

乙基纤维素干粉包衣的美托洛尔缓释多颗粒的稳定性评估

Raxit Mehta¹, Jason Folkenroth², Nick Grasman², Charles Cunningham¹, Shahrzad Missaghi¹ 和 Ali Rajabi-Siahboomi¹

¹Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, USA;

AAPS
海报重印 2017

目的

乙基纤维素包衣系统可作为有机溶液，水分散体，近来又作为干粉包衣用于缓释(ER)应用。对于干粉包衣应用，无需额外的溶剂或水，只需使用增塑剂分散体将乙基纤维素颗粒层积于多颗粒(MP)表面之上^{1,2}。干粉包衣多颗粒在 45°C 进行愈合，以确保沉积的乙基纤维素颗粒聚集成一致的控释膜。本项研究通过研制使用两种不同比率的增塑剂组合物来检测乙基纤维素干粉包衣的美托洛尔(MT)缓释多颗粒的稳定性。同时，评估药物释放的稳定性以及成膜形态潜在的微观变化。

方法

药物层积

首先，在流化床包衣机内(Vector FL-M-60, Freund-Vector, USA)，使用基于羟丙甲纤维素的欧巴代®(Opadry®)透明型薄膜包衣系统(Colorcon Inc., USA)做为黏合剂，以 70:30 的药物:粘合剂比例(w/w)，将美托洛尔(MT)层积于高品质药用丸芯(苏丽芯®(Suglets®) PF011, #18-20 mesh; 850-1000 μm, Colorcon Inc., USA)之上。然后，使用同样的欧巴代包衣系统进行额外 1% 增重(w/w)的封闭包衣以保护药物层积的微丸。最后，在控释膜干粉包衣之前，通过#16 目筛筛选载药丸芯，去除结块。药物层积的多颗粒成分如表 1 所示。

表 1: 药物层积的多颗粒成分

| 成分 | 供应商 | %w/w |
|---------------------------------|-----------------|------|
| 药物层积 | | |
| 美托洛尔 | Polydrug, India | 6.9 |
| 苏丽芯 PF011 (高品质药用丸芯 NF 18/20) | Colorcon, USA | 89.1 |
| 欧巴代透明型(粘合剂) | Colorcon, USA | 3.0 |
| 封层层积 | | |
| 欧巴代透明型 | Colorcon, USA | 1.0 |
| 总计 | | 100 |

乙基纤维素干粉包衣

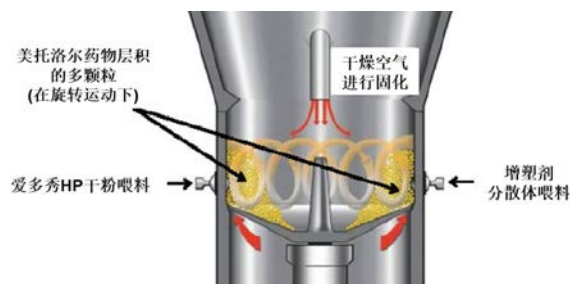
首先，MT 载药微丸使用装有转子的离心式流化床(Granurex, Freund-Vector)进行粉末包衣。其中使用的乙基纤维素(爱多秀™HP, IFF, 美国)是专门为干粉包衣工艺而设计的规格。在这个过程中，使用双螺杆失重式喂料器测量爱多秀 HP 粉末，并将粉末注入多颗粒旋转床之中。然后通过干粉添加端口对面的独立端口，将比例为 75:25 w/w 的油酸(OA)和癸二酸二丁酯(DBS)增塑剂组合物喷入。设备和工艺如图 1 和图 2 所示。

图 1: 使用配置嵌入式锥形转子的流化床进行干粉包衣*



(*图片来源: Freund-Vector 公司, 美国)

图 2: 爱多秀 HP 干粉包衣工艺演示*



(*图片来源: Freund-Vector 公司, 美国)

爱多秀 HP 增重稳定保持在 20%w/w。同时喷入 40%和 50% w/w 含量(WRT 聚合物)的增塑剂水分散体。表 2 所示为增塑剂分散体配方，表 3 所示为爱多秀 HP 和增塑剂分散体的喷液量，分别达到 40%和 50% w/w 聚合物与增塑剂比例。

