

### 全配方丙烯酸类肠溶薄膜包衣系统优化包衣工艺参数

#### 目标

- 识别每个反应变量对独立工艺变量的敏感性
- 确定优化包衣工艺参数。
- 论证发展薄膜包衣系统的整体适用性。

#### 方法

##### 材料

雅克宜®(Acryl-EZE®)薄膜包衣系统是一种含有尤特奇 L100-55(德固赛公司供应)及其他药用辅料(包含黄色 6 号湖色素)的全配方粉末。

利用去离子水制备包衣分散液。

##### 实验设计软件

使用 S- Matrix Corp (Eureka, CA)提供的 D.o.E. Fusion 软件进行实验设计和数据分析。

##### 实验设计参数

- |                      |       |         |
|----------------------|-------|---------|
| • 独立变量:              |       | • 反应变量  |
| 排气温度(°C)             | 30-35 | 片剂表面粗糙度 |
| 流体输送流量(grams/minute) | 60-80 | 阿司匹林溶出度 |
| 包衣锅速度(rpm)           | 10-15 | 标准肠溶崩解  |
| 固含量(水中)              | 20-30 | 应力肠溶崩解  |
|                      |       | 包衣工艺效率  |

实验运转次数: 32 次, 具有 4 个重复值。

##### 分散液和包衣

- |   |  |
|---|--|
| • 分散液的制备: Silverson<br>Hi-Shear 搅拌机: L4RT-A 每分钟<br>钟转速: 10,000<br>持续时间: 10 min; | • 包衣设备/条件:<br>24" O'Hara Labcoat II<br>喷枪: 2 Spraying Systems Co(1/8-VAU-SS)<br>喷嘴: VA1282125-60-SS<br>雾化空气: 35 psi(2.4 bar)<br>吹扁空气: 35 psi(2.4 bar)<br>装量: 14kg<br>进风 流速: 250 ft. <sup>3</sup> /minute(7.1m <sup>3</sup> /min) |
|---|--|

使用的片剂样品:

⇒ 325 mg

⇒ 隔离包衣: 欧巴代®II(Opadry® II)全水高效型薄膜包衣系统 Y-30-18037(理论 2%重量增加)

- 肠溶包衣重量增加: 理论 10%;

## 分析方法

溶出度:

美国药典“阿司匹林肠溶片”(通过)

= 在 90 分钟内溶出 80%。结果表示为 80%阿司匹林溶出所需的时间(“DT-80%”)

抗酸实验(ET):

修订版美国药典<701>使用 50 个而不是 6 个片剂 pH 1.0 (0.1 N HCl)持续 1 小时, 合格 = 无崩解迹象

脆碎度后抗酸性(SET):

先进行脆碎度实验(50 个片剂、4 分钟、100 转), 然后再进行抗酸实验

表面粗糙度:

通过 MicroPhotonics(宾夕法尼亚州)测定 5 个片剂的平均粗糙度(Ra)

包衣工艺效率:

%效率 = 100\*(理论增重- 实际重量增加)/理论重量增加

## 结果

表 1. 通过 R1-R4 名称指明的重复对

运转编号	排气温度	流体传输速率 (g/min)	包衣锅速度 (rpm)	固含量	DT-80% (min)	包衣工艺效率 (%)	设定% 合格	粗糙度
1	30	60	15	20	48	75	68	0.91
2 (R1)	33	70	13	25	36	74	64	1.19
3	35	70	13	25	39	74	44	1.2
4	30	80	10	30	46	85	80	1.47
5	35	60	15	20	48	76	76	1.02
6	30	80	15	30	41	82	74	1.21
7 (R2)	35	80	15	25	43	78	38	1.24
8	34	75	14	28	44	76	42	1.17
9	35	80	15	20	42	77	72	1.04
10 (R3)	35	70	15	30	25	73	34	1.32
11	35	80	15	30	32	75	64	1.47
12 (R3)	35	70	15	30	27	69	36	1.31
13	33	70	10	25	28	72	70	1.27
14 (R4)	35	60	10	30	24	65	22	1.43
15	30	80	10	20	42	77	98	1.06
16	35	80	13	30	40	72	54	1.48
17	34	65	11	23	53	64	52	1.18
18	35	80	10	30	41	68	42	1.51
19	30	60	15	30	32	67	18	1.21
20	35	60	15	30	28	64	14	1.29
21 (R4)	35	60	10	30	27	71	26	1.52
22	35	60	10	20	39	75	74	1.18
23	31	65	11	28	40	79	54	1.25
24 (R1)	33	70	13	25	40	78	68	1.2
25	30	70	13	25	41	81	74	1.09
26	35	80	10	20	46	79	92	1.18
27	30	80	15	20	57	90	100	0.92
28	30	60	10	20	38	79	88	1.05
29	34	65	14	23	32	76	50	1.13
30 (R2)	35	80	15	25	41	79	38	1.22
31	34	70	12	30	25	68	74	1.51
32	34	70	12	25	28	70	90	1.28

