

## 肠溶多颗粒系统体外溶出度试验

### 摘要

在酸性介质中，肠溶包衣多颗粒系统的外表面可能软化和凝聚，并在缓冲液中测试时影响药物释放。本文研究气相二氧化硅作为多颗粒肠溶包衣表面抗粘附剂的有效性。二氧化硅分散液的喷撒使酸性介质中的单个颗粒分散，从而在缓冲介质中，保持了溶出曲线的一致性。

### 引言

人们越来越关注多颗粒（MP）肠溶系统。用于多颗粒包衣的水性丙烯酸肠溶系统已得到广泛研究<sup>(1)</sup>。在放入缓冲液之前（磷酸盐缓冲液 pH 值 6.8 或以上），肠溶包衣制剂需要放在盐酸介质（pH1.2）中 2 个小时以评价他们的耐酸性能<sup>(2)</sup>。在耐酸检测的过程中，多颗粒表面的肠溶膜可能因软化而引起个体的聚集。这有可能导致他们在被转移到缓冲液中后药物的释放曲线减慢而发生变化<sup>(3)</sup>。本试验的目的是研究气相二氧化硅作为抗粘附剂来使用，以防止多颗粒在酸性介质中可能出现的聚集。

### 试验方法

本项研究采用气相二氧化硅（CAB-O-SIL M-5P, Cabot Corporation, USA）和全配方的甲基丙烯酸共聚物—雅克宜® (Acryl-EZE®)。把马来酸氯苯那敏（CPM）包到18-20目（850-1000 $\mu$ m）的糖丸（卡乐康）上。使用Vector流化床包衣机（FL-M-60，带Wurster柱）上药，HPMC2910（美多秀™（METHOCEL™）E6，陶氏化学）做为粘合剂，上药量为37mg/g。上药时进风温度为58-60℃，液体流速为118毫升/分钟，雾化空气压力20磅/平方英寸（psi），空气流量为900立方英尺/分钟（cfm）。

扑尔敏小丸在 Aeromatic Strea-1 (美国 Niro)型流化床中被包上雅克宜增重为 30.0%。然后，将气相二氧化硅分散液（5.0%w/w，于水中）喷到肠溶包衣的多颗粒的表面，增重为 1.0%。为了做对比性研究，干燥的气相二氧化硅添加到肠溶包衣颗粒中，接着在 Aeromatic Strea-1 流化床中混合。气相二氧化硅添加的工艺参数见表 1。

表1 二氧化硅添加工艺参数

参数	水性包衣	干混
喷嘴尺寸(mm)	1	-
装量(g)	750	750
液体流速 (g/min)	4.0-5.0	-
入口温度(°C)	45	RT*
出口温度(°C)	38-41	RT*
雾化空气(压力)	1.5	-
空气体积 (cfm)	100-200	100-200
增重(%)	1	1

\* RT:室温

包有雅克宜的多颗粒（1.0g），不论是否添加气相二氧化硅，都放到美国药典溶出度测定设备I中的转篮中（SOTAX，瑞士），并浸入pH值1.2盐酸溶出介质或pH值4.5醋酸缓冲液中2小时。然后，取出这些多颗粒，在室温下干燥至少48小时。观察在酸性介质中2小时前后多颗粒表面和横截面，方法是使用光学显微镜（美国Miller Optical）或扫描电子显微镜（美国Micron Inc）。在美国药典标准（USP）兼容的设备I装置上评价扑尔敏从肠溶包衣小丸出的释放情况。装置速度设为100rpm，在pH1.2（1000 ml）下检测2小时；接着在pH6.8磷酸盐缓冲液（1000ml）中测定60分钟。采用在线式双光束分光光度计（美国Perkin-Elmer）在波长262nm条件下测定。

## 结果与讨论

图 1 和 2 分别是多颗粒表面和横截面电子显微照片。在这些多颗粒中，通过喷涂和干燥混合方法添加了 1.0%增重的气相二氧化硅。喷涂使微丸的整个表面产生光滑一致的装饰效果，同时干燥混合使二氧化硅在表面上聚集，并出现非均匀表面覆盖。图 3 及图 4 说明通过喷涂添加 1.0%增重的气相二氧化硅，可以获得充分的防粘结果，从而阻止多颗粒在酸性介质（pH 值 1.2 HCl 或 pH 值 4.5 醋酸盐缓冲液）2 小时后出现聚集。

