

• 药剂学 •

丙烯酸树脂系列辅料在药物新剂型中的应用

刘善奎¹, 钟延强², 孙其荣², 张卫星¹(1. 济南军区总医院, 济南 250031; 2 上海第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 本文对丙烯酸树脂系列辅料在缓释微丸、缓释骨架片、固体分散体、微球和微囊、口服结肠定位给药系统及透皮给药系统等药物新剂型中的应用进行了综述, 认为: 随着新型丙烯酸树脂的研究开发, 其在药物新剂型的应用更加广泛。

关键词 丙烯酸树脂; 包衣; 骨架材料; 缓(控)释制剂

中图分类号: **文献标识码:** **文章编号:** 1006- 0111(2002)01- 0012- 04

Application of acrylic resins in new dosage forms of pharmceutics

LIU Shan kui¹, ZHONG Yan qiang², SUN Qi rong², ZHANG Wei xing¹(1. General Hospital of Jinan Military Region, Jinan 250031, China; 2. College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Acrylic resin is one of the widely used drug excipients, which can be used as drug adhesive, coating, matrix, carrier, encapsulating material for preparing sustained release pellets, sustained release tablets, solid dispersion, microspheres, microencapsules, oral colonic targeting delivery systems and transdermal delivery system and so on. This paper reviews the property and application of acrylic resin in pharmaceutics.

KEY WORDS acrylic resin; coating; matrix; sustained or controlled release

丙烯酸树脂是由丙烯酸和甲基丙烯酸或它们的酯, 如甲酯、丁酯、二甲氨基乙酯、氯化二甲氨基酯等单体以一定比例共聚而成的一类高分子化合物。丙烯酸树脂有多种类型, 由于构成的成分不同, 比例不同, 聚合度不同, 所得产品的型号、规格也不同, 性状差异较大。该类聚合物安全无毒, 在体内不被酶破坏, 不被吸收和代谢。在药剂中应用较广, 与纤维素、PVP 并称为药剂三大辅料。下面对丙烯酸树脂系列辅料在药剂中的应用作一综述^[1]。

1 胃溶、肠溶薄膜包衣材料

丙烯酸树脂在片剂制造中, 常用作粘合剂和薄膜包衣材料。根据其性质, 选用不同型号可制得胃溶、肠溶及缓释制剂。进口 Eudragit E 型可用作胃溶制剂, Eudragit L 型和 Eudragit S 型可用作肠溶制剂。

Eudragit E100 和 IV 号丙烯酸树脂可用于胃溶性薄膜包衣, 薄膜在口腔内能滞留 30~ 60s 而不溶解, 因而可掩盖药物的不良臭味, 使病人乐于服用。也可包制胶囊薄膜衣, 以提高胶囊的稳定性。

Eudragit L (II 号丙烯酸树脂), Eudragit S (III 号丙烯酸树脂) 可用作肠溶性包衣材料。Eudragit L 的 pH 阈值为 6.0 以上, Eudragit S 的 pH 阈值为 7.0 以上。形成的包衣薄膜无色透明, 略带脆性, 需加入较大量(10~ 40%) 的增塑剂, 如聚乙二醇, 邻苯二甲酸酯类, 蓖麻油, 三醋酸甘油酯等。在包衣时应注意药

物与溶媒有无显著溶解作用, 否则将不能直接喷涂于片芯表面, 而宜采用先包内粉衣隔离层, 再喷包衣溶液的工艺^[2]。

Eudragit L30D, I 号丙烯酸树脂乳胶液和水分散体是 20 世纪 70 年代发展起来的新包衣材料, 可避免使用有机溶剂而具有减少操作危险性, 降低成本和利于环保等优点。可在一般的包衣锅中包衣, 如配合快速干燥包衣设备, 既可减少包衣时间, 又能保证包衣质量的重现性和稳定性。

2 缓释薄膜包衣材料

丙烯酸树脂可作为缓释薄膜包衣材料制备膜控缓释制剂, 如缓释小丸, 缓释颗粒和缓释片。常用的品种有 Eudragit E30D, Eudragit L30D, Eudragit L/S, Eudragit RL/RS, Eudragit Retard 等。

Eudragit E30D 不受胃肠道消化液 pH 值的影响, 可用作渗透性肠溶薄膜包衣材料, 在 Eudragit E30D 水分散体中加入水溶性成膜材料(如 PVA, PVP, PEG 等) 可制成缓释包衣膜, 其渗透性可随上述水溶性膜材用量的增多而增大, 从而获得不同释药速率的薄膜包衣制剂。在其包衣液处方中也可加入不溶性药用辅料来代替常用的亲水性聚合物, 从而形成按预定程序释药的贮库并可提高膜的防湿性能。

