

肠溶双氯芬酸钠稳定片剂的制备：采用结合雅克宜®(Acryl-EZE®)的最优化薄膜包衣技术

前言

由于酸性聚合物对酸性药物的质子化作用，带有酸性聚合物肠溶薄膜包衣的碱性药物活性成分的稳定性可能会受到影响，此外，酸性包衣分散体的着色过程也会造成分散体的不稳定性，进而会导致聚合物薄膜的不稳定，为了对这些影响进行研究，本研究制备了使用铝色淀着色和不使用铝色淀着色的雅克宜®(Acryl-EZE®)，雅克宜的开发是为了满足市场对简单的全配方染色水性肠溶包衣系统的需求。市场需求要求产品能够满足多种不同色彩的需求。因此，我们开始了这项研究工作，以作为最初研究中非常理想的白色/氧化铁染色的补充。双氯酚酸钠在本研究中同时作为模型药物和消费者项目的支持。双氯酚酸钠片剂分别采用封闭层、肠溶层和着色层的不同组合确定能够提供稳定的肠溶衣剂型。在包衣层的每个组合中，均对片剂样品进行双氯酚酸钠缓释溶出测试、化验、总杂质测试和酸摄聚测试。

方法

包方分散体制备

将含有二氧化钛或 FD&C 黄#6 铝色淀的雅克宜（93O13864）着色的雅克宜（93O18359）分散于中制得因含量为 20%（质量分数）的分散相。然后混合 20 分钟，得到的分散体在开始包衣工艺之前通过 250 目筛过滤，按照同样的方法同样制备质量分数 20%的封闭层欧巴代® II (Opadry®II) (85F18378) 和着色层 (85F13854;)。着色层的配方要能够于铝色淀着色雅克宜样品相配。

肠溶薄膜包衣

所有样品均采用配备 15 穿孔锅的 O Harm Lakcoat II 侧面通风包衣单元中采用 VAU 奔嘴制备，片剂采用含固率 20%的分散体按照理论值 5.2-8.7 毫克/平方厘米（增重量 6-10%）进行肠溶包衣（用于肠溶包衣的工艺参数见表 1）在需要的情况下，封闭层和/或着色层的施加量分别为 1.7 毫克/平方厘米（增重量 2%）和 2.6 毫克/平方厘米（增重量 3%）

参数	数值
片床温度 (°C)	30
进口温度 (°C)	45
出口温度 (°C)	32
雾化压力 (磅平方英寸/bar)	20/1.4
扇面气体压力 (磅平方英寸/bar)	20/1.4

