

Methocel™ VLV 对湿热敏感性药物制剂包衣质量的改善作用

陆振举, 王 超, 陈 飞, 贺英杰, 高 昊*
(陶氏化学公司药品与食品解决方案事业部, 上海 201203)

摘要: Methocel™ VLV 是一种新型的低相对分子量羟丙甲纤维素, 黏度在 2.3 ~ 3.3 mPa·s 范围内。考察了不同聚合物 (Methocel™ VLV、Methocel™ E5LV 和聚乙烯醇 PVA EG-05P) 溶液的水分蒸发速率; 并以丁香酚和辅酶 Q₁₀ 为模型药物进行包衣, 考察不同聚合物对包衣片外观和药物含量的影响。在这 3 种聚合物中, Methocel™ VLV 的水分蒸发速率最快, 即保水能力最弱。此特性使其能在较低温度 (<30 °C) 下进行水性薄膜包衣。与 Methocel™ E5LV 和 PVA EG-05P 相比, 采用 Methocel™ VLV 包衣的丁香酚片和辅酶 Q₁₀ 片中的药物含量无明显变化, 提示它可提高湿热敏感性药物的稳定性。

关键词: 羟丙甲纤维素; Methocel™ VLV; 水性薄膜包衣工艺; 湿热敏感性药物; 丁香酚; 辅酶 Q₁₀; 稳定性

中图分类号: R944.4 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2015)09-0-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2015.09.0

Effect of Methocel™ VLV on Quality Improvement of Coating Preparation Loaded with Heat- and Moisture-sensitive Drugs

LU Zhenju, WANG Chao, CHEN Fei, HE Yingjie, GAO Hao*
(Pharma & Food Solutions, Dow Chemical Company, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Methocel™ VLV is a novel low molecular weight version of hypromellose with the viscosity range of 2.3 - 3.3 mPa·s. The evaporation rates of water from different polymer solutions [Methocel™ VLV, Methocel™ E5LV and polyvinyl alcohol (PVA) EG-05P] were compared. The effects of different polymers as coating material on appearance and drug content of the prepared coating tablets were investigated with eugenol and coenzyme Q₁₀ as model drugs. Among the three polymers, Methocel™ VLV had the fastest evaporation rates of water, which meant that this material had the weakest water retention capability. So, it could be used in aqueous film coating process under lower temperature (<30 °C) due to this property. Compared with Methocel™ E5LV and PVA EG-05P, appearance and drug content of the eugenol or coenzyme Q₁₀ tablets with Methocel™ VLV as coating material had no significant changes, which indicating it could improve the stability of heat- and moisture-sensitive drugs.

Key Words: hypromellose; Methocel™ VLV; aqueous film coating process; eugenol; coenzyme Q₁₀; heat- and moisture-sensitive drug

近年来, 在药物薄膜包衣领域出现了一些新的非溶剂包衣技术, 如干粉包衣、热熔包衣、静电包衣、压制包衣、光固化包衣和超临界流体包衣等^[1]。但

溶剂包衣技术在薄膜包衣领域, 特别是在药品包衣的工业化生产中依然占据主导地位。就溶剂包衣技术而言, 水性薄膜包衣相较于有机溶剂薄膜包衣更受欢迎。这主要是因为水性薄膜包衣具有环境友好、操作过程更安全、对包衣配套设施投入少、无有机溶剂残留等优点。然而, 水性薄膜包衣一般工艺时间较长, 包衣温度更高, 因此包衣底物会更长时间地暴露在湿热环境中, 从而对包衣底物中原药的稳定性产生不利影响。而当包衣底物中的原药对湿热敏感时, 这种不利影响会变成一个严重的实质性包

收稿日期: 2015-01-23

作者简介: 陆振举(1984-), 男, 硕士, 从事新型药用辅料及其制剂的应用研发。

Tel: 021-38512317

E-mail: ZLu@dow.com

通信联系人: 高 昊(1976-), 男, 博士, 从事新型药用辅料及其制剂的研发、应用及推广。

Tel: 021-38511239

E-mail: HGao3@dow.com

衣制剂质量问题。

Methocel™ VLV 是美国陶氏化学公司开发的一种新型低相对分子量羟丙甲纤维素 (HPMC) 产品, 该产品的设计目的是为了改善药物薄膜包衣工艺、降低包衣生产成本^[2,3]。Methocel™ VLV 的黏度范围是 2.3 ~ 3.3 mPa·s, 低于目前已有的任何 HPMC 产品。已有的包衣实践表明, 含有 Methocel™ VLV 的包衣配方可用于快速、低温 (<30 °C) 的水性薄膜包衣过程^[4], 而这种包衣条件又恰是有机溶剂包衣工艺相较于传统水性包衣工艺的优势。显然, 采用 Methocel™ VLV 的水性薄膜包衣工艺不仅兼具水性薄膜包衣的优点, 同时又可改善包衣底物的稳定性和提升包衣制剂质量。

