

薄膜包衣技术保护高引湿性中药提取物

目的

通过防潮薄膜包衣技术，提高药物层积微丸中高引湿性中药提取物的稳定性。

介绍

由于大多数现代中药提取物采用醇/水提取法制备，使其具有易引湿性，故制备成固体制剂后在常温常湿条件下保持稳定比较困难。本文对用于灌装硬胶囊的活性药物微丸通过采用上药后的防潮薄膜包衣技术，使其保持稳定的制备工艺进行评价。

紫锥菊作为一种中草药因具有增强免疫力的作用而在美国和欧洲广泛使用。根据欧洲中草药材指导2011，所有进入欧洲市场的中草药必须得到许可并符合严格的制药标准。采用本文提到的制备技术可使中药制剂更容易满足新的稳定性要求。

方法

材料

紫锥提取物粉EFLA® 894

主要成分b-1, 2-D-呋喃果糖苷>2.4%(m/m)

微粉硅胶（德固赛Aerosil® 200）

微晶纤维素空白丸芯(Ethispheres® 600, NP Pharm)

欧巴代® (Opadry®)20A29073透明型和欧巴代® II(Opadry® II)85G66695棕色(卡乐康)

仪器

Aeromatic Strea 1流化床，配有1mm喷枪的底喷装置，

Watson Marlow蠕动泵，

Ika RW20.n搅拌器，Sartorius精密称量天平，

AF8 滴定仪(Orion研究所)，Olympus SZ显微镜，

Olympus C3030变焦数码相机

工艺

以微晶纤维素空白丸芯为载体，将紫锥菊提取物与微粉硅胶的混悬水溶液通过流化床底喷方式进行上药，增重67%，处方中加入微粉硅胶是为了减少上药过程中微丸的粘连。上药结束后同样以底喷方式，选用欧巴代20A29073或欧巴代II 85G66695进行防潮薄膜包衣，包衣增重5%。

处方

The German Commission E Monograph(1)中推荐剂量为该植物地上部分提取的6-9ml榨汁。这文采用的320mg紫锥菊提取物粉(EFLA® 894)，即处方中中的6ml剂量。

表 1 紫锥菊微丸处方

	1Kg 每批次	胶囊装量为500mg*	640.5g每批次	胶囊装量为320mg**
紫锥提取物	640g	320mg	320g	160mg
丸芯(600µm)	270g	135mg	270g	134.752mg
微粉硅胶	40g	20mg	20g	10.016mg
欧巴代	50g	5mg	30.5g	15.232mg

*每日服用一粒胶囊/**每日服用两粒胶囊

表2 工艺条件

	20A29073	85G66695
上药层		
雾化压力(巴)	2.5	2.5
进风温度(°C)	60-67	60-67
喷液速度(g/min)	2.5	2.5
固含量(%)	58	58
薄膜包衣		
雾化空气压力(巴)	2.0	2.0
进风温度(°C)	50	50
喷液速度(g/min)	3-4	3-4
固含量(%)	15	20

吸潮性考察

把少量紫锥菊提取物粉倒入表面皿中，放置在室温环境中，分别在3小时和6小时用肉眼观察其吸潮情况。

将载药小丸样品放在有塑料盖子的透明PVC容器中,在室温和湿度下放置18个月后进行肉眼观察其吸潮情况。

稳定性研究

将提取物粉末(3g)和高、低剂量载药小丸在105°C烘箱中干燥2小时，各取少量样品(0.1 g)分别转移到28 mL干净的玻璃小瓶中，于25°C，60% RH放置7天后进行吸湿性试验。

同时高剂量载药小丸在装入装载量为500mg的胶囊中后放入热敏密封的HDPE瓶中进行稳定性储存。在ICH规定的贮藏条件下，18个月时测定胶囊填充物重量，用卡尔费休氏法测定小丸的含水量以及观察胶囊/小丸的表现。

