

## • 药剂 •

## 聚合物水分散体包衣技术的进展

张立超 胡晋红(第二军医大学长海医院 上海 200433)

**摘要** 目的:为聚合物水分散体包衣在我国的推广提供一定理论基础。方法:依据国内外文献,对材料、包衣液成分及制备、成膜原理、包衣设备、后处理和应用等方面进行综述。结果与结论:聚合物水分散体包衣具备有机溶液和水溶液包衣不可比拟的优点,应得到足够重视。

**关键词** 聚合物水分散体;后处理;包衣

50年代初发展起来的薄膜包衣技术主要使用有机溶剂包衣,随着控制废气排放及劳工保护等法规的颁发,有毒甚至致癌衣层溶剂残留的发现,有机溶液包衣引起的问题备受人们的关注:如溶剂易挥发、毒性大、易燃、易爆,价格成倍上扬,包衣设备上要安装昂贵的溶剂回收、防爆、空气污染监测装置等。因此,到70年代人们又认识到水为溶剂的必要性,但当时水溶液包衣的缺点并未克服。为解决这些问题,人们提出了多种方法,其中最受关注的是70年代中期发展起来的聚合物水分散体(aqueous polymeric dispersions)包衣技术。它采用不溶于水的聚合物,以水作为分散剂,加入增塑剂等辅料经加工而成,聚合物以直径10nm~1.0 $\mu$ m的胶粒混悬于水中,外观呈不透明乳白色,称为胶乳,然后包衣。本法的优点是:固体含量高(达30%),包衣需蒸发水量少,能相对缩短包衣时间,有效防止水分渗入药芯;粘度低(40%乙基纤维素水分散体为20cps,12%乙醇液为50cps),易于操作,成膜均匀;完全避免有机溶剂,降低了制剂成本;部分衣材能抑制微生物生长;可用于缓释制剂等。缺点是水具较高蒸发潜热(2255kJ/kg是乙醇854kJ/kg的2.7倍),故包衣时间长,必须选择具高效干燥能力的流化床等设备<sup>[1]</sup>。

自70年代起,聚合物水分散体包衣越来越受国外药政和环保部门(FDA、EPA等)重视,多数企业从经济、环保、严格的法规等因素考虑,纷纷大规模采用。但国内目前仍以有机溶

液包衣为主,有关这方面的实验研究才刚起步。本文就聚合物水分散体包衣技术作简要综述。

### 1 聚合物材料

按制备方法不同,水分散体材料可分为胶乳和伪胶乳。胶乳采用聚合物单体水中乳化即得,而伪胶乳是通过聚合物水不相混溶的有机溶液水中乳化,挥去溶剂而得。除制备不同,两者其他的理化性质基本相同。另外,因运输不便及水中存放不稳定,还可喷雾干燥制成粉末或颗粒,使用前加水重新分散。

水分散体包衣的发展很大程度依赖聚合物的品种和质量。70年代,Rohm Pharma公司率先推出了Eudragit系列;80年代初FMC公司开始生产乙基纤维素水分散体Aquacoat,随后Colorcon公司开发出又一种乙基纤维素水分散体Surelease。这是目前使用最多的两大类包衣材料。有关聚合物的基本结构和主要理化性质请参考文献<sup>[2]</sup>。

#### 1.1 丙烯酸树脂水分散体

最早用于水分散体包衣的合成聚合物。表1列出了常用品种和性能。

除L100-55外,其余都是固含量为30%的水分散体。粉末L100-55能重分散成与L30D相同质量的胶乳,而S100、RS100和RL100经一定方法也能重分散成胶乳,但粒径较大。

1.2 乙基纤维素水分散体 根据制备方法不同分为Aquacoat和Surelease。Aquacoat是FDA批准的第一个水分散体,未增塑,收载于

USP。固含量 30%，其中 13% 是月桂醇硫酸钠和鲸腊醇，Aquacoat 能抗微生物侵入。Surelease 为已增塑牛奶状不透明胶乳，具氨味。固

含量 25%，常用增塑剂是油酸、癸二酸二丁酯或精馏椰子油。

表 1 用于聚合物水分散体包衣的 Eudragit 品种和性能

品名	溶解性能	一般性质
Eudragit L 30	可溶 pH> 5.5	衣层抗张强度高, 要求加增塑剂, 可制成速、缓释肠溶衣
L100- 55	可溶 pH> 5.5	
Eudragit NE 30D	不溶可膨胀, 中等渗透性	抗张强度低, 不需加增塑剂, 用于缓释制剂
Eudragit RL 30D	不溶可膨胀, 高渗透性	抗张强度中等, 需加增塑剂, 通过调节 RS/RL 用量或添
Eudragit RS 30D	不溶可膨胀, 低渗透性	加水溶性材料得到各种渗透性不同的衣膜