包衣锅转速（转/分钟）	17
包衣锅负荷	2.5
流体输送速度（克/分钟）	20
干燥空气体积流速（立方英尺/分钟/m3/小时）	300-3400

分析方法论

在样品分析中采用下列方法：

- 酸摄取-卡乐康公司内部方法
- 美国药典双氯酚酸钠缓释片剂专论。

双氯酚酸钠化验-90-110% 溶出度<724>

- 设备 II（桨式），50 转/分钟

- 酸性阶段

0.1N HCL

120 分钟后溶出不高于 10%

- 缓冲阶段

pH6.8 磷酸盐缓冲液涂

45 分钟后溶出，溶出不少于 80%

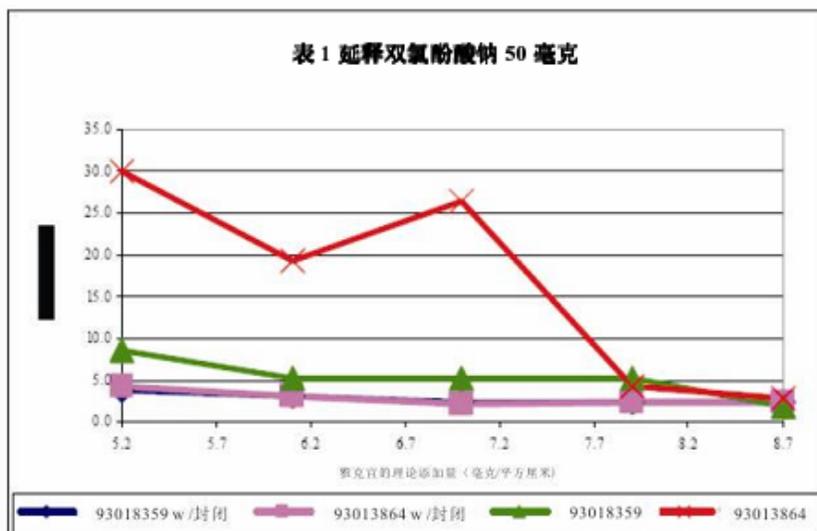
色谱纯

单个杂质-不多于 1.0%

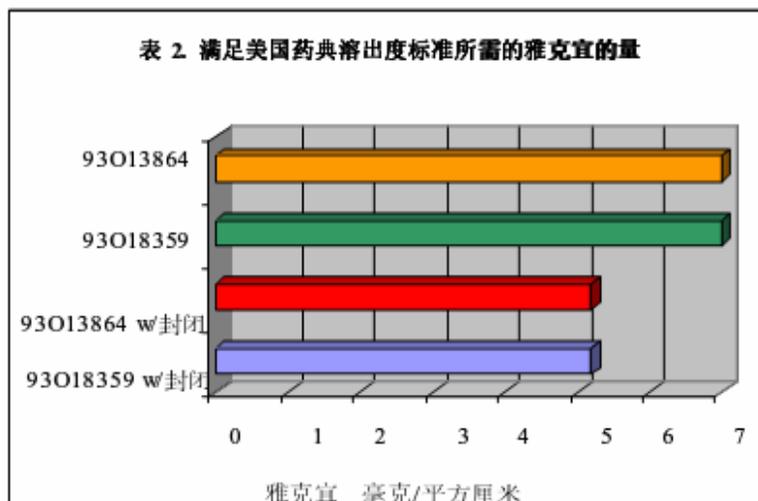
杂质总量-不多于 1.5%

结果

酸摄取结果表明在理论肠溶包衣的范围内，肠溶包衣封闭层包衣的使用将会大大降低酸透过肠溶薄膜的量。（参见图 1）



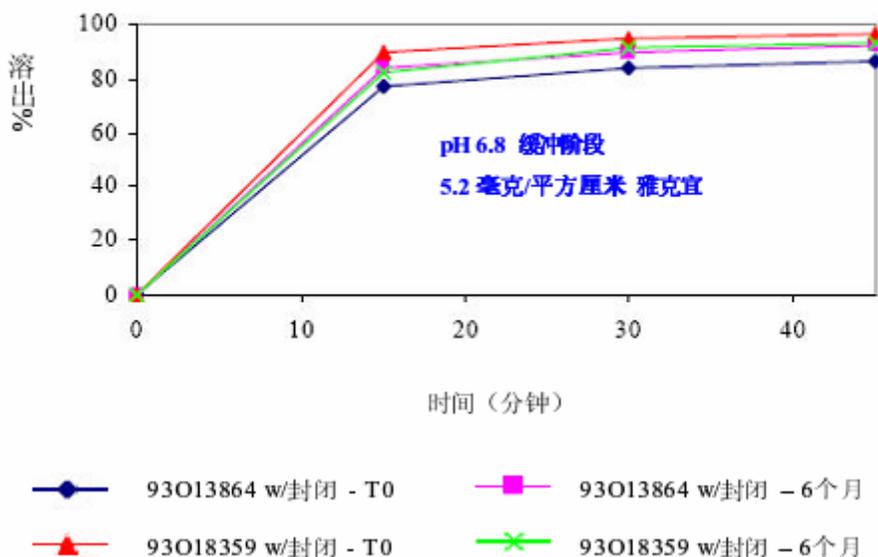
这一结果在铝色淀和二氧化钛着色肠衣中层均有发现。这一趋势很可能是由于在肠衣层沉积剂型机械强度的增长所造成的。由图 2 可以看出。肠溶包衣双氯酚酸钠的酸摄取结果与缓释溶出数据之间存在直接的相关性。样品中包括一个封闭层，能满足美国药典在雅克宜-理论添加量 5.2 毫克/平方厘米时的溶出度要求，而没有封闭层的样品则需要添加量高达 7.0 毫克/平方厘米时才能满足美国药典的溶出度标准。