表 2: 增塑剂分散体配方

| 成分 | 75:25(OA:DBS)比例 |
|----------|-----------------|
| | % w/w |
| 油酸 | 30 |
| 癸二酸二丁酯 | 10 |
| 去离子水 | 59.9 |
| 聚山梨醇酯 80 | 0.1 |
| 总计 | 100 |

表 3: 干粉包衣成分的量

| 成分 | 40% w/w 增塑剂含量 | 50% w/w 增塑剂含量 |
|----------------------------|---------------|---------------|
| 药物层积的多颗粒(g) | 2000 | 2000 |
| 爱多秀 HP(g) | 400 | 400 |
| 增塑剂分散体 (40% w/w 固含量)(g) | 400 | 500 |
| 控释膜中%增塑剂 | 28.6 | 33.3 |

爱多秀 HP 包衣后的多颗粒在流化床内进行动态愈合。愈合温度为在增塑后的爱多秀 HP 玻璃转化温度(35°C)上增加 10°C。³粉末层积阶段和愈合阶段的工艺参数如表 4 所示。由于塑化爱多秀 HP 的玻璃化转变温度较低，暴露于加速稳定条件下(40°C/75%RH)可能会改变薄膜的孔隙度，继而改变药物释放。有鉴于此，本项研究对在加速稳定条件下存储后，40%和 50%的增塑剂含量干粉包衣的多颗粒的药物释放性能进行了评估。另外，使用扫描电子显微镜(SEM)进行图像分析，检测药物释放并将药物释放变化与薄膜结构相互关联起来。

表 4: 粉末层积工艺参数

| 参数 | 粉末层积阶段 | 愈合阶段 |
|---------------|--------|---------------|
| 转子转速(rpm) | 200 | 200 |
| 进气空气体积(cfm) | <15 | 60-70 |
| 进气温度(°C) | 20-22 | 80 |
| 粉末加入速率(g/min) | 15 | 0 |
| 液体加入速率(g/min) | 12-22 | 0 |
| 产品温度(°C) | 16-20 | 45-47 |
| 狭缝空气体积(cfm) | 20 | 20 |
| 工艺时间(min) | 30 | 0, 15, 30, 60 |

药物释放分析

使用美国药典装置 I(篮法)(Agilent Inc., USA)，100rpm 转速下，在 1000mL 的纯化水中进行体外释放度试验。然后采用分光光度法在 276nm 波长测定药物释放。最后利用相似因子(f_2)对所有样品的药物释放数据进行比较。

稳定性研究

将干粉包衣的缓释美托洛尔多颗粒装入铝箔密封的 HDPE 聚乙烯瓶中，并在 40°C/75% RH 条件下存储 6 个月。在指定的时间间隔采集样品，然后观察药物释放曲线和薄膜结构的变化。

扫描电子显微镜成像

多颗粒样品使用 Peltier cooled Sputter Coater EMS575X (Electron Microscopy Science, USA) 对样品用铱进行总时间 60 秒的包衣。使用场发射扫描电子显微镜 (FE-SEM, Hitachi High Technologies America, Inc., USA) 评估多颗粒的横截面和表面。根据样品的高度和厚度，利用 10kv 外加电压以及不同焦距获得 SEM 成像。

结果

先前研究结果显示，使用 30% w/w 增塑剂的爱多秀 HP 干粉包衣(相对于聚合物，相当于控释膜中 23.1% w/w 增塑剂含量)，由于膜的多孔性而表现为药物速释⁴。使用 40%w/w 增塑剂可以得到缓释性能。同时需要 30 分钟或更长时间的愈合，以使爱多秀 HP 颗粒完全聚集成互相粘附的控释膜。

虽然 40% w/w 增塑剂含量和 30 分钟愈合能够提供初始控释，但是在暴露于加速稳定条件下 1 个月后可观察到药物释放明显减慢(图 3)。在 1 个月时观察到初始控释下降后，接下来的药物释放保持稳定不变长达 6 个月。在 40% w/w 增塑剂时，愈合时间增加至 60 分钟可在暴露于加速稳定性条件 6 个月期间一直获得相似的药物释放(f_2 值 > 73)(图 4)。

图 3: 使用 40% w/w 增塑剂含量和愈合 30 分钟后的包衣的美托洛尔多颗粒药物释放曲线的稳定性(n=6)

