

雅克宜®(Acryl-EZE®)制备

海报重印

水性丙烯酸类肠溶包衣系统

应用扫描电子显微镜(SEM)和激光诱导击穿光谱(LIBS)评估片芯片剂对水性缓释包衣功能的影响

目的

本研究旨在发展片剂表面积(尺寸)与片剂肠溶保护所必需的功能性包衣的最小包衣增重/厚度之间的相互关系。同时,通过扫描电子显微镜(SEM)和激光诱导击穿光谱(LIBS)测量水性肠溶包衣系统——雅克宜®(Acryl-EZE®)的薄膜包衣厚度。

方法

片剂表征

本研究采用的片剂为直径范围在 6-10mm 之间的标准圆形凹面片剂。较小片剂为安慰剂,较大片剂为 LNK, International(Hauppauge, NY)公司生产的 325mg 的阿司匹林片芯。所有片剂均进行物理性质检测,包括重量差异,厚度,硬度以及脆碎度。利用 Erweka Multi-Check 测量片剂的一般物理性质(表 1)。本项研究中,我们重点关注包衣应用随着包衣片剂的理论增重的变化而变化。由于通常将薄膜包衣量定量为质量/表面积,因此,假设片剂是一个完美的圆柱体,我们同样可以通过初步计算表面积来确定薄膜包衣量为 mg/cm^2 。

$$SA = 2(\pi r^2) + 2\pi rh$$

SA 表示表面积, r 表示片剂的半径, h 表示片剂的高度或厚度。

表1. 片剂物理特征(肠溶包衣前)

片剂性质	6mm 安慰剂	10mm 阿司匹林
平均直径(mm)	5.60	10.32
平均重量(mg)	84.30	380.80
平均厚度(mm)	3.14	4.72
估算的表面积(mm^2)	104.50	320.32
平均硬度(kp)	8.90	8.00
100 滴后的脆碎度(%)	0.00	0.79
400 滴后的脆碎度(%)	0.00	1.58

肠溶包衣 & 防酸性能

T 首先，在 O'Hara Labcoat II 全穿孔包衣锅内进行片剂包衣。接着，对每批片剂尺寸进行两组试验，一批使用透明型全配方薄膜包衣系统——欧巴代®(Opadry®)(卡乐康公司)封闭包衣(1%w/w)，另外一批则未使用封闭包衣。试验目的在于检验封闭包衣对肠溶包衣功能的影响。应用水性肠溶包衣系统——雅克宜(930 系列，卡乐康公司)对所有片剂进行包衣直至 14%理论增重。然后，在 6, 8, 10, 12 以及 14%增重后采集样本。最后，在 0.1N HCl 中，利用 Erweka ZT x20 崩解仪，前后 2 小时，称重片剂(n=6)，测定防酸性能(肠溶保护的一种措施)。

薄膜包衣厚度

利用扫描电子显微镜(SEM)和激光诱导击穿光谱(LIBS)测量薄膜包衣厚度。对于 SEM 测量，首先将片剂手动平分，利用 Quorum Technologies SC7620 溅射镀膜仪进行片剂溅射镀金膜。然后利用 FEI Phenom(Eindhoven, Netherlands)公司生产的扫描电子显微镜分析样本。最后，分别在片剂横截面的三个部位进行测量厚度：片剂边冠，片剂边角以及片剂边缘，如图 1 所示。

现已证明，PharmaLIBS 250(PharmaLaser, Montreal, Canada)是研究片剂包衣厚度和包衣均匀性快速且易用的一种工具。^{1,2} cLIBS 数据包括光谱信号强度的测量值，这种情况下，片剂中二氧化钛的钛在预定位置会受到多次激光脉冲的影响。对于每个包衣批次而言，可在每个增重增量下对 20 颗片剂进行测量。利用 30 个激光脉冲在片剂表面的 19 个位置(图 2)进行片剂分析。本项研究重点关注片剂的中心点，找出片剂边冠膜厚度的 SEM 测量值——对应的关系。

