

Eudragit NE30D 膜的制备及其性能参数的标准化研究

李均艳¹, 孟策², 方玉¹, 黄紫玉¹, 任晓文^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室 天津市药物设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: **目的** 考察 Eudragit NE30D 膜的制备条件, 探索膜性能参数的标准化方法。**方法** 分别使用质量分数 5%、7.5%、10%、12.5%、15% 的 Eudragit NE30D 水分散液, 考察了 1、2 mL 两种体积和 25、40、55 ℃ 温度对 Eudragit NE30D 膜制备的影响, 比较了其厚度、均匀度、表面平滑度、含水量、透湿量、抗张强度、断裂伸长率。**结果** Eudragit NE30D 适宜的成膜温度为 40 ℃, 成膜时间 4~6 h, 操作体积为 1 mL, 质量分数为 5%~10%, 控制含水量 5%。制得的膜标准化参数、透湿性和机械性能的重现性良好。**结论** 本法简单可行, 为研究 Eudragit NE30D 性能提供参考。

关键词: Eudragit NE30D 膜; 标准化参数; 透湿性; 机械性

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)02-0136-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.005

Preparation of Eudragit NE30D films and standardizing its properties parameter

Li Jun-yan¹, MENG Ce², Fang Yu¹, Huang Zi-yu¹, Ren Xiao-wen²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, State Key Laboratory of Drug Delivery Technologies and Drug Metabolism, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To optimize preparation of Eudragit NE30D films, and explore the standardized method of its parameter properties. **Methods** Preparation of Eudragit NE30D films was optimized on four concentrations (5%, 7.5%, 10%, 12.5%, and 15%) of Eudragit NE30D aqueous dispersion with two kinds of volume (1 mL and 2 mL) and three kinds of temperature (25, 40, and 55 ℃), and the thickness, evenness, smoothness, water content, moisture permeability, tensile strength, and breaking elongation of NE30D membranes were determined. **Results** The optimum conditions of Eudragit NE30D films were as following: temperature of forming films was 40 ℃, the film forming time was 4—6 h, the operation volume was 1 mL, the concentration was 5%—10%, and the water content was 5%. Eudragit NE30D films had good reproducibility on standardized parameters, moisture permeability, and mechanical property. **Conclusion** The method of forming films is simple and feasible which provides reference for further study of Eudragit NE30D.

Key words: Eudragit NE30D films; standardized parameters; moisture permeability; mechanical property

薄膜包衣材料在制药工业中广泛应用, 可以用于普通片剂防潮、防湿、防氧化, 也可以用于制备渗透泵性缓释片^[1], 还用于制备各种缓释微丸。薄膜包衣技术在药物制剂中具有重要的地位, 而且应用越来越广泛。然而, 如何判定各种材料形成的薄膜衣的性能, 目前没有比较规范和系统的方法, 在使用中主要凭经验, 对薄膜衣材料的控制也无系统

的办法, 造成了不同来源、不同批号的薄膜衣材料在成膜性方面的质量难以控制, 严重影响了相关制剂产品的研发和产业化。因此迫切需要制定一套薄膜衣材料在成膜性质方面的控制方法和参数。

Eudragit NE30D 是甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯多聚物 1:2 的水分散体^[2], 呈现非 pH 值依赖性^[3], 结构式见图 1。本文以常用的丙烯酸树脂薄

收稿日期: 2014-12-08

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划项目 (13JCZDJ28500)

作者简介: 李均艳 (1989—), 女, 江苏人, 天津中医药大学中药专业硕士研究生。

*通信作者 任晓文 (1966—), 女, 山西人, 研究员, 主要从事缓释控制剂及药物分析。Tel: (022) 23006953 E-mail: renxw@tjipr.com

膜包衣材料 Eudragit NE30D 为代表, 围绕膜性能控制相关的指标, 探索了成膜评价方法和评价指标, 分别使用质量分数 5%、7.5%、10%、12.5%、15% 的 Eudragit NE30D 水分散液, 考察 1、2 mL 两种体积和 25、40、55 °C 温度对 Eudragit NE30D 膜的制备影响, 测定其厚度、均匀度、平滑性、含水量、抗张强度、断裂伸长率、透湿性, 并以此为指标对所制得的游离膜进行评价, 最终探索出此材料适宜的成膜体系, 为探索系统的成膜材料的性质评价方法提供基础。