**1.3 醋酸纤维素水分散体** FMC 公司开发, 固含量 29%, 含月桂醇硫酸钠为乳化剂和稳定剂, 增塑剂是三醋酸甘油酯和枸橼酸三乙酯。

**1.4 硅酮弹性体(即硅橡胶)水分散体** Dow 公司开发, 固含量 53%, 不需加增塑剂。本品几乎不透水, 需加 PEG 等致孔剂; 抗张强度低, 加入 SiO<sub>2</sub> 溶胶或 TiO<sub>2</sub> 等可增加弹性和机械强度。

此外, 还有几种肠溶材料也可制成水分散体, 如邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯(PVAP)、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、琥珀酸乙酸羟丙甲基纤维素(HPMCAS)等。目前尚没有一种可生物降解材料上市, 但对这方面的研究却是热点, 最有希望的是聚乳酸 poly(DL-lactide)。

## 2 包衣液成分

包衣液中除聚合物外, 还包括其他一些辅料, 这些成分可影响机械、渗透、释药等多种性能。

### 2.1 表面活性剂

制备时表面活性剂能降低聚合物溶液与水相间界面张力, 贮存中可有效防止胶粒聚集和结块。如 Aquacoat 中, 阴离子表面活性剂月桂醇硫酸钠和辅助乳化剂鲸腊醇联合应用可稳定衣膜。此外, 表面活性剂也能影响成膜, 调节衣膜结构和释药性能等。

EC 是非离子聚合物, 不依赖 pH 溶解的药物用 Aquacoat 包衣, 也应是不依赖 pH 释放的。但实验表明, 不少药物在人工肠液中释放比在人工胃液中快。对这种现象有多种的解释<sup>[3]</sup>, 其中 Bodmeier 等<sup>[4]</sup>将释药变化归因于月桂醇

硫酸钠和鲸腊醇的存在, 因为月桂醇硫酸钠必须在离子态才起作用, 在 pH 7.4 缓冲液中完全解离, 而 0.1mol/L 盐酸下只有 10% 离子化, 故 pH 7.4 条件下胶粒润湿好, 释药也快; 相反鲸腊醇却延缓释药, 鲸腊醇是长链脂肪醇, 使接触角增大, 衣膜不能较好润湿, 起稳定胶乳作用。因此, 随着鲸腊醇浓度增加, 衣膜 pH 依赖度下降。

表面活性剂还可与药芯发生反应, 如阴离子表面活性剂能与阳离子药物形成不溶性离子对复合物等, 这些都会影响释药。

**2.2 水溶性辅料** 水溶性辅料包括低分子量糖、盐类、表面活性剂和部分聚合物。作用是调节释药, 如硅酮弹性体对药物渗透不佳, 水溶性辅料加入膜中, 在溶出介质中能很快沥出或发生水合, 形成通道, 增加释放, 并可通过增减辅料用量调节释药快慢。有报道药物粉末(如茶碱)加入包衣液中也能加快释药, 因为药物溶解后在衣膜中形成孔洞。但应避免使用高浓度的电解质(如饱和氯化钠溶液), 这会破坏胶粒表面的动电位( $\zeta$ )而发生凝结。另外, 超过临界浓度的 HPMC 也能引起 Aquacoat 产生沉淀。

**2.3 不溶性辅料** 不溶性辅料包括抗粘剂和着色剂。抗粘剂有硬脂酸镁、滑石粉等, 能减少包衣粒子的聚集和粘连, 降低衣膜的渗透性。着色剂用量应不超过聚合物的最高负载量或临界色素体积浓度, 否则会给衣膜的机械强度和渗透性带来不良影响。将着色剂用于高 pH 水分散体时需小心, 如 Surelease 的高碱性将破坏色素、药芯复合物, 这时应选用无机色素而不是色淀。

