

不同配方和工艺对生物药剂学分类1类药物使用 Aquacoat® ECD-30膜控包衣的影响

Xingyou Ye, Manish Rane, Shahrzad Missaghi and Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA
www.colorcon.com

AAPS
海报重印 2020

简介

Aquacoat®ECD-30是一种乙基纤维素水分散体，用于缓释、掩味和防潮等应用。包衣时使用的分散体的配方和工艺参数对于获得理想的药物释放曲线至关重要。同时，配方中致孔剂和增塑剂的选择、用量以及包衣增重和固化条件也会影响药物释放。本项研究旨在利用Aquacoat ECD-30评估各种配方和工艺参数对控释膜包衣的扑尔敏(CPM)载药微丸的影响。

方法

取药用丸芯(苏丽芯™(Suglets®)16/20目; 841-1190µm)作为CPM药物层积的底物，然后使用含羟丙甲纤维素的标准型欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统作隔离包衣，最后使用Aquacoat ECD-30水分散体作缓释包衣。按照相对于乙基纤维素含量24%w/w的用量，分别将两种增塑剂柠檬酸三乙酯(TEC，可与水混溶)和癸二酸二丁酯(DBS，不能与水混溶)添加到分散体中，然后使用搅拌机顶置式的搅拌器，分别中速搅拌1和24小时。接着使用相对于乙基纤维素含量15%w/w的标准型欧巴代薄膜包衣系统(HPMC配方)和欧巴代®QX(Opadry® QX)(PVA-PEG接枝共聚物配方)作为致孔剂。分别将这两种致孔剂与水混合1小时，然后添加到预增塑的Aquacoat ECD-30中，搅拌20分钟。无论有或没有致孔剂，保持分散体的最终固含量为15%w/w。使用装有乌斯特柱的格拉特(GPCG 2型)底喷型流化床将过60目筛后的分散体作为控释膜包衣涂敷于隔离包衣后的CPM载药丸芯上(批量为800g)，直至30%w/w增重。工艺条件如表1所示。在中间增重时收集包衣微丸样品。不加致孔剂，包衣增重为30%的微丸在流化床或对流加热烘箱中，于60℃条件下固化一定时间来测试固化条件的影响。其他在不同增重收集到的微丸分成两组，一组不固化，另一组在对流加热烘箱中于60℃下固化2小时。使用Camsizer粒度分析仪(Retsch公司)对所有包衣微丸的样品进行粒度分布和圆整度检测。在10%、20%和30%增重对所有未固化的微丸进行含量测定。使用USP溶出度检测装置I，100rpm转速，在37℃1000ml的去离子水中，对大约1g(相当于32.6mgCPM)包衣微丸样品进行24h的溶出性能测试。使用自动取样器收集样品，同时在262nm波长采用分光光度法分析样品。

表1: 使用Aquacoat ECD-30包衣的CPM微丸的工艺参数

| 包衣工艺参数 | 范围 |
|-------------------------|---------|
| 进气温度 (°C) | 60 - 70 |
| 排气温度 (°C) | 37 - 45 |
| 产品温度 (°C) | 37 - 45 |
| 风量 (m ³ /hr) | 65 - 70 |
| 喷液速度 (g/min) | 6 - 15 |
| 平均露点温度 (°C) | 10 |
| 雾化气压 (bar) | 1 - 1.5 |

结果

粒度分布、圆整度以及含量测定数据如表2所示。正如所预期的，较高的增重导致了微丸大小增加。所有包衣后微丸含量为99-102%，表明包衣过程非常成功。对含TEC和DBS的配方进行增重对药物释放的影响评估。同样如所预期，较高的包衣增重都会导致两种配方中的药物释放较慢(图1)。包衣微丸的固化使两种增塑剂配方的药物释放都减慢。为了评估固化效果，使用两种不同的工艺条件(流化床60°C和对流烘箱60°C)对TEC和DBS两种配方进行固化(图2)。显然，对于TEC和DBS配方，使用烘箱固化比在流化床中固化药物释放的更慢。对于TEC配方，烘箱固化始终比流化床固化药物释放得更慢。对于DBS配方，烘箱固化初始4小时的释放更慢一些。致孔剂一般会提高药物释放的速度。但是对于含TEC和DBS的配方结果有所不同(图3)。表3显示的是未固化和固化样品在4小时溶出时间的药物释放量。TEC作为增塑剂的配方，即使Aquacoat ECD-30包衣增重达到30%w/w，仍没能减少两种致孔剂配方的药物释放结果。

