

不含二氧化钛的包衣中的氧化铁保护口服固体制剂中的光敏活性药物成分

Authors - Ryan Kawakita, Diana Sperger, Ben Chal, Michael McCormick, Daniel To, David Ferrizzi, Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2024

简介

二氧化钛(TiO₂, E171)

在药物中，TiO₂通常包含在片剂包衣和胶囊壳中，具有以下作用：

- 用作色素和遮光剂
- 提供紫外线辐射保护
- 确保产品外观一致

欧盟(EU)E171禁令

2022年，欧盟委员会因缺乏证据证明二氧化钛(TiO₂)口服消化的安全性而禁止其在食品中使用。到2025年2月，欧盟将决定是否禁止在药品中使用TiO₂，但强烈建议行业开始寻找替代品。

目的

旨在评估不含二氧化钛(TF)包衣系统包衣的片剂中保护光不稳定性活性药物成分(API)所需的氧化铁(FeO)水平。

方法

图1. 片剂制备和包衣的示意图



- 光敏活性药物成分(API)与标准制药辅料进行混合并压片成 500mg 片剂。
- 使用 O'Hara Labcoat 台式包衣机，利用卡乐康基于 PVA 的 TF 包衣系统和含有 TiO₂ 的参照包衣系统将片剂包衣至增重 4%(WG)。
- 在 Fusion 和 JMP 中设计松弛变量混合物模型 DOE，最大总氧化铁浓度固定为 1.5%。
- 按照 ICH Q1B 指南，在 Ametek Atlas Suntest CPS+光耐照度试验箱中对包衣片剂进行测试。
- 按照商业稳定性指示方法采用 UPLC 量化光降解

表1. 松弛变量混合物模型设计

Run	Red FeO	Yellow FeO	Black FeO	CaCO ₃
1	0	0.50	0	34.50
2	0.62	0.62	0.25	33.51
3	1	0	0.50	33.50
4	0	1	0	34.00
5	0.50	1	0	33.50
6	0.22	0.22	0.34	34.22
7	0.50	0.50	0.50	33.50
8	0	0	0.25	34.75
9	0	1	0.50	33.50
10	1	0	0.50	33.50
11	0	1	0.50	33.50
12	0.44	0.44	0.19	33.93
13	1	0	0	34.00
14	0.72	0.22	0.34	33.72
15	0.22	0.72	0.34	33.72
16	1	0.50	0	33.50
17	0	0	0.50	34.50
18	0	0	0.50	34.50
19	0	0	0.00	35.00
20	0.44	0.44	0.19	33.93
21	0.50	0	0	34.50

结果

DOE分析和响应曲面图

表 2. 具有统计显著性($p < 0.05$)的模型系数

Coded Name	Coefficient Value	Coefficient Standard Error	Coefficient t Statistic	P-Value
Constant	0.200	---	---	---
Red FeO	-0.033	0.007	-4.9913	0.0002
Yellow FeO	-0.030	0.007	-4.5013	0.0005
(Red FeO) ²	0.027	0.009	2.8912	0.0118
(Yellow FeO) ²	0.038	0.009	4.1521	0.0010
(Black FeO) ²	-0.022	0.009	-2.3565	0.0335
Red*Yellow	0.041	0.007	5.5973	0.0001

