

关于不同的不含二氧化钛的薄膜包衣系统包衣的西格列汀速释片的稳定性和物理参数评估

Vaibhav Ambudkar, Hemant Bankhede, Nitin Tayade, Prashant Thakker, Shantanu Damle,
Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2023

简介

为了解决某些市场对使用二氧化钛(TiO₂)的担忧以及对制药产品的潜在影响，卡乐康已经开发出 不含二氧化钛的薄膜包衣系统欧巴代®TF(Opadry® TF)。虽然这一系列的包衣配方具有相似的功能，但是可能含有诸如碳酸钙或大米淀粉等现有二氧化钛配方中没有的额外成分来赋予薄膜包衣的遮盖度。新型一流的 不含二氧化钛配方，如欧巴代 TF 276U，旨在 在标准包衣增重下提供更高的遮盖度，而欧巴代 TF 277U，则是一种不含碳酸钙的包衣，适用于 pH 敏感型活性药物成分。本项研究旨在使用模型药物西格列汀，评估表 1 所示的不同欧巴代 TF 包衣系统对速释(IR)片的理化性质，如含量、杂质、色差、崩解时间(DT)以及溶出性能等的影响。

表 1. 不含二氧化钛的包衣系统的评估

试验编号	包衣配方	关键特性
1	欧巴代 03F	基于 HPMC，含二氧化钛
2	欧巴代 TF 276U	遮盖度高，不含二氧化钛
3	欧巴代 TF 277U	不含碳酸钙，不含二氧化钛
4	欧巴代 TF 269F	基于 PVA，不含二氧化钛
5	欧巴代 TF 265F	基于 HPMC，不含二氧化钛

方法

西格列汀片的制备：使用直压型淀粉善捷®(StarTab®)和微晶纤维素作为稀释剂、二氧化硅作为助流剂、硬脂酸镁作为润滑剂，通过直接压片工艺制备西格列汀速释片(表 2)。首先将包括 API(硬脂酸镁除外)在内的所有成分通过 ASTM #40 筛后精确称重，接着在 DCM-10 搅拌机(Rimek Kalweka, India)中以 20rpm 的转速搅拌 10 分钟。然后使用预先通过 ASTM #60 筛的硬脂酸镁以 20rpm 的转速进行 2 分钟的共混物润滑混合。最后利用振实密度仪(Electrolab, India)测定粉末混合物的性能。

在旋转式压片机(Rimek Minipress SF II, India)上，利用 10.0mm 圆弧形 D 型标准凹面模具进行压片，目标片剂重量为 381.7mg。

表 2: 西格列汀片的组分 (100 mg)

成分	% w/w	mg/片
磷酸西格列汀一水合物(相当于 100mg 西格列汀)	33.6	128.4
善捷	36.2	138.0
Avicel pH 102	28.2	107.5
胶态二氧化硅	1.0	4.0
硬脂酸镁	1.0	3.8
共计	100.00	381.7

西格列汀片的薄膜包衣: 在 12.5"有孔包衣锅(O'Hara Labcoat™ M5)中, 900g 批量大小, 利用欧巴代和欧巴代 TF 包衣系统(表 3)进行薄膜包衣。

片剂测试: 对包衣片剂的表面粗糙度、硬度、在纯化水中的崩解时间(DT)、药物含量以及杂质检测等进行评估。在 USP 装置 II 中, 使用 900mL 的 0.1N HCl, 75rpm 的转速, 测试薄膜包衣的西格列汀片的溶出度。然后在 40°C/75%RH 和 30°C/65%RH 的加速储存条件下, 将包衣片剂储存在 75cc HDPE 容器中放置 3 个月。

表 3. 包衣工艺参数

工艺参数	试验 1	试验 2	试验 3	试验 4	试验 5
包衣锅载重, Kg	0.9				
包衣装置	O'Hara Labcoat™ M5				
包衣锅尺寸	12.5 英寸				
喷枪数量	1.0				
喷嘴直径, mm	1.0				
% 增重	1.0				
包衣介质	纯化水				
% 固含量	15	20	20	20	15
喷雾速率, g/min	4-5				
包衣锅转速, rpm	6-8				
进气温度, °C	59-64	58-65	58-60	59-62	60-62
出风温度, °C	42-47	40-45	41-43	42-43	41-44
片床温度, °C	40-43	40-44	42-43	42-43	41-43
雾化气压, bar	1.35	1.31-1.36	1.35-1.40	1.39	1.39
扇面气压, psi	1.35	1.32-1.36	1.34-1.38	1.37-1.40	1.38-1.39
进风风量, m³/hr	133-135	142-150	135-138	140-146	140-143

结果

西格列汀片的物理性质: 西格列汀速释配方粉末混合物具有优异的流动性和可压性, 从而能够获得良好的片剂硬度 (~13-14kP)、低脆碎度 (~0.3%), 并且在薄膜包衣后不会发生变化。同时, 所有欧巴代系统包衣的片剂外观精致(图 1), 均能在 1-2 分钟内崩解。

