

关于具有高效能的不含聚乙二醇(PEG)的新型防潮型速释薄膜包衣系统——欧巴代®(Opadry®)的评估

Jeffrey Gimbel, Daniel To, Brad Prusak, Jason Teckoe and Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, USA

目的

高效能的速释(IR)薄膜包衣具有卓越的防潮功能，不会对药物释放造成负面影响，逐渐成为包衣领域的首选。本研究旨在描述不含聚乙二醇(PEG)的新型全配方速释防潮型薄膜包衣系统的特性。

方法

将新型速释薄膜包衣系统(欧巴代®amb II(Opadry® amb II))的特性和性能与三种市售的基于 PVA 的包衣系统，欧巴代®II(Opadry® II)，欧巴代®200(Opadry® 200)，以及欧巴代®amb(Opadry® amb)(卡乐康公司，美国)的特性和性能进行相比较。

防潮性能

在 25°C 温度下，85%RH 相对湿度的浸透面和 4-6%RH 相对湿度的干侧面，使用 PermaTran-W(透湿率检测仪)1/50(膜康公司，美国)测量渗透厚度 $100 \pm 10 \mu\text{m}$ ，表面积 5cm^2 的游离膜的透湿率。此外，在 25°C 温度下，10%RH 增量 0-90%RH，使用动态气体吸附仪(内置 DVS，表面测量系统有限公司，美国)测量游离膜的等温吸湿曲线。

分散体粘度

在 20% 固含量及 25°C 温度下，使用 DV-PRO II+10rpm 黏度计(布鲁克菲尔德工程实验室公司，美国)测量所有包衣系统的分散体粘度。

包衣性能评估

使用配备有两把喷枪的直径为 24" 的全打孔侧排风包衣锅(Labcoat IIX, O'Hara 科技有限公司，加拿大)，将 20% 固含量薄膜包衣配方在 15kg 的安慰剂片剂(10mm，圆形，双凸面)上进行包衣。利用表 1 所示的喷雾率进行片剂包衣，表中所示喷雾率达到最大时并未发生片剂粘附包衣锅或片剂粘附片剂的现象。调节进风温度以保持 45°C 的床温，而其他所有参数保持不变。气流，包衣锅压差，包衣锅转速，喷枪到包衣床距离，雾化空气压力和模式分别维持在 $450\text{m}^3/\text{hr}$ ，14rpm，11.4cm，1.7bar 和 1.7bar。

表 1. 包衣工艺参数

配方	新型 IR 速释系统	欧巴代 II	欧巴代 200	欧巴代 amb
进风温度(°C)	64	65	65	60
喷雾率(g/min)	60	60	50	30

使用表面分析系统(Model 805A, Tricor 系统有限公司，美国)测量片剂光泽度。

甲酸和甲醛含量的测定

使用先前描述的方法^{1,2}评估含有聚乙二醇的新型包衣系统里的甲酸和甲醛含量，随后使用卡乐康标准包装方法(瓦楞纸盒内的聚乙烯内衬)在 30°C/65%RH 和 40°C/75%RH 下储存 6 个月。

包衣布洛芬稳定性

利用表 1 描述的参数，使用新型薄膜包衣系统(欧巴代 amb II)包衣布洛芬片剂(200mg，9.53mm 圆形片剂，LNK 国际股份有限公司)至 4% 增重。未包衣和已包衣布洛芬片剂，包装在感应密封聚乙烯瓶里的，根据《美国药典》USP 条款进行溶出度测试，随后在 40°C/75%RH 储存 6 个月。使用 50rpm USP 溶出装置 II 在 900ml 的 pH7.2 磷酸盐缓冲液里进行测试。然后再使用 Varian VK7000 溶出实验仪(瓦里安公司，美国)在第 5，10，15，20 和 30 分钟时采集样品。溶解的药物浓度利用 UV 吸收光谱仪在 221nm 进行确定。

结果与讨论

防潮性能

欧巴代 II, 欧巴代 200, 欧巴代 amb 以及新型速释薄膜包衣系统的水汽通透率如图 1 所示。新型速释薄膜包衣系统的水汽通透率最低, 这就表明其可以提供最佳的防潮性能。DVS(动态气体吸附仪)分析显示, 新型速释薄膜包衣系统的水分摄取值同样要低于其他任何受调查的包衣系统, 更大大低于那些含有 PEG 聚乙二醇的包衣系统, 如图 2 所示。先前的研究已经显示, 越低的水分摄取值可以带来更好的防潮性能。较低的水分摄取量, 尤其是在较高的相对湿度下证实了新型速释薄膜包衣系统的卓越防潮性能。