图1. 平分包衣片剂的原理图

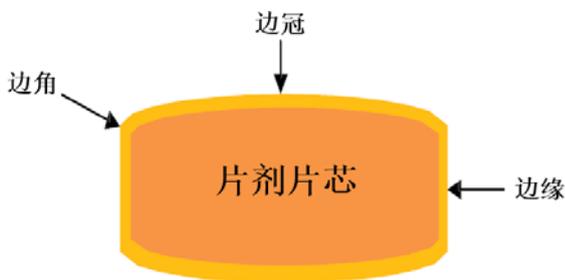
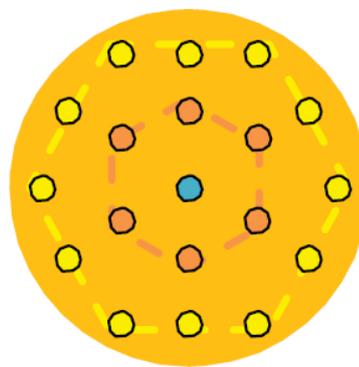


图2. 显示片剂顶视图的原理图

(对片剂表面 19 个位置的分析从片剂的中心开始，然后扩展为两个同心六边形)



结论

肠溶包衣性能

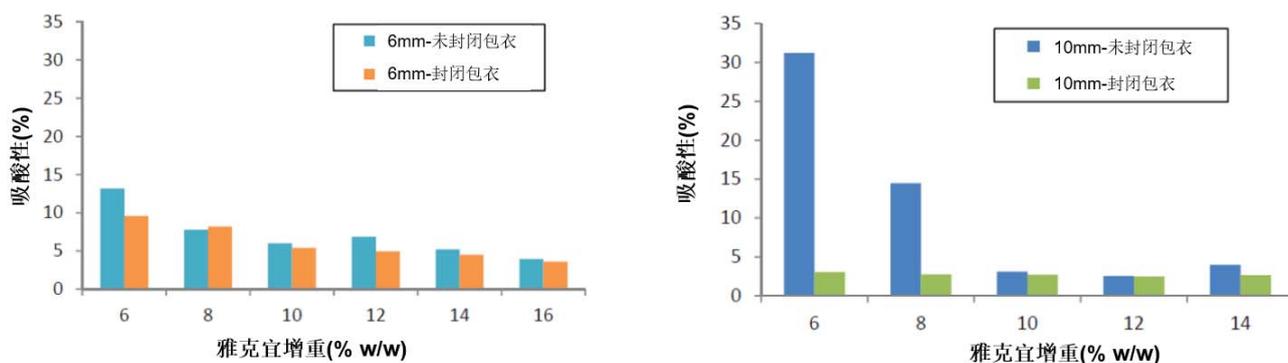
使用封闭包衣和未使用封闭包衣的两组片剂的防酸性能测试结果，如图 3 显示。据报道，肠溶衣片酸摄入量高达 10% 对肠溶包衣功能是可以接受的。通常而言，实现符合要求的防酸性能所必需的最低肠溶包衣增重随着片芯表面积的增加而提高。所以，较小的片芯常常需要较高的增重。然而，以下研究结果表明，片剂的机械强度同样在保证肠溶包衣的质量方面起着很大的作用。

阿司匹林片芯在较大且较易碎的情况下，应用封闭包衣在防酸性能所需的肠溶包衣量方面产生了实质性的差异。雅克宜增重至 6% 时，相比之下，未使用封闭包衣的 10mm 标准圆形凹面片剂显示酸摄入量超过 30%，而添加封闭包衣后的酸摄入量少于 5%。为了获得同等水平的防酸性能，这些易碎的阿司匹林片芯需要将雅克宜增重至 10%。虽然这个工艺是一个一步法工艺，但是其材料成本和加工时间都将远远超过那些需要 1% 封闭包衣和 6% 增重的肠溶包衣。

在这两种情况下，添加透明型欧巴代(1% w/w)封闭包衣能够降低获得肠溶保护所需的雅克宜总量。对于较小而坚固的片剂，防酸性能可在未使用封闭包衣，雅克宜增重至 8% 下获得，同样，也可在使用透明型欧巴代封闭包衣，雅克宜增重至 6% 下获得。