本研究比较了本品与 HPMC (Methocel™ E5LV) 和聚乙烯醇 (PVA EG-05P) 的保水能力差异^[5,6]。并以丁香酚片和辅酶 Q₁₀ 片为模型, 比较了用上述 3 种预混包衣粉包衣后药物含量的变化。

1 仪器与试剂

Bamtri BG1-5 型高效包衣锅 (北京航空制造工业研究所); Shaker Mixer Turbula TF2 型混合机 (瑞士 WAB 公司); Mini-press II S/F 型旋转压片机 (印度 Rimek 公司); 1260 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司)。

丁香酚 (上海中医药大学, 含量 >95 %, 批号 11091601); 丁香酚标准品 (国药集团化学试剂有限公司, 含量 99.2%, 批号 110725-201112); 辅酶 Q₁₀ (含量 >99%, 批号 20120420) 和辅酶 Q₁₀ 片 (规格 40 mg, 批号 20120314) (深圳致君制药有限公司); 微晶纤维素 (MCC PH 102, 美国 FMC 公司); 丁香酚片 (自制, 规格 10 mg, 制备方法: 精密称取丁香酚 40 g, MCC 1 148 g, 硬脂酸镁 12 g, 混匀后在压片压力 1 500 kg 下压制得片径 8 mm、片重 300 mg 的片剂, 共 4 000 片); 空白片 (自制, 制备方法: 精密称取乳糖 2 475 g, MCC 2 475 g, 硬脂酸镁 50 g, 混匀后在压片压力 1 500 kg 下压制得片径 8 mm、片重 250 mg 的片剂, 共 20 000 片); Methocel™ VLV、Methocel™ E5LV 和 Carbowax™ Sentry™ 聚乙二醇 (PEG) 400 (美国 Dow 公司); PVA EG-05P (日本立邦公司); HPMC 预混粉和 PVA 预混粉 (美国 Colorcon 公司); 硬脂酸镁 (德国 Peter Greven 公司); 乳糖 (Fast-Flow 316, 荷兰 DMV 公司);

滑石粉 (浙江龙盛集团股份有限公司); 乙腈、甲醇为色谱纯, 其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 水分蒸发试验

精密称取 Methocel™ VLV、Methocel™ E5LV 和 PVA EG-05P 各 8 g, 置口径为 5 cm 的圆柱形塑料瓶中, 分别用去离子水 32 g 溶解。敞口置鼓风烘箱 (40 °C, 排风速率 60 L/min) 中干燥, 定时取出称重并计算水分失重, 以水分平均失重值对干燥时间做出失重曲线。同时以去离子水 32 g 为对照, 平行试验 3 次, 结果见图 1。

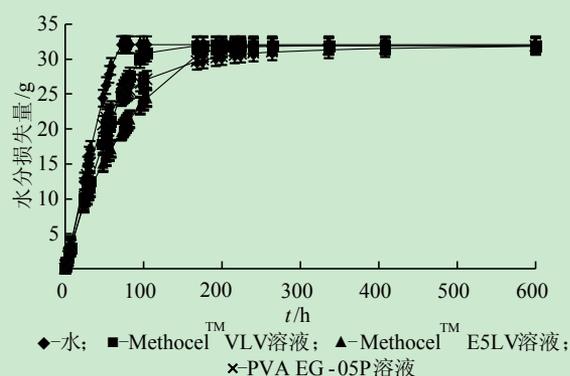


图 1 聚合物溶液及去离子水的水分蒸发曲线 ($n=3$)

Fig.1 Water Evaporation Curves of Different Polymer Solutions and Pure Deionized Water ($n=3$)

在 3 种聚合物溶液中, Methocel™ VLV 溶液第一个被干燥完全, 而 PVA 溶液的干燥过程耗费近 600 h, Methocel™ E5LV 溶液的干燥时间介于 Methocel™ VLV 和 PVA 之间。图 1 中各样品的曲线在 2 个不同水分失重值 (参考文献^[5,6], 设定为 30 和 31 g) 的切线斜率代表了聚合物溶液在不同浓度时的瞬时水分蒸发速率, 拟合计算结果见表 1。