Eudragit Retard 与 Eudragit L/S 混合材料包衣, 可增大包衣膜的渗透性, 加快弱碱性药物在肠液中

的释放。增加混合包衣材料中的 L/S 用量时, 由于 L/S 从膜上溶出, 使膜上小孔越来越多, 而使整个包衣膜最后崩解。当 L/S 的量达到成膜材料的 50% 时, 整个包衣膜在 pH7 的介质中 4 小时内崩解, 因而保证在肠液中溶解度小的药物完全释放。

Eudragit RL 和 Eudragit RS 常用作渗透性薄膜包衣材料来制备缓释片和缓释小丸。就形成的膜衣而言, RL 较 RS 具有更大的渗透性, 有利于药物的释放。微丸属多剂量剂型, 与单剂量剂型相比, 具有较好的疗效、重现性和较小的不良反应发生率, 是目前缓(控)释制剂发展方向之一。RL 和 RS 已广泛用于微丸的制备^[3,4]。

张玉琥等^[3]用 Eudragit RL 及 EC 作包衣材料, 通过改变微丸的粒径、包衣的厚度、膜材的种类和配比, 用沸腾包衣法制备了体外具有较理想释药行为的扑尔敏缓释微丸。释药动力学表明, 其前 50% 和后 50% 药物的释放分别符合零级和一级动力学过程。在包衣增重相同的条件下, EC 具有较强阻滞释放作用, 使微丸的溶出速率大为降低, 通过改变 RL 和 EC 用量的配比可以得到期望的释药速率。

3 缓释骨架材料

骨架缓释片是目前临床上使用较多的口服缓释制剂之一, 按照其所采用的骨架材料的不同, 可以分为不溶性骨架缓释片, 蜡质骨架缓释片, 亲水性凝胶骨架片和混合材料骨架片等。丙烯酸树脂可单独或混合作骨架材料制备缓释制剂^[5]。选用不同性能的材料及其用量和添加致孔剂可调节骨架片的释药速率, 值得注意的是, 压片时的压力可影响药物的溶出和释药性能。

牟晓红等^[5]用丙烯酸树脂、EC 制备布洛芬缓释片, 并考察了缓释材料的配比以及压片力对体外释药速率的影响。实验结果表明, 用此处方和工艺制备的缓释片对压力敏感, 在一定范围内释药较稳定, 可达到缓释效果。处方中 EC 用量不变, 调节 II 号和 III 号丙烯酸树脂的配比可得到不同释药速率的缓释片; II 号丙烯酸树脂的增加时, 释药速率减慢。体外释药符合一级动力学过程 ($r > 0.98$)。采用 Higuchi 方程拟合释药曲线, 相关系数均大于 0.96, 证明该工艺制备的缓释片为混合型骨架片。

4 固体分散体载体

丙烯酸树脂已广泛用作制备缓(控)释和肠溶固体分散体的载体。丙烯酸树脂类型和用量可影响释药速率, 选择适宜类型的载体和配比是控制释药速率的关键。配合使用两种具有不同穿透性能的丙烯

酸树脂可以获得理想释药速率^[6], 在穿透性较差的载体中加入一些水溶性物质, 可以增加穿透性, 调节药物的释放^[7]。这类固体分散体常用的制备方法有以下几种:

(1) 溶剂蒸发法: Oth MP 等^[8]用此法制备了吲哚美辛 Eudragit RL 和 RS 固体分散体。30% 和 20% 吲哚美辛以无定形态分散在 RL 和 RS 中, 药物的溶出符合 Higuchi 方程, 药物从 RS 中的释放较其从 RL 中的释放缓慢。可以通过混合载体中 RL/RS 比例来调节释药速率, 释药速率常数与载体中 RL/RS 比例之间线性关系良好, 溶出介质的 pH 对释药速率的影响不明显, 压片力对释药速率常数无影响。

李国栋等^[9]用 II 和 II 丙丙烯酸树脂为在载体制备了青蒿素固体分散体。体外溶出表明, 这种固体分散体按一级动力学模型释药, 在人工胃液中药物很少或几乎不溶, II 和 II 丙丙烯酸树脂为载体的固体分散体分别在 pH6.8 和 pH7.5 在人工肠液中能较快释放。用熔融法制备的 PEG 固体分散体为速释部分, 而肠溶性 II 和 II 丙丙烯酸树脂为载体的固体分散体为缓释部分, 从而使整个制剂具有速效、定位释放以及高效、长效的目的。作者^[10]用 II 号丙烯酸树脂、PEG 为混合载体制备了盐酸尼卡地平固体分散体, 达到了促进药物释放以提高生物利用度的目的。