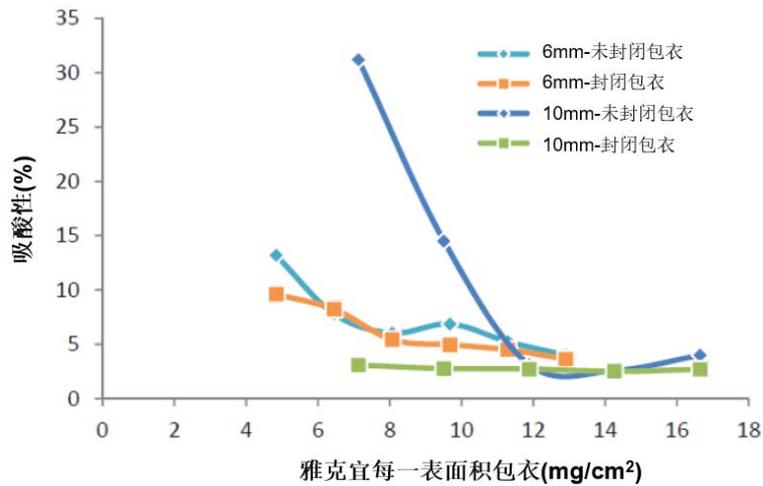
本项研究中，根据增重(占未包衣片剂重量的百分比)和每一表面积(mg/cm^2)所包衣的重量(或质量)对包衣量进行量化。先前研究推荐使用 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ 进行基于丙烯酸酯的肠溶包衣。

图3. 肠溶包衣增重对6mm安慰剂和10mm阿司匹林片芯酸摄入量(%)的影响



可以看到，防酸性能随着每一表面积包衣量的变化而变化(图 4)，这对于较小而坚固的片芯以及封闭包衣的易碎片芯来说是一个不错的建议。然而，对于未使用封闭包衣的易碎的阿司匹林片芯来说，要获得合格的酸摄入量，必须达到所需要的肠溶包衣量($12\text{mg}/\text{cm}^2$)。同样，片剂的机械强度在所需的肠溶包衣量方面也起着十分重要的作用。

图 4. 肠溶性能随着每一表面积包衣量的变化而变化(mg/cm^2)