## 综合观察

- 肠溶保护性能对工艺条件不敏感。
  - 98-100%的片剂合格
- 所有片剂都光滑；但测量到可辨别的粗糙度差别。
- 未观察到有粘连性。
- 根据数据分析，每个反应变量测量的标准偏差小于 5%。

图表的关键内容：

LB = 选定自变量下限

UB = 选定自变量上限

图1. 包衣工艺效率 vs. %固含量和液体传输速率

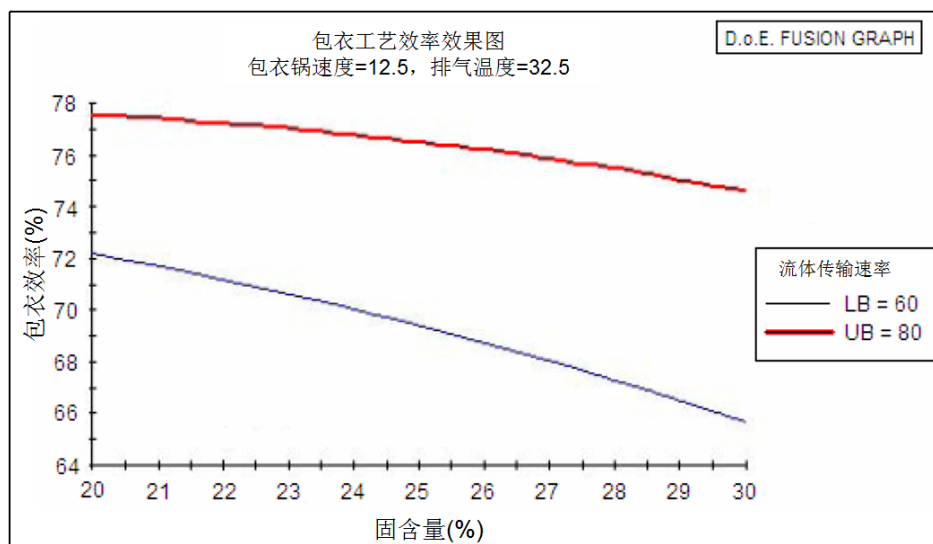


图2. 包衣工艺效率 vs. 包衣锅速度以及排气温度设定性能 vs. %固含量和液体传输速率

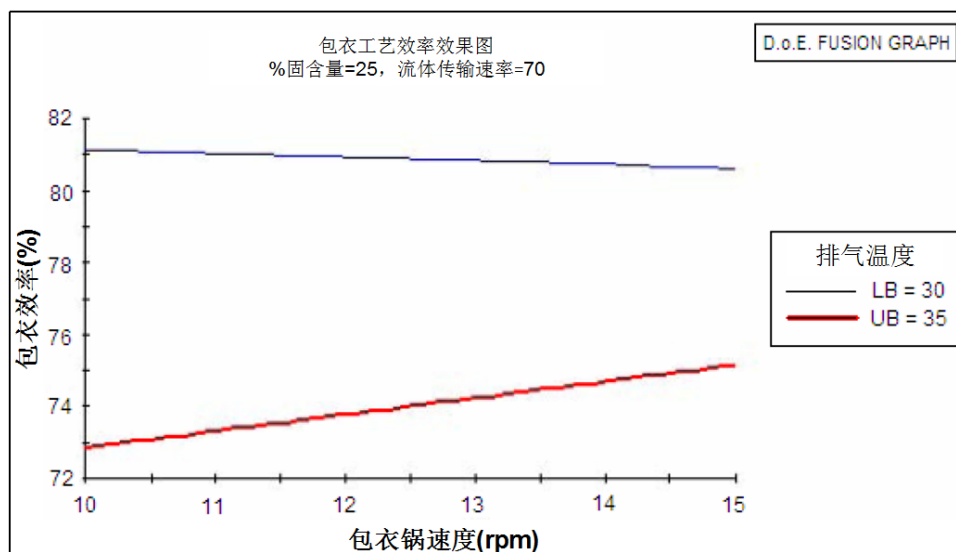


图3. 脆碎度后抗酸性能 vs. 固含量和液体传输速率

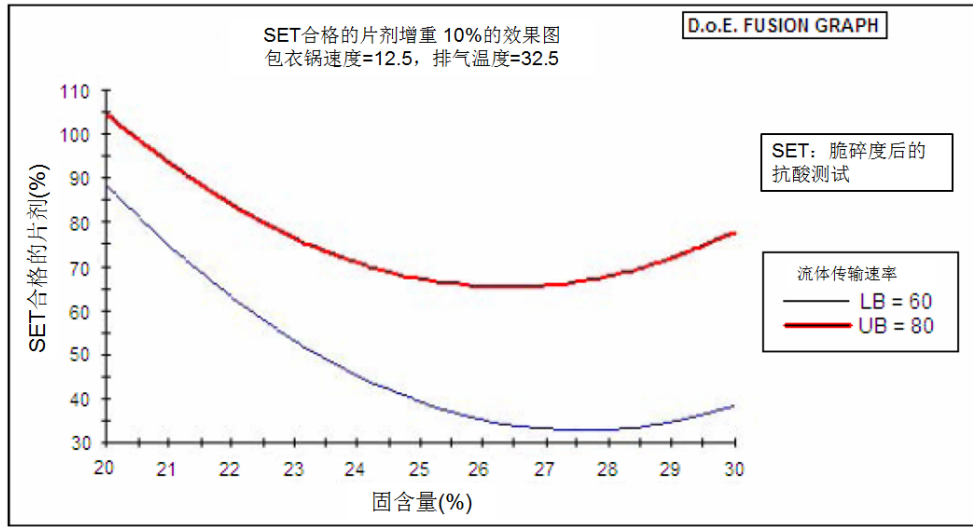


