

两种全配方的水性肠溶包衣体系实际生产规模的过程和性能比较

目标

将所需增塑剂、防粘剂和碱化剂添加到传统的水性肠溶包衣体系中，包括将多种成分混合形成该混合体所需要的时间。评估两种全配方、水性、延释包衣系统——苏特丽®(Sureteric®)（聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸脂）和雅克宜®(Acryl-EZE®)（甲基丙烯酸共聚物基质）的包衣性能和产品稳定性。对是否需要隔离层进行研究。

材料和设备

阿司匹林 81 毫克片剂（总重量 170 毫克），含有 40 目阿司匹林晶体（阿司匹林 1040，乙酸钠纤维素，克兰贝芮市，新泽西州，美国）；部分凝胶化的玉米淀粉-善达™(Starch1500®)，微晶纤维素（Emccocel 50M, Penwest, 派特森市，纽约州，美国）和 N.F 硬脂酸（纯化蔬菜粉末，Oleotec 有限公司，伦敦，英国）。肠溶包衣的原料是基于聚乙烯酸邻苯二甲酸脂 Suretere 和基于的甲基丙的有色雅克宜。隔离衣材料是卡乐康制造的欧巴代®II (Opadry® II)。在制备丙烯酸基质体系时要使用到一种防泡剂（30%二甲甲基硅油乳状液，美国药典，陶氏化学品有限公司，米德兰市，密歇根州，美国）。一种 Accelacota 150 (Manesty, 利物浦，英国) 被采用用于制作包衣。一种型号为 ZT54 的崩解仪 (Erweka, 米尔福德市，康奈提格州，美国) 被用于酸摄取测试。一种带紫外线分光光度计 (Varian, 帕罗奥多市，加利福尼亚州，美国) 的 VK7010 溶出度装置 I (VanKel, 卡里市，北卡罗来纳州，美国) 被用于药物释放测试中。一种高性能液体色谱仪 (Alliance 2690, Waters 公司，米尔福德市，马萨诸塞州，美国) 被用于游离水杨酸的测定中。

用于包衣片剂稳定性测定的包装材料采用 85cc 用箔密封的高密度聚乙烯瓶（药品塑胶和玻璃制品公司，Boyertown, 宾夕法尼亚州，美国）和干燥剂小包（3964, Sud-Chemie Performance Packaging, 贝伦市，新墨西哥州，美国）。

方法

在剧烈搅拌的条件下将干燥的水性肠溶配方直接中入到一个装满去离子水（周围环境温度为 25°C）的混合槽中制备包衣分散体。

包衣之前每种分散体都要 250 微米的滤网过滤。

表 1.包衣分散体的制备

| 组分 | 苏特丽 | | 雅克宜 | |
|------|--------|---------|--------|---------|
| | % | 重量 (千克) | % | 重量 (千克) |
| 包衣固体 | 15.00 | 13.00 | 20.00 | 13.00 |
| 去离子水 | 85.00 | 73.67 | 80.00 | 52.00 |
| 共计 | 100.00 | 86.67 | 100.00 | 65.00* |

*在去离子水中加入雅克宜粉末之前需先加入重量 65.0 克的防冻剂乳状液。

片剂包衣在一个 48”装有 4 支喷雾枪的侧排气包衣锅中制作。包衣分散体溶液从一个蠕动泵中通过 4 支喷雾枪各自管床送出喷雾枪。制作含阿西匹林 81 毫克片剂的包衣锅重 130 千克。

表 2.包衣试验

| 试验 | 包衣体系 | 分散体浓度 (%质量分数) | 打底包衣量 %增重 | 肠溶理论取样 %增重 |
|----|------|------------------|--------------|--------------------|
| 1 | 苏特丽 | 15% | 2.0% | 5, 6, 7, 8, 9 和 10 |
| 2 | 苏特丽 | 15% | 无 | 5, 6, 7, 8, 9 和 10 |
| 3 | 雅克宜 | 20% | 2.0% | 5, 6, 7, 8, 9 和 10 |
| 4 | 雅克宜 | 20% | 无 | 5, 6, 7, 8, 9 和 10 |