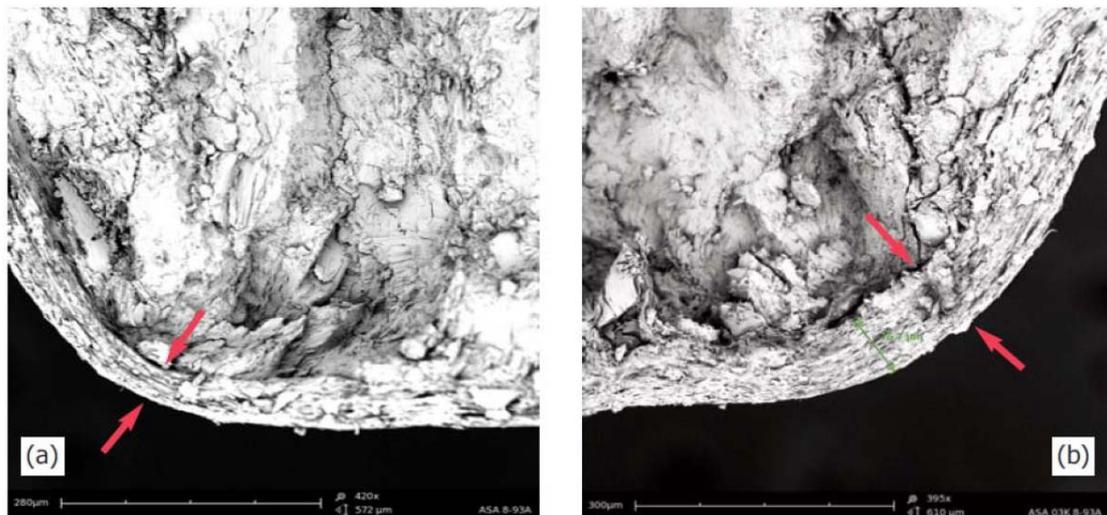


薄膜包衣厚度的测量

扫描电子显微镜

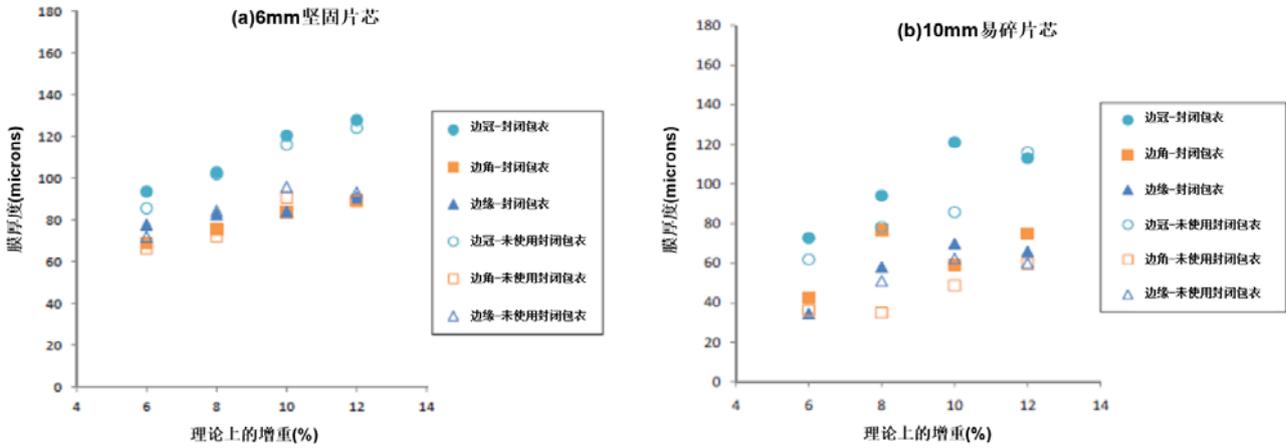
平分片剂边角的典型显微照片如图 5 所示。在这一特殊情况下，我们对(a)未使用和(b)使用透明型欧巴代封闭包衣的 10mm 的阿司匹林片的横截面进行检测，并使用增重 8%(w/w)的雅克宜对两种情况进行包衣。显微照片 5a 显示，未使用封闭包衣的片剂边角的包衣出现瑕疵。而添加透明型欧巴代封闭包衣使得功能性包衣能够在片剂的整个表面和边角更加均匀地进行，同时，在使用相同的功能性包衣量下，能够增强片剂的肠溶保护。

图 5. 增重8%的水性肠溶包衣系统雅克宜包衣的10mm易碎的阿司匹林片芯的横截面： (a)未使用封闭包衣； (b)使用 1% w/w透明型欧巴代封闭包衣



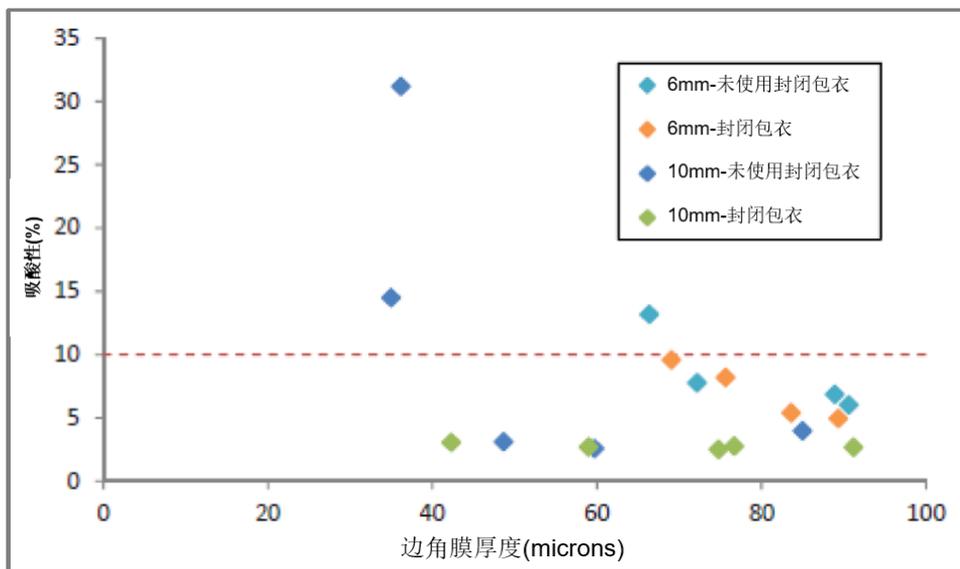
膜厚度随着 6mm 和 10mm 片剂包衣增重的变化而变化，如图 6 所示。片剂边冠的包衣厚度始终大于片剂边角或边缘的包衣厚度。SEM 无法将透明型欧巴代封闭包衣和雅克宜功能性包衣区分开来，因此，封闭包衣的样本厚度代表总体薄膜包衣厚度。在较低的包衣增重下，较大片剂的膜厚度低至 30 微米，相比之下，较小片剂的膜厚度几乎翻了一倍。同样，使用封闭包衣的 10mm 的片剂膜厚度的差异也很大。

