

溶剂体系对聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PAVP)缓释包衣体系性能的影响

摘要

本研究将聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PAVP)或基于PVAP的全配方缓释包衣体系分散到了不同的溶剂中。研究对分散体性质和包衣片剂缓释特性进行了评估。当配方体系能够提供可以接受的肠溶保护和片剂崩解时，纯聚合物和配方体系可得到实质上稳定的溶液和分散体。

前言

PAVP是邻苯二甲酸酐和聚乙烯醇的反应产物，可用于医药用途以便为固体剂型提供肠溶保护，或者作为糖包衣工艺的片芯密封层⁽¹⁾。

尽管由于公认的与其工艺有关的健康和安全问题，但有机溶剂混合物中肠溶包衣体系的使用目前仍占有一定的市场份额。这些应用目前还相当有限，而且主要某些活性药物成分对湿度非常敏感的场所以及最终缓释剂型要求潜在的长期稳定性的场合⁽²⁾。当在缓释聚合物的应用中采用有机体系时，由于溶剂类型或比例会显著影响最终包衣的质量，因此有机溶剂的选择非常关键。

本研究的一个目标就是对溶剂特性对纯聚合物和全配方缓释包衣体系(欧巴代[®]肠溶(Opadry[®] Enteric)体系)的表观分散体pH和粘度进行定性。第二个目标就是将这些分散体应用到片剂中，并通过分析与溶剂混合物相对的肠溶保护和崩解时间来评估薄膜包衣的数量。

实验方法

全配方体系的成分

表 1 综述了在全配方体系(欧巴代肠溶体系)中使用的各种组分的浓度和功能。

表 1 欧巴代肠溶配方实例

组分	功能
PVAP	肠溶保护聚合物
二氧化钛	颜料
硬脂酸	加工辅料
邻苯二甲酸二乙酯	增塑剂

分散体制备

聚合物溶液或包衣分散体可采用将纯聚合物或配方体系溶于由异丙醇(IPA)和水(88:12%体积分数)或 IPA 和二氯甲烷(60:40%体积分数)组成的溶剂混合物中制备。随后在低剪切下再混合 45 分钟。当时用 IPA 和水的体系时, 材料应首先溶于 IPA 中, 然后在连续搅拌的条件下加水。

分散体定性

包衣分散体的表观 pH 值在固体含量 15%的条件下在室温下储存 72 小时并混合 45 分钟后用 pH 计(CL54 型, Toshniwai Instruments, 孟买, 印度)测定。每种分散体的粘度采用 Brookfield DV-II+粘度计(Middleboro, 美国)在类似的间隔下测定。此外, 在混合 45 分钟后的各种溶剂混合物中, 分别测定总固体含量为 5、10 和 15%的纯聚合物和配方包衣体系的表现 pH 值和表观粘度曲线。

片剂包衣

在专业的有机包衣工厂中, 利用 12 英尺的传统包衣锅(Bectochem, 孟买, 印度)中将全配方包衣分散体的施加于 350 毫克的标准凸面安慰剂片剂(破断力 5.2 千帕, 脆碎度 0.12%)。对(实际)增重在 5 至 7%范围内的样品采样进行分析。

不同溶剂体系的包衣参数列于表 2 中。

表 2 包衣工艺参数

参数	IPA:水	IPA:MDC
包衣锅负荷(克)	500	500
进口温度(°C)	56	48
排气温度(°C)	37	36
产品温度(°C)	40	38
流体传递速率(克/分钟)	2.2	3.2
包衣锅转速(转/分钟)	23-24	25-26
雾化气压(巴)	2	2
包衣固体含量(%)	15	6
包衣工艺时间(增重 15%, 分钟)	75	130

崩解试验

采用美国药典要求的崩解仪器将肠溶包衣片剂在 0.1N 的盐酸中来回振荡 1 小时。在振荡实验后, 取样观察是否存在任何可见的“开裂、崩解或软化”特征, 这些特征表征着肠溶保护是否失效⁽³⁾。随后将样品转移到 pH 值为 6.8 磷酸盐缓冲溶液(美国药典)中, 并测定药品完全崩解的时间。