根据美国药典规定，在温度为 40°C、相对湿度 75%的环境下将缓释阿司匹要在 3 个月储存时间内对片剂样品进行测试。根据英国药典的方法还需要对剂进行酸摄取的测试。

结果

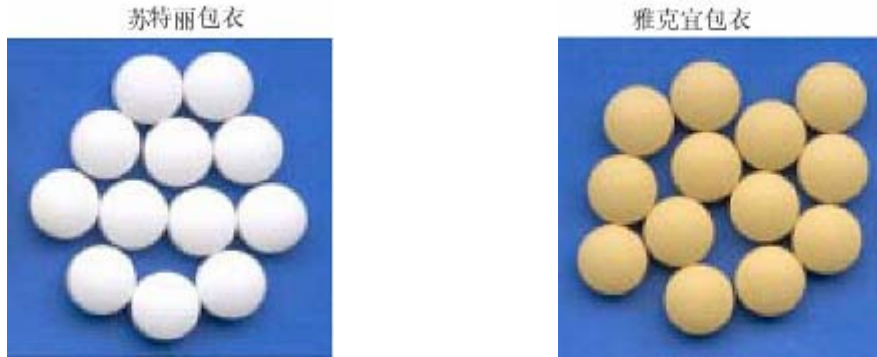
表 3.缓释包衣分散体制备时间 (分钟)

| 混合步骤 | Sureteric | 雅克宜 |
|--|---------------|----------------------|
| 消泡剂加入时间 (分钟)、肠溶粉末加入时间 (分钟) 进行包衣之前的搅拌时间 (分钟)、通过滤网的过滤时间 (分钟) | -5.0 30.0 5.0 | 0.50 5.0 20.0 5.0 |
| 分散体的总制备时间 (分钟) | 40.0 | 30.5 |

表 4.包衣加工时间 (小时)

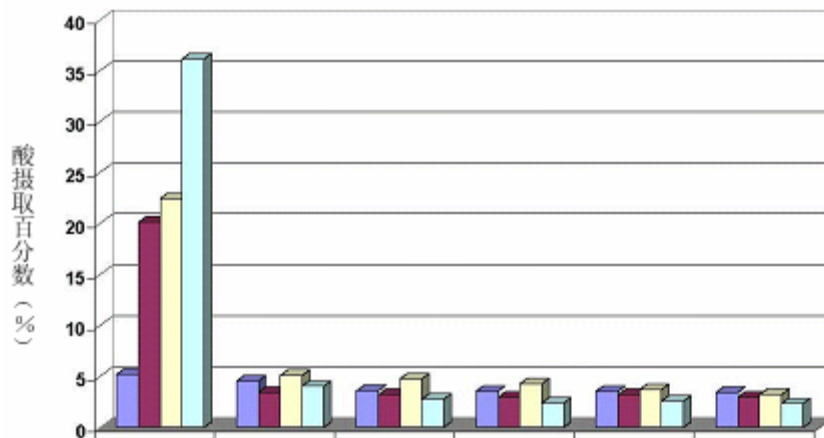
| 苏特丽 | | 雅克宜 | |
|-------|-------|-------|-------|
| 无打底包衣 | 有打底包衣 | 无打底包衣 | 有打底包衣 |
| 3.5 | 3.9 | 2.9 | 3.64 |

