

激光粒度仪研究聚合物水分散体

杨 燕, 朱家壁^{*}, 郑春丽, 陈盛君

(中国药科大学药物制剂研究所, 南京 210009)

摘要 目的: 制备新型高延展性聚合物水分散体, 用于延展性缓释包衣, 并对其理化性质和缓释包衣性能进行研究。方法: 采用乳液聚合法, 制备聚合物水分散体; 研究其理化性质、成膜能力; 考察其衣膜的机械性质和释药行为。结果: 自制聚合物水分散体 (甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯, 1B2) 具有适宜的理化性质、成膜能力和延展性, 无需增塑剂和加热老化便能形成高延展性、低黏性的衣膜。制得的阿替洛尔缓释微丸 4 h 释药 50% 以上, 10 h 释药 80% 以上, 释药行为在压片前后无明显变化。结论: 自制高延展性聚合物水分散体适于延展性缓释包衣, 可用于制备缓释微丸片。

关键词 聚合物水分散体; 高延展性; 缓释包衣; 制备

中图分类号 R944 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2009)04-0310-06

Preparation and characterization of aqueous polymer dispersions with high flexibility for coating

YANG Yan, ZHU Jia-bi^{*}, ZHENG Chun-li, CHEN Sheng-jun

Institute of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract **Ai**: To prepare novel aqueous polymer dispersions with high flexibility for sustained-release coating and investigate their properties. **Methods** The aqueous polymer dispersions were synthesized by the emulsion polymerization. The physico-chemical properties and film-forming potential of the dispersions were investigated while the mechanical properties of the formed film and the drug release behavior when atenolol pellets were coated with the aqueous polymer dispersions were evaluated. **Results** The prepared aqueous polymer dispersions (methyl methacrylate/ethyl acrylate, 1B2) were found to have proper physico-chemical properties, excellent film-forming capability and satisfying mechanical properties. It could form free film with high flexibility and low viscosity in low temperature even in absence of the plasticizer. Sustained release of atenolol pellets was achieved when the pellets were coated the polymer dispersions. 4-h and 8-h cumulative releases were more than 50% and 80%, respectively. There was no significant difference in release between pellets prior to and post compression of the coated pellets. **Conclusion** The resulting aqueous polymer dispersions could be used as sustained-release coating material with high flexibility suitable for tableting.

Key words aqueous polymer dispersions; high flexibility; sustained-release coating; preparation

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30672549)

水性包衣技术 (aqueous coating technology) 具有高效、节能和环保等优点, 广泛用于缓释控释包衣。聚合物水分散体 (aqueous polymer dispersions) 是一种以 50~200 nm 的聚合物胶乳粒子为分散相, 以水为分散介质的复杂体系。随着水性包衣技术的不断推广, 对聚合物水分散体衣膜机械性能的要求

也不断提高。如: 膜控型微丸压片技术要求衣膜有足够的延展性可抵御压片力的冲击; 高渗性内芯包衣要求衣膜有足够的延展性可抵御内在的渗透压; 软胶囊包衣要求衣膜的延展性近似胶囊表面, 防止衣膜在贮存过程中因/蛋壳效应而破裂。

提高膜材延展性的常用方法是加入增塑剂。

* 收稿日期 2009-01-08 * 通讯作者 Tel: 025-85338217 E-mail: pharmacy-d@homail.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 30672549)

但外加的增塑剂在包衣和贮存过程中容易渗漏和挥发,影响衣膜的韧性和药物的渗透,甚至产生裂缝^[1-2]。为了从根本上解决问题,郭圣荣等^[3]将玻璃化温度很低的丙烯酸丁酯作为内增塑性片段,与甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯聚合,制备三元共聚肠溶型包衣材料,可避免外加增塑剂直接制备肠溶型微丸。为了进一步调节膜材的机械性和成膜性,满足缓释微丸压片等特殊剂型包衣的需要,本研究选择甲基丙烯酸甲酯为主要成膜单体,选择不同比例的丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯为内增塑性片段,制备新型高延展性聚合物水分散体用于缓释包衣,并对这种水分散体的理化性质和缓释包衣能力进行详细考察。

