

增塑剂类型和浓度对采用新型水性延时释放薄膜包衣系统包衣的片剂耐酸性的影响

摘要

研究了增塑剂的类型和浓度对耐酸性的影响，增塑剂被加入到新配方的水性延时释放(DR)薄膜包衣系统中。在 DR 包衣系统(雅克宜[®])中加入 PEG8000(8-15%)、TEC(12-25%)或乙酸甘油酯(12-30%)，结果产生期望的耐酸性(2 小时)，并在缓冲液中(pH6.8)完全崩解。

前言

DR 薄膜包衣系统的肠溶保护受增塑剂亲水性质和亲脂性质、增塑剂含量、以及用于底物的聚合物量的影响¹。另外，底物的性质和增塑剂的类型对肠溶保护的程度也有影响²。

因此，本研究的目的是评价三种不同含量的增塑剂在新型水性 DR 薄膜包衣系统(雅克宜[®]93A 系列)中对耐酸性的影响。片剂在两种不同的介质(0.1N 盐酸和 0.5M 醋酸钠缓冲液)中试验，分别模拟人禁食胃酸和通过食物或多剂量质子泵抑制剂(PPIs)引起的胃酸升高(pH 大于 4.0)。PPIs 的多剂量食物疗法导致胃酸分泌减少，胃 pH 因此升高⁴⁻⁵。

底物(安慰剂片芯)的性质和应用于底物的聚合物量(7.6mg/cm²)保持恒定。聚乙二醇 8000(8-15%)，柠檬酸三乙酯(12-25%)，或乙酸甘油酯(12-30%)加入水中，然后加入雅克宜[®]93A，形成着色的水性 DR 包衣分散体。安慰剂片剂用 DR 包衣分散体进行包衣至理论增重 10%。测定 0.1N 盐酸和 0.5M 醋酸钠缓冲液的酸吸收，以及磷酸缓冲液(pH6.8)中的崩解时间。

实验方法

材料:

聚乙二醇 8000(PEG 8000)，柠檬酸三乙酯(TEC)和乙酸甘油酯分别购于 Clairant(美国)，Morflex(美国)和 Tessenderlo Fine Chemicals(英国)。用二甲基硅油乳剂(30%，购于美国陶氏化学公司)作为消泡剂，除去 DR 包衣分散体中的气泡。安慰剂片剂欧巴代[®]YS-1-7027 和雅克宜[®]93A 18597 购于美国卡乐康公司。

制备与表征

将欧巴代分散于水中(低剪切力)并搅拌(低剪切力)30 分钟，制备成密封包衣分散体。包衣分散体的最终固体含量为 12.5%(质量分数)。

将增塑剂和二甲基硅油乳剂(质量分数是分散体总重的 0.5%)分散于水中，并搅拌(低剪切力)5 分钟，制成肠溶包衣分散体。加入雅克宜 93A(固体质量分数是水的 20%)，再搅拌 30 分钟，得到均一的 DR 着色的包衣分散体。将该分散体过筛(250μm)，然后在喷雾时缓慢搅拌。

根据推荐的包衣条件(卡乐康，表 1)对安慰剂片剂(3/8(9.5mm)凸面，307mg)进行密封包衣(理论增重 4%)和肠溶包衣(理论增重 10%)。

表 1. 密封包衣及延时释放包衣

O'Hara Labcoat I	欧巴代 YS-1-7027	雅克宜 93A18597
装片量 (kg)	1	1
进气温度 (°C)	70-74	39-42
干燥空气体积 (cfm)	180	125
片剂床温 (°C)	43-46	28-32
排气温度 (°C)	52-55	28-32
雾化空气 (psi)	30	9
Pattern Air 模式空气 (psi)	30	15
喷雾速率 (g/min.)	15	10
包衣锅转速 (rpm)	18	20

表 2 列出了增塑剂的类型和含量（与聚合物相比的质量分数%），以及最终包衣分散体的固体含量。

表 2 增塑剂类型和含量

增塑剂 (水溶性, 20°C)	含量 (质量分数%, 与聚合物 相比)	固体总量(%)
PEG 8000 (1 in 25)	8, 9, 12, 15	21-22
TEC (1 in 15)	12, 15, 20, 25	22-23
乙酸甘油酯 (1 in 14)	12, 15, 18, 20, 25, 30	22-24

样品分析:

用 Vankel 35-1200 崩解设备测定崩解和酸吸收。分别记录 900ml 浓度为 0.1N 的盐酸(pH 1.0)、醋酸盐缓冲液(pH 4.5)和磷酸缓冲液(pH 6.8)中未包衣与包衣片芯(n=6)的崩解时间。通过计算在置于介质 2 小时之前和之后的片剂重量百分比差异，测定出包衣安慰片剂(酸吸收)吸收介质的量(盐酸或醋酸缓冲液)。