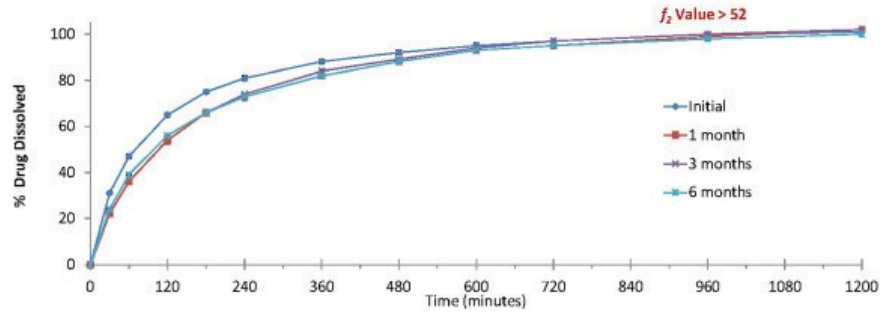
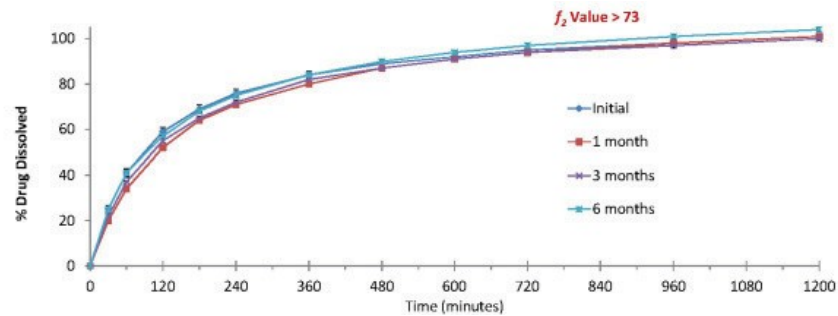
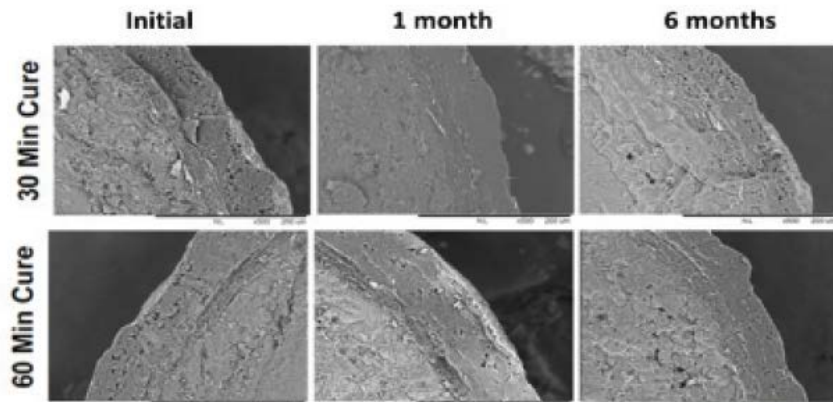


图 4: 使用 40% w/w 增塑剂含量和愈合 60 分钟后的包衣的美托洛尔多颗粒药物释放曲线的稳定性(n=6)



在愈合 30 分钟和 60 分钟后，观察在 40% w/w 增塑剂含量包衣的多颗粒横截面的 SEM 成像，SEM 成像显示薄膜结构互相粘附且具有一定的孔隙度。在暴露于加速稳定条件下 1 个月后，薄膜孔隙度降低，可能会减慢药物释放(图 5)。

图 5: 使用 40% w/w 增塑剂含量及愈合 30 分钟和 60 分钟后的包衣的美托洛尔多颗粒的 SEM 成像



使用 50% w/w 增塑剂含量进行爱多秀 HP 干粉包衣能够提供长达 6 个月的稳定一致的药物控释性能(f_2 值 > 82)，无需任何愈合(图 6)。在较高增塑剂含量(50% w/w)进一步降低爱多秀 HP 玻璃化转变温度可能会有助于颗粒在包衣阶段下完全聚集而不需要任何愈合。在 6 个月的加速稳定条件下愈合 60 分钟同样可以获得稳定一致的药物释放(f_2 值 > 66)(图 7)。

图 6: 使用 50% w/w 增塑剂含量且无需愈合的包衣的美托洛尔多颗粒药物释放曲线的稳定性(n=6)