1 材 料

1.1 药品与试剂

阿替洛尔 (atenolol AT, 上海三维制药有限公司); 过硫酸钾 (KPS, 上海爱建德固赛引发剂公司); 酒石酸 (TA, 杭州金田化工有限公司); 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP K30, 德国巴斯夫公司); 微晶纤维素 (MCC, 美国 ISP 公司); 甲基丙烯酸甲酯 (MMA)、丙烯酸乙酯 (EA)、丙烯酸丁酯 (BA) 和辛烷基酚聚氧乙烯醚 (OP-10) 均由上海试剂厂提供; 二烯丙基二甲基氯化铵 (PDDA) 和聚苯乙烯磺酸钠 (PSS) 均由美国 Sigma 公司提供。

1.2 仪 器

Impact 410 型红外光谱仪 (美国 Nicolet 公司); 激光粒度仪 (美国 PSS, 上海惠同代理); SM-5310-LV 型扫描电子显微镜 (日本 Jeol 公司); H-7000 型透射电子显微镜 (日本日立公司); DV-Ó 型黏度计 (美国 Brookfield 公司); DCAT 11 型表面/界面张力仪 (德国 Dataphysics 仪器股份有限公司); 万能材料试验机 (德国 Zwick 公司); 挤出-滚圆机和 Mini 流化床包衣机 (沈阳药科大学制药厂)。

2 方 法

2.1 水分散体的制备

甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯的纯化: NaOH 溶液分次洗涤去杂质, 去离子水洗涤至中性, 无水硫酸镁干燥过夜, 氯化亚铜减压蒸馏收集 24~25 e / 33 mmHg 的馏分, 冷冻保存。过

硫酸钾的纯化: 去离子水重结晶, 氯化钙减压干燥。将一定量的聚合单体、去离子水和表面活性剂 OP-10 加入到 250 mL 四口夹套反应器中, 通氮驱氧, 恒速搅拌预乳化 30 min, 升温至 75 e, 加入一定量过硫酸钾引发剂, 保温反应 3 h, 冷却至室温, 双层棉布过滤得产物。

反应过程中取定量水分散体置干燥试管, 采用重量分析法^[4], 计算体系的总固形物含量 (total solid content TSC) 和反应的单体转化率 (monomer conversion MC)。取一定量水分散体涂布于直径 13 mm 的溴化钾片上, 加热干燥, 用红外光谱仪进行 IR 光谱分析。

2.1.2 水分散体理化性质研究

2.1.2.1 微观形态、粒径和 Zeta 电位 室温条件下, 取适量水分散体加水稀释, 用透射电镜 (负染法) 观察胶乳粒子的形态; 用激光粒度仪 (美国 PSS, 上海惠同代理) 测定系统的粒径、多分散指数和 Zeta 电位。

2.1.2.2 流变学性质和界面张力 配制不同浓度的水分散体及相应乙醇溶液, 用黏度计 (转子 SC4-18) 测定黏度, 研究流体类型; 用表面张力测定仪 (Wilhelmy 板法) 测定界面张力^[5]。

2.1.2.3 稳定性 将水分散体用去离子水稀释 1 000 倍, 加入饱和氯化钠溶液、正电荷电解质溶液 (PDDA, 2 mg/mL) 和负电荷电解质溶液 (PSS, 2 mg/mL); 加入 1 mol/L 的 HCl 和 NaOH 溶液; 加入滑石粉、二氧化钛和氧化铁红。偏光显微镜观察电解质、pH 和辅料对体系热力学和动力学稳定性的影响。

2.1.3 水分散体成膜能力及延展性

取水分散体适量, 小心倾倒在玻璃板 (15 cm @ 15 cm) 上, 室温或加热成膜, 平衡过夜 (30 e, 相对湿度 75%), 用手术刀剥离游离膜。用显微镜观察游离膜表面形态, 评价成膜能力。