图 1. 在 25°C 和 85%RH 下测量游离膜的水汽通透率

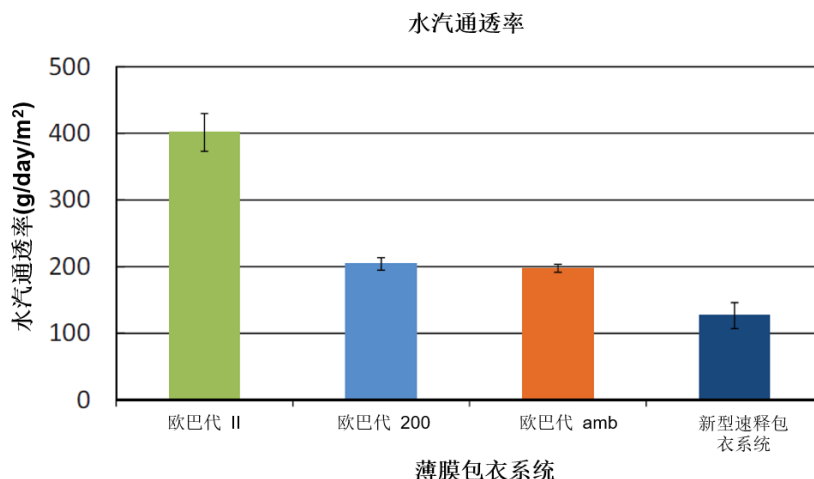
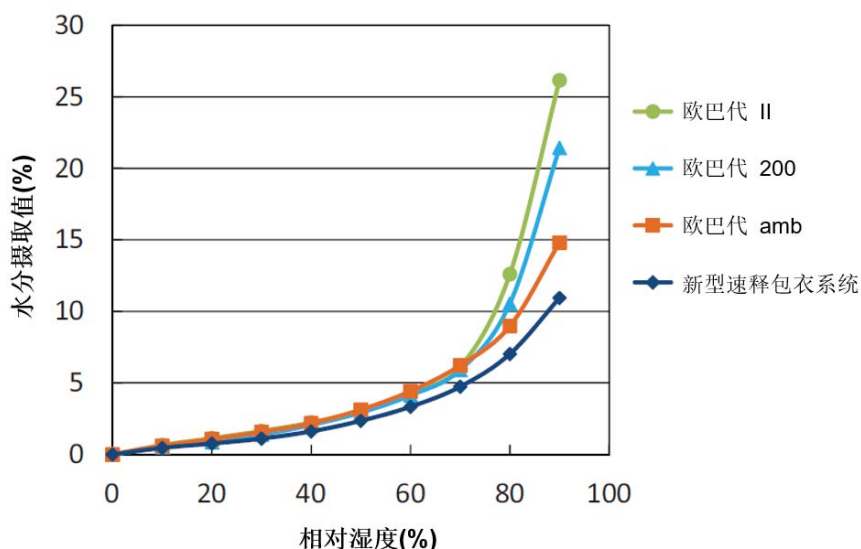


图 2. 在 25°C 和 0–90%RH 下测量游离膜的吸湿等温线



分散体粘度

经过测量, 发现所有包衣分散体的粘度均小于 500cP, 从而适合在正常包衣条件下喷雾。在 20%w/w 固含量, 欧巴代 amb, 欧巴代 II, 欧巴代 200 以及新型速释薄膜包衣系统的粘度分别为 490cP, 126cP, 112cP 和 101cP。

包衣性能

由于在包衣过程中, 片剂粘附在一起, 欧巴代 amb 的喷雾率只限于 30g/min。而由于在欧巴代 II, 欧巴代 200 以及新型速释薄膜包衣系统里使用了更高效的防粘剂, 这三种系统的包衣生产力得到提高, 如表 1 所示, 从而获得更高的喷雾率和更短的包衣时间。新型速释薄膜包衣系统不包含大豆卵磷脂或聚乙二醇等材料, 因此同时还减少了过敏原和降解产物情况。与聚乙二醇相联系的常见杂质包括甲酸和甲醛, 这些杂质分别在新型速释薄膜包衣系统和含有聚乙二醇的薄膜包衣系统里的含量如表 2 所示。含有聚乙二醇的薄膜包衣系统显示, 在 30°C/65%RH 和 40°C/75%RH 下, 储存超过六个月, 甲酸含量大大提高, 而在新型速释薄膜包衣系统里则保持不变。

