

Kollocoat MAE在奥美拉唑肠溶制剂中的应用

訾 鹏, 高 洁, 刘晓华

(巴斯夫(中国)有限公司, 上海 201206)

摘要: 采用Kollocoat® MAE聚合物研制了奥美拉唑肠溶片和肠溶微丸。包衣增重达到6mg/cm²即可获得良好的耐胃酸效果。在贮藏过程中, 片芯内添加Na₂HPO₄或用非通透性材料包装的片剂奥美拉唑的降解速度较低。

奥美拉唑对酸非常敏感, 因而其口服制剂需要有效的肠衣保护^[1]。本研究中, 我们考察了制剂处方与工艺参数对肠溶片剂和微丸稳定性的影响。

2) 包覆在蔗糖丸芯上。

1 试药

710-850μm的蔗糖丸芯(suglets® NP Pharm)、奥美拉唑(Knoll AG)、聚维酮(Kollidon® 30, BASF)、聚乙烯醇/聚乙二醇接枝共聚物(Kollocoat® IR, BASF)、甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯(Kollocoat® MAE 30DP和100P, BASF)、柠檬酸三乙酯(Merck KGaA)、滑石粉(Riedel-de Haen)、二氧化钛(E171, Kronos)和氧化铁红(Sicovit® Red 30, E172, BASF)。

表2 微丸喷雾上药溶液处方

原辅料名称	处方量
奥美拉唑/g	280
Kollidon® 30/g	140
氢氧化钠 1mol/L	调至pH 8
水	加至1400g
批投料量/kg	1.5

2.3 包衣

采用标准的包衣配方^[2](见表3)进行耐胃酸包衣(Kollocoat® MAE 30DP、100P和色淀)。采用Accelacota 24''包衣锅对片剂进行包衣, 每批为5kg(见表4)。采用Strea 1(Aeromatic)流化床对微丸进行包衣, 每批500g(见表4)。

2 方法

2.1 片剂的制备

将片剂处方的所有原辅料(见表1)置于Diosna V50型混合机中混合3分钟, 然后用Kilian RL15型旋转压片机压片, 压力为10kN。

表1 片剂处方

原辅料名称	奥美拉唑片	奥美拉唑片(含Na ₂ HPO ₄)
奥美拉唑/mg	20	20
Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O/mg	-	31.30
Ludipress®/mg	228.75	197.45
硬脂酸镁/mg	1.25	1.25
总计/mg	250	250
直径/mm	9	9
批投料量/kg	18.5	18.5

2.2 微丸的制备

用Aeromatic Strea 1型流化床与顶喷工艺将pH值中和为8的奥美拉唑与Kollidon® 30水溶液(见表

表3 包衣液处方

原辅料名称	处方1/%	处方2/%
聚合物	Kollocoat® MAE 30 DP 50.00	-
混悬液	Kollocoat® MAE 100 P -	15.00
	柠檬酸三乙酯 2.25	2.25
	水 32.25	67.25
色淀混悬液	Sicovit® Red 30 0.50	0.50
	二氧化钛 0.50	0.50
	滑石粉 4.00	4.00
	水 10.50	10.50
总计	100.0	100.0

表4 工艺参数

参数	Accelacota	Strea 1
进风口温度/°C	50	60
出风口温度/°C	30	35
风量/m ² ·h ⁻¹	360	360
喷枪孔径/mm	1.0	1.0
空气雾化压力/bar	2.0	2.0
喷雾速率/g·min ⁻¹	20	10
包衣增重	3、6、10mg聚合物/cm ²	