结果与讨论

包衣分散体的表现 pH 决定于溶剂体系的选择。但是，无论采用何种溶剂混合物制备欧巴代肠溶分散体，包衣分散体的表现 pH 和粘度在储存 72 小时后几乎没有任何实质性的变化。(表 3 和表 4)

表 3 分散体(质量分数 15%)的表现 pH 值

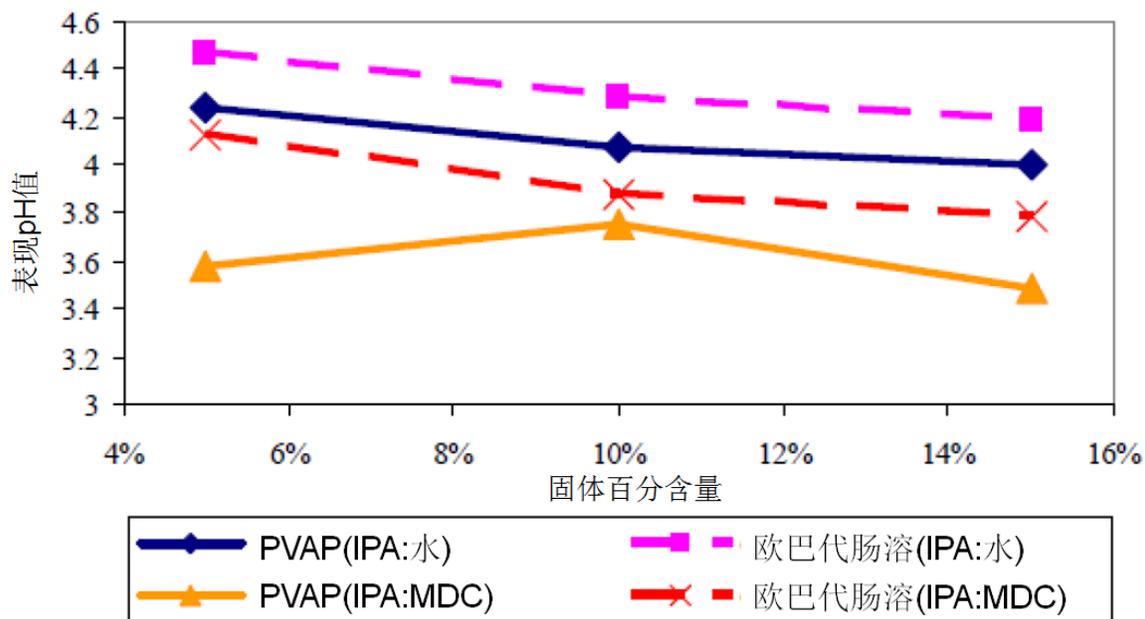
溶剂体系	初始值	72 小时后
IPA:水	4.25	4.15
IPA:MDC	3.92	3.92

