

雅克宜® (Acryl-EZE®) 水性丙烯酸类肠溶包衣系统的性能特点

尤特奇 L100-55 是符合美国药典中的 C 型甲基丙烯酸共聚物定义, 由甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(比率=1:1)组成的共聚物。L100-55 是尤特奇 L30-D 通过喷雾干燥产生的可再分散粉末。以 L100-55 为基础的水性薄膜包衣分散体一般通过向可再分散 L100-55 中逐步添加碱调节剂、防粘剂、塑化剂和可选着色剂进行制备。该分散体制备的薄膜包衣能够抵抗胃液, 但在 pH 值大于 5.5 时容易溶解。

为了增加便利和提高生产效率, 按配方制造含有 L100-55 和必要添加剂的可再分散干粉。然后将全配方干粉分散在水中, 借助高剪切搅拌机使干粉分散, 一步制备水分散体。再将一步式包衣系统的水分散体和薄膜包衣与通过逐步添加辅料制备的相似系统进行比较。然后测量水分散体粒径、阿司匹林肠溶片溶出度、游离水杨酸含量和肠溶崩解。

迟释薄膜包衣

所有样品都在 O'Hara Labcoat II 侧开孔包衣装置内制备。该装置配备 15" 包衣锅和 VAU 喷雾嘴。采用含有 20% 固含量的分散体对片剂进行包衣(包衣理论重量增加 8% 和 10%)。包衣参数如下:

表 1. 包衣参数

参数	15" Pan
片床温度(°C)	30
进气温度(°C)	45
出气温度(°C)	32
雾化压力(psi/bar)	20/1.4
模式空气压力(psi/bar)	20/1.4
包衣锅速度(rpm)	17
装量(kg)	2.5
喷速(g/min)	20
风量(cfm/cmh)	180/300
包衣时间(min):	
2%欧巴代® II (Opadry® II) Subcoat	15
10%肠溶包衣	60
合计(分钟)	75

包衣分散体性能

使用高剪切搅拌机和药用消泡剂将 20 份粉末分散到 80 份水中, 制备雅克宜样品。按照罗姆技术公报制备多步式包衣系统。¹

分析方法

采用以下方法进行样品分析：

- 美国药典阿司匹林肠溶片片剂标准

溶出度 <724> (篮法, 100 rpm)

抗酸阶段

- 0.1N 盐酸
- 120 分钟后，溶解不超过 10%

游离水杨酸含量

- 不超过 3.0%

肠溶崩解 <701>

- 50 个片剂，而不是 6 个片剂
- 在 0.1N 盐酸中持续 1 小时
- 合格 = 无破裂、脱皮、膨胀或崩解迹象

溶出度阶段

- pH 6.8 磷酸盐缓冲液
- 90 分钟后，溶解不少于 80%

水分散体粒径分布

- Coulter LS 粒径分析仪
- 激光扫描
- Fraunhofer 光学模型
- 介质 – 去离子水

结果和讨论

采用雅克宜或多步式包衣系统包衣的阿司匹林溶出度性能符合美国药典阿司匹林肠溶片的要求。

图 1 显示，加速 3 个月，采用雅克宜包衣系统包衣的阿司匹林片剂溶出度图没有变化。更有趣的是，储存在敞口器皿中一个月的样品曲线与储存在高密度聚乙烯瓶内的样品曲线并未发生多大差异。

图 1.