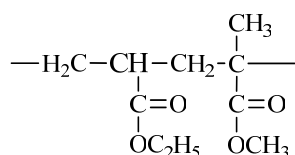


图 1 Eudragit NE30D 重复单元的化学结构式

Fig. 1 Chemical structural unit formula of Eudragit NE30D

1 材料与仪器

Eudragit NE30D, 批号 B080312012, 德国 Degussa 公司; 蒸馏水为纯化水; 平底培养皿 (直径为 6 cm, 如皋市华宇玻璃制品厂)。

KYKY SBC12 型离子溅射仪 (北京中科科仪科技发展有限公司); Shimadzu SS-550 扫描电子显微镜 (日本岛津); DP71 病理显微摄影仪 (Olympus); LDS-02 型电子拉力试验机 (济南格瑞斯特仪器设备有限公司); YB-Z 真空恒温干燥箱 (天津药典标准仪器厂); Sartorius BP211D 电子天平 (德国赛多里斯公司); 电热恒温干燥箱 (天津天宇机电有限公司); 100~1 000 μL 移液枪 (Eppendorf 公司)。

2 方法与结果

2.1 膜的制备

游离膜的制备方法主要有铸膜法、喷膜法和片上剥离法, 本实验选择铸膜法^[4]。为了使膜形成固定的大小, 采用直径为 6 cm 的平底培养皿, 根据实验需要精确移取不同体积、不同质量分数的 Eudragit NE30D 分散液, 倒入模具中, 排除气泡后, 装平底培养皿置于经过水平校正的玻璃平面上, 以不同温度挥发溶液至干, 完成成膜。再加入 2 mL 蒸馏水, 待浸透后, 取下完整的膜, 晾干后, 控制适当的含水量, 用于各种膜性能指标的测定。

2.2 膜性能参数测定

主要考察膜性能相关的参数, 包括膜制备标准化参数 (均匀性、表面平滑度、膜含水量)、膜透湿性参数和膜机械性能参数 (抗张强度和断裂伸长率)。

2.2.1 膜制备标准化参数的测定

(1) 均匀性 以游标卡尺作为厚度测定工具, 沿着半径中心每隔 60 度测定 1 次厚度, 每个膜得到 6 个厚度测定值, 最厚和最薄之差为厚度极差, 6 个测定值计算平均值, 以厚度极差除以厚度平均值的百分率作为膜均匀性的控制指标。

(2) 表面平滑程度 以光学显微镜 20 倍下观察, 并参考电镜扫描结果, 制定表面平滑度指标。表面平滑程度的等级与光镜结果、电镜扫描结果见表 1, 光镜的分级结果在电镜下得到了较好的验证, 具有可操作性。

截取 1 cm×1 cm 的膜, 用碳双面导电胶固定于样品台上, 以电子溅射仪镀金处理 60 s 后, 加速电压为 15 kV^[5], 用扫描电镜观察。光镜下表面平滑程度对应的代表性的电镜平面扫描图见图 2。

(3) 膜含水量 以膜的实际质量减去理论质量计算, 除以理论质量为含水量的百分数。

表 1 表面平滑程度的等级与光镜观察、电镜扫描的对应结果

Table 1 Correlations between grade of surface smooth degree and results observed by light microscopy and scanning electron microscopy

分级	光镜检查	电镜扫描
一级	表面光滑, 无裂缝和褶皱	表面光滑、均匀
二级	局部有少量平滑的褶皱, 面积不超过 1/5, 没有明显裂缝	表面有少量波浪式褶皱, 连接平滑
三级	没有明显裂缝; 有较长、较深的褶皱, 或有较大面积的褶皱	褶线长而粗, 交界处衔接较锐; 褶线短而多, 交界处衔接较锐
四级	有明显裂缝	未检查