将游离膜裁剪成标准的哑铃形状, 以 50~200 Lm/s 的速度拉伸, 用万能材料试验机测定其机械性质, 得到弹性模量、断裂伸长、屈服拉伸应力和最大负荷。

2.1.4 水分散体包衣及缓释行为

以 MCC 和乳糖为填充剂, 酒石酸为 pH 调节剂, 2% PVP K30 水溶液为黏合剂, 采用挤出-滚圆法制备阿替洛尔速释丸芯。以自制水分散体为包衣材料, 以滑石粉为抗黏剂, 以亮蓝为着色剂, 采用

流化床悬浮包衣法制备阿替洛尔缓释微丸。将阿替洛尔缓释微丸、MCC 和 PEG 4000 以质量比 2B1B1 混合均匀, 使用 TDP 型单冲式压片机压制成直径为 11 mm 的微丸片。

按 5 中华人民共和国药典 6 (2005 年版) 要求, 以 0.11 mol/L 的盐酸 900 mL 为释放介质, 紫外分光光度法测定阿替洛尔在 276 nm 处的吸收度, 计算微丸和微丸片的含量和释放度^[6], 研究阿替洛尔微丸压片前后释药行为的变化。

3 结果与讨论

3.1.1 水分散体的制备

将甲基丙烯酸甲酯 (MMA)、丙烯酸乙酯 (EA) 和丙烯酸丁酯 (BA) 以不同比例混合共聚, 得到一系列聚合物水分散体, 聚合反应的投料情况见表 1。其中 P1、P2 和 P3 是指将 MMA 和 EA 以质量比分别为 2B1、1B1 和 1B2 的比例投料得到的共聚物, P4、P5 和 P6 是指将 MMA 和 BA 以 2B1、1B1 和 1B2

的比例投料得到的共聚物。考虑到加入阴离子表面活性剂会改变连续相离子浓度, 影响胶乳粒子的稳定性, 故选用非离子表面活性剂 OP-10。与单体甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯相比, 单体丙烯酸丁酯的极性较小, 界面张力大, 表面活性剂吸附面积小, 反应所需的最小表面活性剂浓度较高^[7], 故在单体丙烯酸丁酯参与的聚合反应中, 表面活性剂的质量分数从 0.1% 提高到 0.6%, 以防止反应过程中生成凝块。

各反应的 TSC 和 MC 值见表 1。结果表明: 单体的聚合转化率很高, 反应基本完成; 所得水分散体均有较高的固含量 (30% 左右), 有利于提高包衣效率。聚合物材料的红外光谱图以自制聚合物水分散体 P3 (甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯, 1B2) 为例, 见图 1。1640 cm^{-1} 处 C=C 伸缩振动特征峰几乎消失, 说明聚合反应较完全。1700 cm^{-1} 处为 C=O 伸缩振动特征峰, 源自结构中的 -COOH; 2800~3000 cm^{-1} 处为 C-H 伸缩振动特征峰。

Table 1 Receipts and results of polymerization

Polymer	Monomer/g			Water/g	OP-10/g	KPS/g	TSC/%	MC/%
	MMA	EA	BA					
P1	331.3	161.7	0	1000.0	0.45	0.2	311.0	93.11
P2	251.0	0	0	1000.0	0.45	0.2	311.6	94.18
P3	161.7	331.3	0	1000.0	0.45	0.2	301.3	91.10
P4	331.3	0	161.7	1000.0	0.90	0.2	311.2	93.17
P5	251.0	0	251.0	1000.0	0.90	0.2	321.5	97.14
P6	161.7	0	331.3	1000.0	0.90	0.2	291.9	89.18

MMA: Methyl methacrylate; EA: Ethyl acrylate; BA: Butyl acrylate; OP-10: Polyoxyethylene octylphenol ether; KPS: Potassium persulfate; TSC: Total solid content; MC: Monomer conversion. P1, P2, P3 were polymer dispersions synthesized by MMA and EA at weight ratio of 2B1, 1B1, and 1B2 respectively; P4, P5, P6 were polymer dispersions synthesized by MMA and BA at weight ratio of 2B1, 1B1, and 1B2 respectively.