2.4 耐酸性实验

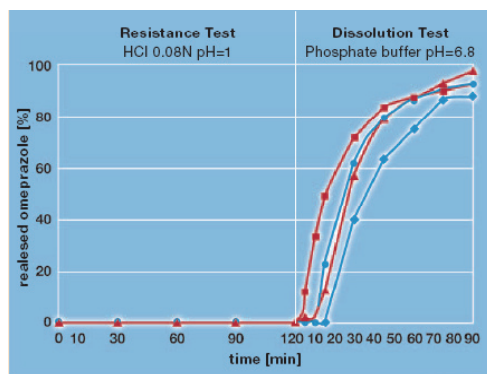
用美国药典溶出实验装置2进行片剂耐酸性考察, 转速为100r/min, 溶出介质为0.08mol/L 盐酸和pH6.8的磷酸盐缓冲液。用紫外-可见分光光度法在306nm下测定奥美拉唑的释放量。根据预先测定的分解曲线计算奥美拉唑浓度。

2.5 稳定性考察

将制剂分别置25℃、RH 60%或30℃、RH 70%开放的容器中存放, 用HPLC法测定制剂中奥美拉唑的含量。

3 结果与讨论

片剂或微丸的肠溶聚合物增重至少在6mg/cm²以上, 在0.08mol/L盐酸中2h的释放量为0或<10% (图1)。

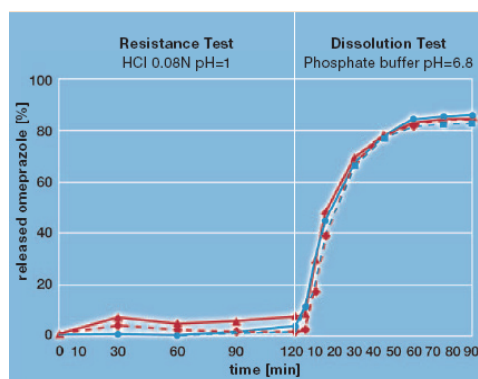


●-不含Na₂HPO₄、6mg/cm²; ◆-不含Na₂HPO₄、10mg/cm²;
■-含Na₂HPO₄、6mg/cm²; ▲-含Na₂HPO₄、10mg/cm²

图1 奥美拉唑Kollicoat[®] MAE 30 DP肠衣片25℃、RH60%贮存6个月后的释放曲线

在pH 6.8的缓冲液中约10min后开始溶出, 60min的累计释放量>85%。继续增加包衣增重或将包衣材料Kollicoat[®] MAE 30 DP替换为被部分中和处理的100P, 制剂的肠溶性能没有显著变化。稳定性考察中, 奥美拉唑对湿、热敏感。制剂在30℃、RH 70%条件下的稳定性较25℃、RH60%时差。

尽管不同的包衣增重(6mg/cm²和10mg/cm²)和不同形式的Kollicoat[®] MAE对奥美拉唑贮存过程中的降解没有影响, 但碱金属缓冲剂(如Na₂HPO₄)却能显著提高药物在30℃、RH70%条件下的稳定性, 使其在存放6个月后的含量较未加Na₂HPO₄的制剂提高10%以上。一般地, 微丸稳定性较片剂略差(图2)可能是由于其表面积更大、所含吸湿性辅料更多, 因而更易吸潮。



●- Kollicoat[®] MAE 30 DP、6mg/cm²; ■- Kollicoat[®] MAE 30 DP、10mg/cm²; ▲- Kollicoat[®] MAE 100P、6mg/cm²;
◆- Kollicoat[®] MAE 100P、10mg/cm²

图2 奥美拉唑微丸25℃、RH 60%贮存6个月后的释放曲线

4 结论

Kollicoat[®] MAE聚合物增重≥6mg/cm²时, 片剂和微丸的可达到优秀的肠溶性能; 加入碱性物质如Na₂HPO₄可提高奥美拉唑的稳定性; 肠溶制剂的含水量应尽量低, 且应置于非通透性包装材料内保存。

参考文献:

- [1] Wallmark B. Mechanism of action of omeprazole [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1986, Suppl, 118: 11-17.
- [2] Dangel C, Kolter K, Reich HB, et al. Aqueous enteric coatings with methacrylic acid copolymer type C on acidic and basic drugs in tablets and pellets, Part I: Acetylsalicylic acid tablets and crystals [J]. *Pharm Technol*, 2000, 24 (3): 64-70.