

采用雅克宜®(Acryl-EZE®)和铝色淀色素制备稳定的肠溶衣剂型

目标

制备一步铝色淀着色延释包衣剂型雅克宜®(Acryl-EZE®)，在酸性质中对剂型提供恰当的保护，并且能够得到具有重现性的药物释放一时间曲线。

克服乙酰水杨酸（ASA）和色淀着色丙烯酸薄膜包衣之间的性能难题。

方法论

雅克宜配方

分散用的干燥颗粒状、着色和肠溶包衣配方可利用各种天然色素和人工合成色素制备，表 1 综述了所采用的色素类型、供应商和包衣配方中色素的数量（%质量分数）。

表 1

色素类型	供应商	色素用量（%质量分数）
黄铁矿	巴斯夫	3%
核黄素	罗氏维生素	6%
FD&C 黄#6 染料	诺誉	1%
FD&C 黄#6 色淀	卡乐康	6%
氢氧化铝水合物	卡乐康	4%

分散剂的制备

水性肠溶薄膜包衣分散剂的制备方法如下：将 20 份的着色包衣配方加入 80 份的蒸馏水中（环境温度 25℃），然后慢速搅拌混合 25 分钟。随后在开始包衣变色镜验之前将得到的分散剂通过 60 目（250 微米）筛过滤。

肠溶薄膜包衣试验

片剂薄膜包衣试验在侧面通风的 24 英寸包衣锅中进行，包衣试验所需药剂为 325 毫克 ASA、200 毫克布洛芬、50 毫克对乙酸氨基酚和 50 毫克双氧芬酸钠。包衣参数如表 2。所有片剂的肠溶包衣理论增重（wgt）为 8%。

所有样品均采用带有干燥器或“敞开培养皿”的高密度聚乙烯瓶包装，并置于环境条件稳定在温度为 40℃ 和相对温度为 75% 的储存室内。

表 2

参数	打低层	肠溶衣层
表面片床温度 (°C)	45	30
进口温度 (°C)	64	55
出口温度 (°C)	45	33
雾化压力 (磅平方英寸/bar)	35/2.4	35/2.4
扇面气体压力 (磅平方英寸/bar)	35/2.4	35/2.4
包衣锅转速 (转/分钟)	12	12
包衣锅负荷	15	15
流体输送速度 (克/分钟)	40	60
干燥空气流速 (立方英尺/分钟/m3/小时)	250/425	250/425