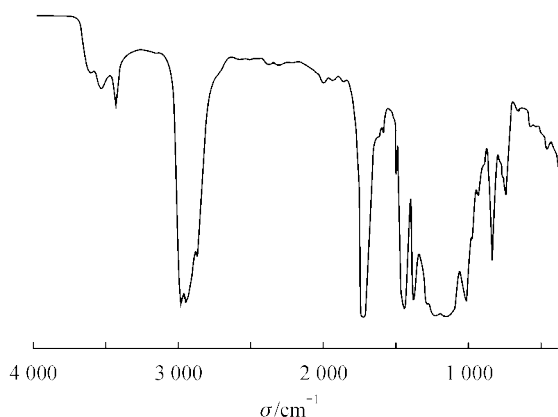


Figure 1 IR spectrum of polymer P3 (MMA-EA, 1B2)

3.1.2 水分散体的理化性质研究

水分散体的微观形态以 P3 为例, 见图 2。由图 2 可知, 单个胶乳粒子呈球形, 表面不光滑; 胶乳粒子大小均匀, 粒径分布较窄, 大部分为 100~200 nm。胶乳粒子在水相中分散良好; 粒子间隙明显, 没有发生融合和凝聚。

水分散体的粒径大小和 Zeta 电位直接影响体系的动力学稳定性和热力学稳定性。此外, 根据 Laplace 理论, 纳米级水分散体的粒径降低一个数量级, 毛细管压力会升高 10 倍, 生成的衣膜越致密, 释药速度越慢^[8]。自制各种水分散体的粒径和 Zeta 电位的测定结果表明, 粒径均在 150~300 nm 之间, 粒径分布较窄, Zeta 电位较高, 基本符

合聚合物水分散体包衣材料的要求。纳米粒径测定仪测得的粒径大小较透射电镜观察到的结果偏大, 推测可能是透射前样品固化使乳胶颗粒收缩, 水化层消失所致。

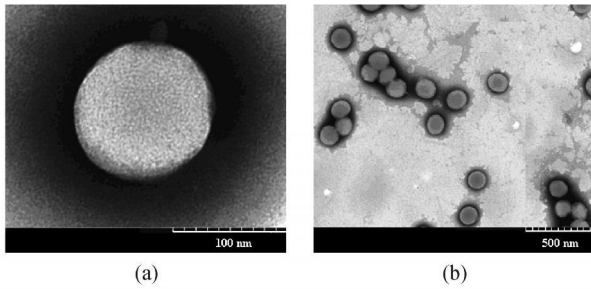
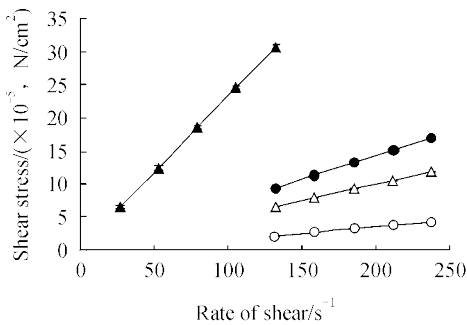


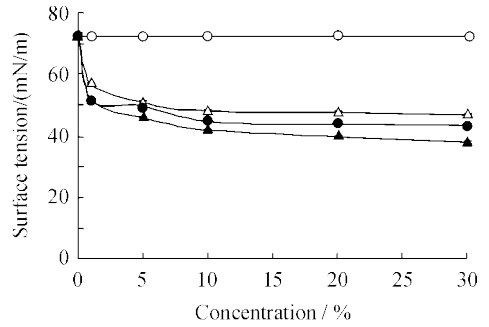
Figure 2 TEM images of polymer P3
(a): Single latex (b): Group latexes

