

评价不同欧巴代®(Opadry®)薄膜包衣系统对含有伊曲康唑无定形固体分散体片剂的影响

Xingyou Ye, Manjeet Pimparade, Jessica Tran-Dinh, Manish Rane and Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon Inc., 275 Ruth Road, Harleysville, PA 19438
www.colorcon.com

AAPS
海报重印 2020

简介

现已证明，无定形固体分散体(ASD)能够有效提高难溶性药物的溶解度。在之前的研究中，ASD形式的伊曲康唑已成功制成稳定的片剂剂型。片剂具有较低的孔隙率，而且与水相相互作用的风险较低。薄膜包衣除了具有完美外观和功能优势之外，当应用于含有ASD的片剂时，还能增加防潮层，进一步稳定丸芯配方。由于ASD是热力学不稳定体系，因此药物的无定形形式可能会在产品的生产和存储过程期间再结晶。由此产生的再结晶会影响药物可溶性、溶解度以及潜在的药物化学稳定性。本项研究旨在评价不同的水性欧巴代®(Opadry®)薄膜包衣系统对含有伊曲康唑ASD片剂的影响。

方法

利用双螺杆挤出机，药物与聚合物比例为1:3，通过热熔挤出(HME)制备伊曲康唑和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯替代物(HPMCAS 912G)的ASD。设定給料速率：3-7g/min，螺杆转速：100rpm，目标加工温度：170℃，以及。然后在18000 rpm下，将挤出物风冷，制粒以及研磨成粉(ZM 200, Retsch)，粉末使用两道工序(500μm和350μm筛分)。将研磨后的挤出物(50% w/w)与直压型淀粉善捷™(StarTab®)(49.5% w/w)进行混合，再加入用硬脂酸镁(0.5% w/w)进行总混，然后使用旋转式压片机(Piccola 4x4 B/D)，设置压片参数主压为35kN转速为37rpm，使用12.7mm圆弧标准模具进行压片。

使用全打孔包衣锅(O'Hara Labcoat II)，根据表1中所列出的工艺参数，分别使用四种不同的水性欧巴代薄膜包衣系统(表1所示)对片剂进行包衣，包衣增重为4%w/w。在卸料之前，将片剂在包衣锅中冷却至室温，然后存储在装有干燥剂的双层塑料袋中。接着装进75 cc HDPE瓶中(用螺旋盖和感应封条密封，含或不含干燥剂)。最后将未包衣和包衣的片剂置于40℃/75%RH的加速条件下储存六个月。

对片剂稳定性样品在不同时间点(0、1、3、6个月)的外观，尺寸，硬度，崩解时间，水分含量和药物含量进行测定。使用USP浆法装置(安捷伦公司)，75rpm转速，在37℃ 1000ml pH6.8的磷酸盐缓冲液中进行溶出试验。使用自动取样器采集片剂溶出度样品，并在257nm波长处采用分光光度法进行分析。同时对稳定性研究开始和结束时间点(0和6个月)的片剂进行表征，然后利用XRD，SEM，DSC和FTIR进行比较，确定在加速稳定性研究期间片剂配方中是否存在结晶迹象。

表1. 用于欧巴代薄膜包衣系统的包衣参数





包衣系统	欧巴代® amb II (Opadry® amb II)	欧巴代® II 85F (Opadry® II)	欧巴代® QX (Opadry® QX)	基于HPMC的欧巴代
固含量 (% w/w)	20	20	25	15
包衣锅转速 (rpm)	18-19	18-19	18-19	18-19
风量 (CFM)	160	160	160	160
雾化气压 (psi)	15	15	15	15
扇面气压 (psi)	15	15	15	15
喷雾率 (g/min)	7-8	10-15	10-15	10-15
进气温度 (°C)	57-63	53-63	54-58	56-59
排气温度 (°C)	41-47	43-47	37-44	44-47
片床温度 (°C)	45-51	42-46	42-46	42-55

结果

伊曲康唑无定形固体分散体片剂的包衣

四种不同的水性欧巴代薄膜包衣系统(欧巴代 amb II, 欧巴代 II 85F, 欧巴代 QX, 以及基于HPMC的欧巴代)成功应用于ITR ASD片剂(图1)。包衣的片剂全都展现出良好的包衣外观, 毫无瑕疵。相比于未包衣片剂, 包衣片剂的硬度更高(表2)。同样, 包衣片剂的崩解时间(DT)超过未包衣片剂的崩解时间。包衣片剂和未包衣片剂的干燥失重(LOD)没有差异(表2), 这表明包衣工艺不会对丸芯片剂产生额外的水分。

图1: 利用不同的欧巴代薄膜包衣系统在6个月和DE*值包衣的ITR-ASD片剂

	欧巴代 amb II (4%WG)	欧巴代 II 85F (4%WG)	欧巴代 QX (4%WG)	欧巴代(基于HPMC) (4%WG)
6个月, 40°C/75% RH				
DE* (相比于初始值)	0.23	0.58	1.14	2.24

