

药物剂型延时释放薄膜包衣系统的比较

摘要

比较4个市售药物剂型延时释放薄膜包衣系统的性能。在粒径、水分散体粘度(影响包衣工艺生产效率)、最终包衣产品外观和包衣产品性能上, 薄膜包衣系统变化比较大。虽然所有薄膜包衣产品都能耐受0.1N盐酸, 但只有雅克宜[®](Acryl-EZE[®])93A包衣片在pH4.5醋酸钠缓冲液中完整保持2个小时。雅克宜93A为水性丙烯酸肠溶系统。

介绍

延时释放(DR)薄膜包衣产品是所开发的最复杂剂型。不仅在薄膜包衣设计时, 包衣应具有良好的力学性质以确保包衣完整性, 而且所使用的包衣还必须在特定pH值下, 能防止药物释放和胃液渗入。而pH条件受饮食状态和当前药物的使用因素影响, 如质子泵抑制剂(PPI)¹。在小肠pH值较高的地方, 还要求药物快速释放。

这项工作的目的是在不同pH条件下比较和评估4个水性白色延时释放薄膜包衣系统的分散体的膜的特性和肠溶性能。

实验方法

所评估的4个薄膜包衣系统是: 雅克宜93A、Instacoat EN Super-II 肠溶薄膜包衣系统(IC) (Ideal Cures PVT, Ltd.)、Colorcoat EC4W包衣系统(EC4W)(Corel Pharma Chem)以及Advantia Performance包衣系统(AP)(International Specialty Products, Inc. [ISP])。该产品基于甲基丙烯酸乙酯共聚物)。93A由甲基丙烯酸共聚物类型C组成, NF/EP/JPE。IC和AP由甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物1:1(类型B)组成(在欧洲药典有记录但在美国和日本药典没有记录)。EC4W由一种未经药典收录的甲基丙烯酸共聚物组成。

检查产品的分散体特性(粒度、pH值和粘度), 测试包衣性能和肠溶崩解检测(0.1N盐酸中测酸摄取)以及醋酸钠缓冲液(pH4.5)和磷酸盐缓冲液(pH 6.8)的崩解情况。另外, 检查薄膜力学性能, 如拉伸强度、杨氏模量、药片粘附性和水汽通透率(MVTR)。

分散体特性

在低剪切力下，薄膜包衣粉末在纯净水中混合。固含量和混合时间见各自制造商的使用说明 2,3,4,5。93A、AP 和 IC 使用的固含量是 20% w/w。EC4W 是在 13% w/w 下水合的。除 93A 外，所有系统均含有聚合物、色素和增塑剂，93A 的增塑剂由配方人员自行选择。在本研究中，PEG8000 用作 93A 的增塑剂，相当于聚合物用量的 10%。测定粒度(Coulter LS230)、粘度(Brookfield DVII, RVA spindle set, spindle 1, 50 rpm, 20% 扭矩)和 Ph(Beckman 240 pH/Temperature SN4183)。

包衣片特性

对于评估的每个配方，使用欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统(HPMC 型)，固含量 10%，在 900 克标准凹圆形安慰剂片上做密封包衣，理论增重(WGT)3%。随后，在 O'Hara Labcoat I(12 英寸)全打孔包衣锅上，使用肠溶配方制作包衣，增重至 8%和 10%。肠溶包衣水分散体按上述方法制备、过筛(250 微米，60 目)和并在包衣过程中持续搅拌。各个配方的包衣参数列于表 1。

表 1 包衣参数

产品名称	欧巴代 03K	雅克宜 93A	Instacoat EN-Super II	Advantia Performance	Colorcoat EC4W
固含量(%)	10	20	20	20	13
增重(%)	3	8, 10	8, 10	8, 10	8, 10
喷雾速率(g/min)	8	10	8 - 9	10	5 - 6
雾化气(psi)	15	15	22	20	15
扇面气(psi)	20	20	20	20	20
风量(cfm)	130	130	130	130	130
进气温度(°C)	70 - 72	37 - 40	56	50	44 - 46
产品温度(°C)	43 - 44	30	31 - 33	34	35
锅转速(rpm)	20	20	20	20	20
包衣时间(min)	34	45	50 - 57	45	115 - 138

在 0.1N 盐酸和醋酸钠缓冲液(pH4.5)中 2 小时后，测量液体摄取量(n = 6)，此 pH 为大量 PPI 患者的可能达到的 pH 值。继 0.1NHCl 酸阶段后，记录在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中的崩解时间(DT, n = 6)，方法参照美国药典 32NF27 <701>表⁶延时释放肠溶包衣片剂的崩解规定。

游离薄膜的评估

使用 Instron Mini 44 Materials Analyzer(n=10)分析仪，测量拉伸强度、弹性模量、和粘附性。使用 VTI WPA 100 Water Permeability Analyzer(n=2)分析仪，确定水汽通透率(MVTR)。

用 Gardner 涂布器(Silver Spring, MD, 美国), 在特富龙涂层玻璃板上, 用前述包衣溶液中(涂布前脱气数小时)制作薄膜。目标干膜厚度为 $150\mu\text{m} \pm 10\%$ 。游离薄膜在 50°C 下的对流烘箱中干燥 120 分钟。在测试前, 薄膜在室温($23^{\circ}\text{C}/50\%\text{RH}$)下平衡 48 小时。包衣增重为 10%的蜡质和非蜡质表面药片, 用于测试所有系统的粘附性。