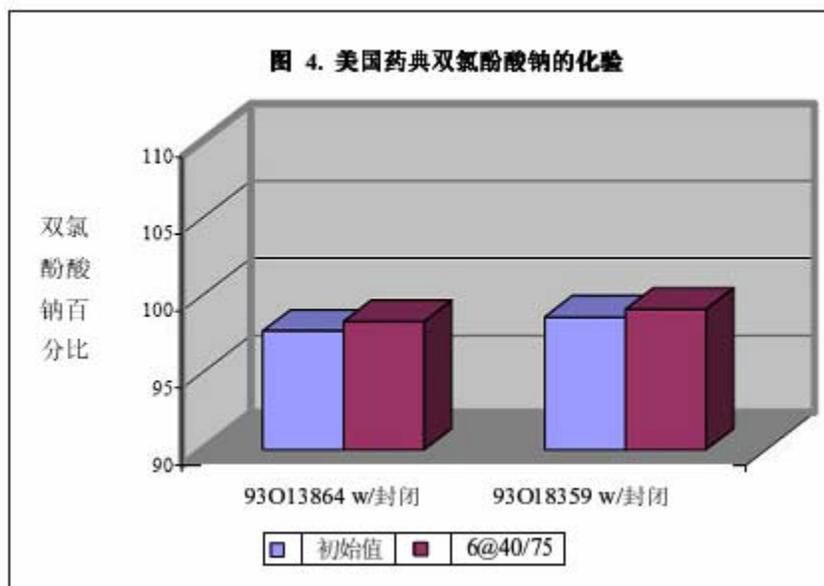
在加速条件下（40°C/相对湿度 75%）6 个月的稳定性研究结果显示了封闭层如何在大大减少肠溶包衣层的添加量的情况下提高产品的稳定性的。图 3 表明二氧化钛或铝色淀着色雅克宜配方肠溶包衣（理论添加量 5.2 毫克/平方厘米）且带有封闭层的双氯酚酸钠满足美国药典的溶出表明。值得注意的一点是没有封闭层的肠溶包衣样品同样也能满足标准，但所需的雅克宜的添加量最低为 7.9 毫克/平方厘米。如上所属，这一差别的主要原因是由于肠衣层沉积剂型机械强度的增长。

在本研究中，稳定性数据支持在应用中采用完全配方的着色雅克宜包衣系统替代单独的肠溶包衣和惰性着色包衣层。与肠衣层独立的彩色层仅在活性成分之不相容的场合需要。

图 3 40°C/相对湿度 75%的条件下保存 6 个月时延释双氯酚酸钠的溶出



活性成分的稳定性通过药物化验和杂质浓度监测，图 4 中经过 6 个月的加速阶段后的结果表明所有样品均满足美药典双氯酚酸钠化验标准而且试验过程中未观察到任何问题，经过 6 个月的杂质水平几乎无法测出，其内型值低于 0.01%，进一步的研究表明各种铝色淀着色均能得到类似的稳定性性能。



本研究提供了一个循序渐进的方法进行确定获取稳定的肠衣保护双氯酚酸钠所需的包衣层最小添加量，封闭层的使用能够减少获取胃液保护必须的肠溶包衣量，将铝色淀着色直接与雅克宜配方结合并移除着色层的需求，包衣过程的强度会降低 25%，而且不会对片剂和分散体特性造成任何不利影响。针对其它铝色淀着色剂应用的进一步开发工作已经得到了稳定的分散体和肠溶薄膜特性，这将继续扩大世界范围内第一个完全配方丙烯酸肠溶包衣系统雅克宜的范围。

参考文献

1. C. Dangel 等, “片剂和小丸剂中水性肠溶包衣甲基丙烯酸共聚物类型 C 对酸性和碱性药物的影响, 部分 II: 含有吡啶美辛和双氯酚酸钠的剂型”。制药技术, 2000, 24 (4) 36-42
2. K.Mehta 等., “聚甲基丙烯酸酯乳胶和铝淀在水性薄膜包衣配方中的相互作用描述” 制药科学学报, 2001 年 12 月, 90 (12): 1937-1947
3. K.Fegely,R.Chittamuru 和 G.Reyes.”采用雅克宜 和铝色淀色素制备鲁棒性的肠溶衣剂型”, 美国医药科学家协会年会投稿论文, 多伦多, 安大略, 加拿大 (2002 年 11 月)

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_stab_gastro_CHN_03_2010