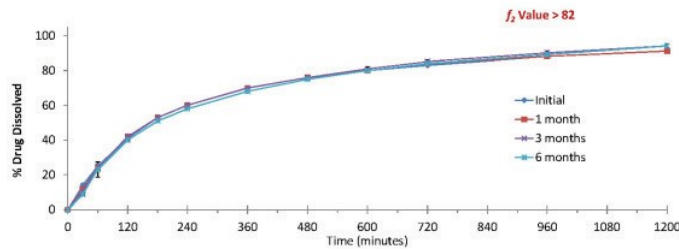
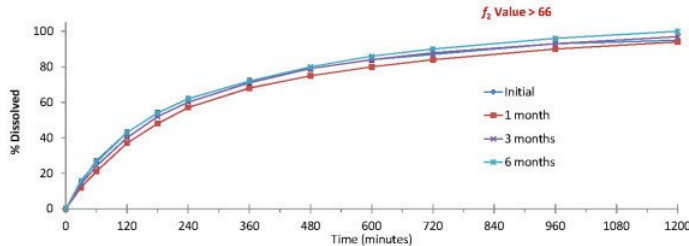
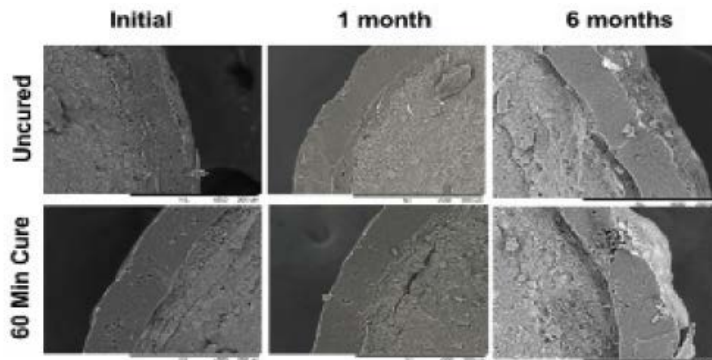


图 7: 使用 50% w/w 增塑剂含量和愈合 60 分钟后的包衣的美托洛尔多颗粒药物释放曲线的稳定性(n=6)



50% w/w 增塑剂含量无需愈合和愈合 60 分钟后的多颗粒横截面的 SEM 成像如图 8 所示。相比于 40% w/w 增塑剂含量，使用 50% w/w 增塑剂含量可形成致密膜结构，导致包衣多颗粒的药物释放减慢。在暴露于加速稳定条件下长达 6 个月，薄膜孔隙度始终保持稳定不变。

图 8: 使用 50% w/w 增塑剂含量无需愈合和愈合 60 分钟后包衣的美托洛尔多颗粒的 SEM 成像



结论

使用新型药用级乙基纤维素(爱多秀 HP)进行干粉包衣成功研制出缓释美托洛尔多颗粒。使用 40% w/w 增塑剂含量和愈合 60 分钟，在 6 个月的加速稳定条件下，可以观察到稳定一致的释药。提高增塑剂含量至 50% w/w 同样可以获得稳定一致的释药，无需任何愈合过程。

参考文献

1. Parnchob N, Bodmeier R., "Coating of pellets with micronized ethylcellulose particles by a dry powder coating technique", *International Journal of Pharmaceutics*. 2003; 268:1-11.
2. Terebesi I, Bodmeier R., "Optimised process and formulation conditions for extended release dry polymer powder-coated pellets", *European Journal of Pharmaceutics and Bio pharmaceutics*. 2010; 75:63-70.
3. Mehta RY, Folkenroth J, Grasman N, Cunningham CR, Missaghi S and Rajabi-Siahboomi AR., "Investigation of Plasticizer Selection for Extended Release Multiparticulates Using Powder Layering with Novel High Productivity Grade of Ethylcellulose", American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, CO, USA (2016).
4. Mehta RY, Folkenroth J, Grasman N, Cunningham CR, Missaghi S and Rajabi-Siahboomi AR., "Influence of Plasticizer Level and Curing Duration on Performance of a High Productivity Grade of Ethylcellulose", Controlled Release Society Annual Meeting, MA, USA (2017).

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。即不承担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

爱多秀™(ETHOCEL™) HP

You can also visit our website at www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得复制。

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

* 爱多秀™/ETHOCEL™是IFF公司商标，© 2021 IFF. 版权所有。

pr_aaps_drypow_er_metrop_12_2017_CHN