

水溶性肠溶包衣在无腰束硬明胶胶囊中的应用

目的

评价水溶性肠包衣系统在无腰束硬明胶胶囊中的应用和性能。

方法

从十九世纪四十年代起就开始生产硬明胶胶囊通常用于 I 和 IIA 期临床试难和最终制剂。⁽¹⁾

胶囊剂型的改良药物释放一般通过将包衣小片填充入硬明胶胶囊实现。然而，如果需要其它的生产 and 包衣的设备则不可能实现。

通常把对含有效成分粉末的硬明胶胶囊进行包衣看作一种具有挑战性的工艺，而且由于明胶外壳对湿度敏感，通常推荐使用有机溶剂。

推荐使用带腰束的硬明胶胶囊，这有助于在覆盖接缝部分形成均一的薄膜包衣。然后，可能需要其他设备。

在该研究中，无腰束硬明胶胶囊含有 17.5mg 奥美拉唑(OMZ)粉末,在试验室级别的有孔包衣锅中使用雅克宜®(Acryl-EZE®) 93F19255 进行肠溶包衣。选择奥美拉唑作为模型药物，因为其对湿度敏感，对酸敏感，需要肠溶包衣。

胶囊处方

奥美拉唑胶囊处方见表 1。

表 1. 奥美拉唑胶囊处方

原料	供应商	%w/w	胶囊
奥美拉唑	Medelom	5.53	17.50
磷酸氢二钠	J.T.Baker	2.50	7.91
麦芽糖	SPI Pharma	70.97	224.59
善流™(StarCap 1500®)	Colorcon	20.00	63.29
微粉硅胶	Cabot	0.50	1.58
硬质酸镁	Maklinckrodt	0.50	1.58

目标胶囊填充重量：316.5mg；空白胶囊使用 100%StarCap 1500 填充。

混合和装胶囊

在称重前，将二氧化硅手动过 30 目筛。按顺序将下列材料装入 8qt V-字型搅拌机：~50%的麦芽糖，奥美拉唑，Na₂HPO₄,StarCap1500,然后再加入剩余的麦芽糖。处方原料混合 15 分钟。最后，加入硬脂酸镁并继续混合 3 分钟。

使用 IN/CAP 胶囊自动填充机（Dott Bonapace,意大利）将奥美拉唑粉末处方和非奥美拉唑处方（空白腰束）装填入 1 号尺寸的硬明胶胶囊。空白胶囊用于增加包衣锅的载量。

包衣

在 10"O'Hara Labcoat I 侧通风包衣锅中使用 Schlick 的 970/7-1 S75 型喷雾枪对奥美拉唑混合物和空白的无腰束胶囊（0.44 kg）进行包衣。胶囊使用 Opadry 03k19229 进行密封包衣至 10%理论包衣重量增加。雅克宜 93F19255 的 20%w/w 水分散相用于密封包衣胶囊，要达到各种理论包衣重量增加。密封包衣条件为 39-41°C 胶囊床温度，25psi 雾化空气压,25psi 扇面空气压，6.5 克/分钟喷雾速度,和 25RPM 锅速度。延迟释放包衣条件为 29.5-30.5°C 胶囊床温度,10psi 雾化空气压,25psi 模式空气压，9 克/分钟喷雾速度,和 25RPM 锅速度。

胃抵抗试验

在符合美国药典的崩解仪上，该仪器带有圆盘以确保胶囊浸入溶媒中，延迟释放包衣奥美拉唑胶囊交叉在酸性溶媒（0.1N HCl 或醋酸缓冲液 pH4.5）放置 1 或 2 小时,然后在 pH6.8 磷酸缓冲液中继续进行崩解试验。

在酸性溶媒中试验 1 或 2 小时后，胶囊取出并吸干胶囊表面多余的液体。与最初胶囊重相比，试验前后胶囊重量差异，记为液体（酸性）-摄取。

根据 USP（美国药典），酸抵抗试验在美国药典溶出仪（仪器）上进行，在美国药典 pH4.5 醋酸缓冲液中，100rpm 下检测 2 小时。在 30°C/65%RH 条件下存放 6 个月的 30 粒肠溶包衣胶囊进行“加强肠道试验”。胶囊在大吊篮组件中 pH4.5 醋酸缓冲液中放置 1 小时，进行崩解试验后，再放入磨损仪（25rpm）经过 100 次旋转。对在酸性溶液中暴露后仍保持完整地的胶囊进行计数并以检测的胶囊数百分率的形式报告结果。