图 6. SEM 测量的膜厚度
(a)6mm 坚固片芯和(b)10mm 易碎片芯



SEM 显示，在一致的基础上，片剂边角的包衣量最少，因此，我们可以尝试在最小的边角膜厚度与符合要求的酸摄入量之间建立一层相互关系(图 7)。然而，研究结果并不一致。对于 10 mm 片剂来说，大约 40 微米的边角膜厚度足够提供保护，但是，对于未使用封闭包衣的 6 mm 片剂来说，即使边角膜厚度超过 60 微米仍然导致防酸性能不达标。由此表明，除了简单的膜厚度之外，影响薄膜包衣肠溶性能的因素还有很多，例如工艺条件，改善机械完整性的封闭包衣，以及薄膜质量等。

图 7. 片剂边角总体包衣膜厚度和防酸性能的比较



激光诱导击穿光谱(LIBS)

虽然 SEM 能够对薄膜包衣厚度进行物理测量，但是样本制备范围很广，而且评估许多样品也会很耗时。而 LIBS 能够提供一种快速而简单的自动化方式来测量片剂的相对膜厚度，并且无需进行任何特殊的样本制备。但是，LIBS 技术有一个缺点，即当前的配置只能在预定位置通过片剂的整个表面进行测量，无法在其他位置检测薄膜包衣，比如边角，边缘，或者其他诸如凹形标志或外观缺陷等重要位置。

由于雅克宜包衣中的钛(二氧化钛)被当作标记元素，因此这里的厚度仅代表肠溶包衣而非代表透明型欧巴代封闭包衣。在 LIBS 方法中，激光烧蚀包衣产生等离子体，然后在与等离子体中的元素相一致的波长发射光线。发射光的强度与等离子体中的给定元素的浓度成正比。

6%增重雅克宜包衣的 6mm 片芯(n=20)中心的每 30 个激光脉冲之后的钛信号强度，如图 8 所示。当激光穿透到包衣层的中心时，钛信号强度在 1 到 5 个激光脉冲(脉冲)之间快速增加，然后在 ~5-13 脉冲信号停滞。大约超过 13 个脉冲后，钛信号强度开始减弱，这就表示几乎所有包衣都已被激光烧蚀。然后，计算所有 20 个包衣片剂的强度 vs. 激光脉冲的数值的平均数。根据这一平均曲线，测定获得 50% 的最大钛信号强度所需的脉冲数，并将其作为完全烧蚀包衣所需的激光脉冲数的一个粗略指示(图 9)。每个增重应如此重复，无论是否使用封闭包衣。坚固的 6mm 片芯在 6, 8, 10 和 12% 增重下获得的数据汇编如图 10 所示。正如预期的，随着包衣增重的渐增， $\frac{1}{2}$ 最大值而也随之提高，由此表明，随着包衣厚度的增大，烧蚀包衣需要更多的激光脉冲。

