

克服薄膜包衣配方中由靛蓝

带来的颜色稳定性的问题

Tugce Tuglu¹, Zeynep Oren¹, Nadin Ekmekciyan¹ and Edmond Stoyanov²

Ashland Specialty Ingredients (ASI) Pharmaceutical R&D

¹ Istanbul, Turkey, ² Duesseldorf, Germany

引言

色素使药物制剂具有明显外观。上色用于确认药物制剂，使之有更好的外观，并提高产品的稳定性。靛蓝（E132, FD&C 蓝 #2）是靛系染料中一种常用于片剂包衣的色淀，对光不稳定¹。光、温度和湿度等参数会影响片剂颜色的稳定性。本文的目的是研究在不同的储存条件下，片剂经过不同配方包衣（含靛蓝做为着色剂）后其颜色的稳定性。

实验

光、温度和成分间的相容性是薄膜包衣片剂褪色的主要原因。基于此，我们将片剂用不同的包衣材料包衣，存放在不同的条件下，比较研究片剂褪色的问题。所有的包衣材料中均含有相同量的色淀，如国际通用的氧化铁黄和不稳定的靛蓝（E132, FD&C Blue #2）。为了比较颜色稳定性，使用标准的HPMC包衣处方和含共聚维酮的Aquarius™ Preferred HSP薄膜包衣系统进行空白片包衣。

Aquarius™ Preferred HSP	HPMC包衣处方 含PEG	HPMC包衣处方 含三乙酸甘油酯
羟丙甲纤维素	羟丙甲纤维素	羟丙甲纤维素
Plasdone™ S-630 共聚维酮	聚乙二醇	三乙酸甘油酯
聚葡萄糖	二氧化钛	二氧化钛
聚乙二醇	氧化铁黄 (E172)	氧化铁黄 (E172)
中链甘油三酸酯	靛蓝 (E132, FD&C Blue #2)	靛蓝 (E132, FD&C Blue #2)
二氧化钛		
氧化铁黄 (E172)		
靛蓝 (E132, FD&C Blue #2)		

表1. 包衣配方

增塑剂可以增加包衣膜的柔韧性。过去的研究显示：增塑剂可能会和API发生反应，或促使在片面发生降解，主要表现为褪色。此外，发现三乙酸甘油酯为增塑剂的HPMC包衣材料制得的雷尼替丁片的褪色程度最小²。为了评估增塑剂对颜色稳定性的影响，使用两种不同的增塑剂配制了HPMC包衣材料。这两种增塑剂是：聚乙二醇（PEG），一种广泛使用在包衣系统中的增塑剂，以及被认为可以降低包衣片褪色问题的三乙酸甘油酯。三个处方中含有相同量的色淀（见表1）。使用实验规模的混合机来制备包衣粉。使用O'Hara Lab Coat IIX进行空白片包衣，使用DataColor™ 600检测各时间段样片的颜色，并与初始样片的颜色进行比较，计算差异。标准HPMC包衣材料配方含有HPMC、聚乙二醇或者三乙酸甘油酯、二氧化钛、靛蓝（E132, FD&C 蓝 #2）和氧化铁黄（E172）。Aquarius™ Preferred HSP配方中除了以上成分，还含有Plasdone™ S-630共聚维酮、聚葡萄糖、中链甘油三酸酯。

	标准HPMC包衣配方	含共聚维酮包衣配方
包衣锅大小	15 in	15 in
溶剂	去离子水	去离子水
固含量	12%	20%
实际增重	3%	3%
投料量	2 kg	2 kg
喷枪型号	Schlick喷枪 970/7-1 S35	Schlick喷枪 970/7-1 S35
喷枪数量	1	1
喷枪与片床距离	15 cm	15 cm
雾化压力	1.3 bar	1.3 bar
扇面压力	2.3 bar	2.3 bar
干燥风量	250 m ³ /h	250 m ³ /h
锅转速	12-15 rpm	12-15 rpm
预热片床温度	54-56°C	52-54°C
进风温度	60°C	55°C
片床温度	44-46°C	42-44°C
喷雾速度	12-15 g/min	12-15 g/min

表2 包衣参数

用去离子水配制包衣液，得到固含量为12%的标准HPMC包衣液以及固含量为20%的含共聚维酮Aquarius™ Preferred HSP包衣液。选择以上的固含量是为了达到相似的粘度。按照表2所显示的参数，使用O'Hara Lab Coat IIX对11mm直径的空白片进行包衣，包衣增重为3%。