表2: 未包衣/包衣的CPM微丸的粒度分布、圆整度和含量测定

| 配方 | 未固化 | | | 已固化 | | |
|------------|-----|----------|-------|--------|----------|-------|
| | 增重 | D50 (µm) | 圆整度 | 含量 (%) | D50 (µm) | 圆整度 |
| 未包衣 | 0% | 949 | 0.966 | 101.04 | 951 | 0.964 |
| TEC | 10% | 985 | 0.971 | 101.06 | 994 | 0.958 |
| | 20% | 1033 | 0.971 | 100.70 | 1033 | 0.967 |
| | 30% | 1078 | 0.970 | 100.19 | 1081 | 0.968 |
| DBS | 10% | 988 | 0.961 | 100.40 | 986 | 0.956 |
| | 20% | 1040 | 0.956 | 100.64 | 1036 | 0.943 |
| | 30% | 1101 | 0.929 | 99.57 | 1097 | 0.936 |
| TEC-标准型欧巴代 | 10% | 987 | 0.964 | 101.05 | 992 | 0.96 |
| | 20% | 1033 | 0.964 | 101.66 | 1035 | 0.964 |
| | 30% | 1071 | 0.962 | 100.88 | 1077 | 0.96 |
| TEC-欧巴代 QX | 10% | 986 | 0.96 | 100.52 | 988 | 0.956 |
| | 20% | 1032 | 0.955 | 100.25 | 1030 | 0.962 |
| | 30% | 1070 | 0.964 | 99.36 | 1074 | 0.959 |
| DBS-标准型欧巴代 | 10% | 993 | 0.933 | 101.20 | 991 | 0.947 |
| | 20% | 1043 | 0.937 | 100.94 | 1046 | 0.938 |
| | 30% | 1062 | 0.948 | 100.37 | 1091 | 0.935 |
| DBS-欧巴代 QX | 10% | 987 | 0.943 | 100.97 | 994 | 0.932 |
| | 20% | 1038 | 0.918 | 100.84 | 1049 | 0.918 |
| | 30% | 1090 | 0.918 | 100.36 | 1099 | 0.924 |