2.2 Methocel™ VLV 的包衣试验

Methocel™ VLV 包衣液组成 /%: Methocel™ VLV 17%, PEG 400 3.4%, 滑石粉 1.02% 和去离子水 78.58%。取自制的空白片作包衣底物, 使用高效包衣锅进行 3 次包衣试验, 包衣参数见表 2。试验中观察到, 随着进风温度的降低及包衣液供给

表 1 瞬时水分蒸发速率的对比结果 /mg·h⁻¹

Tab.1 Comparison Results of Instantaneous Evaporation Rate of Water/mg·h⁻¹

组别	水分失重值/g	
	30	31
去离子水	502	502
Methocel™ VLV溶液	175	164
Methocel™ E5LV溶液	72	66
PVA EG-05P溶液	29	24

速度的增加, 片床温度明显下降。试验 1 和试验 2 所得包衣片的外观良好, 试验 3 所得包衣片有轻微的黏片现象。试验 2 和 3 证明使用 Methocel™ VLV 可在片床温度低于 30 °C, 甚至在 20 °C 左右实现快速温和的包衣, 同时包衣片的外观基本符合要求。

表 2 包衣参数和结果¹⁾

Tab.2 Coating Parameters and Results for Methocel™ VLV Coating Trials

参数	试验1	试验2	试验3
进风温度/°C	42	35	30
包衣液供给流速/g·min ⁻¹	4.2	7.2	10.3
片床温度/°C	32.5~35.8	25.7~28.3	19.7~22.1
回收率/%	93.4	92.5	93.0
外观	良好	良好	1%黏片

注: ¹⁾ 3 次试验中包衣锅转速为 10 r/min, 喷雾压力为 0.20 MPa, 进风和排风流量为 200 和 816 m³/h, 包衣液黏度为 342 mPa·s, 包衣液供给时间为 20 min; 批量均为 900 g

2.3 不同预混粉的包衣对比试验

选择市售的 HPMC 预混粉和 PVA 预混粉为对照, 考察 Methocel™ VLV 预混包衣粉(含 70% 聚合物)的包衣效果。Methocel™ VLV 预混粉、HPMC 预混粉和 PVA 预混粉分别加入去离子水配成固含量为 22%、15% 和 20% 的包衣液。采用空白片进行包衣, 包衣过程中进风温度为 32 °C, 包衣液供给速率为 6.0 g/min, 其他参数均同表 2。包衣结束后检查片剂外观并以有缺陷的包衣片片重占总片重的比例计算各自缺陷率及总缺陷率。结果见表 3。

2.4 丁香酚片包衣试验和含量分析

2.4.1 丁香酚片的制备和包衣试验

取自制的丁香酚片, 分别用 Methocel™ VLV、HPMC 和 PVA 包衣(包衣液配制同“2.3”项, 但

表 3 使用不同预混粉包衣的外观检查结果

Tab.3 Results of Appearance Check of the Tablets with Different Coating Materials

检查项目	预混粉种类		
	Methocel™ VLV	HPMC预混粉	PVA预混粉
黏壁片占比/%	0	0.1	0.2
黏连片占比/%	0	1.4	5.6
脱落黏连片占比/%	0	0.3	0.7
总缺陷率/%	0	1.8	6.5

Methocel™ VLV 包衣液的固含量改为 28%), 照表 4 中的参数进行包衣, 增重为 2.7%。包衣结束后检查片剂外观。结果显示, Methocel™ VLV 和 HPMC 包衣效果好, 而使用 PVA 包衣的产品中有 4% 黏片。

表 4 丁香酚片包衣工艺参数与外观检查¹⁾

Tab.4 Coating Process Parameters and Appearance Check for Eugenol Tablets

工艺变量	包衣材料		
	Methocel™ VLV	HPMC	PVA
进风温度/°C	34	55	60
包衣液供给时间/g·min ⁻¹	19	36	26
片床温度/°C	25.8~28.2	38.7~41.8	44.4~46.1
包衣液黏度/mPa·s	254	323	225
回收率/%	93.5	93.1	92.8
外观检查	良好	良好	有黏片(占比4%)

注: ¹⁾ 包衣锅转速为 10 r/min, 喷雾压力为 0.20 MPa, 进风和排风流量为 200 和 816 m³/h, 包衣液供给速率为 6.0 g/min; 批量均为 1 200 g