## 结果和讨论

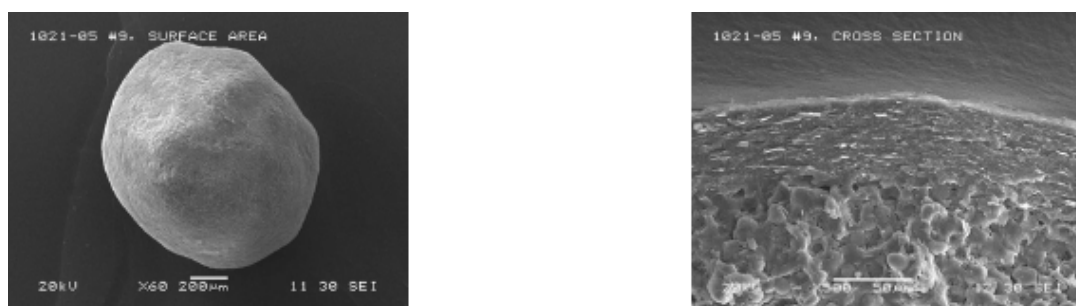


图1 经喷涂法添加1.0%增重气相二氧化硅的小丸表面和横截面电子显微照片。（A）表面，（B）横截面。

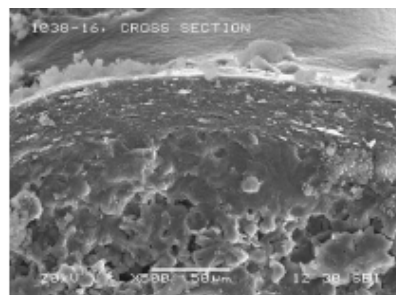
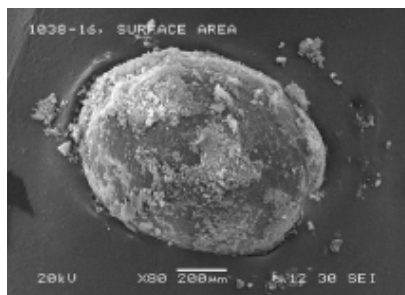


图2 经干燥混合法添加1.0%增重气相二氧化硅的小丸表面和横截面电子显微照片。(A) 表面，(B) 横截面。



图3 暴露在pH值1.2HCl盐缓冲液前(左边小丸)/后(右边小丸)的小丸光学显微镜照片。其中，(A) 不含气相二氧化硅，(B) 喷有1.0%增重气相二氧化硅



图4 暴露在 pH 4.5 的醋酸缓冲液前(左边小丸)/后(右边小丸)的小丸的光学显微镜照片。其中，(A) 不含气相二氧化硅，(B) 喷有 1.0%增重的气相二氧化硅  
含有或不含气相二氧化硅的包衣小丸

进一步研究表明，喷涂在多颗粒表面上的气相二氧化硅在pH值1.2或pH值4.5的缓冲液中，当增重低至0.25%时，仍表现出很好的抗粘结性能。在脆性应力测试以后(25转、2分钟和采用美国Varian仪器)，或放在没有加盖的盘中(40°C/75%RH)2周后，含有1.0%增重的气相二氧化硅的包衣颗粒保持了防粘结性能。

图5为扑尔敏从包有雅克宜的多颗粒肠溶系统中的溶出曲线。这些颗粒分别包有或没有1.0%增重的气相二氧化硅。结果表明，相对于不含气相二氧化硅的多颗粒，包有1.0%增重的气相二氧化硅的多颗粒可以在pH6.8缓冲液中快速均匀地释放扑尔敏。主要的原因是气相二氧化硅抗粘结的作用可以阻止多颗粒在酸性介质中聚集。

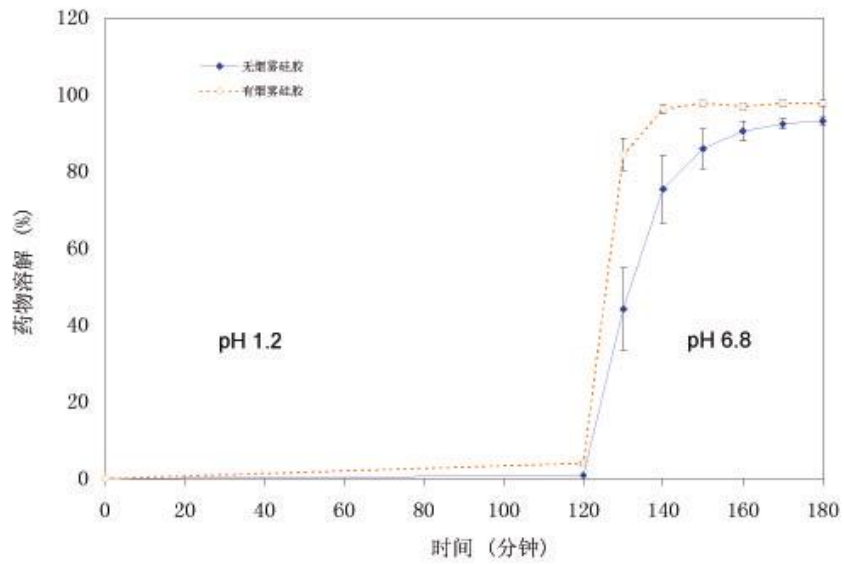


图5 包有或没有外层包衣的雅克宜多颗粒系统的药物释放曲线 (n=6)

## 结论

用分散液喷涂方法，可使气相二氧化硅附在肠溶包衣多颗粒的表面。这种二氧化硅的使用，可让扑尔敏在缓冲液中快速均匀地释放。同时，多颗粒不会在酸性介质中聚集。因此，建议用喷涂方法，把1.0%的气相二氧化硅加到肠溶包衣多颗粒表面，从而防止颗粒聚集。

## 参考文献

1. Rajabi-Siahboomi A.R. & Farrell T.P., In: Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, Eds. McGinity J.W. & Feltn L.A. (2008).
2. USP 31-NF26, 2007.
3. Colorcon internal document, 2007.

---

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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@color.com](mailto: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](http://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

invitro\_diss\_multi\_part.-CHN\_03\_2010