(2) 共沉淀法: Kislalioglu 等^[6]将布洛芬 100g 与 Eudragit L100 或 S100 30g 溶于丙酮中, 在轻微搅拌下, 将丙酮溶液倒入 100ml 蒸馏水中, 制得布洛芬固体分散体。溶出实验表明, 布洛芬从 Eudragit L100 及 S100 共沉淀物中 5h 释药 50%, 8h 释药近于完全。

(3) 喷雾干燥法: Mira Becievic 等^[7]用 Eudragit E, S 和 RS 分别制备了不同比例的扑热息痛固体分散体, 然后粉碎压片, 考察片剂在蒸馏水、pH1.2 和 pH7.2 溶出介质的溶出状况。结果表明, 载体的种类和溶出介质的 pH 对药物的释放有影响, 用 Eudragit RS 为载体的固体分散体具有明显的缓释作用。

5 微球、毫微球和微囊材料

丙烯酸树脂可以用于微球、毫微球和微囊的制备, 制备方法有凝聚法、液中干燥法、溶媒转换法和乳液聚合法等^[11-13]。

傅崇东等^[11]以 Eudragit RL/RS 为控释材料, 采用丙酮/液状石蜡乳剂-溶剂挥发法, 制备了硝苯啶缓释微球。结果表明, 当药物含量低于 16.7% 时, 药物以无定形或分子状态分散于微球载体中。微球中药物的含量和分散状态对释药速率有显著影响。释药速率随 RL/RS 比例的增加, 释药方式符合

Higuchi 和一级动力学方程。通过调节制备条件和处方可获得满意缓释效果的药物。

微囊的制备过程中, 应注意确保无水, 否则微囊易发生絮凝和溶胀而导致破裂, 且不易脱水干燥。选用液体石蜡作为包囊介质能够避免上述缺点。将药物及载体溶解在易挥发的丙酮中可缩短干燥时间, 成囊过程中用三硬脂酸铝作为微囊的分散剂可以减少絮凝, 而且随着其用量的增加, 微囊粒径逐渐减少, 释药速率增加, 干燥后的微囊具有良好的流动性^[12]。

喷雾干燥法制备微囊具有以下特点: 药物含量高, 包封率高, 囊形好, 方法简便。Traue 等^[13]把戊巴比妥结晶粉末和丙烯酸树脂混悬液用此法制备了微囊, 并研究了微囊的性质。药物的含量可达 20~80% 以上, 但如果含量 80% 以上时, 药物包封不完全; 含量在 60% 左右时包封完全, 药物释放速率随药物含量的下降而下降。丙烯酸树脂的种类也影响微囊中药物的释放。该法制备的微囊具有一定的缓释作用, 可用来制备缓释制剂。

6 透皮给药系统的控释膜材

微孔膜控释透皮给药系统是利用致密的或多孔的薄膜作为控释元件, 其控释膜是一层微孔性或无孔性多聚物膜, 对药物有一定的渗透性, 可通过控制聚合物的类别、粘度、比例量等来控制药物的释放速率。丙烯酸树脂可作为透皮吸收贴膜的控释膜组分。

Michelle^[14]用 Eudragit RLPM 和 RSPM 作膜材, 制备水杨酸和扑尔敏贴膜。DSC 分析证明药物的加入降低了载体共聚物的玻璃转化温度。溶出度实验表明, 药物从贴膜的溶出受温度、膜中药物的浓度和溶出介质中离子强度影响。水杨酸和载体之间存在着吸附作用, 其中 RLPM 的吸附作用远大于 RSPM, 而两种载体对扑尔敏均无吸附作用。

Tlshinobu^[15]用丙烯酸树脂和 EVA 作控释膜, 用 PVA 作粘附层, 制备了硝酸异山梨醇酯膜控透皮给药系统。药物从控释膜中的穿透能力是其从实验裸鼠皮肤的 2.5 倍。实验表明, 该控释膜的控释能力比商品 Frandol Tape-S 效果好。当该给药系统在 30℃ 下放置 48h 后, 应用到破损鼠皮上, 鼠体内血药浓度远高于治疗浓度, 药物的释放没有受到控释膜的有效控制, 其原因可能是由于在贮存过程中, 贮库中的药物迁移到粘附层而引起的。

