

PH依赖型致孔剂对使用水性乙基纤维素膜控包衣片剂酸保护的影响

摘要

阿司匹林和咖啡因片剂进行包衣使用包含不同浓度的NS Enteric®乙基纤维素水性分散体(基于海藻酸钠系统)作为PH依赖型微孔薄膜。两个配方都可耐受0.1N HCl (2小时)并在PH6.8缓冲液中崩解(2-9分钟)，提供缓释释放曲线。

引言

乙基纤维素(EC)一般用于药品和营养品作为缓释材料。EC是一种可膨胀的,水不溶性并不受PH影响的形成了非溶蚀性扩散膜的聚合物⁽¹⁾。聚甲基丙烯酸酯,邻苯二甲酸醋酸纤维素,邻苯二甲酸聚乙烯醇广泛用于药学工业的缓释释放材料,但不是GRAS(一般认为安全的)材料因而没有批准用于食品和营养品。纽特丽™(Nutrateric®)可能是一种可行的选择,利用一种乙基纤维素混悬液-苏丽丝®(Surelease®)和NS Enteric,一种干燥粉末添加剂包含藻酸钠(GRAS)。该藻酸钠的作用是作为一种在EC薄膜内的微孔薄膜以提供缓释功能。该研究的目的即确定Nutrateric,在阿司匹林和咖啡因片剂的包衣中的浓度,该浓度需要耐受0.1N HCl 2小时,但在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中裂解。

试验方法

材料

阿司匹林片剂从LNK国际有限公司(NY,美国)获得。咖啡因(光谱化学制造公司,NJ,美国)与微晶纤维素(Emcocel 90M, JRS),部分预胶化淀粉(Starch 1500, 卡乐康),微粉硅胶(Cab-O-Sil M5, Cabot)和硬脂酸(Oleotec)混合,直接在Piccola10冲旋转式压片机(卡乐康,美国)压片。乙基纤维素(苏丽丝 E-7-19040,卡乐康,美国)和NS Enteric Clear 29Z19241(卡乐康,美国)在推荐的比例苏丽丝/NS Enteric 85/15% (w/w)下使用。

制备和性质

包衣分散体通过将NS Enteric分散在水中并混合60分钟进行制备。加入苏丽丝再缓慢混合10分钟,得到苏丽丝(85%)和NS Enteric(15%)的均一分散体。最终分散体固体含量是10%(w/w)。在喷雾期间缓慢搅动分散体。

通过测定PH (Beckman 240 pH/Temp测定计), 粘性 (博利飞 带有RV 转子装置的eld Model DVII+黏度计 转子 #1),和颗粒大小(Coulter LS 粒度仪)对包衣分散体定性。

根据表1所示包衣条件, 片剂进行包衣, 无需密封包衣。表2所示为理论增重和相应包衣水平。

表1 包衣条件

包衣参数	Thomas Compu-Lab 15”包衣锅
片剂 (Kg)	1
进风温度(°C)	70-74
进风量 (cfm)	180
片床温度(°C)	43-46
出风温度	52-55
雾化压力 (psi)	30
扇面调节压力 (psi)	30
喷液速度(g/min.)	15
包衣锅转速 (rpm)	18

表 2 理论涂层重量增加和涂层标准

增重 (%w/w)		包衣用量
阿司匹林	咖啡因	
1.5	1.3	1.6
3.0	2.7	3.3
4.4	3.9	4.9
5.9	5.3	6.7
7.4	6.6	8.4
9.0	8.0	10.2

使用Erweka 多用校表仪和Vanderkamp 片剂脆性测试仪测定包括片重、厚度、硬度、直径和脆性的片剂物理性质。

样品分析

使用Erweka ZT-44崩解仪进行崩解测试。记录未包衣和包衣片芯 (n=6) 在900ml 的 0.1N HCl和0.05M 磷酸钾缓冲液(pH 6.8)中的崩解时间。

结果和讨论

包衣分散体和片剂性质

表3列出该研究中使用的分散体的PH、粘性和颗粒大小。

表3 包衣分散体性质

分散体	PH	粘性 (cP)	颗粒大小 D ₉₀ (μm)
苏丽丝(24.6% 固体)	10.5	1776	0.195
NS肠溶 (2.3% 固体)	8.2	264	154
85/15: 苏丽丝/NS肠溶(10%固体)	10.2	776	0.272

阿司匹林和咖啡因片芯在重量、厚度、硬度和直径上都不同 (表4)。根据两种片芯之间表面积的数量差异调整Nutrateric在片剂中的使用量 (表2)。两个配方都包含一种不溶填充剂 (微晶纤维素)。

表4 片剂性质 (n=20)

未包衣片芯(表面积)	重量 (mg)	厚度 (mm)	硬度(kp)	直径 (mm)	脆性 (%)
阿司匹林(3.37cm ²)	380.2 ± 3.0	4.8 ± 0.03	6.4 ± 0.6	10.6 ± 0.02	0.7
咖啡因(3.94cm ²)	500.8 ± 4.7	5.5 ± 0.04	17.5 ± 1.3	11.3 ± 0.02	0.4

崩解结果

如所预期, 未包衣片芯在酸和缓冲液相≤1.00分钟崩解。包衣阿司匹林片剂在酸相中2小时仍保持完整, 不考虑包衣用量, 在缓冲相中2-7分钟内溶解。低包衣用量(<6.7mg/cm²)咖啡因片剂在酸相中崩解 (30分钟) 但在更高的包衣用量(≥6.7mg/cm²)仍保持完整。各包衣片在2-9分钟内就在缓冲相中崩解 (表5)。

表5.崩解时间, n=6

片剂配方	0.1N HCl	磷酸盐缓冲液 pH 6.8
未包衣阿司匹林	<1.00 分钟	1.00分钟
未包衣阿司匹林	<1.00 分钟	1.00分钟
包衣阿司匹林	120分钟全部保持完整	2-7分钟
包衣咖啡因	30分钟<6.7mg/cm ²) 120分钟完整(≥6.7mg/cm ²)	2-9分钟

结论

为了达到所设想的能在0.1N HCl中得到相同水平的保护, 酸性阿司匹林片芯 (1.6 mg/cm²) 比碱性咖啡因片芯 (6.7 mg/cm²) 需要的包衣更少。与传统肠溶性聚合物 (传统为8-12%增重) 相比, 包衣用量对应增重降低 (分别为1.5 和5.3% (w/w)), 包括更短的处理时间。通过在可渗透性乙基纤维素薄膜中加入PH依赖型致孔剂可耐受0.1NHCl (2 小时)并在磷酸盐缓冲液中pH 6.8 (2-9 分钟)崩解。为了使药物产品中缓释释放药物组成, Nutrateric 对于肠溶聚合物而言是一种可行的选择。

参考文献

1. Agrawal, A., Manek, R., Kolling, W., Neau, S., Pharmaceutical Science and Technology, Volume 4, (4) (Article 60, 2003, 1-11.
2. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000.

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

pore_former_acid_protect_CHN_06_2010