关键点: DE值<3表示颜色无明显变化

表2: 已包衣的ITR ASD片剂的加速稳定性数据

物理属性	时间	A (欧巴代 amb II)	B (欧巴代 II 85F)	C (欧巴代 QX)	D (基于HPMC 的欧巴代)	E (未包衣)
干燥失重(%)	0M	7.32 ± 0.08	7.13 ± 0.20	7.18 ± 0.22	7.25 ± 0.09	7.23 ± 0.09
	1M	7.96 ± 0.32	7.62 ± 0.29	7.63 ± 0.11	7.81 ± 0.28	7.51 ± 0.28
	3M	8.08 ± 0.28	7.88 ± 0.36	7.73 ± 0.18	7.71 ± 0.13	7.69 ± 0.01
	6M	8.10 ± 0.27	7.76 ± 0.35	7.80 ± 0.07	7.80 ± 0.07	8.06 ± 0.05
含量测定(%)	0M	97.45 ± 1.03	98.54 ± 0.17	98.92 ± 3.11	100.98 ± 0.46	101.27 ± 0.97
	1M	98.24 ± 0.87	99.54 ± 0.61	98.67 ± 0.82	98.10 ± 2.40	102.18 ± 0.36
	3M	98.98 ± 0.46	98.12 ± 1.69	97.15 ± 0.16	100.54 ± 0.23	103.20 ± 0.08
	6M	98.33 ± 0.53	99.18 ± 0.94	99.59 ± 0.40	99.78 ± 1.34	101.92 ± 1.68
崩解时间(秒)	0M	84.33 ± 8.38	99.00 ± 14.23	74.17 ± 6.59	185.67 ± 21.53	48.00 ± 6.87
	1M	78.83 ± 8.06	97.00 ± 9.06	78.00 ± 7.62	170.00 ± 27.02	46.00 ± 3.23
	3M	76.33 ± 10.67	103.00 ± 8.85	82.83 ± 7.39	171.33 ± 30.99	48.67 ± 8.89
	6M	82.17 ± 6.27	108.83 ± 19.05	84.33 ± 5.72	168.33 ± 7.97	54.17 ± 11.58

关键点: 外观, 重量和硬度测试合格

稳定性研究

在40°C/75% RH的储存条件下储存6个月后，所有片剂的颜色和外观始终保持一致(图1)。研究中使用的四中包衣系统，未包衣片剂和包衣片剂在初始时间点和6个月的时间点的药物释放均显示出相似的释放曲线(图2)。对在40°C/75%的条件下储存在不含干燥剂的HDPE瓶中的片剂进行长达6个月的稳定性分析。分析发现所有样品在加速储存条件下都是稳定的。所有未包衣和包衣片剂的溶出相似因子(f_2)均大于50，这表明在6个月的加速稳定性研究中所有片剂保持稳定(表3)。为了确定在稳定性研究期间ITR是否存在再结晶迹象，在6个月时将片剂压碎，对其进行DSC，FTIR，SEM和XRD分析。DSC，SEM，FTIR和XRD分析数据显示，所有配方样品中不存在再结晶迹象。此外，对完整的片剂进行XRD评估。分别对具有完整包衣层的包衣片和去除包衣层的片芯进行分析。如图3所示，在40°C/75% RH条件下储存6个月的未包衣片剂可观察到在 $2\theta = 17.5^\circ$ (ITR晶体特征指纹)峰值。但是，储存6个月后，在完整的包衣片或剥掉包衣层的片芯表面未观察到该峰值。这个数据表示未包衣片剂表面上ITR确实存在结晶迹象。但是，在包衣层下的片剂表面上的或片剂配方内部ASD形式的ITR不存在再结晶迹象。

