 或 FS 的含量达到 50%时,不加入任何增塑剂,混合膜材也具有较好的机械性能。TEC 含量对 NE/L 混合膜材的 ε 影响较小,但对 FS/L 混合膜材的影响较大。含 5%TEC 的 FS/L 混合膜材,其 ε 值为 325.9%,约为同处方 0%TEC ε 的 3 倍,但随着 TEC 含量的增加,TEC 对膜材各项性能无显著性改善效果。且过量的 TEC 导致 W 减小,因此宜采用 5% TEC。不同 GMS 用量的膜材,各组数据值间无显著性差异,表示该含量下的 GMS 对膜材机械性能无明显影响。

同时,随着 TEC 含量的增大,混合膜材膜材的表观透湿系数均有不同程度的增大,而该含量下的 GMS 和 Tween-80 对膜材的透湿性无显著影响。

4 结论

本实验采用铸膜法制备了多种丙烯酸树脂类游离膜,考察了不同处方比例及增塑剂、抗粘剂、乳化剂用量对膜材的机械性能和透湿性的影响。研究发现,随着 Eudragit NE 30D/Eudragit FS 30D 含量的增加,混合膜材的延展性增加,弹性增大,耐撞击的能力增强,透湿性增大。Eudragit NE 30D 和 Eudragit FS 30D 对 Eudragit L30D-55 膜材性能的改善作用相似,但 Eudragit NE 30D 膜材透湿性较大,对于湿度敏感性药物,应尽量避免选择透湿性大的包衣膜材。TEC 的增加会导致 Eudragit

NE 30D/Eudragit L 30D-55N、Eudragit FS 30D/Eudragit L 30D-55 混合膜材透湿性的略微增大,在满足膜材增塑性的条件下,应尽量选择小比例的 TEC 对湿敏型药物进行包衣。

REFERENCES

- [1] SIEPMANN F, SIEPMANN J, WALTHER M, et al. Polymer blends for controlled release coatings [J]. J Control Release, 2008, 125(1): 1-15.
- [2] AFRIDI M, 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(11): 1715-1721.
- [3] BRUCE L D, PETEREIT H U, BECKERT T, et al. Properties of enteric coated sodium valproate pellets [J]. Int J Pharm, 2003, 264(1): 85-96.
- [4] NICHOLAS M E, PANAGANTI S, PRABAKARAN L, et al. Novel colon specific drug delivery system: A review [J]. IJPSR, 2011, 2(10): 2545-2561.
- [5] EL-MALAH Y, NAZZAL S. Novel use of Eudragit® NE 30D/Eudragit® L 30D-55 blends as functional coating materials in time-delayed drug release applications [J]. Int J Pharm, 2008, 357(1): 219-227.
- [6] BANDO H, MCGINITY J W. Relationship between drug dissolution and leaching of plasticizer for pellets coated with an aqueous Eudragit® S100: L100 dispersion [J]. Int J Pharm, 2006, 323(1): 11-17.
- [7] SOUSA J, SOUSA A, MOURA M, et al. The influence of core materials and film coating on the drug release from coated pellets [J]. Int J Pharm, 2002, 233(1/2): 111-122.
- [8] CHOPRA R, PODCZECK F, NEWTON J M, et al. The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2002, 53(3): 327-333.
- [9] ZHENG W, MCGINITY J W. Influence of Eudragit NE 30D blended with Eudragit L 30D-55 on the release of phenylpropanolamine hydrochloride from coated pellets [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2003(29): 357-366.
- [10] KSHIRSAGAR S, BHALEKAR M, UMAP R. *In vitro in vivo* comparison of two pH sensitive Eudragit polymers for colon specific drug delivery [J]. IJPSR, 2009, 1(4): 61-70.
- [11] PAN X, CHEN M, HAN K, et al. Novel compaction techniques with pellet-containing granules [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2010, 75(3): 436-442.
- [12] IBEKWE V C, FADDA H M, PARSONS G E, et al. A comparative *in vitro* assessment of the drug release performance of pH-responsive polymers for ileo-colonic delivery [J]. Int J Pharm, 2006, 308(1): 52-60.
- [13] RUJIVIPAT S, BODMEIER R. Moisture plasticization for enteric Eudragit® L30D-55-coated pellets prior to compression into tablets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2012, 81(1): 223-229.
- [14] BODMEIER R. Tableting of coated pellets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1997, 43(1): 1-8.

收稿日期: 2012-12-02