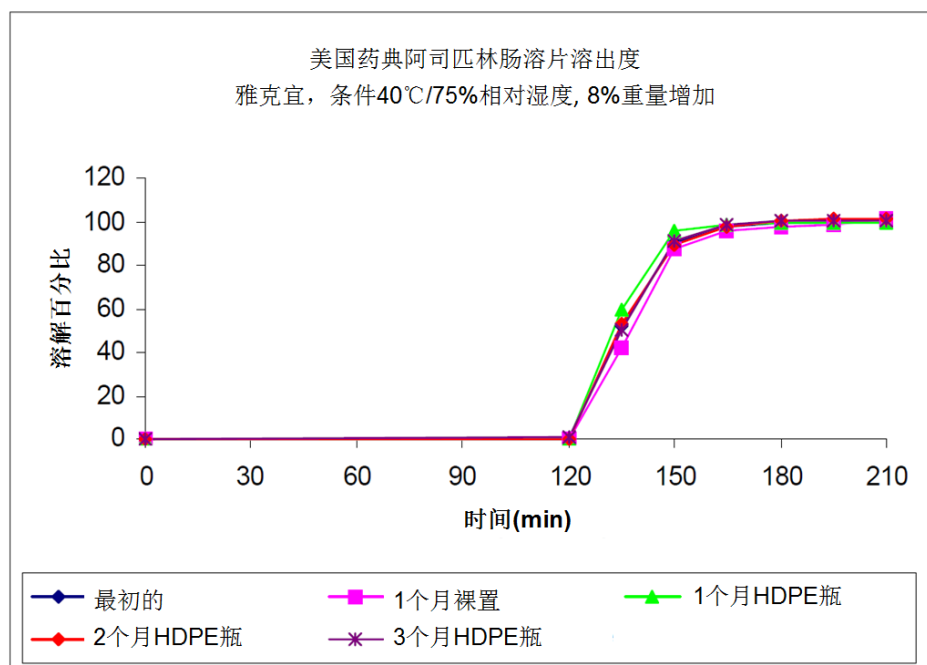
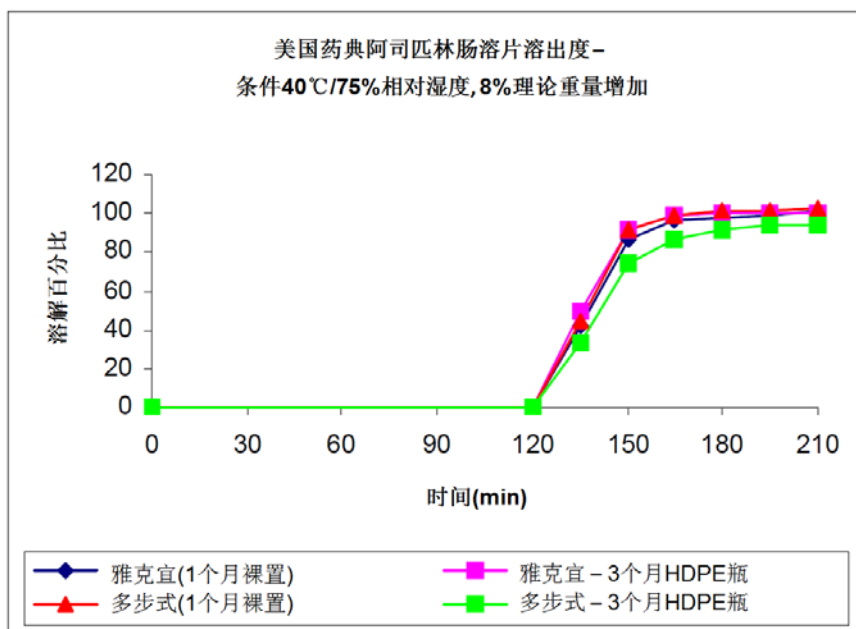


图 2 将雅克宜的药物释放曲线与多步式肠溶薄膜包衣系统的药物释放曲线进行比较。如图所示，两个包衣系统之间的阿司匹林释放曲线没有明显差异。这就证实了尽管两个包衣系统的包衣分散体的制备明显不同，但最终结果却相同

图 2.



注释: 时间 0 ~120 分钟 = 酸化阶段

时间 120~210 分钟 = 缓冲阶段

同样对肠溶包衣阿司匹林的游离水杨酸含量进行了调查，将薄膜包衣的相对渗透率与大气相比较。结果表明，在 3 个月 40℃/75%相对湿度下，带有干燥剂和棉花的高密度聚乙烯瓶中的雅克宜薄膜质量与多步式系统的薄膜质量相同。

表 2

样品名称	3 个月时的游离水杨酸含量
雅克宜	0.21%
多步式	0.17%

薄膜包衣的完整性不仅通过溶出度进行量化，而且通过在 8%和 10%理论包衣重量增加下，在 0.1N 盐酸中的崩解进行量化。对于这些样品组，根据美国药典方法<701>分析了 50 个片剂的抗酸性能。结果表示，酸液阶段中，在 8%和 10%重量增加下，1 个小时后片剂无破裂、脱皮、膨胀或崩解迹象。除非另有说明，所有样品都包装进高密度聚乙烯瓶里。

表 2 显示，加速 3 个月后，40℃/75%相对湿度条件下，雅克宜包衣系统的肠溶保护没有明显变化。

表 3.