图 2. 对照组。API 生产和压片的片芯中存在光降解剂

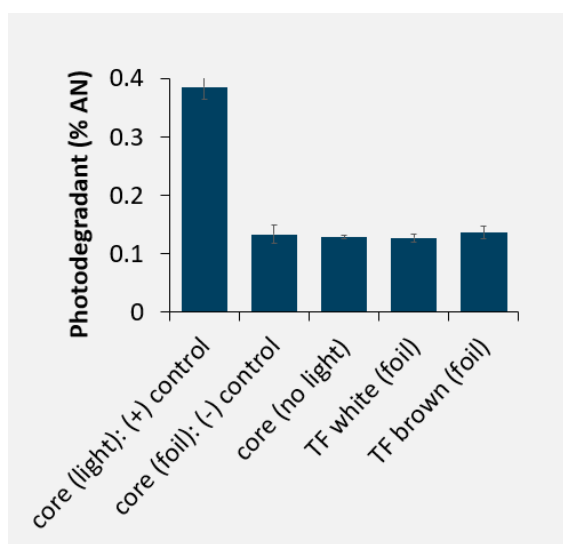


图 3. 仅红色 FeO 高达 8% w/w 的 TF 包衣及相应的片剂图像

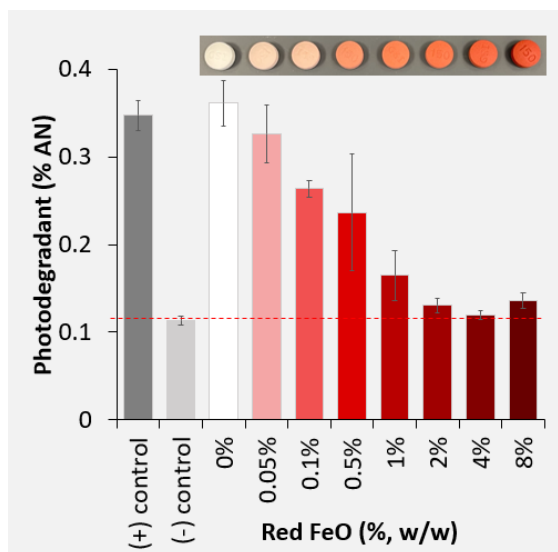
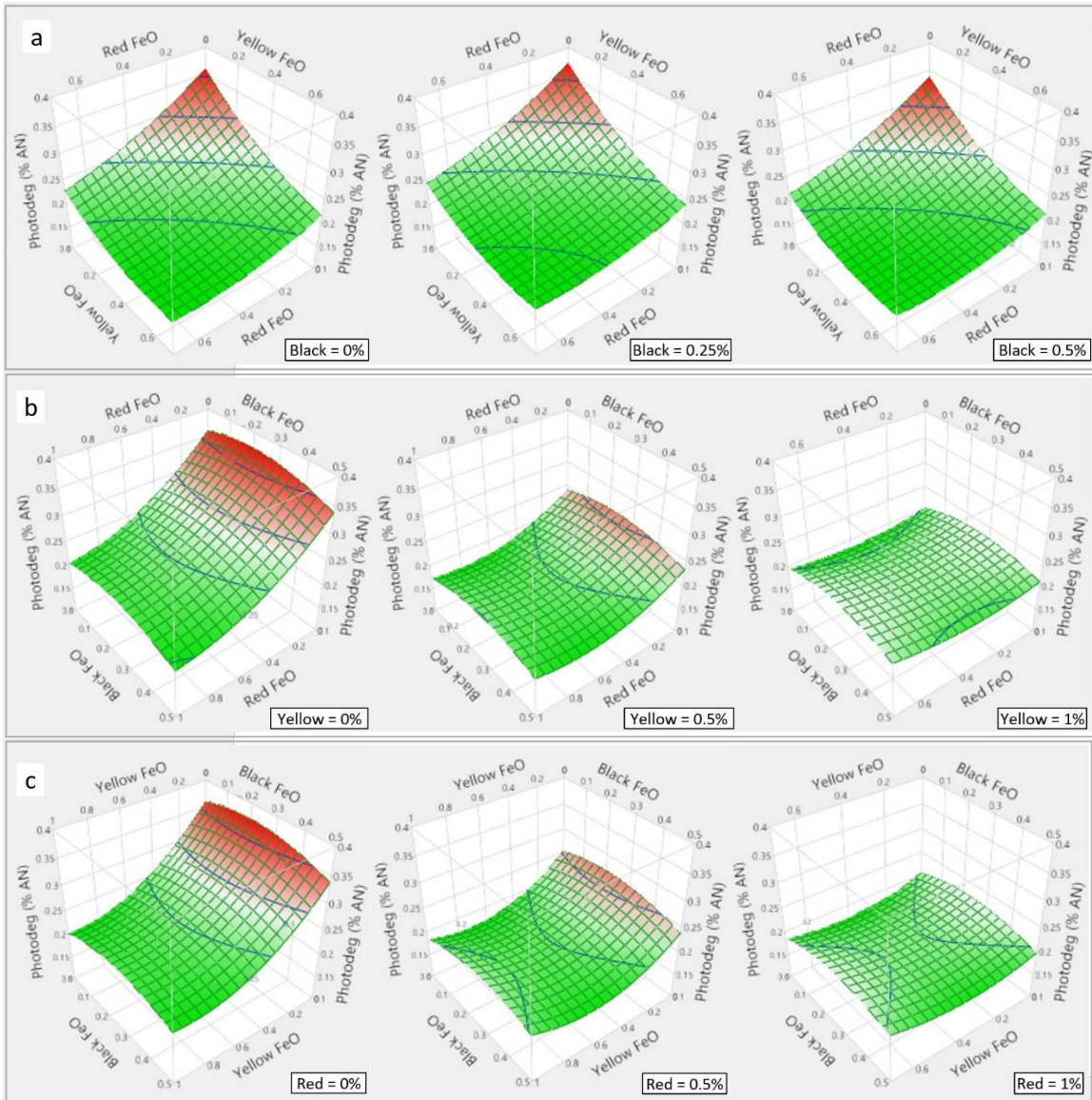


表 3. 形成的光降解产物从最低到最高的等级排列

	%AN	Red	Yel	Bla
	0.172	1	0.50	0
	0.180	0.62	0.62	0.25
	0.184	0.50	0.50	0.50
	0.184	1	0	0.50
	0.190	0.50	1	0
	0.190	0.72	0.22	0.34
	0.197	0	1	0
	0.203	0	1	0.50
	0.208	0.44	0.44	0.19
	0.208	1	0	0
	0.222	0.22	0.72	0.34
	0.242	0.22	0.22	0.34
	0.243	0	0.50	0
	0.252	0.50	0	0
	0.280	TiO₂ standard		
	0.337	0	0	0.50
	0.355	0	0	0
	0.387	0	0	0.25

