

使用打孔包衣锅和流化床对微小片肠溶包衣的研究

摘要

本文采用打孔包衣锅和流化床对微小片肠溶包衣效率进行了研究。两种设备都得到了较好的肠溶包衣效果，并且效率相当。打孔包衣锅的主要优点是包衣过程时间短。

前言

与单种剂型相比，多微粒（MP）缓释药物传送系统具有诸多优势。服药后，多微粒剂型在胃部从胶囊中释放，再通过小肠⁽¹⁾，然后在胃肠道扩散，药物释放稳定，减少了局部刺激的危险。与单种剂型相比，多微粒剂型体内的溶出特性更加可靠，生物利用度更加均衡，临床疗效更好⁽²⁾。

微小片结合了多微粒剂型和成熟片剂生产工艺的优势，与挤出滚圆法⁽³⁾相比，局限性更少。微小片的直接压片技术避免了使用液体的缺点，成为了微丸的替代方法。与其它多微粒技术一样，微小片既可以填充至硬胶囊中，也可以压成较大的片剂，在崩解后，释放出多微粒的亚单位⁽⁴⁾。微小片的另一个优点是基片大小均一，形状规则，表面光滑，易于使用多聚物膜进行包衣，达到缓释的目的。

多微粒通常使用流化床进行包衣。本文研究了打孔包衣锅的可行性，并与流化床进行了比较。并对两种工艺在包衣片的外观、物理性能和肠溶保护效果等方面的不同点进行了研究。（使用安慰剂微小片对打孔包衣锅与流化床进行了比较研究）

实验方法

含有乳糖的安慰剂微小片（菲仕兰食品公司，荷兰），粉状纤维素（Elcema F150, JRS Pharma GmbH 公司，德国），预胶化淀粉（善达™Starch® 1500，卡乐康公司，美国），气相二氧化硅（Aerosil200, Evonik Degussa公司，德国）和硬脂酸镁（Akcros公司，荷兰）。采用改良的10冲旋转式压片机(Piccola, Riva公司，阿根廷)直接压片（转速35rpm，压片力1.1kN），配有2毫米的标准凹模。微小片先用质量分数8%的欧巴代® (Opadry®) Clear 03K19229水分散体密封包衣，增重5%。

然后用质量分数20%的全配方肠溶丙烯酸体系的水分散体雅克宜®(Acryl-EZE)® Clear 93F19255包衣，增重10-60%。用Glatt GPCG 1.1流化床和Manesty XL™ lab 12"打孔包衣锅包衣，配有500 μm尼龙筛(Manesty, 英国)，包衣工艺参数分别见表1和表2。

表 1 流化床的包衣工艺参数

工艺参数	密封包衣	肠溶包衣
肠溶包衣(kg)	0.5	0.5
流化空气量(m ³ /h)	98-105	98-110
进风温度(°C)	64-67	51-53
排风温度(°C)	45-48	32-36
产品温度(°C)	45-49	31-33
雾化空气压力(bar)	1.5	1.5
喷速(g/min)	5-6	7-10
工艺时间(min)	53	136
总增重(%)	5	60

表2 打孔包衣锅的包衣工艺参数

工艺参数	密封包衣	肠溶包衣
载药量(kg)	0.4	0.4
流动空气量(m ³ /h)	250	250
进风温度(°C)	65	40-45
排风温度(°C)	48-58	33-45
产品温度(°C)	47-57	29-33
雾化空气压力(bar)	1.0	1.0
喷速(g/min)	6-11	10-11
工艺时间(min)	30	114
总增重(%)	5	60

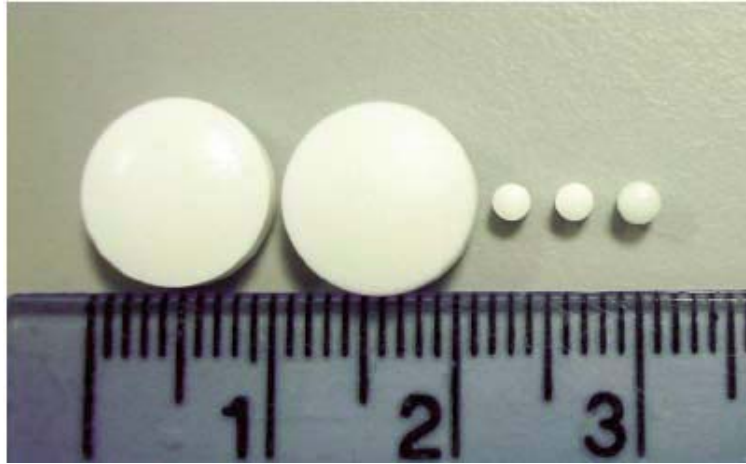
包衣与未包衣微小片的破断力和脆碎度分别用Schleuniger-4M (Pharmatron AG, 瑞士) 硬度仪和Copley TA(英国) 脆碎度仪测定。

雅克宜包衣微小片的肠溶保护通过酸摄入测试。分别称取肠溶包衣微小片(n=6)，放入Copley ZT54崩解仪中，测试管底部配有500 μm圆筛(Erweka GmbH, 德国)。将微小片在37±1°C 置于0.1N盐酸或pH 4.5的醋酸缓冲液中，2小时后取出，用纸巾擦除表面多余水分，重新称取片重。片重差异用酸摄入百分含量表示。

结果与讨论

压制微小片时采用1.10 ± 0.06kN的上冲压片力，不损害冲头，推片力较低（小于50N）。未包衣的微小片性质如下：片重7.8±0.1mg，厚度1.963±0.016mm，破断力1.6±0.1kp，脆碎度0.69%，崩解时间2.3±0.5分钟。包衣与未包衣的微小片表观无缺陷（图1）。流化床和打孔包衣锅制成的片剂表观上无明显差异。