注：在所有情况下打低层均采用欧巴代®II (Opadry®II)。配方号 85G28725，理论增重为 2%

分析方法论

每个研究得到的样品在预处理间隔时进行测定。其中延释乙酰水杨酸和双氯芬酸钠片剂采用美国药典中的溶出度测试方法。而布洛芬和对乙酰氨基酚则采用改进方法。

结果

药物释放—多个活性成分

对乙酰氨基酚、布洛芬和双氯芬酸钠采用含有 3% (质量分数) FD&C 黄#6 铝色淀做为色素的雅克宜配方进行肠溶包衣。

图 1 显示了乙酰氨基酚和布洛芬在各个稳定区间处的延释溶出曲线。

图 1

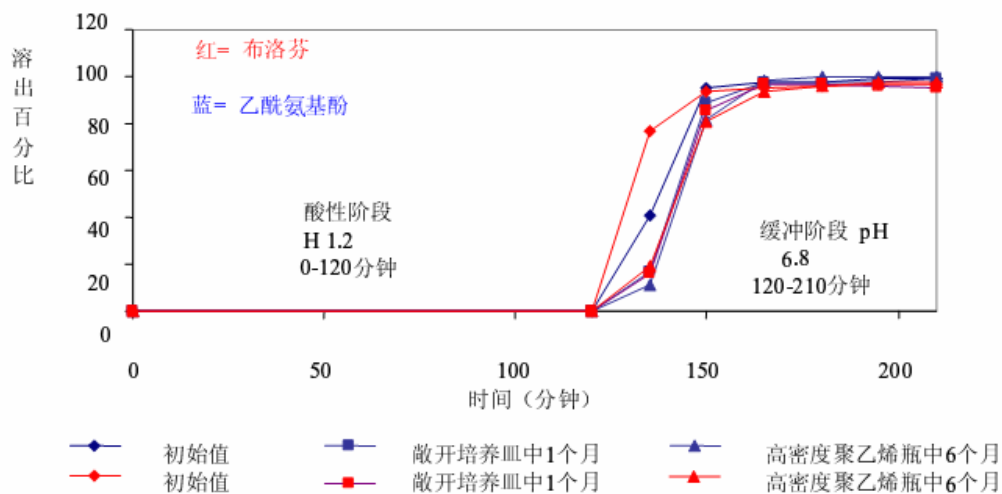


表 1 表明超过 80% 的乙酰氨基酚和布洛芬在所有稳定条件下均在缓冲阶段 30 分钟 (总时间为 150 分钟) 后开始释放。类似条件下双氯芬酸钠的结果如图 2 所示。

图 2

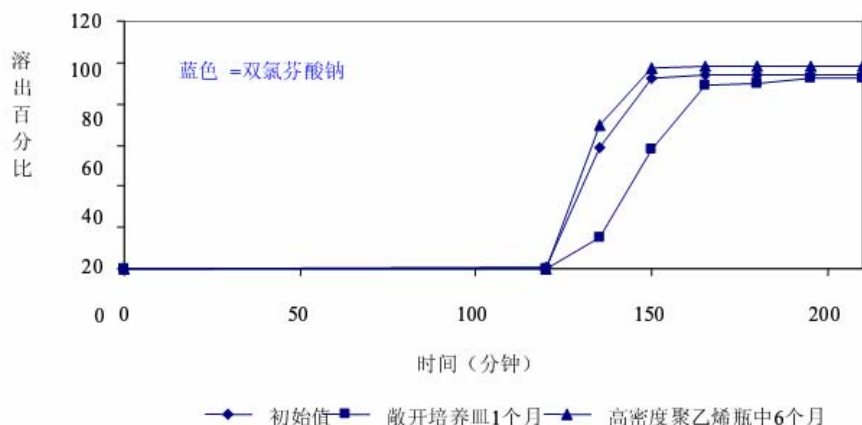
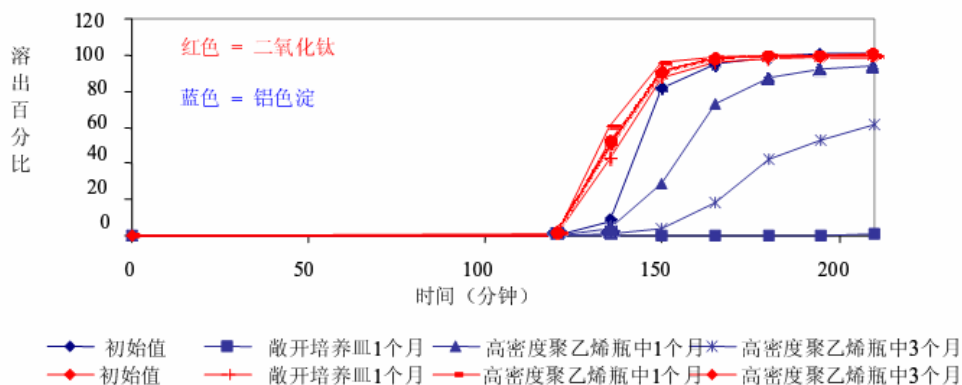


图 2 所示的结果符合美国药典对延释双氯酚酸钠片剂的规定。图 1 和图 2 也证明即使在“高压”条件下（例如“敞开培养皿”内一个月），铝色淀着色雅克宜也能够提供肠溶衣保护，并且能够在温度 40°C/相对湿度 75% 的环境条件下通过六个月的时间完成药物溶出。