表 2. 新型速释薄膜包衣系统和含有聚乙二醇的薄膜包衣系统的降解产物情况

六个月后甲酸的研究结果(ppm)		
储存条件	新型速释薄膜包衣系统	含有聚乙二醇的薄膜包衣系统
最初值	28	21
30°C/65%RH	22	62
40°C/75%RH	25	72
六个月后甲醛的研究结果(ppm)		
储存条件	新型速释薄膜包衣系统	含有聚乙二醇的薄膜包衣系统
最初值	7	5
30°C/65%RH	<5	10
40°C/75%RH	<5	7

新型速释薄膜包衣系统包衣的片剂相比其他任何受调查的系统具有更高的光泽的，并且具有特殊标志定义的优雅片剂外观，如图 3 图 4 所示。

图 3. 24" 规模包衣的安慰剂片剂光泽度

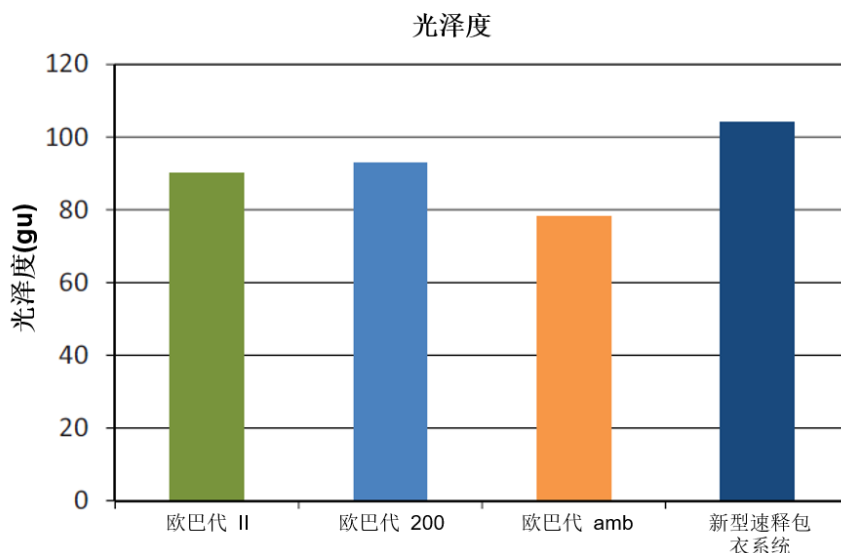
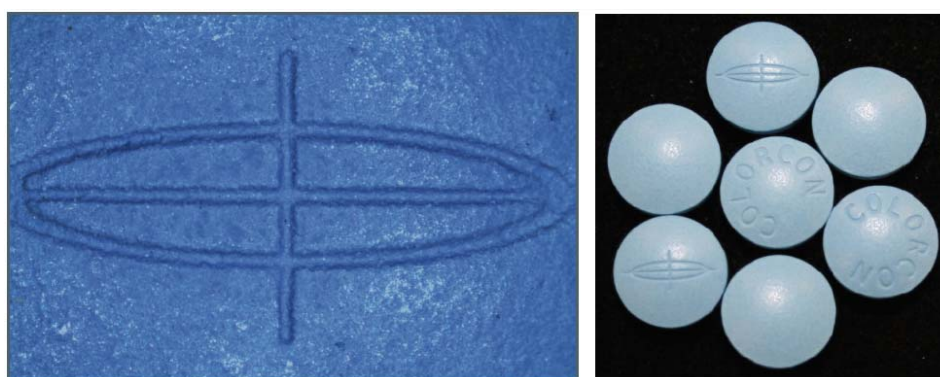


