

## 盐酸文拉法辛从乙基纤维素有机溶液和水分散体包衣的挤出滚圆微丸中的释放研究

### 摘要

盐酸文拉法辛挤出滚圆微丸用乙基纤维素的水分散体和有机溶液包衣。包衣样品置于各种温度和相对湿度下。药物释放曲线表明，在本配方中，乙基纤维素的有机包衣体系比水分散体系更稳定。

### 前言

多微粒(MP)包衣剂型的药物释放受制备工艺、丸芯配方组成和所选用的包衣系统类型的影响。乙基纤维素是多微粒配方缓释包衣常用的水不溶性聚合物，采用有机溶剂或水分散体。用有机溶液和水分散体的乙基纤维素包衣的膜强度不同，后者的机械强度较低<sup>(1)</sup>。虽然乙基纤维素水分散体在市场上的应用很成功<sup>(2)</sup>，乙基纤维素水分散体膜的抗张强度较低，可能会影响一些配方的性能。本文的目的是研究盐酸文拉法辛挤出滚圆微丸的总体性能，该药水溶性较好(572mg/mL)<sup>(3)</sup>，用有机和水分散体系的乙基纤维素包衣。(目的是弄清有机和水分散体系的乙基纤维素对高溶解度的挤出滚圆微丸的影响)。

### 实验方法

#### 包衣微丸的制备:

盐酸文拉法辛挤出滚圆微丸用LCI挤出机(MG-55)和LCI制粒机™(QJ-400TG, 美国)制成，粒径范围0.85–1.7 mm(表1)。然后用溶解于二氯甲烷和甲醇混合溶剂的乙基纤维素(爱多秀™45 cp, IFF)的有机溶液(63:37% w/w; 固体含量为3.85%，增重6%)或者乙基纤维素水分散体(苏丽丝®E-7-19040，固体含量为15%，增重15%)对微丸进行包衣。表2是每种包衣体系的工艺参数。

包衣微丸敞口储存在各种条件中，60°C储存24小时，40°C/75%相对湿度时储存一周。若观察到药物释放减慢(常称为“热处理效应”)时，重复处理微丸一次，以确定体系达到平衡。

表1 挤出滚圆微丸的配方(4)

组分	%w/w
盐酸文拉法辛(Cadila Pharmaceuticals, 印度)	37.3
微晶纤维素(MCC)(Avicel PH101, FMC公司, 美国)	62.2
羟丙甲纤维素2208 (美多秀™ K3, IFF, 美国)	0.5
总计	100

表2 用VFC-Lab1 Flo包衣机(Wurster set-up美国Vector公司)的有机溶液和水分散体包衣系统的工艺参数

工艺参数	有机爱多秀	苏丽丝E-7-19040
批量(kg)	1.0	1.0
空气流量(cfm)	40	50
进风温度(°C)	52	62
出风温度(°C)	35	43
雾化压力(bar)	2	2
喷速(g/min)	15	7

### 溶出度研究:

对愈合与未愈合的微丸进行24小时的溶出度实验,以测定其释放曲线的可能变化。溶出度实验在去离子水中进行,采用美国药典apparatus I (转篮法),转速100rpm。溶出度实验后,从转篮中取出微丸,用Leica S8 APO立体显微镜(美国Leica显微镜公司)取其显微镜像,研究包衣微丸的表观和完整度。

### 结果与讨论

图1是未愈合和愈合的用乙基纤维素有机溶液包衣的盐酸文拉法辛的药释曲线。结果表明,高温和/或较高湿度并不影响有机包衣微丸的药物释放。但对乙基纤维素水分散体包衣的微丸而言,高温和/或较高湿度使其释放曲线产生了影响(图2)。在60°C储存24小时后,水分散体包衣微丸的药物释放变慢。将这些微丸再处理24小时(图2)后,药物释放变快了。当高温和/或高湿度处理后,乙基纤维素水分散体包衣微丸的溶出结果表明,药物释放增加,但这不是包衣后热处理的结果。这可能是由于盐酸文拉法辛溶出(渗透压)<sup>(5)</sup>及内核膨胀(液体静压)<sup>(6)</sup>后产生内部压力,造成成膜缺陷而引起的。这些因素共同对薄膜层产生压力,导致在储存和溶出实验时形成裂纹。(高温/高湿度处理后,乙基纤维素水分散体包衣微丸的药物释放增加,可能是由于可溶性药物溶出时产生的渗透压造成的,也可能是由于内核膨胀产生膜缺陷引起的。)

微丸溶出实验后进行显微镜取像发现,有机溶液乙基纤维素膜层粘连在一起,而水分散体乙基纤维素膜有一定程度的膜缺陷(图3)。这可能主要是由于有机溶液乙基纤维素膜的抗张强度更大,当置于溶出介质中后,能更好地适应内核空间的改变。