自制水分散体及其乙醇溶液的黏度曲线以 P3 为例, 见图 3。由结果可知自制水分散体的黏度很小, 大大低于相应的乙醇溶液。P3 水分散体在固含量为 30% 时, 黏度仅为 (4190 ± 0106) mPa·s, 相应的乙醇溶液在固含量为 3% 时, 黏度高达 (22180 ± 0158) mPa·s。自制水分散体及其乙醇溶液的黏度曲线符合 Bingham 方程 ($S = S_0 + GD$), r 值均大于 0.999, 流体类型为塑性流体。考虑到包衣液的黏度和流变学特性直接影响流化床包衣工艺及其效果, 自制水分散体具有高固体含量、低黏度的特性, 明显优于相应的有机溶液, 有利于提高包衣效率。



(v) 30% aqueous dispersions (o) 15% aqueous dispersions
(w) 3% ethanol solution (p) 1% ethanol solution
Figure 3 Viscosity curves of polymer P3 at 25 °C (x ± s n = 3)

自制水分散体的界面张力测定结果见图 4。结果可知自制水分散体在固含量 8% ~ 15% 的使用浓度下, 界面张力均在 50 mN/m 以下, 明显低于去离子水 (7216 mN/m)。较低的界面张力有利于其在固体剂表面上的铺展, 形成光滑平整的衣膜。



(o) Water; (v) P2; (p) P3; (w) P4
Figure 4 Surface tension of aqueous polymer dispersions at 25 °C (x ± s n = 3)

在自制水分散体中加入电解质或调节水分散体至不同的 pH, 在显微镜中并没有观察到絮凝、分层、结块和团聚的现象, 说明系统的热力学和动力学稳定性受电解质和 pH 的影响较小, 静电斥力可能不是体系稳定的唯一原因^[16]。加入 3 种常用辅料 (滑石粉、二氧化钛和氧化铁红) 在显微镜中也没有观察到絮凝、分层、结块和团聚的现象, 说明体系具有良好的辅料相容性, 有利于在固体包衣领域的进一步应用。

3.1.3 水分散体的成膜能力及延展性

自制水分散体成膜能力各异, 显微镜放大 50 倍后的外观形态见图 5。P1 和 P4 干燥后呈白色片状, 易碎成粉 (图 5 a~ b), 无法得到完整游离膜。P2 在加热的条件下形成平整透明的膜, 但其表面有裂缝和孔洞 (图 5 c), 剥离所得游离膜易脆碎, 在包衣过程中需加入增塑剂辅助成膜。P3 在室温下形成平整透明的膜, 表面光滑无裂缝 (图 5 d), 剥离得到完整的游离膜, 有一定的韧性和强度。P5 在温室下成透明的膜, 表面粗糙 (图 5 e), 剥离得到的游离膜完整, 但黏性较大, 在包衣和贮存过程中易黏连。P6 在室温下形成不透明的膜, 表面粗糙 (图 5 f), 剥离得到的游离膜完整, 但黏性极大, 在包衣和贮存过程易黏连。

自制游离膜的机械性质测定结果见表 2。弹性模量越大游离膜硬度和刚性越大; 断裂伸长率、屈服应力和最大负荷越大游离膜柔韧性越大。P2 游离膜的弹性模量大, 断裂拉伸、屈服应力和最大负荷小, 具体表现为易脆碎, 需要加入增塑剂提高延展性。P3、P5 和 P6 的游离膜弹性模量小, 断裂拉伸、屈服应力和最大负荷大, 具有较好的延展性。