图 4. 形成的光降解产物(% AN)相对于 FeO 浓度的响应曲面图。每个曲面图显示了两种氧化铁之间的关系，且第三种氧化铁(黑色、黄色或红色)呈固定浓度，如图右下角所示



包衣悬浮液的吸光度和透射光谱

图 5. 仅含一种氧化铁的 TiO2 和 TF 包衣在 200-800nm 范围内的透光率和吸光度。

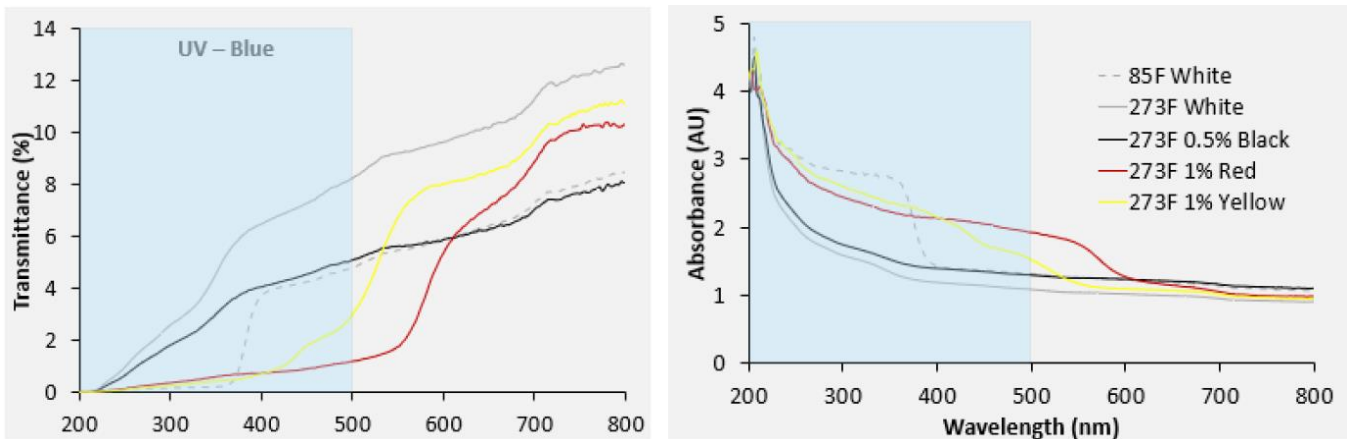
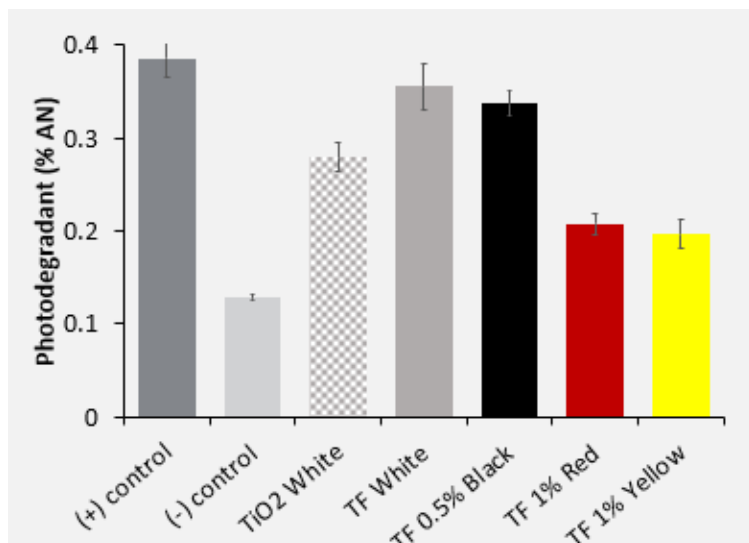


图 6. 在含有一种类型氧化铁的 TiO₂ 和 TF 包衣片剂中测量的光降解产物，其透光率和吸收光谱如图 5 所示。



结论

- 含有≥1%红色或黄色FeO的TF包衣能够提供高水平的光保护，而黑色氧化铁则不起作用。TiO₂标准包衣与仅含0.5%红色或黄色的TF包衣具有相似的光降解。
- 已知大多数光敏 API 在紫外蓝光下会降解；当这种基于 PVA 的 TF 包衣中存在红色或黄色氧化铁时，在 UV-蓝光波长范围内的透光率低。
- 后续实验包括研究不同聚合物的 TF 包衣中的 FeO 的光保护影响，并使用其他光敏性 API 验证 DOE 结果。

参考文献

- Blundell R, Butterworth P, Charlier A, et al. The Role of Titanium Dioxide (E171) and the Requirements for Replacement Materials in Oral Solid Dosage Forms: An IQ Consortium Working Group Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2022;111(11):2943-2954. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.08.011>.
- Hancock B, Harris D, Kaye J, et al. Titanium Dioxide (E171 Grade) and the Search for Replacement Opacifiers and Colorants: Supplier Readiness Survey, Case Studies and Regulatory Perspective. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2024;113(5):1285-1298. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.12.006>.

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。

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

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。
www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2024.

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_2024_Kawakita_OpadryTF_CHN