奥美拉唑分析和杂质检测

根据美国药典-29 方法进行分析并确定奥美拉唑杂质。通过对 20 粒未包衣奥美拉唑胶囊的每一粒进行分析确定含量均一性。

在 30°C/65%RH 条件下，延迟释放包衣胶囊（12%WG 雅克宜）在有干燥剂和棉花的密封的高密度聚乙烯（HDPE）瓶中存 6 个月。

结果

胃-抵抗试验结果

10-18%理论包衣重量增加的，在 10%密封的 OMZ 胶囊雅克宜 93F19255 包衣可以提供充分的肠道保护。在 pH4.5 美国药典醋酸缓冲液中进行 2 小时试验后所有包衣胶囊都完整无缺。

表 2. 包衣奥美拉唑胶囊的酸摄取和分解时间

肠溶包衣重量增加	在 PH4.5 醋酸缓冲液中的酸摄取		在 PH6.8 的磷酸盐缓冲液中的崩解时间
	1 小时	2 小时	
10%	6. 5%	9. 4%	NMT*28 分钟
12%	5. 9%	8. 5%	NMT*29 分钟
14%	7. 2%	10. 4%	NMT*30 分钟
16%	8. 1%	15. 0%	NMT*35 分钟
18%	4. 0%	7. 1%	NMT*34 分钟

奥美拉唑的稳定性

在计时零点和在 30°C/65%RH 条件下，在有干燥剂和棉花的热封 HDPE 瓶中存放 6 个月后时间点进行的分析和杂质数据证明在延迟释放胶囊剂型中的奥美拉唑粉末化学性质稳定（表 3）。

表 3. 在 30°C/65%RH 条件下存放 6 个月的肠溶包衣奥美拉唑胶囊

时间（月）	含量（%）	（%）杂质	
		单个	总计
0	97. 8	NMT*0.1	0.2
6	98. 2	NMT*0.2	0.6

*NMT=不超出

在 30°C/65%RH 条件下存放 6 个月后奥美拉唑药物测定满足 90-110%的 USP29 含量标准

奥美拉单个杂质和总杂质也在单个杂质（0.5%）和总杂质（2.0%）含量的规范内。

在初始时间未包衣胶囊含量均一性的相对标准偏差为 1.9%。

胃-抵抗-稳定性

在 30°C/65%RH 下存放 6 个月后，奥美拉唑肠溶包衣胶囊在各种 PH 高达 4.5 的酸性溶媒中，放置 1 小时或 2 小时测定的酸摄取低于 10%，这与可接受酸保护具有历史相关性(表 4)

表 4. 在 30°C/65%RH 条件下存放 6 个月后 OMZ 肠溶包衣胶囊的酸摄取

酸性溶液	酸摄取	
	1 小时	2 小时
0.1N HCl	2.7%	5.3%
pH4.5USP 醋酸缓冲液	5.0%	8.1%

在每种溶媒中暴露 2 小时后,奥美拉唑包衣胶囊肉眼观察没有产生变软,膨胀或分解的迹象。

在 pH4.5USP 醋酸缓冲液中浸入 2 小时后，奥美拉唑肠溶胶囊在 pH6.8USP 磷酸缓冲液中的崩解时限为 21-29 分钟。

为了模拟分布期间的机械操作，放置 6 个月的肠溶包衣 OMZ 胶囊经过加强肠道试验。

在 PH4.5USP 醋酸缓冲液中的实验结果表明,30 个胶囊中有 28 个(93.6%)OMZ 全部完整，没有任何变软或膨胀的现象。

在肠溶包衣奥美拉唑胶囊的抗酸试验(12%肠溶包衣增重)中,分别初始时间和存放 6 个月后将奥美拉唑放置在 PH4.5USP 醋酸缓冲液中进行溶出试验，2 个小时后没有出现药物释放。

结论

使用水溶性雅克宜 93F19255 在试验室级别的侧通风包衣锅中,对含有奥美拉唑粉末的无腰束硬明胶胶囊成功进行肠溶包衣。在各种 PH 高达 4.5 的酸性溶媒中包衣可提供充分的肠溶保护。在 30°C/65%RH 条件下，热封有干燥剂和棉花的 HDPE 瓶中存放 6 个月后,肠溶保护性质和随后的崩解时限都很稳定。

预计未来的工作主要着眼于放大规模的包衣试验，以及在有腰束和无腰束胶囊之间的进行比较，从而进一步研究该技术的可行性。对密封包衣和肠溶层进行适当的选择,这可使在硬明胶胶囊中的有效成分粉末，经由一个简单，有效且经济的单元操作成功地实现延迟释放。

致谢

作者希望感谢 David Ferrizzi,Jennifer Payne 和 Scott Felix 在该研究中所完成的分析工作。

参考文献

1. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,2002,Marcel Dekker.
2. 制药工业百科全书,2002,Marcel Dekker.

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

ads_acryleze_app_full_form_CHN_03_2010