**2.4 增塑剂** 这是最为重要的辅助材料。增塑剂能减少张力、增加链延伸率和柔韧性、降低玻璃化转变温度( $T_g$ ),从而降低最低成膜温度(MFT),软化膨胀胶粒,减少变形阻力,促进成膜。与有机溶液包衣相比,水分散体中增塑剂与聚合物分子链的接触面积小,不能充分发挥增塑效果,故需加较高量的增塑剂,一般是聚合物的15%~30%。低量增塑剂不能完全克服胶粒的变形阻力;而过量易引起胶粒聚集,衣层发粘,流动性差及膜软化等。但并非任何衣膜都要加增塑剂,只有当MFT高于包衣温度时,才需加增塑剂来降低MFT。

增塑剂可分为水溶性和水不溶性的,最常

表2 包衣液的制备方法

方法	步骤	用途
乳化聚合法	将纯化后的单体与水、引发剂、表面活性剂和稳定剂混合,形成以单体为内相的o/w乳液,充 $N_2$ 除去空气,加热搅拌	制备 Eudragit NE30D、L30D
乳化-溶剂挥发法	将聚合物溶解在与水不相溶的有机溶剂中,制得聚合物溶液为内相的o/w初乳,超声振荡或匀乳器制备亚微乳滴,挥去溶剂	制备 Aquacoat、醋酸纤维素
转相法	聚合物中加入油酸制成胶体,加入稀碱液,搅拌形成水在聚合物中的分散体,再加碱液,发生相转变,形成聚合物在水中的伪胶乳	制备 Surelease
溶剂转换法	聚合物溶解在与水互溶的有机溶剂中,搅拌后将聚合物溶液与水混合或将水加入到聚合物溶液中,混合并除去有机溶剂而得	制备 Eudragit RS30D、RL30D

#### 4 成膜原理<sup>[6]</sup>及包衣设备

聚合物水分散体成膜原理与有机溶液或水溶液包衣不同。水分散体包衣时,克服聚合物粒子间较强的静电排斥力,驱动粒子间相互聚集,并最终融合成膜的,是聚合物和水间的表面张力以及聚合物粒子之间产生的毛细管力,后者作用较大。具体过程是:水分蒸发,难溶性粒子浓集沉积药芯上,因运动而越来越靠近并堆积起来,直至互相紧密接触,但此时只是不连续膜,在胶粒间空隙中还含液体。随后环绕胶粒的水膜收缩,产生较高的毛细管力和表面张力,使胶粒更加紧密靠近,变形合并,衣膜形成。加入增塑剂可促胶粒融合,因为增塑剂能软化并膨胀胶粒,减小变形阻力,降低MRT,在水分蒸发时产生毛细管力,有利成膜。

常用于包衣的设备有普通包衣锅、高效包衣锅、流化床装置等。用普通包衣锅的缺点是:水蒸发潜热高,包衣时间较长;干燥效率低,水

用的分别是枸橼酸三乙酯和癸二酸二丁酯。除影响成膜及机械性能,增塑剂还会影响释药<sup>[5]</sup>。随着癸二酸二丁酯或枸橼酸三乙酯浓度的增加,Aquacoat中释药减慢,这是因为胶粒得到了较好融合。而用Aquacoat对茶碱包衣以评价不同增塑剂释药效果表明,水不溶性增塑剂药物释放较水溶性增塑剂慢。

虽然水分散体固体含量在30%左右,为取得包衣均匀,一般要稀释到8%~20%。为使增塑剂能充分进入胶粒中,建议包衣前先将增塑剂加入,然后稀释。

#### 3 包衣液的制备<sup>[1]</sup>

详见表2。

易渗入药芯;长时间的翻滚引起边缘磨损,印字和刻痕质量也难控制;长时间干燥循环使成本提高。因此水分散体包衣应选择具高效干燥能力的如埋管式包衣锅或流化床等。高效包衣锅一般用于片剂或小丸包衣;而流化床有底喷、顶喷和切线喷3种型号,常选底喷和切线喷用于小丸包衣。