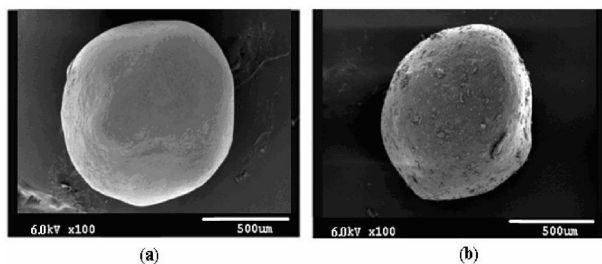


Figure 7 SEM photos of coated AT pellets before (a) and after (b) compression

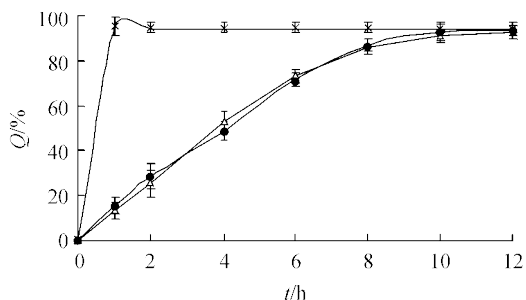


Figure 8 Release behavior of different AT preparations (○) Uncoated AT pellets (□) Coated AT pellets (▽) Tablets composed with coated AT pellets

Figure 8 Release behavior of different AT preparations (x ? s n= 3)

4 结 论

本实验采用乳化聚合法, 将聚合单体甲基丙烯酸甲酯与内增塑片段丙烯酸乙酯以 1B2 的比例共聚, 制备高延展性的聚合物水分散体。所得水分散体具有高固含量、低黏度和低界面张力, 有较好的稳定性和辅料相容性。室温下成膜, 所得游离膜光滑完整, 延展性能优良, 黏性较低。可应用于流化床制备阿替洛尔缓释微丸包衣, 处方工艺简单易行, 无需增塑剂和老化过程。阿替洛尔缓释微丸压片后衣膜仍保持完整, 压片前后释药行为无显著变化。

采用内增塑策略, 调节聚合单体的种类和比例可有效调节衣膜的机械性质, 可从根本上解决外加增塑剂引发的稳定性问题, 是一种可行、可控的缓释包衣优化技术。

参 考 文 献

- [1] Lafferty SV, Newton M, Podczek F. Dynamic mechanical thermal analysis studies of polymer films prepared from aqueous dispersion [J]. *Int J Pharm*, 2002, 235(1-2): 107-111
- [2] Lecmte F, Siepmann J, Walther M, et al. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms importance of the type of plasticizers [J]. *J Control Release*, 2004, 99(1): 1-13
- [3] 郭圣荣 (Guo SR), 方晓玲 (Fang XL), 黄惠琼 (Huang HQ), 等. 新型丙烯酸树脂肠溶包衣材料的合成与应用 [J]. *药学学报 (Acta Pharm Sin)*, 1998, 33(11): 860-863
- [4] Tigli RS, Evren V. Synthesis and characterization of pure poly (acrylate) latexes [J]. *Prog Org Coat*, 2005, 52(2): 144-150
- [5] 黄飞 (Huang F), 徐梁华 (Xu LH), 许海燕 (Xu HY). 树枝状分子的合成及其水溶液表面张力的研究 [J]. *北京化工大学学报 (J Beijing Univ Chem Technol)*, 2004, 31(4): 109-112
- [6] 李凌冰 (Li LB), 邓树海 (Deng SH), 杨子昊 (Yang ZH). 阿替洛尔非 pH 依赖型缓释片的制备及处方优化 [J]. *中国医药工业杂志 (Chin J Pharm)*, 2005, 36(11): 687-689.
- [7] Bhawal S, Pokhriyal NK, Devi S. Translucent nanolatexes through emulsion polymerisation of ethyl acrylate [J]. *Eur Polym J*, 2002, 38(4): 735-744
- [8] Lecmte F, Siepmann J, Walther M, et al. Polymer blends used for the coating of multiparticulates comparison of aqueous and organic coating techniques [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(5): 882-890
- [9] Cao XK, Gao QZ, Gao P, et al. Preparation and characterization of a novel aqueous dispersion of Eudragit E for coating [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2007, 2(1): 29-37