结果与讨论

崩解结果:

如期望的一样，未包衣与密封包衣片芯在酸相与缓冲相中的崩解时间不到一分钟。肠溶包衣安慰片剂在酸相(pH1.0 和 4.5)中 2 小时仍保持完整，在磷酸缓冲液(pH 6.8)中 2 分钟崩解，和预期的一样。

历史数据表明，酸吸收小于 10%对应于可接受的肠溶保护(在酸相溶出度测定中无药物释放或降解)。图 1 中是以 TEC、PEG8000 或乙酸甘油酯为增塑剂的雅克宜 93A 在 0.1N 盐酸中测定时，其酸吸收小于 4%。

Figure 1. Acid Uptake in 0.1N HCl (pH 1.0)

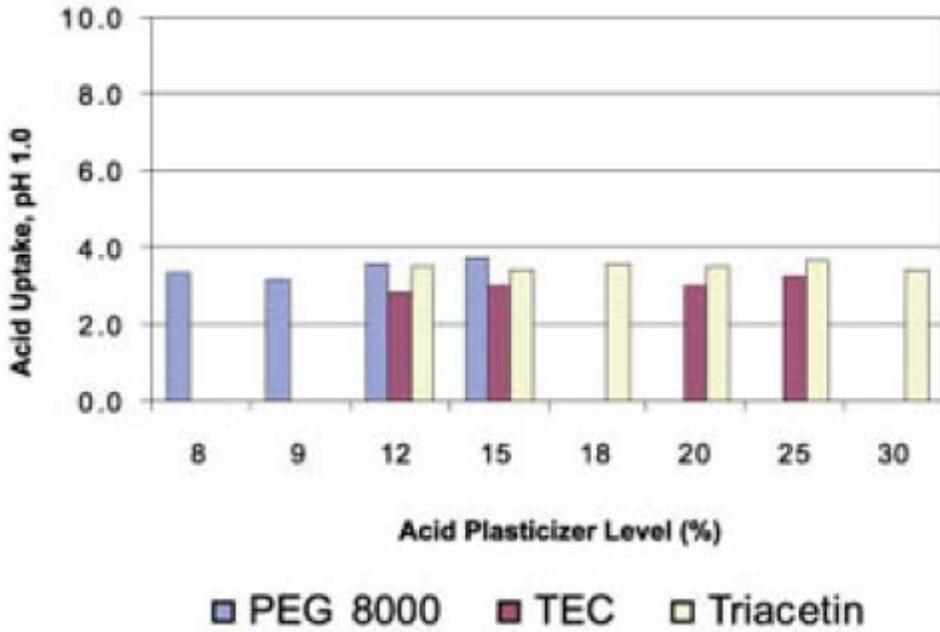
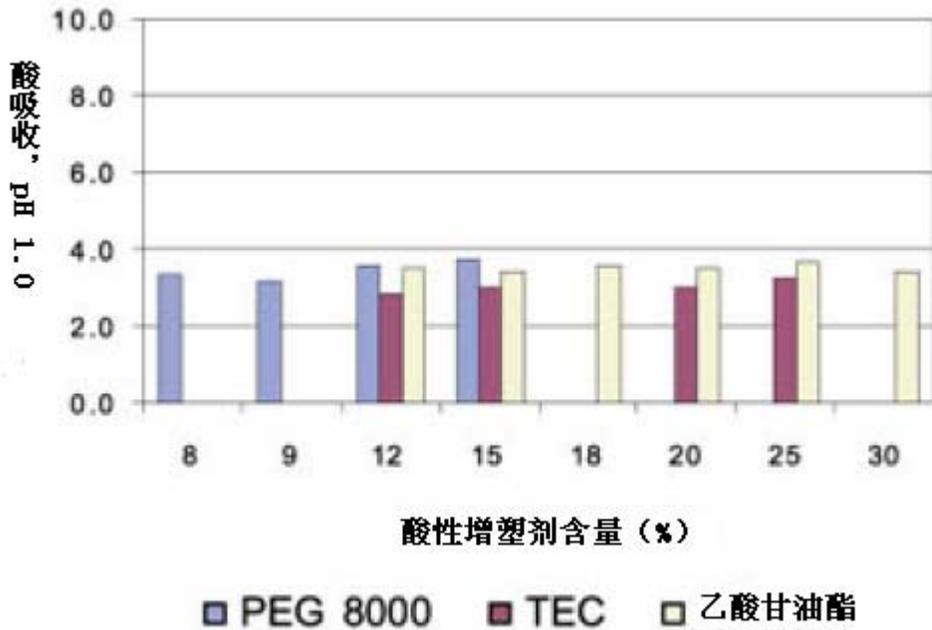