图 8. 30个激光脉冲的较小圆形安慰剂片剂中心的20颗片剂的LIBS数据范例

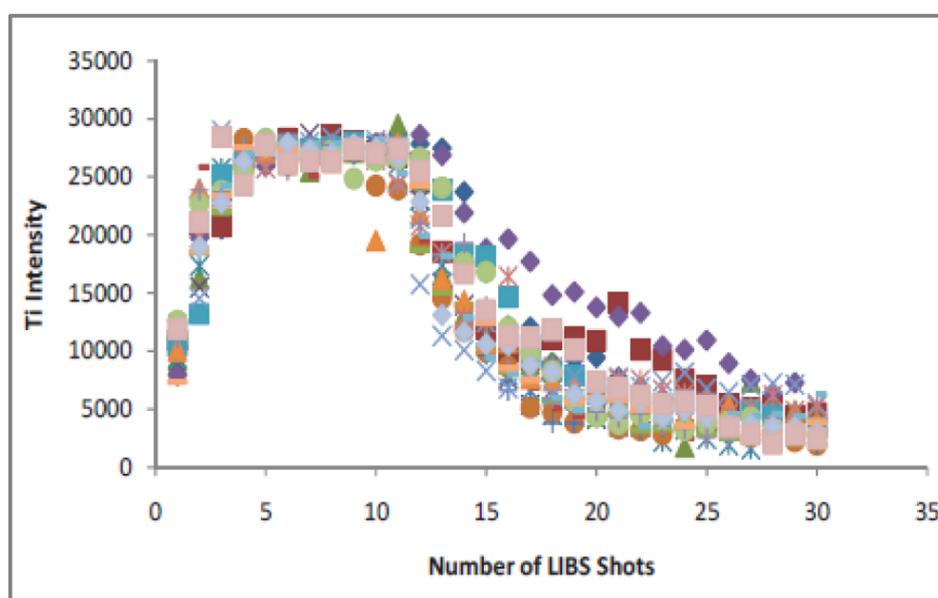


图 9. 未使用封闭包衣的 6mm 片芯增重 6%

下的钛信号强度

(这有助于说明可以利用等于最大钛信号强度的一半的计数值来测量相对膜厚度。在这种情况下，需要 14.6 个脉冲才能获得最大值的一半。)

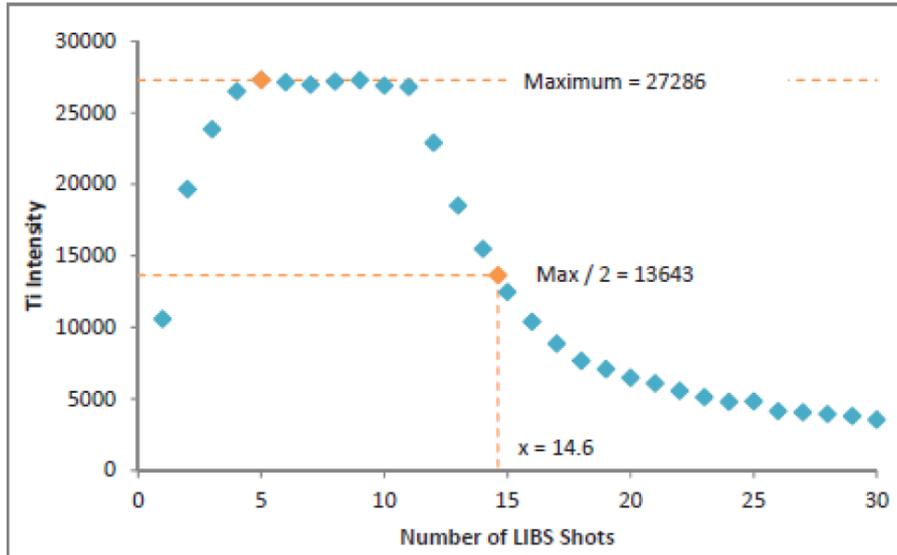
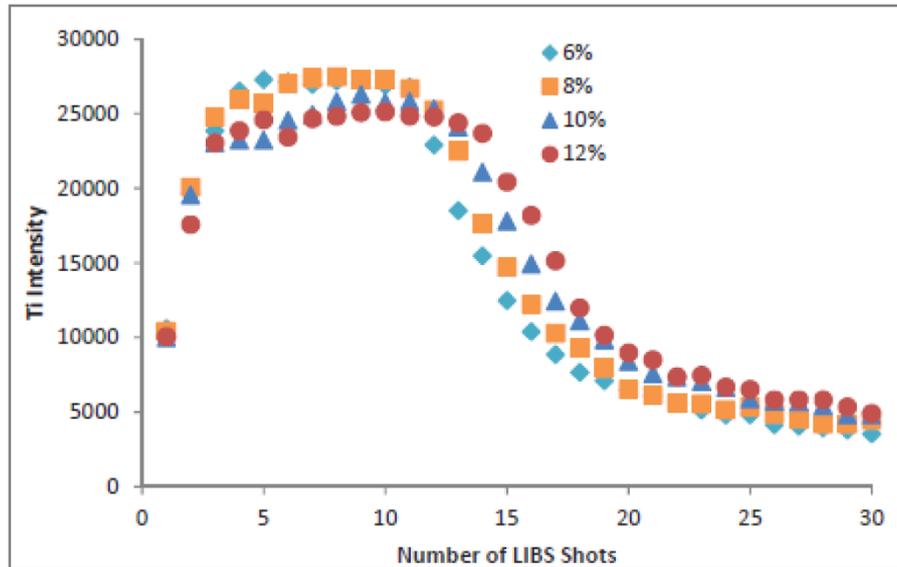