结果

吸潮性考察

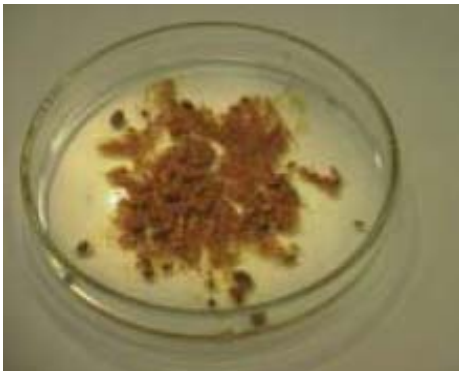
图1 室温和湿度下，大约20°C和40-50%RH，肉眼观察提取粉末。

相机照片

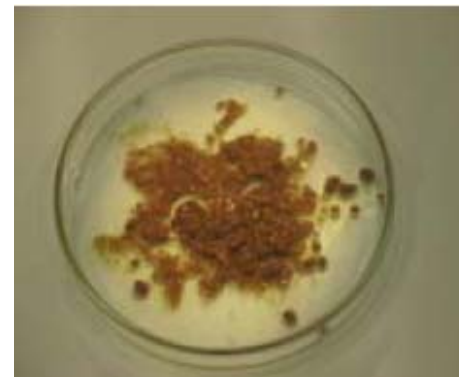
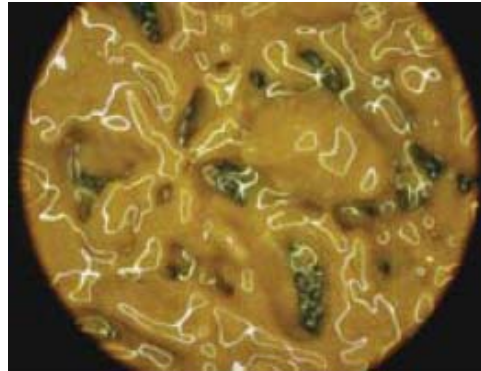


0小时

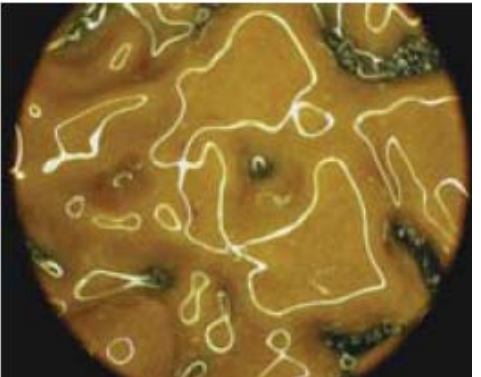
显微镜下照片



3小时



6小时



图表2 5g提取物样品在90℃烘干18小时后在40℃，RH75%的条件下放置2天

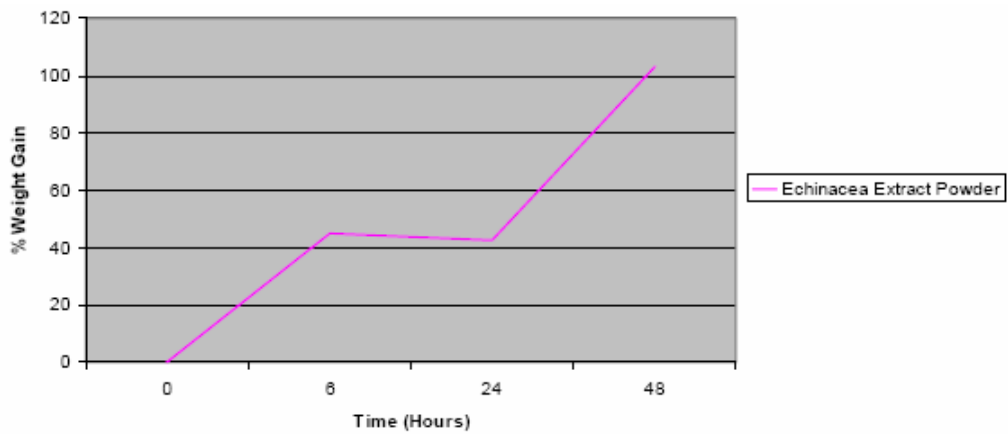
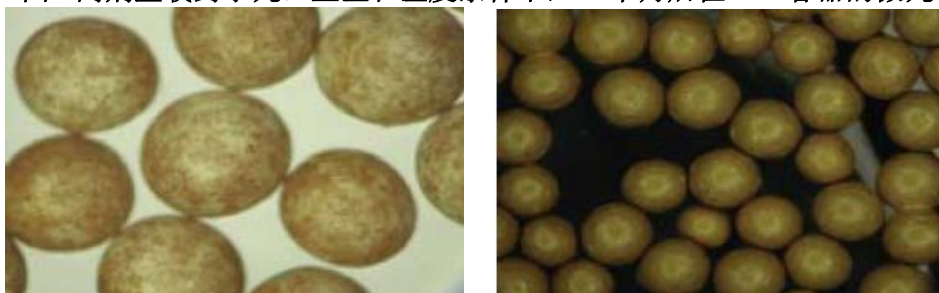