图 1. 0.1N 盐酸(pH 1.0)中的酸吸收



在醋酸缓冲液(pH 4.5)中，用 PEG8000 为增塑剂的雅克宜 93A 酸吸收最少，其次是 TEC 和乙酸甘油酯 (图 2)。PEG8000 在每种增塑剂含量(8-15%)时的酸吸收量几乎恒定(约 5%)。相反，TEC 和乙酸甘油酯随

随着增塑剂含量的增加，酸吸收减少。特别地，当 TEC 从 12% 增加到 25% 时，酸吸收从 7.7 下降到 4.1%；当乙酸甘油酯从 12% 增加到 30% 时，酸吸收从 10.5% 降低到 5.7%。

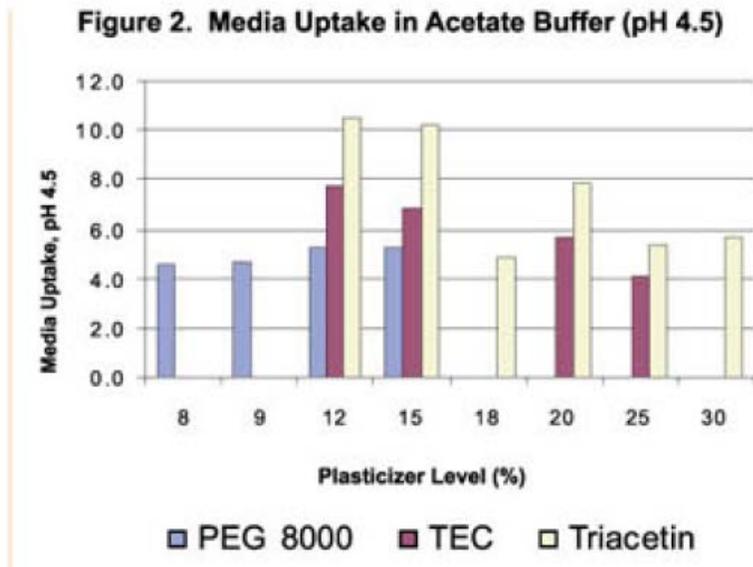
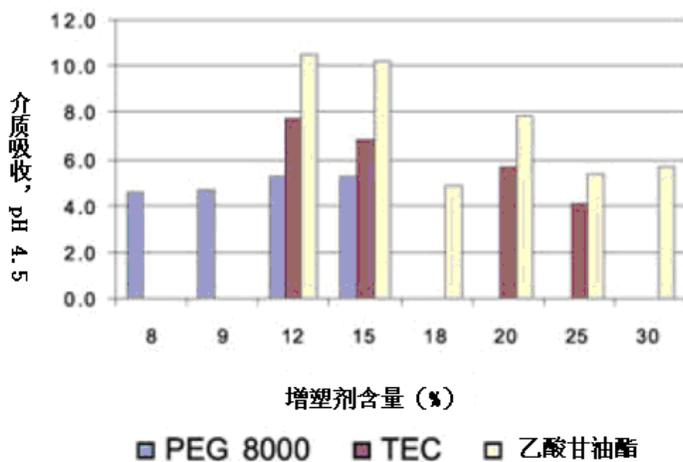


图 2. 醋酸缓冲液(pH 4.5)中的酸吸收



结论

在包衣分散体中，耐酸性的程度受增塑剂类型和浓度的影响。在雅克宜薄膜包衣系统内，三种增塑剂 (PEG 8000, TEC, 和乙酸甘油酯) 在各种测试浓度中都使片剂具有肠溶保护作用。

雅克宜 93A 为着色配方提供了灵活性，它允许研究人员选择使用增塑剂的类型和含量，同时在中等 pH 介质中保持优良的肠溶性能。

参考文献

1. Pharmaceutical Coating Bulletin 102-2, Morflex, Inc.(1994).
2. Felton, L., et al, International Journal of Pharmaceutics 113(1995) 17-24.
3. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000.
4. Miner, P, et, al, American Journal of Gastroenterology 98(2003) 2616-2620.
5. Rohss, K. et al., European, Journal of Clinical Pharmacology 60(2004)531-539

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美	欧洲/中东/非洲	亚太区	拉丁美洲
+1-215-699-7733	+44-(0)-1322-293000	+65-6438-0318	+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2012. 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