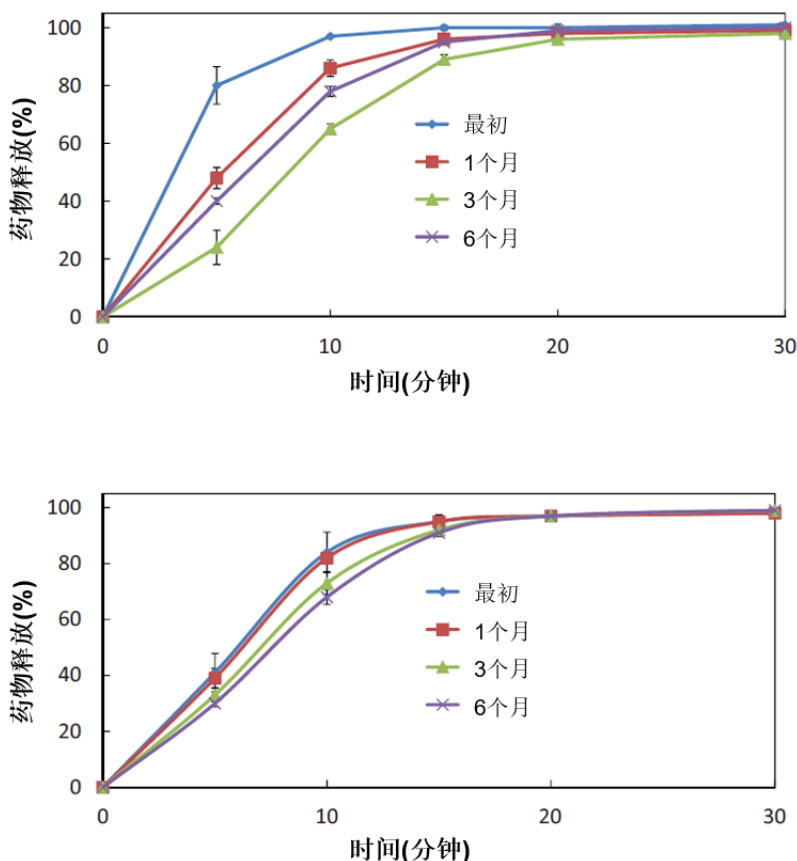
图 4. 新型速释薄膜包衣系统在 4%增重包衣的安慰剂片剂



包衣的布洛芬片剂稳定性

通过在 40°C/75%RH 六个月后的储存后，未包衣和已包衣的布洛芬片剂的溶出曲线如图 5 所示。储存期间未包衣丸芯的释放曲线大大减慢。与此相反，使用新型速释薄膜包衣系统包衣至增重 4%的布洛芬片剂在研究的过程中大大放慢了速度。

图 5. 通过在 40°C/75%RH 下六个月的储存后(a)未包衣的(b)已包衣的布洛芬片剂(n=6)的溶出曲线



结论

不含聚乙二醇的新型速释薄膜包衣系统，欧巴代 amb II，展示了卓越的防潮性能，较高的包衣率以及地杂质量。新型速释薄膜包衣系统包衣的片剂具有高光泽度和特殊标识定义的优雅外观。在六个月的加速耐储存性测试后，新型速释薄膜包衣系统包衣的布洛芬片剂的溶出性能始终保持一致。

参考文献

1. Del Barrio M, Hu J, Zhou P, Cauchon N. Simultaneous determination of formic acid and formaldehyde in pharmaceutical excipients using headspace GC/MS. *J. Pharm. & Biomed. Anal.* 2006; 41:738-743.
2. Farrell TP, Ferrizzi DF. Determination of Trace Formic Acid and Formaldehyde in Film Coatings Comprising Polyvinyl Alcohol (PVA). AAPS Annual Meeting, Atlanta, GA USA 2008.
3. USP Monographs/Ibuprofen/Ibuprofen Tablets. US Pharmacopeia-National Formulary (UAP 37 – NF 32). <http://www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=37&nf=32&s=1&officialOn=August 1, 2014>. Accessed Aug 1, 2014.
4. Shibaya M, Suzuki Y, Doro M, Ishihara H, Yoshihara N, Enomoto M. Effect of Soft Segment Component on Moisture-Permeable Polyurethane Films. *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics* 2006;44:573-583.

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

北美 +1-215-699-7733 欧洲/中东/非洲 +44-(0)-1322-293000

拉丁美洲 +54-11-5556-7700 印度 +91-832-6727373

中国 +86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2018. 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

pr_opadryambII_10_2014_CHN