图 2. 在初始时间点和6个月的时间点未包衣和包衣片剂的药物释放曲线

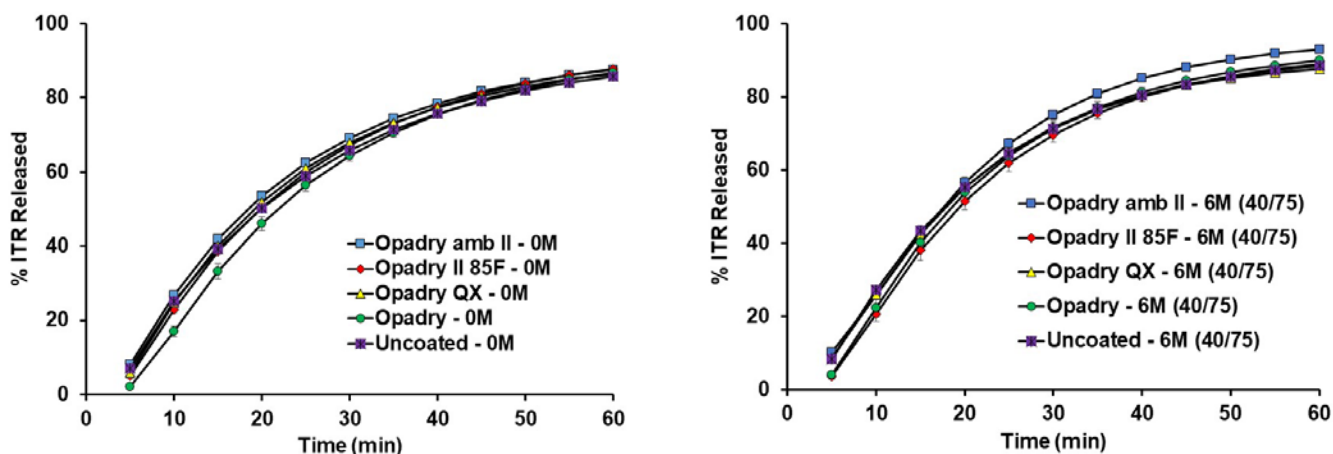
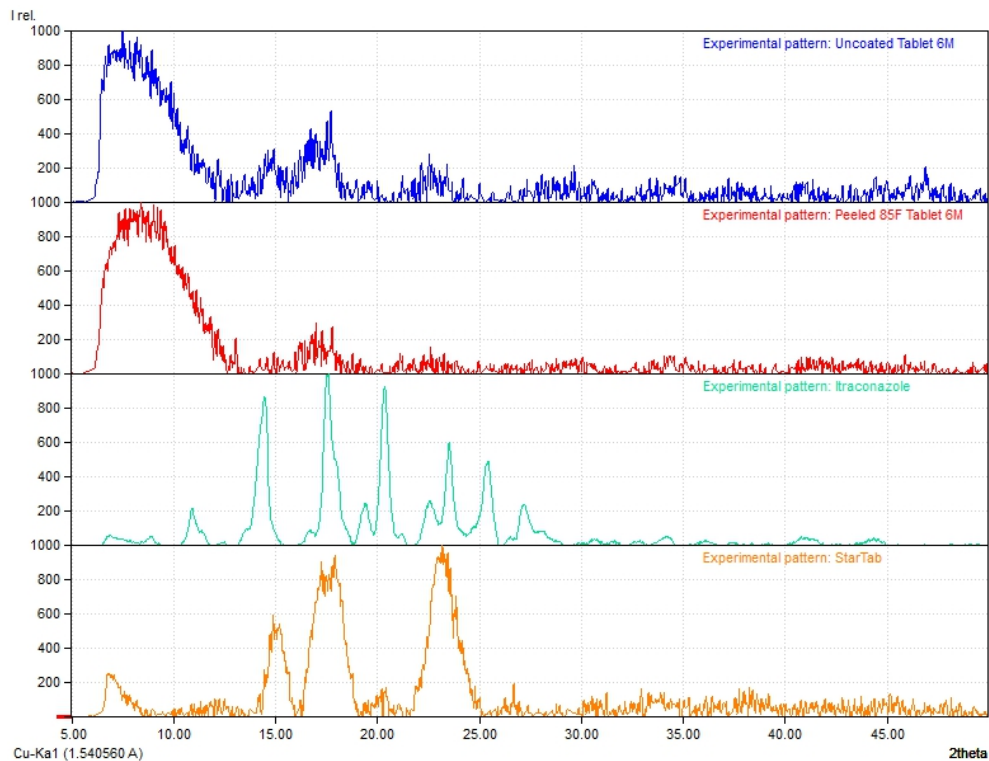


表3: 40°C/75%RH条件下的相似因子(f_2)

配方	0个月	1个月	3个月	6个月
A 欧巴代 amb II	Ref.	88.8	63.5	64.6
B 欧巴代 II 85F	Ref.	81.4	65.1	82.6
C 欧巴代 QX	Ref.	81.2	66.4	76.1
D 欧巴代(基于HPMC)	Ref.	82.0	56.7	61.6
E 未包衣	Ref.	96.2	57.8	68.1

图 3. 剥掉包衣的欧巴代85F包衣片剂和未包衣片剂的XRD



结论

在标准工艺条件下，四种不同的欧巴代包衣系统成功应用于ITR ASD片剂。溶出数据表明，在6个月的加速稳定性研究中，所有未包衣片剂保持稳定。在6个月的稳定时间点，压碎的片剂的DSC，FTIR，SEM和XRD等表征技术没有显示ITR存在结晶迹象，这表明该药物的无定形分散体保持稳定。片剂表面的XRD表明未包衣片剂表面上ITR存在较少再结晶迹象。欧巴代薄膜包衣系统的应用能够避免发生ITR再结晶，这能够显著改善ASD片剂的稳定性。

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我们对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

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

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC. 2020. 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公司所有

AAPS_2020_Rane_AS Opadry_CN