乙酰水杨酸和铝色淀

表 3 显示了乙酰水杨酸肠溶包衣的 FD & C 黄#6 色淀和单独的二氧化钛着色包衣酸方的溶出曲线，结果表明就淀着色系统而言，药物释放速率会随着稳定时间间隔的增加而降低。

图 3



色素对乙酰水杨酸释放速率的影响

通过利用含有如表 1 所示的色素的雅克宜配方，肠溶包衣乙酰水杨酸可采用 90 分钟内溶解的乙酰水杨酸百分比的参数 (%ASA T90) 进行估计。表 3 中的结果表明乙酰水杨酸释放速率的延迟决定于铝色淀和在“色素沉淀”过程中与染料结合的铝底物，“非铝”色素不会延迟乙酰水杨酸的释放速率。

表 3

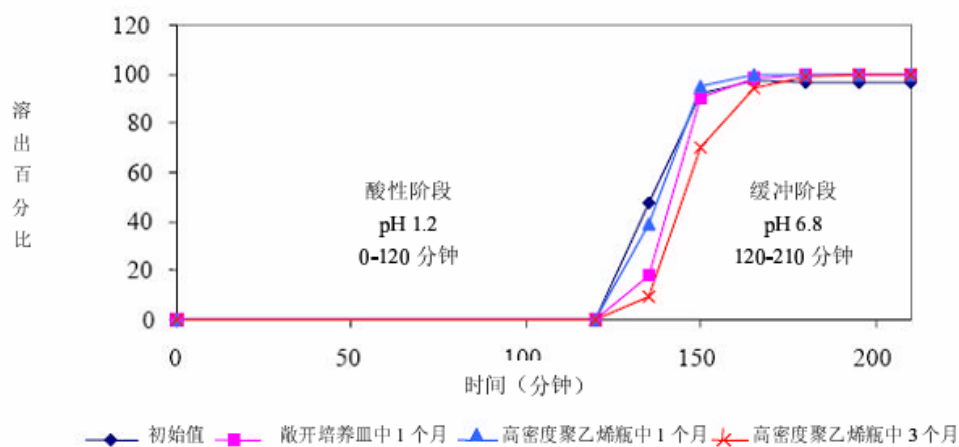
90 分钟的乙酰水杨酸释放百分比（缓冲阶段）		
%ASA T90		
色素类型	敞开培养皿内一个月	高密度聚乙烯瓶内三个月
二氧化钛	100	100
黄铁矿	100	100
核黄素	100	100
FD&C 黄#6 染料	100	100
FD&C 黄#6 色淀	0	61
氢氧化铝水合物	4	10

稳定乙酰水杨酸溶出速率的包衣方法

表 3 和图 3 的结果将推动一种新型着色方法的应用研究，在这种方法中，首先利用二氧化钛着色丙烯酸层（8%wgt/无内层），随后色淀着色速释薄膜包衣以提供产品所需的颜色（85F13473，2.5%wgt）。

图 4 绘出的溶出曲线表明独立的速释着色层的应用将会克服乙酰和铝色淀着色过程中观察到的配方难题。

图 4



结论

本研究将进一步色淀着色雅克宜配方应用到了多种药物活性成分中，并得到了可接受的肠溶保护和可重现的药物释放时间曲线，本研究结果将推动商业雅克宜配方的色彩调配的进一步研究工作。

研究表明，丙烯酸薄膜包衣层中各种形态的铝的存在会延迟 ASA 的溶出释放速率。

肠容包衣后各种不同的速释色彩层的使用将会使乙酰水杨酸在特定时间间隔内从剂型中完全释放。

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实，准确，但由于我司无法控制具体的使用条件，故不对任何推荐的或者建议提供保证或担保，任何在本言语内包含的信息拟为使用我们的产品提供参考，以确保不侵犯任何专利权。

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.com

北美

+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲

+44-(0)-1322-293000

亚太区

+65-6438-0318

拉丁美洲

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。

除了特别指出外, 所有商标均属 BPSI 实公司所有

ads_acryleze_prep_rob_ent_CHN_03_2010