2.4.2 丁香酚片的含量测定

使用 HPLC 法测定丁香酚片中的药物含量^[7]。色谱条件: 色谱柱 Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 70% 甲醇; 检测波长 280 nm; 流速 1.0 ml/min; 柱温 30 °C; 进样量 20 μl。以 70% 甲醇溶解并稀释得丁香酚浓度分别为 1.25、2.5、12.5、25、37.5、50 和 62.5 μg/ml 的溶液, 按上述色谱条件测定。结果丁香酚浓度 *c* 与其色谱峰面积 *A* 线性关系良好, 标准曲线方程为 $A=19.813c+0.919 2$, $r=0.999 9$ 。取 2.5、25 和 62.5 μg/ml 的样品测定, 计算日间 RSD 分别为 1.25%、0.42% 和 0.32%, 回收率分别为 99.6%、100.3% 和 99.7%。

取“2.4.1”项下丁香酚包衣片和未包衣片样品各 20 片, 分别研细后精密称取细粉适量(相当于

含丁香酚 10 mg), 置 250 ml 量瓶中, 加入少量流动相搅拌至完全溶解, 并用流动相定容。分别取 50 ml 置离心管中, 离心 (3 330×g) 10 min, 移取上清液进样测定。结果见表 5。可见, 丁香酚片的含量在 Methocel™ VLV 包衣工艺中的药物损失分别仅为羟丙甲基纤维素预混包衣粉和聚乙烯醇预混包衣粉包衣损失的 28% 和 45%。

表 5 丁香酚片的药物含量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

包衣材料	药物含量 ¹⁾ /mg	药物损失率/%
Methocel™ VLV	10.1±0.1/9.4±0.2	6.5
HPMC	10.4±0.1/8.0±0.1	22.8
PVA	10.3±0.1/8.8±0.1	14.3

注: “/” 前后分别是未包衣和包衣片的每片含量

2.5 辅酶 Q₁₀ 的包衣实验和含量分析

2.5.1 辅酶 Q₁₀ 片的包衣试验

辅酶 Q₁₀ 片分别用 Methocel™ VLV、HPMC 和 PVA 包衣 (包衣液配制同 “2.3” 项)。包衣参数见表 6, 包衣增重为 2.9%。包衣结束后检查片剂外观, 结果见表 6。

表 6 辅酶 Q₁₀ 片包衣参数和外观检查¹⁾

Tab.6 Coating Process Parameters and Appearance Check for Coenzyme Q₁₀ Tablets

工艺变量	包衣材料		
	Methocel™ VLV	HPMC	PVA
进风温度/℃	32	55	65
包衣液供给时间/min	40	60	46
片床温度/℃	24.6~25.9	40.7~43.1	48.7~51.5
包衣液黏度/mPa·s	465	323	225
回收率/%	93.6	93.1	93.8
外观检查	良好	良好	良好

注: ¹⁾ 包衣锅转速为 10 r/min, 喷雾压力为 0.20 MPa, 进风和排风流量为 200 和 816 m³/h, 包衣液供给速率为 4.0 g/min; 批量均为 1 200 g

2.5.2 辅酶 Q₁₀ 片的含量测定及结果

照中国药典 2010 年版二部辅酶 Q₁₀ 片项下收载的方法制备样品并用 HPLC 法检测药物含量。色谱条件: 色谱柱 Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 甲醇: 无水乙醇 (1 : 1);

检测波长 275 nm; 流速 1.0 ml/min; 柱温 35 ℃; 进样量 20 μl。以流动相溶解并稀释得辅酶 Q₁₀ 浓度分别为 80.7、161.4、242.1、322.8、403.5 和 807 ng/ml 的溶液, 分别进样测定。结果辅酶 Q₁₀ 浓度 *c* 与其色谱峰面积 *A* 线性关系良好, 标准曲线方程为 $A=8.853 2c-7.65$, $r=0.999 9$ 。取 80.7、322.8 和 807 ng/ml 的样品测定, 计算日间 RSD 分别为 0.11%、0.04% 和 0.05%, 回收率分别为 99.5%、99.8% 和 99.6%。