结果和讨论

分散体特性

在 4 个延时释放系统中, 虽然 pH 值相似, 但粘度和粒度差异很大。Colorcoat 粘度比粘度最低的 Advantia Performance 高出 600%, 而固含量只相当于 Advantia 的 2/3。4 个系统粒度大小顺序如下: Instacoat EN Super II >> ColorcoatEC4W > 雅克宜 > Advantia Performance。见表 2。

表 2 分散体参数

分散体参数 (过 $250\mu\text{m}$ 筛)	产品名称			
	雅克宜 93A	Instacoat EN- Super II	Advantia	Colorcoat EC4W
固含量(%)	20	20	20	13
颗粒尺寸 (D50 / D90)	7.2 / 26.7	90.4 / 187	3.8 / 10.2	18.1 / 50
粘度(cP)	10	29	4	24
pH	5.3	5	5.4	5.8

膜包衣性能

在包衣期间, EC4W 粘度明显比其它系统高, 并要求较高的温度和较慢的流体输送速率(FDR)。EC4W 最后包衣片的外观粗糙, 包衣表面出现包衣锅擦黑的痕迹。虽然 IC 分散体不需要改变包衣参数, 但包衣的外观仍然粗糙, 白色程度也低于其他系统。AP 和 93A 包衣片具有抛光处理的白色光滑效果。

液体的吸收和崩解

在 0.1N 盐酸 2 小时后, 所有的 4 个肠溶系统具有较低的液体吸收值(<5%)。然而, 在中度 pH 值 4.5 醋酸钠缓冲液 2 小时后, 93A 是唯一保持完整的系统并通过吸收测试(<10%)。所有的肠溶系统在 pH 6.8 缓冲液中 15 分钟内崩解。见表 3 液体吸收和崩解的结果。

表 3 液体吸收和崩解结果

配方	增重(%)	液体吸收(%) 0.1N HCl	液体吸收(%) pH 4.5缓冲液	DT(min) pH 6.8缓冲液
雅克宜 93A	8	4.2	5.4	7
	10	3.8	5.1	8
Advantia Performance	8	4.4	崩解	7
	10	4.3	崩解	10
Instacoat EN Super II	8	4.3	崩解	5
	10	3.8	崩解	5
Colorcoat EC4W	8	3.6	膨胀/不合格	11
	10	3.2	膨胀/不合格	12

游离延时释放薄膜的力学特性

在 4 个系统中，只有 2 个可以进行力学性能评估。IC 和 EC4W 的薄膜因为太脆而不能测试。AP 的拉伸强度比 93A 大，但 93A 柔顺性(用杨氏模量表示)强于 AP。AP 和 93A 具有相同的水蒸气透过率(MTVR)。EC4W 和 93A 具有最低的底物粘附性，但所有的 4 个系统在非蜡质底物上具有良好的粘附性。薄膜的力学性能结果列于表 4。

表4 游离薄膜的力学特性

缓释配方	拉伸强度 MPa(SD)	弹性模量 MPa(SD)	水蒸汽透过率 g H ₂ O/天/ 100平方英寸(SD)	粘附性kPa(SD)	
				蜡质	非蜡质
雅克宜 93A	10.7(4.7)	1091(709)	1.17(0.31)	100(17)	181(25)
Instacoat EN Super-II	薄膜太脆而不能测试			171(15)	202(28)
Advantia Performance	21.7(4.9)	2202(488)	1.50(0.18)	244(78)	183(62)
Colorcoat EC4W	薄膜太脆而不能测试			72(20)	247(68)

结论

总体而言，4 个系统的薄膜包衣分散体和包衣工艺参数存在明显差异，影响到最终包衣片的外观。在 Instacoat 和 Colorcoat 配方中，各自分散体的高粒度和高粘度，将严重影响包衣片的质量和性能。只有雅克宜 93A 包衣片，在 pH 4.5 醋酸钠缓冲液 2 小时后保存完好，同时吸收液体量<10%。在使用 PPI 或其它肠溶包衣药物治疗的患者中，中度 pH 值时的持续耐受性被认为对于给药状态维持和胃的保护十分重要。

Reprint of poster presented at Controlled Release Society Meeting, 2010.

Authors: Rita Steffenino, Tom Farrell, and Ali R. Rajabi-Siahboomi

参考文献

1. Missaghi, S., Young, C., Fegely, K. and Rajabi-Siahboomi, A.R., Delayed release film coating applications on oral solid dosage forms of proton pump inhibitors: case studies, Drug Del. Ind. Pharm, 2010, 36(2) 180-189
2. Colorcon. Acryl-EZE Product Information Sheet website. Accessed January 2010.
<http://www.colorcon.com/resources/lit/Products>.
3. Ideal Cures Pvt, Ltd. Instacoat EN Super II Product Information Sheet website. Accessed January 2010.
http://www.idealcures.co.in/instacoat_en_super_II.htm
4. Corel Pharma Chem. Colorcoat FC and EC Product Information Sheet website. Accessed January 2010.
<http://www.corelpharmachem.com/pdf/colorcoat.pdf>
5. International Specialty Products (ISP). Advantia Performance Product Guide. Accessed January 2010.
http://online1.ispcorp.com/Brochures/Pharma/PHAR_C1020_PRF_07.pdf
6. USP 32/NF 27. <701> Disintegration of Delayed Release Dosage Forms.

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 实公司所有

ads_comp_dr_fc_ver1_CHN_09_2014