图4. 脆碎度后抗酸性能 Vs 包衣锅速度和排气温度

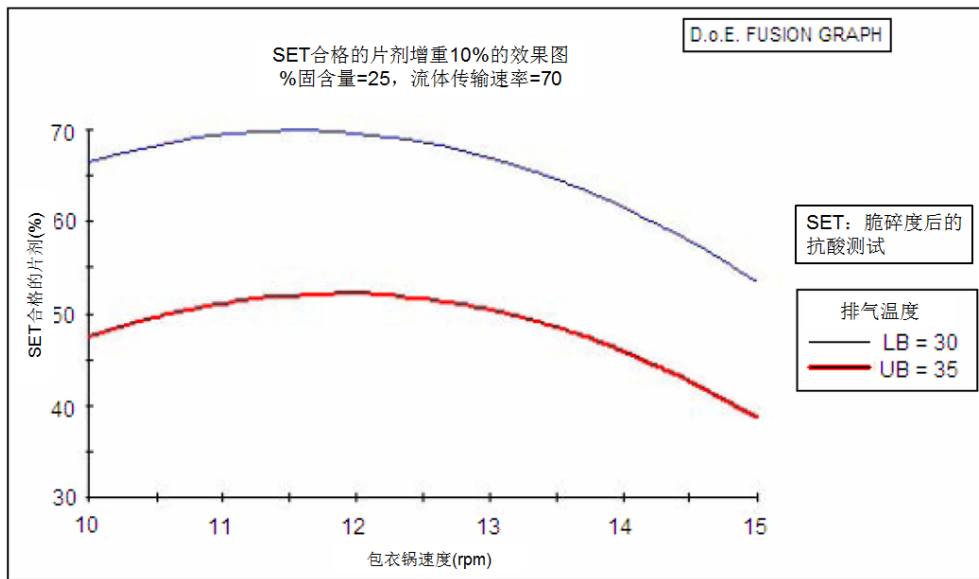


图5. 表面粗糙度 Vs 固含量

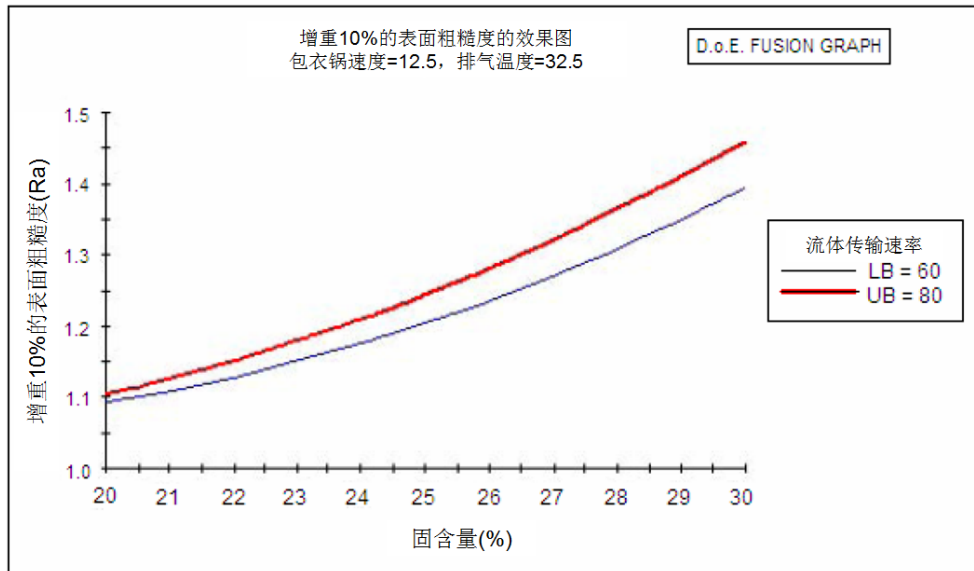


图6. 流体输送流量和表面粗糙度 Vs 包衣锅速度和排气热量

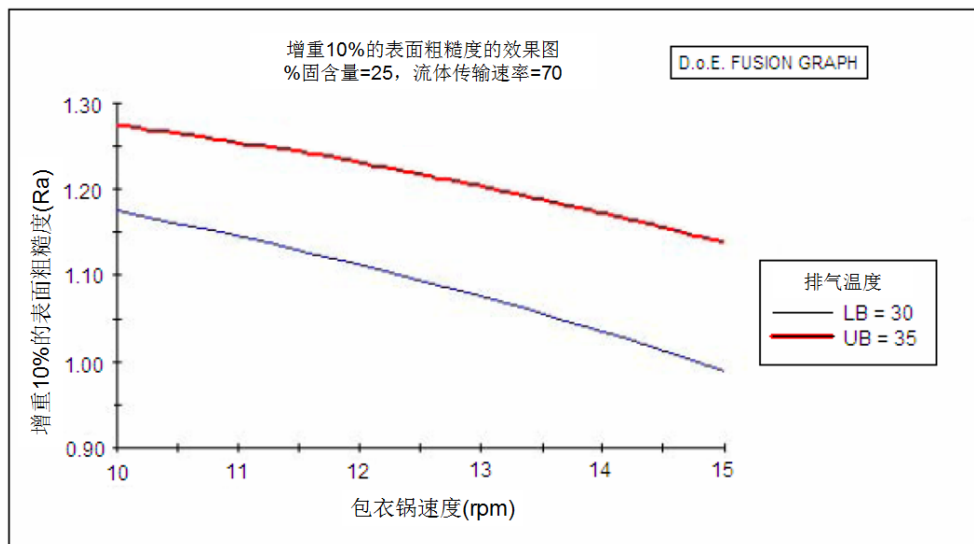


图7. 溶解时间 Vs 包衣锅速度和排气温度

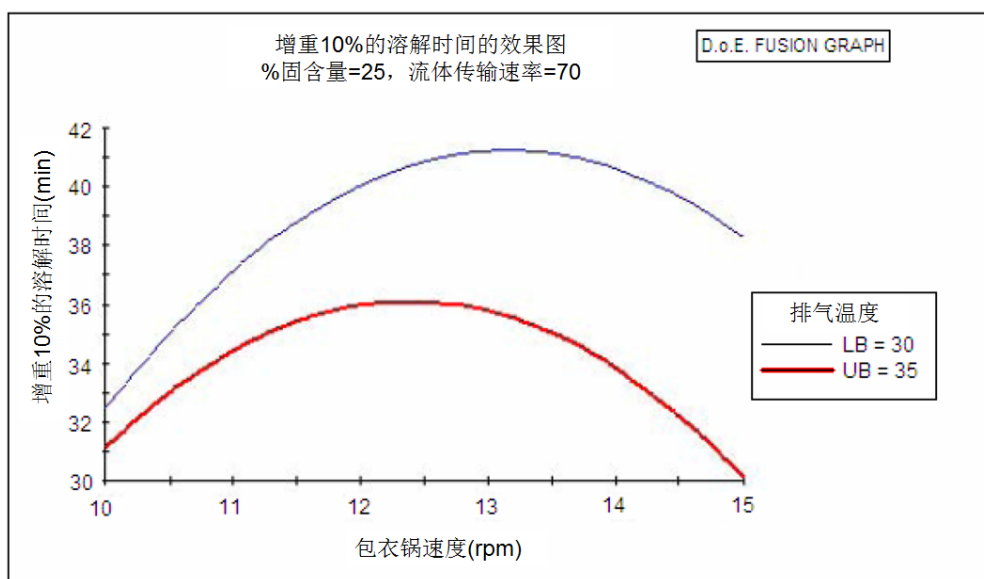
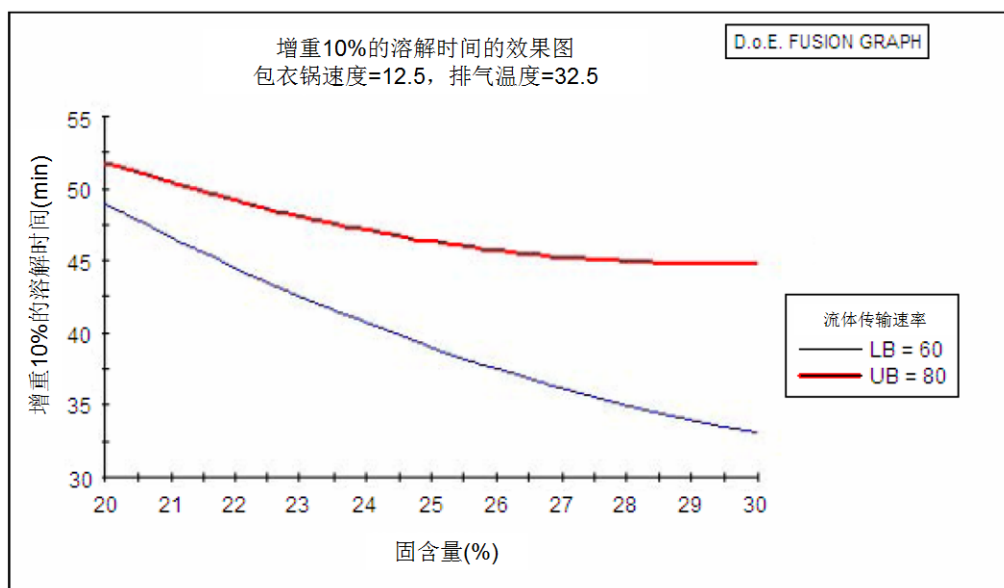


图8. 溶解时间 Vs % 固含量和液体传输速率