雅克宜	0 月	1 个月裸置	1 个月高密度聚乙烯瓶	2 个月高密度聚乙烯瓶	3 个月高密度聚乙烯瓶
8% WG	98	98	90	98	100
10% WG	100	100	100	100	100

表 3 将雅克宜提供的肠溶保护与多步式肠溶薄膜包衣系统提供的肠溶保护进行了对比。结果表明，这两者提供的肠溶保护都没有明显性能差异。

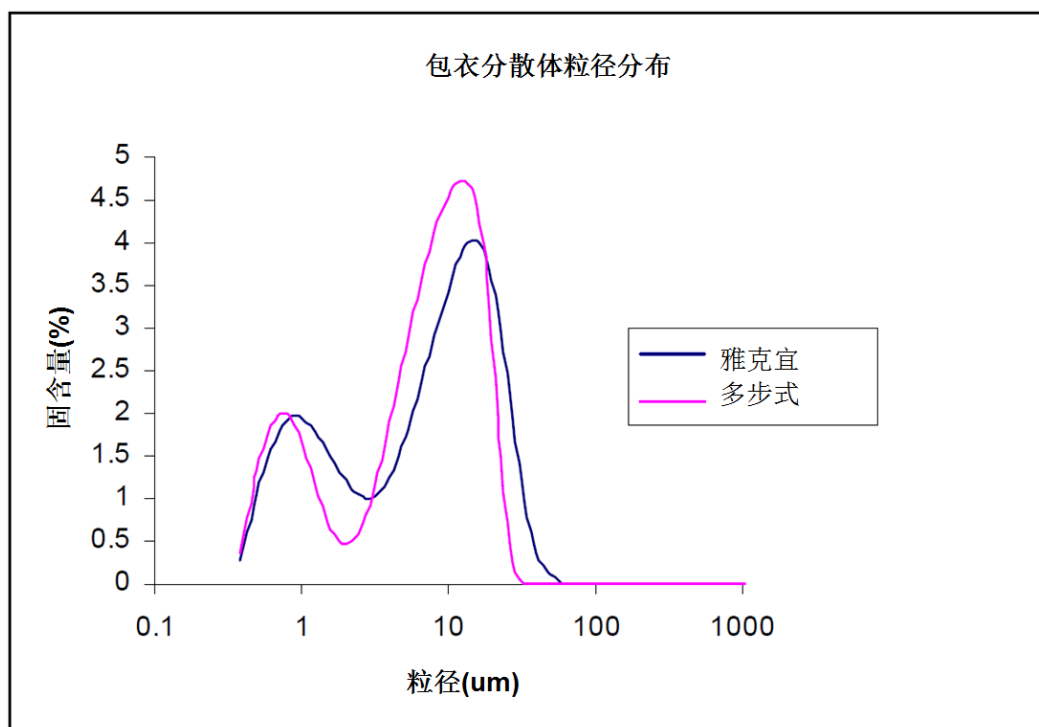
表 4. 合格百分比 - DT 0.1 N 盐酸

样品 ID	0 月	1 个月 40/75	3 个月 40/75
雅克宜	98/100	90/100	98/100
多步式	96/98	100/100	92/98

另外，分析了雅克宜和多步式包衣分散体的颗粒大小分布，以验证分散体一致性以及高剪切混合可能对一步式系统的分散体特性的影响。数据表明，对于 22 公斤总分散体批重，雅克宜包衣系统按体积计量的 90% 颗粒的直径小于 23.64 微米，多步式系统按体积计量的 90% 颗粒的直径小于 18.10 微米。

图 3 表明，改变制备水性肠溶包衣分散体所需的步骤数目未对分散体的粒径或包衣性能产生明显影响。

图 3.



结论

研究表明，雅克宜可成功应用于制药有效成分，从而消除制造工程的数个步骤和时间。在各种各样的性能试验中，雅克宜包衣系统的性能与类似多步式系统的性能相同，从而表明雅克宜是多步式系统的可行替代品。对比多步式系统，雅克宜未来的工作将集中于规模扩大及稳定性。

参考文献

1. Eudragit L100-55 Technical Application Pamphlet (Info LD-13/e).

重新印刷发布于2001年6月份CRS杂志上的海报论文。

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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2014. 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

ads_acryleze_perf_char_v3_07_2009_CHN