为了评估片间色差，选择15片包衣片，从1至15顺序编号以标识各片，使用DataColor™ 600读取各片剂颜色的信息并且存储下来作为对照。为了研究光对颜色稳定性的影响，将5片包衣片直接置于日光下，5片置于不透明的HDPE瓶中避光。剩余的5片置于50°C的烘箱中观察温度对颜色稳定性的影响。在第1天、第5天、第30天、第45天、第60天和100天使用DataColor™ 600检测包衣片颜色，并且与初始检测值进行比较，以研究颜色随时间的变化。

结果与讨论

与标准HPMC包衣配方比较，Aquarius™ Preferred HSP薄膜包衣体系对靛蓝颜色的稳定性更有利。在暴露于光和热后，使用标准HPMC包衣片剂颜色的变化明显高于含有共聚维酮包衣配方制得的包衣片。随着时间变化片剂颜色的变化见图1到3。同时我们还可以观察到，在HPMC包衣体系中，增塑剂三乙酸甘油酯比聚乙二醇更有利于颜色的稳定性。比较避光和曝光下包衣片颜色时，正如预料的那样，我们会发现包衣片避光保存可以明显提高颜色的稳定性。当都在曝光条件下时，标准HPMC包衣的颜色变化明显高于Aquarius™ Preferred HSP包衣。

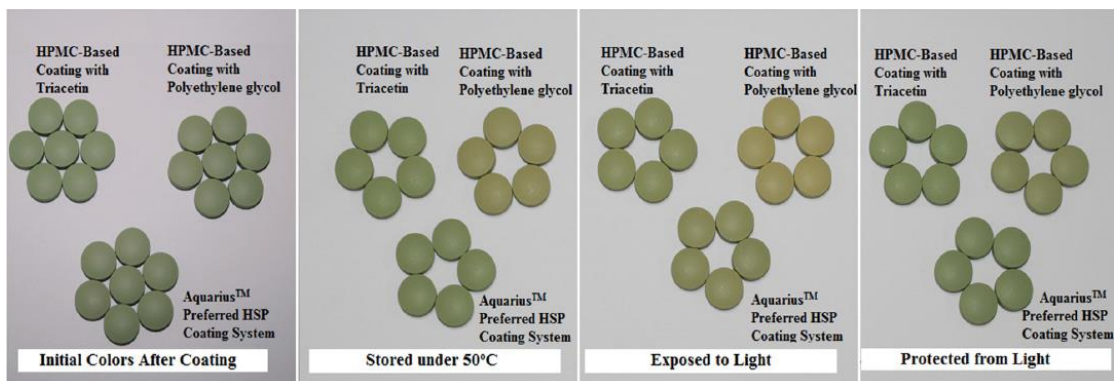


图1: 包衣片初始颜色和第100天颜色的对比

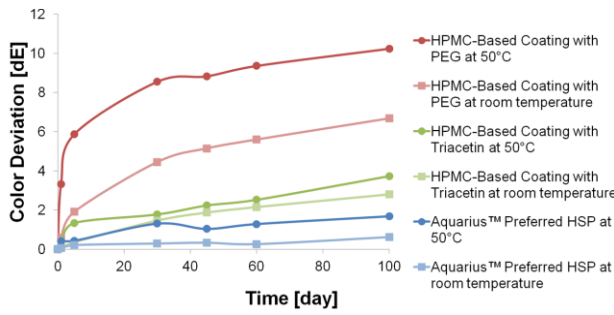


图2: 温度对颜色稳定性的影响

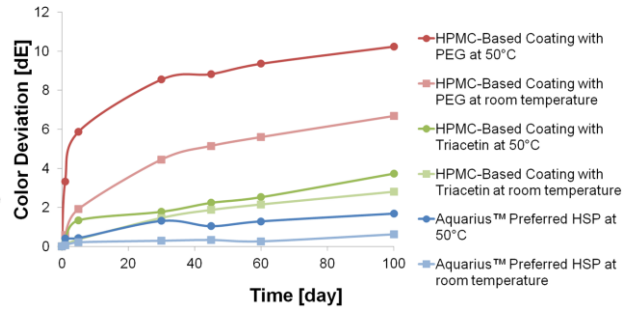


图3: 光照对颜色稳定性的影响

结论

本实验的研究结果表明：光和热都对含FD&C Blue#2的包衣配方的颜色稳定性有一定的影响。对于标准HPMC包衣配方，使用三乙酸甘油酯作为增塑剂比聚乙二醇有更好的颜色稳定性；然而，颜色稳定性最佳的包衣配方是Aquarius™ Preferred HSP薄膜包衣体系。

参考文献：

1. Allam, K.; Kumar, G. Colorants the Cosmetics for the Pharmaceutical Dosage Forms, Int J Pharm Pharm Sci, Vol 3, Suppl 3, 13-21 (2011).
2. US4880636, Film coated tablet of Ranitidine HCl, Robert M. Franz, May 13,1988