取 “2.4.1” 项下辅酶 Q₁₀ 包衣片和未包衣片样品 20 片, 研细后精密称取适量 (相当于含辅酶 Q₁₀ 40 mg), 置 100 ml 量瓶中, 加无水乙醇适量, 置 50 ℃ 水浴中振摇溶解, 并用无水乙醇定容, 取混悬液 10 ml 置离心管中, 离心 (1 665×g) 5min, 移取上清液进样检测。检测结果表明, 辅酶 Q₁₀ 片未包衣及经 Methocel™ VLV、HPMC 和 PVA 包衣后的含量分别为 (37.0±0.9)、(37.1±0.8)、(34.8±1.1) 和 (34.2±1.1) mg ($n=6$)。与未包衣的辅酶 Q₁₀ 片相比, 使用 HPMC 和 PVA 预混包衣粉, 包衣后药物含量均显著降低 ($P<0.05$)。而使用 Methocel™ VLV 包衣后, 药物含量没有显著变化。

3 讨论

3.1 水分蒸发试验

在水性溶剂薄膜包衣工艺中, 包衣聚合物 (溶质) 的保水特性对水分蒸发速度有重要影响, 进而影响到包衣参数设计以及最终产品质量。因此, 设计了水分蒸发试验来对比 Methocel™ VLV、Methocel™ E5LV 和 PVA 的保水能力。图 1 及表 1 显示, 聚合物溶液在高浓度时的水分蒸发速度比去离子水的蒸发速度低得多。在这 3 种聚合物溶液中, 水分蒸发速度的顺序为 Methocel™ VLV>Methocel™ E5LV>PVA。在水分失重为 31 g 时, Methocel™ VLV 溶液的水分蒸发速度是 PVA 溶液的 8 倍, 这表明 Methocel™ VLV 与水分子之间的相互作用最弱, 保水能力最差。这一特性使得 Methocel™ VLV 适合应用于快速、温和的包衣过程。尽管产生这一结果的根本原因还没有深入研究, 但

推测这与 Methocel™ VLV 较低的相对分子量和化学结构有关。

3.2 不同预混粉的包衣对比试验

在快速、温和的水性薄膜包衣工艺中遇到的最大问题可能是热量供给不足,从而导致包衣液中的水分干燥不完全,包衣底物出现黏连的情况。如表4所示, Methocel™ VLV 在包衣过程中实现了零缺陷率,而传统的 HPMC 和 PVA 在包衣过程中均或多或少地出现了黏连缺陷,且 PVA 在包衣过程中出现的缺陷率远高于 HPMC,这也解释了在实际工艺中 PVA 类包衣处方不适用于快速、温和的水性薄膜包衣工艺的现象。这3种物料在包衣对比试验中出现缺陷率的结果与水分蒸发试验的结果吻合,这提示在水性薄膜包衣过程中,聚合物的保水能力越强,出现黏连缺陷的比例越高。

3.3 案例研究

丁香酚是中药类热敏性模型药物;辅酶 Q₁₀ 具有光敏性,且易在非酸性环境中水解^[8],是化学类湿热敏感的模型药物。本试验结果说明,使用 Methocel™ VLV,通过快速、温和的包衣过程,可制备敏感性药物的包衣产品,提升包衣制剂质量,具有良好的经济以及社会效益。

参考文献:

- [1] Bose S, Bogner RH. Solventless pharmaceutical coating processes: a review [J]. *Pharm Dev Technol*, 2007, **12**(2): 115-131.
- [2] Bruce HF, Sheskey PJ, Garcia-Todd P, et al. Novel low-molecular-weight hypromellose polymeric films for aqueous film coating applications [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, **37**(12): 1439-1445.
- [3] Mallon CB. Method for preparing very low viscosity cellulose ether and product: US, 20100307379A1 [P]. 2010-12-09.
- [4] Rogers TL, Holbrook DL, Coppens KA, et al. Cellulose ether coating compositions and method: US, 20100275814A1 [P]. 2010-11-04.
- [5] Allanic N, Salagnac P, Glouannec P. Convective and radiant drying of a polymer aqueous solution [J]. *Heat Mass Transfer*, 2007, **43**(10): 1087-1095.
- [6] Islam Z, Dhib R, Dahman Y. Modeling of infrared drying of polymer solutions [J]. *Chem Prod Process Model*, 2010, **5**(1): 1934-2659.
- [7] Liu SJ, Lin ZT, Wang H, et al. Quantification of eugenol and bancroftone in *Caryophylli Fructus* using high-performance liquid chromatography [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2010, **19**(6): 459-463.
- [8] 段鹏杰, 罗濛, 姜同英, 等. 辅酶 Q₁₀ 的溶解度测定及稳定性考察 [J]. *中国药理学杂志*, 2008, **6**(6): 370-376.