**表 2. 包衣效率优化包衣参数(通过 D.o.E. Fusion 进行计算)**

<b>参数</b>	<b>值</b>
固含量	20
流体输送流量(g/min)	80
包衣锅速度(rpm)	15
排气温度(°C)	30
预计包衣效率响应=87%	
实际包衣效率(试验号#27)=90%	
(试验号#27 中使用的参数与以上所列的参数相同)	

**表 3. 试验号 # 27- 反应变量 Values**

<b>响应范围</b>	<b>所有试验</b>	<b>试验号 # 27</b>
<b>反应变量</b>		<b>Result</b>
抗酸(%Pass)	98-100	100
脆碎度后抗酸(%Pass)	14-100	100
80%溶出时间(min)	25-57	57
粗糙度(Ra)	0.91-1.52	0.92
包衣工艺效率(%)	64-90	90

## 结论

在以下情况下，包衣工艺效率最大：

- 固含量和排气温度最小
- 流体输送流量和包衣锅速度最大

由于应用于每个片剂的聚合物的量随着包衣效率增加而增加，因此在相同条件下，脆碎度后抗酸合格率和溶解时间同样达到最大化。

由于喷雾干燥的发生率减少，因此在这些条件下，表面粗糙度最小。

所选的薄膜包衣配方可以在较高生产能力条件下应用，以获得符合美国药典阿司匹林肠溶片标准的片剂。

重新印刷发布于 2000 年 11 月份 AAPS 杂志上的海报论文。

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公司所有

ads\_acrylyze\_opt\_coat\_proc\_v2\_07\_2009\_CHN