

从聚合物装置中释放水杨酸钠总量的测定：在聚合物装置的四氟乙烯环上加入15 ml提取物介质（水或模拟胃液或肠液）。将试管浸入 $37^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{C}$ 的恒温水浴中，然后每隔30分钟取出5 ml样品，总计9.5小时。样品不需过筛。测量后样品再转入聚合物装置中，因避免因蒸发而致体积损失，用新提取溶剂调整最后的体积。空白试验用同法制备，但不含水杨酸钠。以分光光度计测定水杨酸钠的释放量，分析波长为294nm；此波长是水杨酸钠的最大吸收光谱。在每个时间点的累积释放系均值的标准误差不超过13%。

### 结果和讨论

蔗糖凝胶H-70制成的贮库型装置中释放水杨酸钠总量对时间的作图表明，全过程释放率是一个恒量。水杨酸钠在此装置中对三种提取介质所测得的渗透度列于表1。渗透系数用下列方程式确定：

$$\frac{dMt}{dt} = \frac{SPC_s}{l} \quad (2)$$

其中 $dMt/dt$ 是该装置的释放率， $S$ 是扩散面积， $P$ 是渗透系数， $C_s$ 是在不同介质

中的饱和溶解度。 $l$ 是溶胀聚合物的长度（表1），在表中也列出了三种提取介质的溶胀度（ $H$ ）。从不同的氯化钠浓度的几组实验中表明，溶胀度是由电离强度决定的而与电介质浓度成反比。在三种介质中观察到的药量释放与时间成线性关系。

用线性回归的标准方法计算线性比的参数得到一种良好拟合的程度。在水中水杨酸钠的释放率是 $2 \times 10^{-3} \text{ mg/m}$ ，在模拟胃液中是 $4 \times 10^{-4} \text{ mg/m}$ ，而在模拟肠液中是 $3 \times 10^{-4} \text{ mg/m}$ 。

本研究证明，对最大溶胀的贮库装置起主导作用的是方程2中描述的分配机制。这一点与过去对水凝胶的研究相一致。

模拟胃液得到的 $P$ 值比模拟肠液要大，这是 $\text{pH}$ 影响水杨酸钠解离的结果，亦即在模拟胃液中占主要的非离子型类具有更优越的分配地位。

本结果的意义是蔗糖凝胶H-70在模拟生理液体的行为使其有可能在机体内得以运用于控释药物的给药系统。

[J Pharm Sci《药科学杂志》，78(7)：561, 1989 (英文)]

## 新 型 肠 溶 包 衣

王志强摘译

邻苯二甲酸乙酸钠纤维素(CAP)是由Kodak研究实验室于1940年首次合成的。因在 $\text{pH} = 5.5$ 时溶于水，所以它已成为最常用的肠溶药品包衣材料。1987年Eastman公司引进了偏苯三甲酸乙酸钠纤维素(CAT)作为包衣材料，因在 $\text{pH} = 6.5$ 时溶解，它适用于在肠最上部释放药物。因为这两种聚合物可混溶，所以它们混合使用能给出两者单独使用状况之间的任何释放分布型特征。

### 水溶液

这两种聚合物均可用30%的氨水作为中和剂溶于水中。氨使它们的游离酸部分地离子化形成水溶性盐，在加入增塑剂和适当的色素后，该溶液便可以任意喷撒在片剂、丸剂上，所产生的包衣是完全肠溶的和精美的。

### 包衣的优点

这种包衣材料的溶液在制药上有许多优点：

(1) 安全：系统中没有危险的溶剂。

(2) 低臭: 用来中和酸性聚合物的氨水低于1摩尔当量, 所以不存在氨臭, 同样在喷洒操作及干燥成膜过程中也没有氨臭。

(3) 均一性: 这些肠溶衣材料是在控制条件下加工的, 拥有高度的均一性, 所制备的溶液和包衣在性质上也是均一的。

(4) 简单: 中和与配制工作可用简单设备和现有工人在包覆现场进行。

(5) 低成本: 这种肠溶衣用聚合物及配料比其它水性包覆系统便宜得多。

(6) 美观: 在许多应用中, 这种包覆系统与胶乳或拟胶乳系统相比, 能制出更好光泽的包衣, 特别是使用甘油三醋酸酯作为增塑剂时尤为突出。

### 配制工艺

下面是该材料如何配制使用的一个实例:

(1) 搅拌中加100g CAP (或CAT) 于1L水中。

(2) 继续搅拌, 加入18.5g 30%氨水, 该比例大约中和CAP中75%的游离酸基团。对CAT因溶解度需要, 须加入30%氨水27g, 这能中和CAT中50%的酸性基团。

(3) 继续搅拌, 45分钟左右能得到清澈的聚合物溶液。

注意: 放置后的氨水由于挥发性可能会失去作用, 应使用新鲜配制的氨水。

(4) 加增塑剂并搅拌5分钟。

(5) 加色素搅拌直至均一。

(6) 喷洒在片剂或丸剂上。

### 增塑剂

水性系统中已推出了三种增塑剂: Eastman甘油三醋酸酯(三醋精); Myvacet 9-40乙酰单酸甘油酯和Kodaflex二乙基

邻苯二甲酸酯(DEP)。每种增塑剂对改善包覆操作和成膜特性都是有益的。不管种类, 加入占聚合物量25%浓度的增塑剂均能给包衣以韧性和耐久性。

三醋精是易溶于水的并能很快地与聚合物溶液混合, 所制备的配方液清澈透明, 稳定。

M9-40和DEP都难溶于水, 但是含氨的CAP与CAT在溶液中能包容这些增塑剂, 产生稳定的不用搅拌便能喷洒的配方液。含这两种增塑剂的包膜要比含三醋精的包膜更疏水, 更快干燥。

这三种增塑剂中, M9-40产生的包膜具有最高的玻璃化温度T<sub>g</sub>。高T<sub>g</sub>和优良包覆性能的结合使得M9-40成为广泛应用的优良首选增塑剂。

### 底包覆层

有些药物片芯对水敏感并很难从水溶液中包覆, 还有一些药物对含氮聚合物敏感。在这些情况可以使用1~2%的2-羟丙基甲基纤维素底包覆层去保护药物或改善包覆质量。这类药物应单个鉴别, 以确定是否需要底包覆层。如果需要, 制造者应考虑增加制备底包覆层的程序。

### 释放特性

将被包覆的阿司匹林药片放置在模拟胃的条件下2小时, 然后使用美国药典推荐的缓冲溶液将pH值调至5.8, 溶解性曲线证明CAT系统的药物释放早于CAP系统。二者混合可获得它们单独使用状况之间的任何释放分布。

[Manufacturing Chemists 《制造化学师》, (6), 1988 (英文)]