图 10. 不同增重下的6mm圆形安慰剂片剂表

面中心钛信号强度的LIBS示意图

(数值为 20 颗片剂的平均数。)

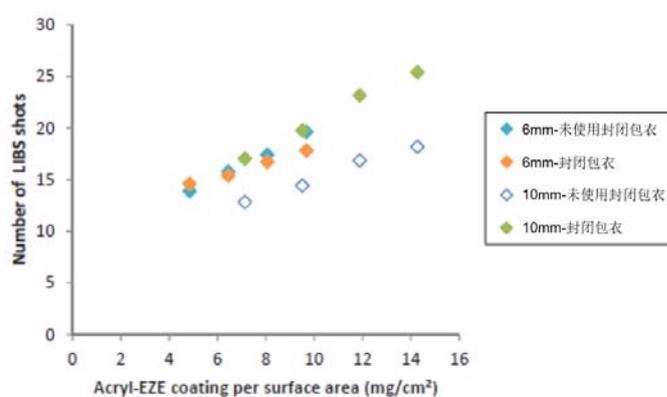
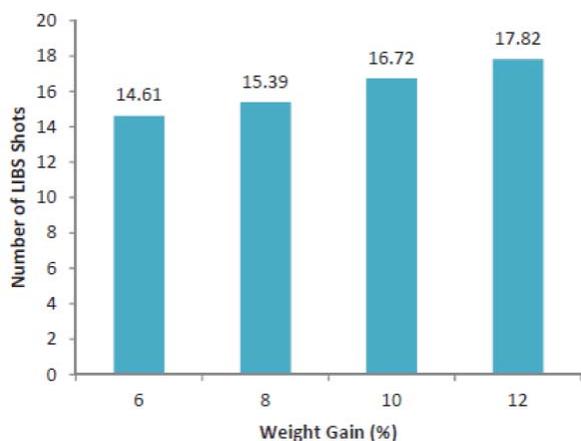


测定获得 $\frac{1}{2}$ 信号最大值所需的激光脉冲数，并将这些值与理论增重进行比较，如图 11 所示。图中显示，随着增重的渐增，需要更多的激光脉冲来穿透整个肠溶薄膜包衣。

研究所有 4 组片剂从而获得这些读数：6mm 和 10mm 片剂，使用和未使用封闭包衣。此外，通过每单位表面积应用的包衣量，我们从方程中去除了片剂尺寸的变量，并且构建了 LIBS 测量的肠溶薄膜包衣的深度或厚度与所应用

的包衣量之间的相互关系(图 12)。4 组片剂中的 3 组在 LIBS 脉冲数和每一表面积包衣量之间形成一个非常紧密的相互关系。目前，尚未弄清为什么未使用封闭包衣的 10mm 片剂的数据显示为异常值。