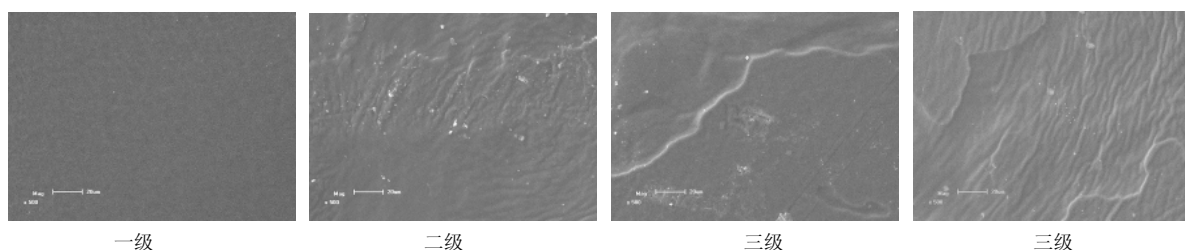


图2 不同光学显微镜确定的平滑程度对应的电镜平面扫描图

Fig. 2 The different SEM pictures corresponding to same degree of smoothing plane determined by optical microscope

2.2.2 膜透湿性 膜的透湿性通过单位时间透湿量(Q)来表示。取玻璃瓶,用砂纸将瓶口磨平,装入干燥至恒定质量的变色硅胶,用橡皮筋游离膜封于瓶口,精密称定后置 $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $(92.5\pm 5)\%$ 的干燥器中,分别于12、24、36、48、60、72 h取出,称定质量^[6]。以 Q 对 t 做图,从图上取线性部分,计算每小时透湿量。测定12.5% 1 mL Eudragit NE30D膜对应时间点的透湿量,根据数值计算相应的标准方程 $Q=0.8238t+11.167$, $R^2=0.9996$ 。根据该方程计算得Eudragit NE30D膜每小时透湿量约为12.0 mg。

2.2.3 膜机械性测定^[7] 将制备好的游离膜裁成边缘光滑的矩形(宽度1.5 cm,长度 >3 cm),拉伸试验前用游标卡尺测量试验范围内的膜宽和厚度,计算横截面积。将膜两端固定在仪器夹具上,匀速拉伸直至膜断裂,计算抗张强度(δ , $\delta=\text{拉力}/\text{膜初始横截面积}$)和断裂伸长率(断裂伸长率=膜伸长长

度/膜初始长度)。

2.3 不同因素对膜的性能参数的影响

2.3.1 质量分数对膜的影响 以质量分数为30%的Eudragit NE30D水分散液为材料,用蒸馏水将此水分散液分别稀释至质量分数分别为5%、7.5%、10%、12.5%、15%的分散液。采用1、2 mL,在 40°C 挥发至干,控制膜实际质量与理论质量的增重(理论含水量)约5%,水浸取出后继续晾干。为了便于控制,干燥至含水量仍为5%左右。考察不同的溶液质量分数变化对膜性能指标的影响。每个条件重复制备6个膜样本,测定厚度、均匀性、表面平滑度和含水量,结果见表1。各条件的6个膜样本的透湿量和机械性能结果见表2。

结果表明同一个条件下,膜的制备重现性良好,厚度、均匀性、表面光滑度和含水量非常一致。相同体积下,随着质量分数的增加膜,厚度增加,均匀度和表面光滑度略有下降,膜厚度与质量不呈简

表2 质量分数和体积对膜性能的影响($n=6$)Table 2 Influence of different concentrations and volumes on the properties of films ($n=6$)