表 4 分散体(质量分数 15%)的粘度

溶剂体系	初始值	72 小时后
IPA:水	22 厘泊	23 厘泊
IPA:MDC	17 厘泊	18 厘泊

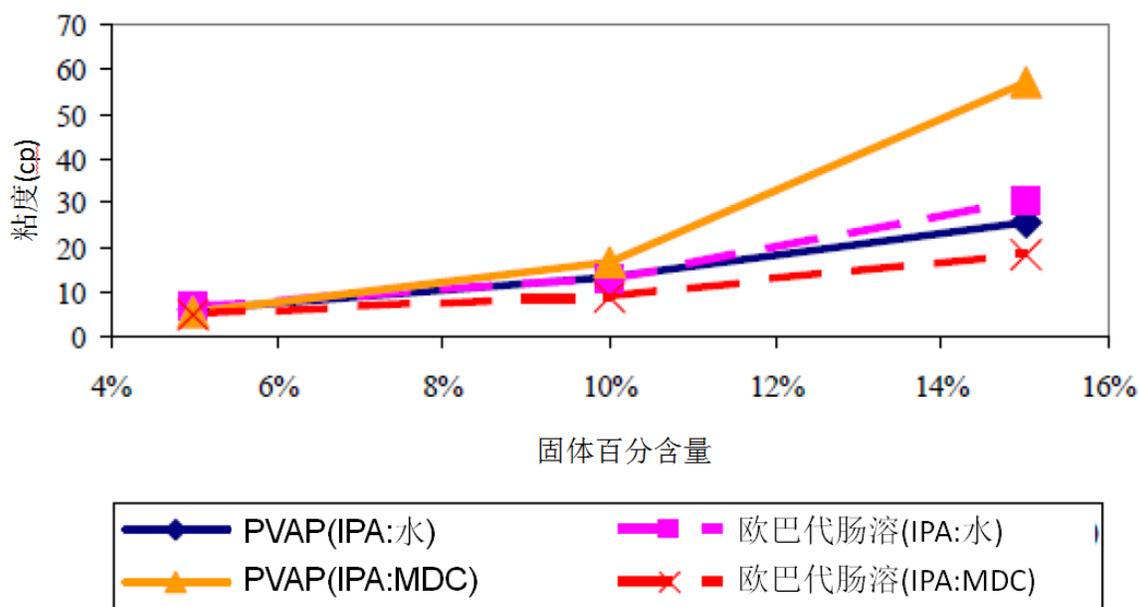
PVAP 或全配方包衣体系浓度的增加会造成分散体中表现 pH 值的下降(图 1)。与 IPA:MDC 体系相比，IPA:水体系制备的样品的 pH 值要相对高一些。

图1 固体含量 vs. 表现pH值



无论使用那种溶剂聚合物，随着聚合物浓度的增加，溶液粘度会逐渐增加(图2)。在固体含量为15%的条件下，与IPA:水的体系相比，PVAP溶于IPA:MDC体系时的溶液粘度要高一些。这一趋势在配方体系中未观察到。

图2 固体含量 vs. 粘度



无论采用IPA:水或IPA:MDC作为溶剂分散体，在各种增重条件下(表5)，欧巴代肠溶包衣的安慰剂片剂均能实现肠溶保护。在pH为6.8的磷酸盐缓冲液中，随着实际包衣增重的增加，崩解时间也会略有增加，试验中能够观察到可重现的片剂崩解。

表 5 缓释崩解

(实际)增重	肠溶保护	崩解时间(分钟)
未包衣安慰剂	未提供	1.9±0.20
IPA:水		
5%	通过	10.66±0.92
6%	通过	10.83±1.00
7%	通过	14.32±0.20
IPA:MDC		
5%	通过	8.89±1.29
6%	通过	10.26±1.32
7%	通过	10.48±1.62

结论

研究采用的有机溶剂体系的选择会影响到纯PVAP和全配方欧巴代肠溶包衣体系的溶液和分散体的粘度和pH值。在固体含量最高(15%)时,粘度的差别最为显著,此时溶于IPA:MDC体系的PVAP产生的粘度要高于溶于IPA:水体系的PVAP粘度。无论何时种溶剂体系,在包衣水平未5%增重时,欧巴代肠溶均能提供肠溶保护和可重现的崩解性能。

参考文献

1. Handbook of Pharmaceutical Excipients, "Polyvinyl Acetate Phthalate", Pharmaceutical Press, 5th edition, 2006, p. 589-591.
2. K. Thoma, K. Bechtold, "Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets", Eur. J. Journal of Pharm Biopharm,
3. USP-NF 24 Online, "Delayed Release(Enteric Coated Tablets), General Chapter<701>, Disintegration.

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话: +86-21-6198-2300/4001009611 · 传真: +86-21-5442-2229
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
+54-11-5566-7700

www.colorcon.com



© BPSI, 2014. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用时。

除了特别指出外, 所有商标均属 BPSI 实公司所有。

PR_CRS2007_opadry_enteric_infl_solv_sys_pvap_ver2
_09_2014