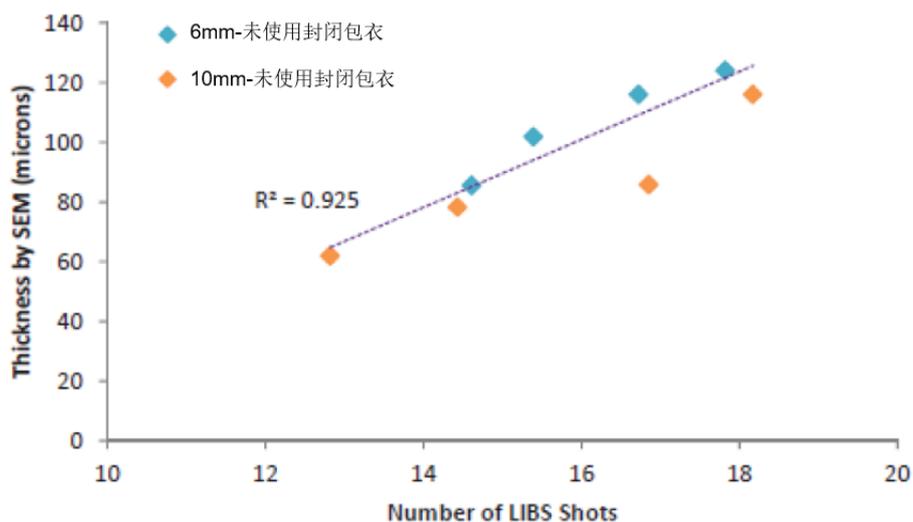
图 11. 穿透雅克宜包衣的未使用封闭包衣的6mm坚固片芯的激光脉冲数和增重的比较
图 12. LIBS 测量的相对肠溶膜厚度，或深度 Vs. 每一表面积包衣量对比图



结合 SEM & LIBS

对比 LIBS 检测相对膜厚度与 SEM 检测厚度，可以开始在这两种方法之间建立一个相互关系。由此证明，LIBS 能够作为一个在线预测工具测定功能性包衣终点。通过结合非封闭包衣片剂的两组数据，发展这一相互关系，使得符合要求的 R2 值超过 90(图 13)。同时，必须对其他包衣和底物进行进一步地评估，以建立一个稳定的校准曲线。

图 13. SEM 和 LIBS 测量的雅克宜膜厚度间的相互关系



结论

利用 2 种尺寸(6mm 和 10mm 标准圆形凹面)的片剂进行的实验研究显示,应用水性肠溶包衣系统雅克宜以 6mg/cm² 对坚固的片剂进行包衣能够提供充足的防酸性能。然而,对于易碎片剂而言,需要更高水平的防酸性能来消除 SEM 测得的所有边角的低覆盖率影响或片剂表面中的异常情况。添加欧巴代封闭包衣能够增加片芯强度,并且使得整个片剂表面的肠溶包衣膜厚度更加均匀。

通过 SEM 能够详细观察片剂薄膜包衣,但是需要制备大量的样本,而 LIBS 几乎不需要制备样本就可快速测量相对膜厚度。因此,LIBS 技术的进一步发展能够为精确测量功能性包衣膜厚度提供一个非常重要且十分快速的工具。

参考文献

1. Dubey A, Portillo, P, Muzzio FJ. "Study of tablet coating thickness uniformity using LIBS, DEM, and compartment modeling." AIChE Annual Meeting, 2008.
2. Dubey A, Portillo P, Muzzio FJ. "A study of tablet coating uniformity using LIBS." IFPAC, 2009.
3. Ali R Rajabi-Siahboomi & Thomas P. Farrell. Editors: Linda Felton and James McGinity, Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, 3rd Edition, 2008.
4. Cole G, Hogan J, and Aulton M. (2008) Pharmaceutical Coating Technology. (pp. 433-434). New York: informa healthcare. Reprint

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。即不承担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:+86-21-61982300/4001009611·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

拉丁美洲

+54-11-5556-7700

印度

+91-832-6727373

中国

+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2018. 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

AAPS_2010_Shen_AcryEZE930_SEMLIBS_ver2_12_2013_CHN