体 积/ mL	质量分数	平均厚 度/ μm	厚度极差/平 均厚度/%	表面平滑 程度	含水量/%	透湿量/ ($\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$)	抗张强度/ MPa	断裂伸长 率/%
1	5.0%	29.2 ± 0.02	2.1 ± 0.03	一级	4.7 ± 0.03	22.0 ± 0.02	3.57 ± 0.20	5.10 ± 0.01
1	7.5%	37.8 ± 0.01	3.2 ± 0.02	一级	5.1 ± 0.02	15.7 ± 0.01	3.57 ± 0.10	5.18 ± 0.01
1	10.0%	51.8 ± 0.01	3.0 ± 0.03	一级	4.6 ± 0.01	14.8 ± 0.02	3.82 ± 0.20	5.42 ± 0.01
1	12.5%	57.6 ± 0.01	3.3 ± 0.03	二级	4.9 ± 0.03	12.4 ± 0.01	3.95 ± 0.20	5.44 ± 0.02
1	15%	82.6 ± 0.01	3.6 ± 0.02	二级	5.2 ± 0.03	11.2 ± 0.02	3.99 ± 0.20	5.94 ± 0.01
2	5.0%	37.0 ± 0.01	2.9 ± 0.03	一级	4.6 ± 0.02	13.8 ± 0.01	7.49 ± 0.10	5.06 ± 0.02
2	7.5%	66.0 ± 0.02	3.6 ± 0.03	二级	4.7 ± 0.03	11.0 ± 0.02	8.44 ± 0.10	5.60 ± 0.01
2	10.0%	77.2 ± 0.01	4.3 ± 0.03	二级	5.2 ± 0.02	9.2 ± 0.01	8.58 ± 0.20	6.14 ± 0.01
2	12.5%	110.8 ± 0.01	4.5 ± 0.03	三级	5.1 ± 0.03	6.3 ± 0.01	8.94 ± 0.10	6.74 ± 0.02
2	15%	125.8 ± 0.01	4.6 ± 0.03	三级	5.0 ± 0.01	5.7 ± 0.01	10.99 ± 0.20	7.03 ± 0.01

单的倍数关系。相同质量分数、不同体积比较,膜的厚度也与体积不呈简单的倍数关系,2 倍体积成膜后,均匀性略有降低,表面平滑度也变差。提示在包衣的成膜过程中体积和质量分数对膜厚度、均匀度、平滑性存在较大的影响,不仅仅是包衣材料的实际质量。

结果也表明同一个条件下得到的膜的透湿性和机械性能重现性良好。在体积相同时,透湿量随质量分数增加而减少,表明膜的厚度与透湿性负相关,机械性能在相同体积下随着质量分数的变化较小。不同体积成膜时,主要影响抗张强度。透湿量主要

与成膜材料的总质量相关。

本实验条件下,最佳的成膜条件为体积为 1 mL,质量分数为 5%~10%,控制含水量 5%。

2.3.2 干燥温度对膜的影响 以质量分数 5%、10%、15%的 Eudragit NE30D 分散液,体积 1 mL,考察 25、40、55 ℃的挥发条件,在各个温度下挥发至干,统计所用时间,同时控制含水量约 5%。考察干燥条件变化对膜性能的影响。每个条件重复制备 6 个膜样本,同样测定了厚度、均匀性、表面平滑度和含水量,以及对透湿量和机械性能的影响,结果见表 3。

表 3 温度对膜性能的影响 ($n=6$)

Table 3 Influence of temperature on the properties of films ($n=6$)

质量分数	温度/ ℃	成膜时 间/h	平均厚度/ μm	厚度极差/平 均厚度/%	表面平 滑程度	含水量/%	透湿量/ (mg·h ⁻¹)	抗张强度/ MPa	断裂伸长 率/%
5%	25	8	29.1±0.02	2.0±0.02	一级	4.7±0.02	24.0±0.02	1.57±0.20	2.10±0.01
5%	40	6	29.2±0.02	2.1±0.03	一级	4.7±0.02	23.0±0.01	3.58±0.20	5.11±0.01
5%	55	4	29.2±0.01	2.1±0.01	一级	4.8±0.02	22.0±0.02	3.57±0.20	3.08±0.02
10%	25	8	52.0±0.01	2.9±0.01	一级	5.1±0.02	15.3±0.01	1.99±0.20	2.18±0.01
10%	40	6	51.8±0.01	3.0±0.02	一级	5.2±0.02	14.8±0.02	3.99±0.20	5.18±0.01
10%	55	4	51.9±0.01	2.8±0.02	一级	5.0±0.02	15.4±0.02	2.69±0.20	4.25±0.02
15%	25	8	82.3±0.01	3.4±0.02	一级	4.9±0.02	12.2±0.02	1.91±0.20	3.94±0.01
15%	40	6	82.6±0.02	3.6±0.01	二级	4.6±0.02	11.7±0.01	3.95±0.20	5.94±0.02
15%	55	4	83.0±0.01	3.6±0.02	二级	4.7±0.02	11.2±0.02	2.75±0.20	3.97±0.01