#### 5 后处理(curing)<sup>[7]</sup>

聚合物水分散体包衣与有机溶液的包衣过程基本相同,但当制备缓控释制剂时,前者还需有一后处理,这是较为独特的。因为包衣后粒子软化不彻底,衣膜融合不完全,随时间和温度的变化,药物贮存时会进一步缓慢融合,而未融合完全的粒子释药快,这就造成药物溶出速率随时间而变化,故溶出度试验重现性差、不准确<sup>[8]</sup>。

后处理是指包完衣后,用一热处理过程以促进包衣膜的完全愈合,提高包衣膜的致密和

完整性。其效果与操作温度及时间密切相关。早期的办法是包衣后室温敞开放置 2wk。为缩短时间,增加效率,可提高后处理温度或贮存温度。常规是将包衣产品贮存在烘箱或包衣后即在高于包衣操作温度的流化床中进一步流化。与烘箱比,流化床使流化气流与包衣物更好地接触,因此具有高效、省时的特点<sup>[9]</sup>。后处理温度一般比  $T_g$  高 5℃,但不能超过衣层软化温度,因为衣层的粘性可导致更严重的结块等加工问题。Lippold 等认为后处理温度至少应高于 MFT 10℃,这是因为当温度仅稍高于 MFT 时,由于水分蒸发引起冷效应,这时药芯表面温度很可能低于 MFT,而起不到后处理效果,因此具体温度还需通过实验优化。为克服高温产生的粘连,有报道采用 HPMC 外包衣法,并在包完衣后立即用流化床后处理。HPMC 较高的  $T_g$ ,能保证在稍高温度下防止粒子的聚集和粘连,同时 HPMC 又是亲水性的,能快速释出,故不会过分改变释药性能。

Bodmeier 等<sup>[10]</sup>研究了增塑剂浓度与后处理温度的相互关系,以扑尔敏为模型药物,发现过低的增塑剂浓度(10% 枸橼酸三乙酯)即使提高温度也得不到较好的后处理效果;用 20% 枸橼酸三乙酯时,后处理温度在 50~60℃,释药便会显著降低,表明后处理效果较佳;在更高的

增塑剂浓度下(25%~35%),不需进行后处理也能得到恒定的释药。

后处理能使胶粒进一步融合形成均匀膜,但也可加强药芯和聚合物衣层间相互作用。比如:对 Aquacoat 包衣的扑尔敏小丸后处理,能延缓释药;但用相同包衣系统的布洛芬小丸后处理,却呈现复杂的释药曲线。在 50℃进行后处理,时间为 0.25~4h 不等,随着时间的延长,胶粒融合得越彻底,释药越慢;但后处理时间超过 4h 时,释药反而增加。用扫描电镜观测证实,释药的增加是因为布洛芬进入包衣膜,在表面析出了药物结晶。后处理时,粒子融合与布洛芬的迁移是同步的。迁移原因,一种解释是布洛芬熔点低(扑尔敏 130~135℃,布洛芬 75~77℃),且药物-聚合物有较强亲和力。解决办法是先用与药物低亲和的聚合物包隔离层,避免药物直接与 Aquacoat 接触<sup>[10]</sup>。

## 6 应用

聚合物水分散体包衣在国外的应用迅速增加,采用该技术,许多药物制剂被重新组方包衣用于缓释、肠溶、脉冲和矫味着色等<sup>[11]</sup>。从材料上说,丙烯酸树脂和乙基纤维素水分散体主要用于小丸的制备,而醋酸纤维素和硅酮弹性体则主要用于控释片的制备。限于篇幅,表 3 仅列出部分 Eudragit 用于水分散体包衣的实例。

表 3 Eudragit 水分散体包衣实例

药物	材料	类型	释药规律(%释药量/h)
酮基布洛芬	NE30D	缓释小丸	25/1, 45/2, 60/3, 75/4, 90/6
氯化钾	RS30D	缓释小丸	34/1, 48/2, 60/3, 80/6
阿斯匹林	L30D	肠溶小丸	1/275/3, 90/4
双氯灭痛	S100	肠溶颗粒	0/1, 0/2, 90-100/3
对乙酰氨基酚	RS30D+琥珀酸	脉冲小丸	0, 7h 释药
硝苯地平	RS30D	脉冲小丸	1, 10h 释药
阿扎丙宗	NE30D	矫味结晶	矫味 1min
盐酸苯丙醇胺	NE30D	着色小丸	100/0.5