图3 高剂量载药小丸：室温和湿度条件下，18个月后的微丸

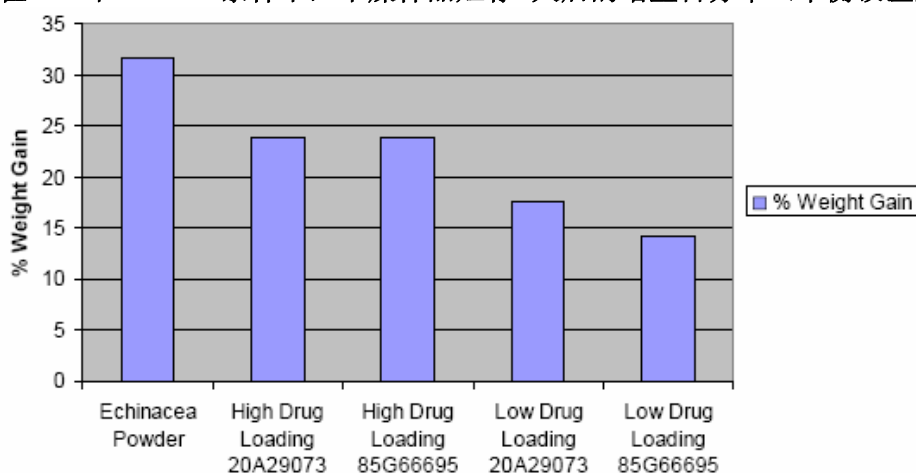


欧巴代 20A29073Clear

欧巴代 II 85G66695褐

两种包衣均增重5%

图表4 在25°C和60%RH条件下，干燥样品贮存7天后的增重百分率（平衡吸湿量⁽²⁾）



紫锥菊粉末平衡吸湿量(EMC)是最高的，EMC随紫锥菊在小丸中载药量的增加而增加。

表3 包装在HDPE中紫锥菊小丸胶囊的卡尔-费休氏法水分测定结果

	20A29073 0时	85G66695 0时	2A29073 3个月	85G66695 3个月
25°C, RH60%			5.10± 0.99	6.06± 0.82
30°C, RH65%	4.89 ± 0.12	5.83± 0.49	6.64± 0.85	6.15± 1.11
40°C, RH75%			8.21± 1.02	6.73± 0.85

在ICH规定的条件下，HDPE瓶中胶囊内小丸的3M稳定性样品的平均增重少于1%

讨论

紫锥菊包衣小丸通过采用防潮薄膜包衣技术而成功制备，在室温和湿度条件下，样品置于PVC容器中储存18个月后，我们观察到本文采用的包衣系统均能使小丸保持较好的流动性，而未进行包衣处理的提取物粉末在放置于玻璃培养皿中3小时后液化。

在25°C/60%RH条件下，提取物粉末的EMC为32%，经两种包衣材料包衣后的高剂量载药小丸EMC为24%，低剂量载药小丸用20A29073和85G66695包衣后的EMC分别为17.5%和14%。根据

Callahan⁽³⁾提出的分类系统，提取物粉末属于VI类，具有强引湿性，而包衣小丸属于较低的III类，具有中度引湿性。这一分类进一步证实了粉末提取物、包衣小丸和胶囊中灌装小丸制剂之间的吸湿性存在显著性差异。

结论

通过采用在空白丸芯上将提取物水溶液上药后，选用欧巴代或欧巴代II防潮薄膜包衣技术，可制备出稳定的紫锥菊小丸固体制剂。与未处理的提取物粉末几小时的物理稳定性相比，包衣小丸的稳定性经试验证实可达18个月，包衣小丸胶囊制剂也具有相似稳定性。该技术同样适用于其他吸湿性中药提取物和活性药物。

*AAPS海报-2006 11月，作者：K. Hughes, N. Crake, T. Farrell, N. Do, F. Yu 和S. Vautravers
(Flachsmann CH)*

参考文献

1. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. The American Botanical Council. Blumenthal M. et al.
2. Visalakshi, N.A. ; Mariappan, T.T ; Bhutani, H. *Pharm Dev and Tech* **10**. 498-497 2005.
3. Callahan, J.C. et al *Drug Dev Ind Pharm.* **8**. 355-369 1982

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, 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_opadry_II_herb_ext_CHN_03_2010