结果表明,随着温度升高,成膜时间缩短,各种条件下制备重现性良好,3 种成膜温度下形成的膜的透湿量、平滑性、均匀性没有明显差异。机械性能主要决定于温度,对质量分数敏感性较差,最佳温度为 40 ℃,干燥温度 4~8 h。

3 讨论

文献中报道了各种膜制备的方法^[8-10]。本文在研究中也进行了参考,这些制备方法大多能够制备比较完整的膜,但是要作为对膜性能评价参数,如何得到每处都一致的膜,在目前的方法中有一定的困难,本研究通过摸索确定固定的面积、固定的质量分数(5%~10%)、固定体积(1~2 mL)、固定的干燥温度(40 ℃下干燥 6 h),控制膜含水量一致(5%左右),得到了重现性非常好的膜,为进一步对膜性能指标的标准化评价奠定了良好的基础。

膜性能的标准化评价除了制备的重现性以外,另一个方面必须有比较合理的评价指标,文献报道

的指标^[8-10]包括透湿性、机械性能。本研究以此为基础,考察了固定各条件下制备的膜,膜的各项参数非常稳定,表明制备重现性良好。为了解决膜的均匀性和表面平滑的评价问题,本研究探索了均匀性定量指标(厚度指标控制平均厚度、厚度极差/平均厚度)和表面平滑度的定性指标,结合其制备控制的指标、含水量指标对膜评价起到了较好控制能力。同时也为下一步开展膜的缓释性能、防水性能的标准化提供一个基础性控制指标。

通过本实验的研究,还发现质量分数和体积超过一定程度时,膜均匀性和平滑度降低,表明成膜性降低,提示在包衣中控制适当质量分数是最合理的。膜的透湿性与膜材料的质量密切相关,而膜的机械性能与成膜温度密切相关。综合起来,本实验条件下 Eudragit NE30D 的最佳成膜工艺条件为:操作体积为 1 mL,质量分数为 5%~10%,控制含水量 5%,温度为 40 ℃,干燥 4~8 h。

本研究以 Eudragit NE30D 为膜材,通过控制制备的条件得到了重现性和各项指标非常稳定的膜,提示采用本法可以对膜进行标准化和参数化评价,使膜的性能得到良好的控制,一方面对于制剂从小试到生产放大过程中的包衣材料的质量控制提供了有力的工具。另一方面,认识膜材料的性质对于制剂的研究可以提供参考数据,特别是膜控缓控释制剂的制备中具有重要的意义。

参考文献

- [1] 颜 琨,梅兴国. 渗透泵给药系统设计原理、关键技术与发展动态 [J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(2): 92-97.
- [2] 张向荣,李红菊,王 岩,等. Eudragit NE30D 和 Eudragit L30D-55 混合游离膜吸湿性研究 [J]. 中国药业, 2006, 15(15): 26-27.
- [3] 肖林林,黄小英,熊耀坤,等. Eudragit NE30D 和 Eudragit L30D-55 混合游离膜处方及性能的研究 [J]. 江西中医药, 2014, 45(6): 36-39.
- [4] 张立超,胡晋红,李 珍,等. 渗透型丙烯酸树脂包衣控释膜中增塑剂的优选 [J]. 药学学报, 2001, 36(12): 937-941.
- [5] 曹春燕,揣成智. 醋酸纤维素水分散体游离膜性质的分析 [J]. 天津科技大学学报, 2011, 26(6): 43-47.
- [6] 郝喜海,史翠平,孙 淼,等. 聚乙烯醇缓释膜缓释性能的初步研究 [J]. 塑料科技, 2012, 40(1): 76-79.
- [7] 刘 衡,郭 红,王春龙,等. 增塑剂及附加剂对乙基纤维素水分散体膜透湿性和机械性质的影响 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(9): 708-712.
- [8] 张国松,封传华,江 魏,等. 增塑剂及膜材比例对 Eudragit L100/S100 游离膜机械性能和透湿性的影响 [J]. 药学学报, 2011, 46(9): 1144-1149.
- [9] 潘 昕,黄 莹,朱春娥,等. 混合膜材及添加剂对包衣膜性质的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(6): 619-624.
- [10] 张筱红,曹心珂,李轶群,等. 聚丙烯酸树脂 Eudragit EPO 游离膜机械性质的研究 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(2): 128-131.