图 1.有包衣的片剂外观



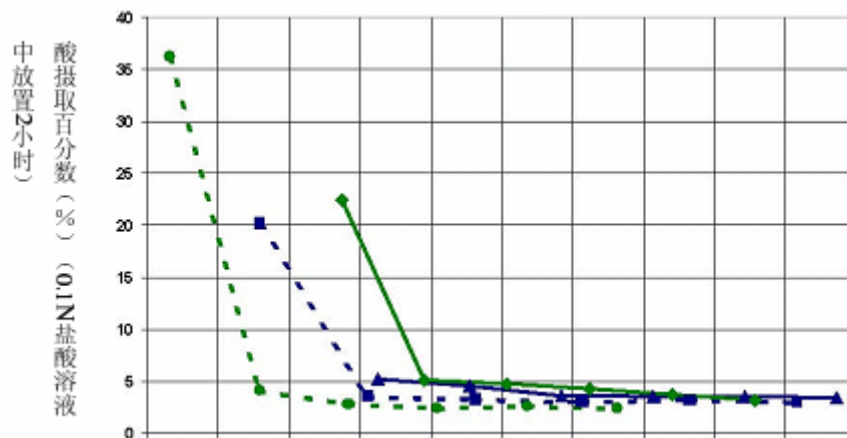
两种体系的包衣过程都没有出现任何问题.两种包衣的片剂都没有明显的缺陷或出现粘连或开裂的现象.

图 2.酸摄取测试



酸摄取方法提供了一种精确测定包衣抗酸性的方法，酸摄取值少于 5%就认为片剂通过该酸性阶段缓释溶出测试。增重 6%以上样品的酸摄取值均为 5%或更低。增重为 6%或更高时。PVAP 和雅克宜基质体系的酸摄取值的不同不超过 0.63%。

图 3.工艺时间—肠溶保护关系图



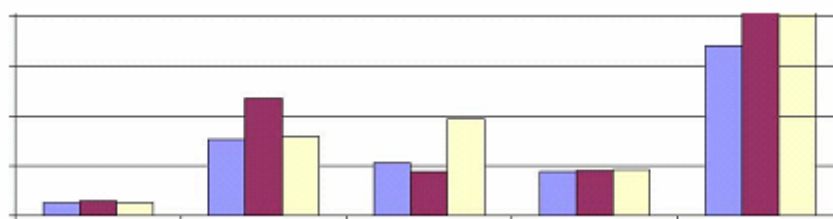
达到可接受的肠溶保护性能的包衣时间在雅克宜体系中少于 1.9 小时，在 PVAP 体系中少于 2.3 小时。

表 5.有或无打底层包衣的溶出度结果

| 苏特丽包衣阿司匹要 81 毫克片剂 | | | 雅克宜包衣阿司匹林 81 毫克片剂 | | |
|-------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------|
| 理论增重 (%) | 2 小时后在 0.1N 盐酸溶液中的释放百分数 (%) | T80%在磷酸盐缓冲溶液中 (pH=6.8) | 理论增重 (%) | 2 小时后在 0.1N 盐酸溶液中的释放百分数 (%) | T80%在磷酸盐缓冲溶液中 (Ph=6.8) |
| 6 | 0.0 | <30 分钟 | 6 | 0.0 | <30 分钟 |
| 7 | 0.0 | <30 分钟 | 7 | 0.0 | <30 分钟 |
| 8 | 0.0 | <30 分钟 | 8 | 0.0 | <30 分钟 |
| 9 | 0.0 | <30 分钟 | 9 | 0.0 | <30 分钟 |
| 10 | 0.0 | <30 分钟 | 10 | 0.0 | <30 分钟 |

稳定性结果

图 3.游离水杨酸稳定性



使用任何一种缓释体系进行包衣且没有内包衣的片剂样品通过了测试要求，即游离水杨酸百分数 3%。对于没有放置干燥剂包的样品包，雅克宜基质体系中的游离水杨酸百分数值略高。

采用任何一种缓释系统包衣增重 6%或更高的样品也通过了美国药典的要求，即在 3 个月的加速实验中溶出度符合要求。

结论

本研究确定了 81 毫克阿司匹林片剂释包衣的最佳含量。两种包衣体系均在加工工艺和缓释性能方面做了比较。单步制备的分散体体系需要的时间最少。每种体系都能为阿西匹林片剂在较低增重值时获得可接受的肠溶保护功能，同时雅克宜-体系的另一个优点是包衣具有颜色。两种体系在潮湿敏感测试中置于不良的存放环境中均表现了良好的稳定性。

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_prod_scale_proc_CHN_03_2010