图 1：未包衣片剂 vs 薄膜包衣片剂的外观



西格列汀的含量测定、杂质检测和溶出度测试：在 3 个月加速稳定储存开始和结束时，未包衣和薄膜包衣片剂(试验 1-5)的西格列汀含量均在 95-105%的合格范围内(图 2)。所有薄膜衣片剂在加速 3 个月后，杂质不超过 0.2%(限值为 1%)，这表明欧巴代 TF 薄膜包衣系统不会导致药物降解。在初始和 3 个月的 40°C/75%RH 加速稳定性条件下，所有薄膜包衣片剂的药物释放没有发生明显变化(图 3)。

图 2：西格列汀片在初始和加速稳定性条件下的含量测定结果

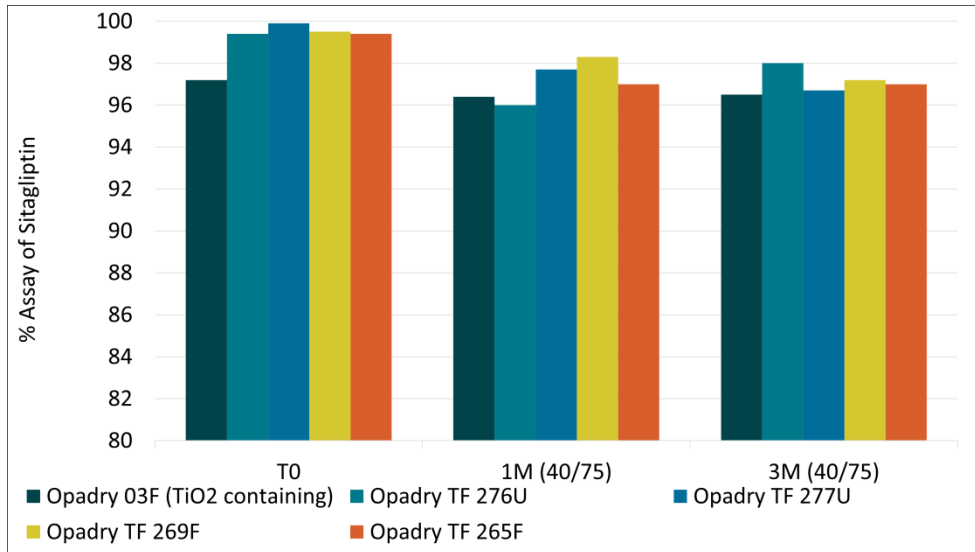
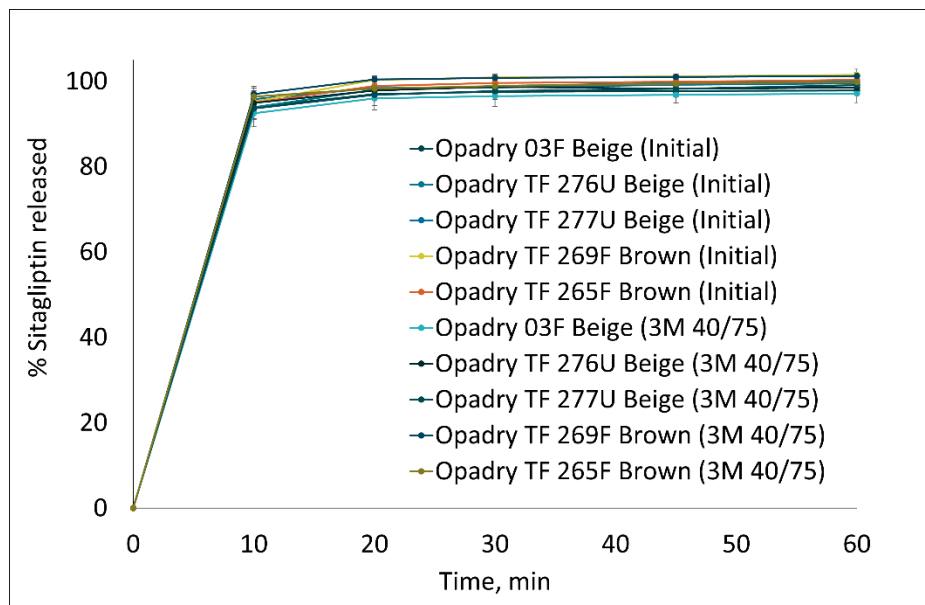


图 3：西格列汀片在初始和加速稳定性条件下的药物释放曲线



结论

研究表明，在 4% 增重下，欧巴代 TF 包衣的西格列汀片具有与含二氧化钛包衣片剂同样的理化性能。同时，在 3 个月加速稳定性研究结束时，包衣片剂符合所有分析测试规定，这表明欧巴代 TF 对西格列汀片配方没有任何不利影响。

参考文献

1. Opadry® TF, TiO₂ Free Formulated Film Coatings. Accessed : 15 Aug 2023
<https://www.colorcon.com/markets/pharmaceuticals/filmcoatings/immediate-release/opadry-tf>

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。我司对意外的利润损失、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。即不担保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。

卡乐康是一家全球公司分布在北美、欧洲、中东、非洲、拉丁美洲、印度和中国。

更多信息请浏览网站：www.colorcon.com.cn



© BPSI Holdings LLC, 2023. 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_2023_Ambudkar_Opadry TF_CHN