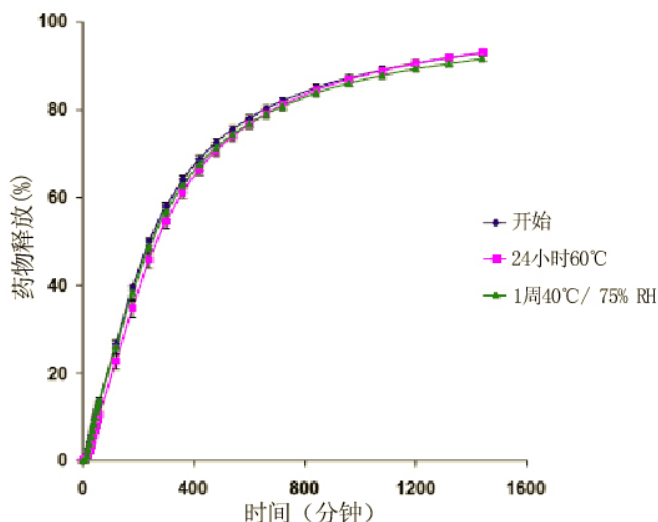
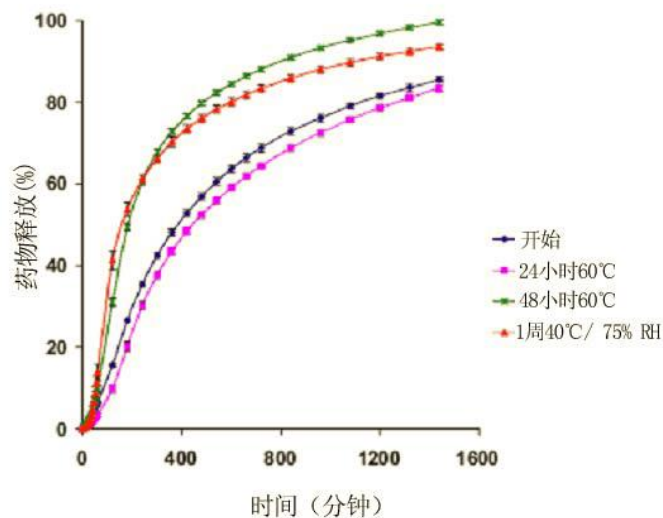


图1 有机溶液乙基纤维素包衣挤出滚圆微丸的盐酸文拉法辛释放曲线



水分散体乙基纤维素包衣挤出滚圆微丸的盐酸文拉法辛的释放曲线

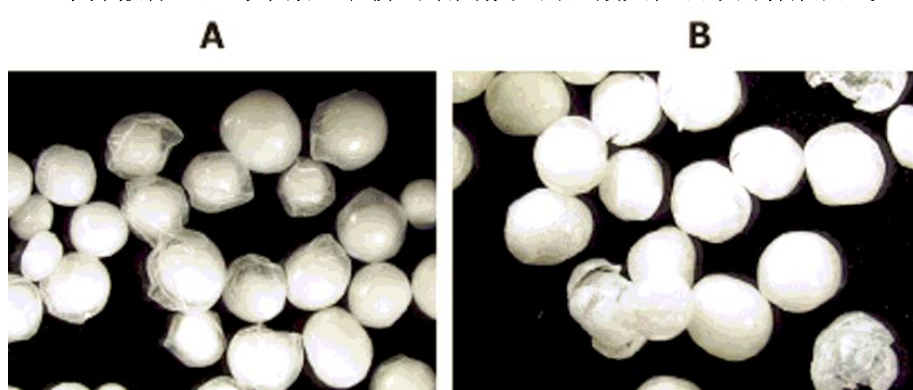


图3 溶出实验后用(A)有机溶液乙基纤维素和(B)水分散体乙基纤维素包衣的微丸显微镜像

## 结论

有机溶液乙基纤维素包衣的盐酸文拉法辛挤出滚圆微丸药物释放稳定，热处理及湿度处理对其没有显著影响。而水分散体乙基纤维素包衣微丸的药释曲线会受热处理及湿度处理的显著影响。这种区别与两者各自包衣膜的抗张强度以及溶出实验时产生的内核压力相关。因此，挤出滚圆微丸建议采用乙基纤维素有机溶液包衣。

## 参考资料

1. Vesey, C. et al, Annual Meeting , CRS (2005)
2. Colorcon Internal data – unpublished
3. Physician’s Reference Desk, 2007
4. US Patent 6,274,171
5. Ozturk et al, J. Control. Release, 14, 203-213, 1990
6. Hjätstam et al, Int. J. Pharm. 61, 101-107, 1990

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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto: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](http://www.colorcon.com)



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

\* 除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有  
\* 爱多秀™/ETHOCEL™是 IFF 公司商标

venlafaxine\_HCl\_release\_beads\_CN\_06\_2010