7 pH 敏感定位释放系统

口服结肠定位给药系统 (OCDDS) 是目前定位释放技术研究的热点之一。可以利用人体胃肠道 pH 差异来设计 OCDDS, 但是由于此种制剂受很多个别

因素, 如 pH 的变化、饮食时间和用量, 食物的类型等的影响, 单纯利用胃肠道 pH 差异设计的 OCDDS 其定位性还有一定的局限性。Eudragit S100 (II 丙烯酸树脂) 在 pH > 7.0 的环境中溶解, 引起药物的释放, 所以可用其作为 OCDDS 的载体材料。Eudragit (R)S 对 pH 敏感, 作为 OCDDS 载体具有很好的应用前景。Rodriguez 等^[16]利用疏水性材料醋酸纤维素和布地奈德一起形成疏水性内核, 外用 Eudragit (R)S 进行包衣形成多核系统。体外实验表明在 pH < 7.0 的条件下不释放药物。

郭圣荣等^[17-18]制备了具有不同酸值的丙烯酸树脂, 并研究其理化性质以便评估其结肠的靶向性。结果表明, 聚物理化性质的差异是有它们的酸值不同导致的, 酸值越小, 其临界溶解的 pH 越大, 但何种酸值的材料适宜用作结肠靶向性包衣还有待研究。

8 其它

丙烯酸树脂在其它剂型中亦有应用。Dittgen^[19]用丙烯酸树脂为载体制备植入剂, 其中含有 5% 氯霉素作为主药, 5% 蛋氨酸, 5% L- 缬氨酸或甘氨酸作辅药。释药结果表明, 该植入剂能在 7 天内持续释放氯霉素, 符合一级动力学。溶出速率常数与辅药的浓度有关。植入剂制备是交联温度越高, 植入剂越致密, 药物溶出越慢, 并且制备温度高不利于药物的稳定。

Brondsted^[20]合成了一种新的丙烯酸树脂载体, 制成凝胶, 可以在结肠定位释放胰岛素。这种载体的凝胶能够在不同条件下膨胀, 在条件下的膨胀程度小于在。膨胀程度小, 凝胶的弹性大, 胰岛素的释放下降。这种凝胶能在结肠内被其中一种特定的细菌产生的酶降解, 从而定位释放药物。

还有报道丙烯酸树脂可用来制备脂质体包封抗病毒药物, 治疗和预防病毒的感染。

总之, 丙烯酸树脂在药剂学中的应用十分广泛, 由于其化学性质稳定, 可以制成不同类型的聚合物来适应不同的需要, 随着新型丙烯酸树脂的研制开发, 其应用前景将更加广阔。

参考文献:

- [1] 张光杰. 药用辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 134.
- [2] 曾环想, 潘卫三, 陈济民, 等. 吡啶美辛肠溶包衣微丸的制备及其释放度的研究[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(7): 415.
- [3] 张玉琥, 吴畏. 扑尔敏缓释微丸的制备及释药动力学的研究[J]. 中国医药工业杂志, 1993, 24(12): 538.
- [4] 刘纪萍, 徐惠南. 盐酸地尔硫卓控释微丸的研究[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(9): 397.