## 7 结束语

水分散体包衣在国外应用越来越广,作为一种新型的包衣技术,其推广应用与包衣材料、高干燥能力的设备及系统的应用研究的发展密不可分。近年来,水分散体辅料在我国也有所发

展,如连云港制碘厂的肠溶 I 号树脂(Eudragit L30D)、胃崩型丙烯酸树脂(Eudragit NE30D)、上海 Colorcon 公司的苏丽丝(Surelease)等,这为水分散体包衣在我国的推广提供了一定基础。聚合物水分散体包衣有逐步取代有机溶液

和水溶液包衣的趋势, 随着我国医药工业迅速发展, 也应得到足够重视。相信不久的将来, 聚合物水分散体包衣必将为我国药物制剂的发展作出贡献。

### 参考文献

- 1 Chang RK, Hsiao CH, Robinson JR. A review of aqueous coating techniques and preliminary data on release from a theophylline product. *Pharm Tech*, 1987, 11(3): 56
- 2 徐惠南. 药物新剂型与新技术. 见: 陆 彬主编. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 254
- 3 Dressman JB, Derbin GM, Ismaïlos G, et al. Circumvention of pH- dependent release from ethylcellulose- coated pellets. *J Control Rel*, 1995, 36(3): 251
- 4 Bodmeier R, Paeratakul O. Process and formulation variables affecting the drug release from chlorpheniramine maleate- loaded beads coated with commercial and self- prepared aqueous ethylcellulose pseudolatexes. *Int J Pharm*, 1991, 70: 59
- 5 Iyer U, Hong WH, Das N. Comparative evaluation of three organic solvent and dispersion- based ethylcellulose coating

formulations. *Pharm Tech*, 1990, 14(9): 68

- 6 Marcel V, Jozua L, Anton LG. Current understanding of the deformation of latex particles during film formation. *Prog Org Coat*, 1997, 30(1): 39
- 7 Derbin GM, Palsson BO, Mansfield JF, et al. Release behavior from ethylcellulose- coated pellets: thermomechanical and electron microbeam studies. *Pharm Tech*, 1996, 20(9): 70
- 8 Shah NH, Zhang L, Railkar A, et al. Factors affecting the kinetics and mechanism of release of glazapril from beadlets coated with aqueous and nonaqueous ethylcellulose- based coatings. *Pharm Tech*, 1994, 18(10): 140
- 9 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
- 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: 1517

(收稿: 1998- 12- 07)

## 耐 $\beta$ - 内酰胺酶的复合抗生素制剂简介

谢继青 潘菡清(济南军区总医院药剂科 济南 250031)

**摘要** 本文简要介绍了近年来研制开发的几种新型耐 $\beta$ - 内酰胺酶的复方抗生素制剂。 $\beta$ - 内酰胺酶抑制剂包括克拉维酸、舒巴坦、三唑巴坦等几种, 其复方抗生素制剂有安灭菌、特美汀、优立新、舒普深、Zosyn 等, 本文就其作用特点、临床应用以及制剂规格做一综述。

**关键词**  $\beta$ - 内酰胺酶抑制剂; 细菌耐药性

## Introduction of new $\beta$ - lactamase compound antibiotics preparations

Xie Jiqing, Pan Hanqing (Department of pharmacy, General Hospital of Jinan Command, Jinan 250031)

**ABSTRACT** Some new compound antibiotics preparations resistant to  $\beta$ - lactamase were recommended, such as augmentin, timentin, sultanicillin, sulperazon and zosyn.

**KEY WORDS**  $\beta$ - lactamase compound antibiotics preparation, bacterial resistance

$\beta$ - 内酰胺类抗生素是目前治疗感染性疾病的重要药物。随着该类抗生素的广泛应用, 其耐药菌株不断出现。为了扩大抗菌谱, 增强

抗菌活性, 减少和延缓  $\beta$ - 内酰胺类抗生素耐药性的发生, 近年来研制开发了许多新的抗耐药性的复合制剂, 现就其作用特点、临床应用以