图 1 微小片与直径 10mm 片剂的外观



- a) 10mm, 未包衣; b) 10mm, 肠溶包衣10%增重; c) 2mm, 未包衣; d) 2mm密封包衣;
e) 2mm, 密封并肠溶包衣 (增重40%)

结果与讨论

正如所料, 密封包衣后, 片剂的机械强度大大增加。未包衣微小片的破断力为1.6kp, 用流化床和多孔包衣锅包衣后, 破断力分别增加到4kp和3.2kp。未包衣时脆碎度为0.69%, 微小片密封包衣后, 脆碎度降低为0.01%。

肠溶剂型的肠溶保护评价通常在pH值1.2的酸性介质中进行, 这适合大部分的肠溶包衣产品, 但在有些情况下胃环境的pH值较高, 就发现标准的测试参数就不合适了。比如, 服用质子泵抑制剂 (PPI) 的病人, 其胃中pH值通常高于4。因此, 本文中, 雅克宜包衣微小片的肠溶保护分别在0.1N盐酸 (pH 1.2)和醋酸缓冲液(pH 4.5)中进行。用流化床和打孔包衣锅包衣的微小片的酸摄入结果相似 (图2和3)。

肠溶衣增重通常取决于待包衣对象的尺寸、形状和表面积。图 2 和图 3 表明, 研究中, 微小片大约有 30 至 40%肠溶衣增重就足够耐酸。(流化床和打孔包衣锅包衣的微片无明显差异。需要 30-40%的增重, 与多微粒剂型相似)。

图 2 肠溶衣微片在 0.1N 盐酸中的酸摄入

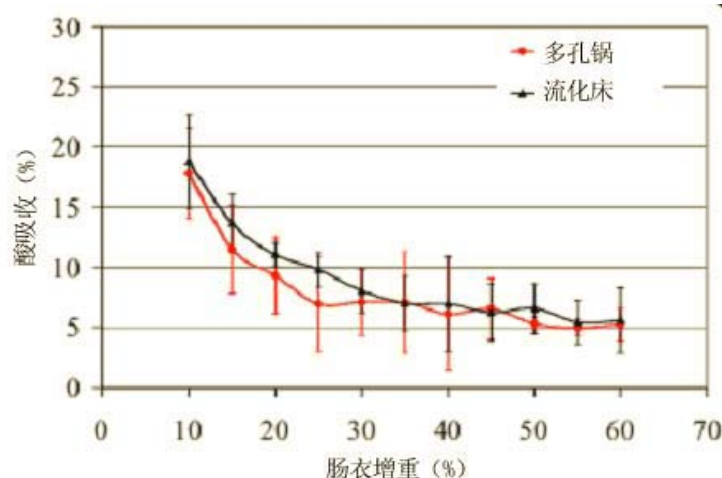
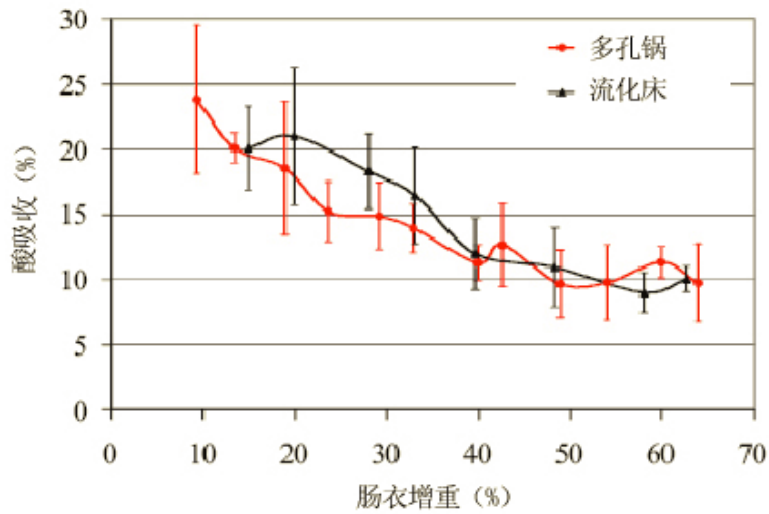


图3 肠溶衣微小片在pH 4.5的醋酸缓冲液中的酸摄入



含有PPI, 选择兰索拉唑作为模型药的微小片的肠溶包衣效率正在进一步研究中。

结论

打孔包衣锅和流化床包衣的微小片在外观、物理和肠溶性能上无明显差异。打孔包衣锅的工艺总时间比流化床包衣工艺短。

在肠溶包衣之前，增重5%的密封包衣对提高微小片的机械性能具有重要作用，另外还发现，至少需要30%的肠溶衣增重才能耐酸。

参考文献

1. Khosla R., Feely L.C. & Davis S.S., Int. J. Pharm., 53, 107- 117 (1989)
2. Riis T., Bauer-Brandl A., Wagner T., Kranz H. Eur. J. Pharm & Biopharm., 65; 78-84 (2007).
3. Alderborn G., Tablets and compaction in pharmaceuticals, Churchill, UK, 2002, pp. 397-440.
4. Lopes C.M., Sousa Lobo J.M., Pinto J.F., Costa P. Int. J. Pharm., 323; 93-100 (2006).
5. Rohss K., Lind T., Wilder-Smith C. Eur J Clin Pharmacol., 60; 531-9 (2004).

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

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

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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

ent_coat_minibabs_CHN_03_2010