- [5] 牟晓红, 张汝华, 李迎春. 布洛芬缓释片的制备及工艺研究[J]. 沈阳药科大学学报, 1996, 13(1): 5.
- [6] Kislalioğlu MS, Khan MA. Physical characterization and dissolution properties of Ibuprofen: Eudragit coprecipitates[J]. J Pharm Sci, 1991, 80(8): 799.
- [7] Mira Becievic. Paracetamol release from spray dried products prepared with acrylic resins[J]. Pharmazie, 1989, 44(11): 776.
- [8] Oth MP, Moes AJ. Sustained release solid dispersion of indomethacin with Eudragit RS and RL[J]. Int J Pharm, 1989, 55: 157.
- [9] 李国栋, 周全, 赵长文, 等. 青蒿素固体分散物的制备及体外溶出研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(1): 26.
- [10] 刘善奎, 钟延强, 孙其荣, 等. 盐酸尼卡地平缓释固体分散体的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(3): 107.
- [11] 傅崇东, 蒋雪涛, 胡晋红, 等. Influence of preparation factors on the sustained release of nifedipine from Eudragit RL/RS microspheres[J]. J. Chinese Pharm. Sci, 1997, 6(4): 203.
- [12] 张秀珍, 姜维苓, 邹立家. 硬脂酸金属盐对丙烯酸树脂-磺胺二甲嘧啶微囊分散性及溶出的影响[J]. 中国医药工业杂志, 1994, 25(11): 498.
- [13] Traue J, Kala H. Application of polyacrylate dispersion for spray coating of phenobarbital. Part I: Production and in vitro investigation of microcapsules[J]. Pharmazie, 1984, 39(4): 233.
- [14] Michelle R. Physical and chemical factors influencing the release of drugs from acrylic resin films[J]. J Pharm Sci, 1990, 79(9): 811.
- [15] Tlshinobu Seki. Membrane permeation controlled transdermal delivery system design. Influence of controlling membrane and adhesive on skin permeation of isosorbide dinitrate[J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38(3): 740.
- [16] Rodriguez M, Vilkato JL, Torres D. Design of a new multiparticulate system for potential site specific and controlled drug delivery to the colonic region[J]. J Controlled release, 1998, 55(1): 67.
- [17] 郭圣荣, 傅崇东, 刘昱一, 等. 结肠靶向高分子-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物理化性质的研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(7): 463.
- [18] 郭圣荣, 方晓玲, 黄杰琼, 等. 新型丙烯酸树脂肠溶包衣材料的合成与应用[J]. 药学报, 1999, 33(11): 860.
- [19] Dittgen M. Study of antibiotic containing implants based on polyacrylate. Part 4. Effect of adjuvant solubility and drying temperature on the release of antibiotics from polymethacrylate implants[J]. Pharmazie, 1989, 44(2): 160.
- [20] Bronsted. Hydrogels for site specific oral drug delivery: synthesis and characterization[J]. Biomaterials, 1991, 12(6): 584.

收稿日期: 2001-05-21

医院输液制剂配制工艺中的热原控制

张国斌¹, 徐亚敏²(1. 上海市普陀区中心医院药剂科, 上海 200062; 2. 解放军第 411 医院药剂科, 上海 200081)

摘要 目的: 探索、研究医院输液制剂除热原的方法。方法: 在原配制工艺中增加边搅拌, 边经砂滤棒脱炭, 通过增压泵加压打循环预滤 30min 的工艺流程。结果: 配制工艺改进后我院生产的 556 批大输液半成品, 除 3 批砂滤棒漏炭和 1 批在热压灭菌时蒸气压力不足外, 其余 552 批大输液半成品经鲎试验法检测热原, 结果都呈阴性。结论: 这种除热原的方法, 操作简便, 条件要求不高, 费用低, 效果确切。能满足医院输液制剂除热原的要求。

关键词 热原; 制备工艺; 鲎试验法

中图分类号: R944.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)01-0015-02

影响医院输液制剂批量生产的最大因素之一是输液制剂的热原控制。我院在 1994 年 5 月开始批量生产输液制剂, 主要生产品种有 500ml 的 0.9% NaCl 注射液和 5% 葡萄糖注射液。采用浓配法制备, 取配制量 1/3 的新鲜注射用水加入主药, 搅拌溶解后加浓配量的 0.06% 活性炭(葡萄糖注射液另加适量 10% 盐酸调节溶液的 pH 值), 加热煮沸 15min, 加新鲜注射用水至全量, 搅匀、取样经含量测定、pH 值测定合格后, 用增压泵加压通过砂滤棒脱炭, 经 0.65 μ m 微孔滤膜二级过滤后, 灌装、放膜、加塞、盖铝盖、轧口, 115 $^{\circ}$ C、30min 热压灭菌。输液半成品用鲎试剂热原检测法检查热原, 阳性反应时有发生。但通过对输液配制用注射用水, 输液瓶精洗倒冲用

注射用水、薄膜漂洗用注射用水追踪取样做鲎试剂热原检测法检测热原, 结果呈阴性。有些医院直接采用多层压滤器加 0.65~0.22 μ m 微孔滤膜进行串滤^[1], 但除热原效果不确切, 鲎试验阳性反应也时有发生。我们通过对热原性质加以分析, 1998 年 1 月改进了输液制剂的配制工艺。

1 材料和方法

1.1 材料

砂滤棒(高效型, 苏州江南过滤器厂), 767 型针用活性炭(细针, 上海活性炭厂), 微孔滤膜(孔径 0.65 μ m, 上海医药工业研究院), 氯化钠(注射用, 江苏南通勤奋制药厂), 葡萄糖(注射用, 上海葡萄糖厂)。

1.2 方法