图1: 使用Aquacoat ECD-30膜控包衣的微丸增重对CPM释放的影响

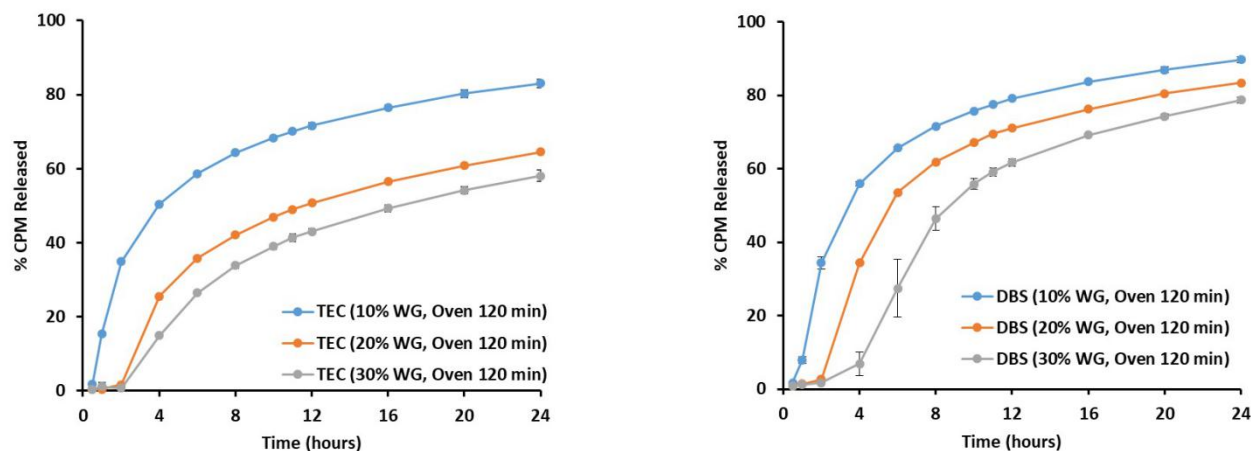


图2: 使用Aquacoat ECD-30膜控包衣的微丸的固化对CPM释放的影响

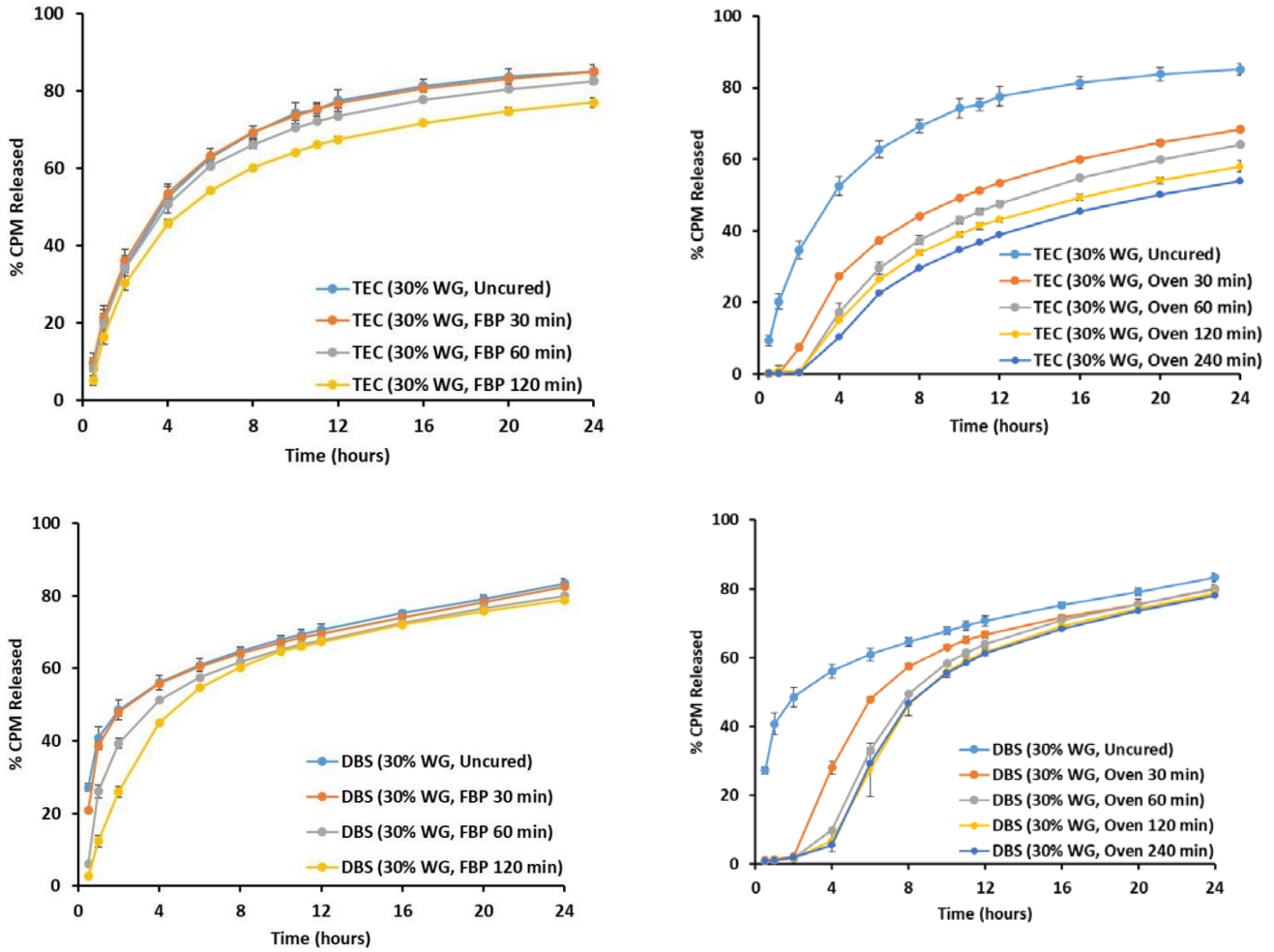


图3: 使用Aquacoat ECD-30膜控包衣的微丸的增塑剂和致孔剂的类型对CPM释放的影响

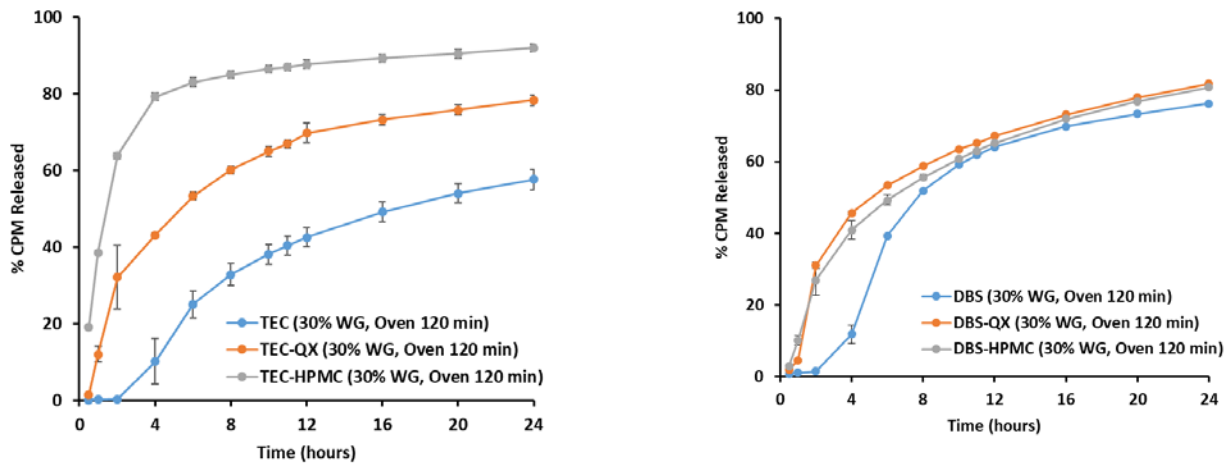


表3: 使用Aquacoat ECD-30膜控包衣的固化前后的(烘箱固化120分钟)CPM微丸在初始4小时的药物释放

| 配方 | 4小时的CPM 药物释放% | | | | | |
|---------------------------|---------------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | 10% WG | | 20% WG | | 30% WG | |
| | 未固化 | 已固化 | 未固化 | 已固化 | 未固化 | 已固化 |
| 24% TEC 不含致孔剂 | 97.14 | 50.37 | 79.31 | 25.56 | 52.59 | 14.96 |
| 24% DBS 不含致孔剂 | 70.76 | 55.89 | 62.28 | 34.41 | 56.11 | 6.86 |
| 24% TEC + 15% 欧巴代 QX 为致孔剂 | 100.02 | 87.37 | 92.19 | 61.65 | 87.32 | 43.11 |
| 24% DBS + 15% 欧巴代 QX 为致孔剂 | 97.79 | 66.57 | 86.81 | 49.90 | 77.99 | 45.62 |
| 24% TEC + 15% 标准型欧巴代为致孔剂 | 100.13 | 97.04 | 94.96 | 88.50 | 89.97 | 79.31 |
| 24% DBS + 15% 标准型欧巴代为致孔剂 | 98.06 | 68.88 | 89.79 | 33.97 | 85.31 | 40.88 |

结论

Aquacoat ECD-30是一种快速灵活的水性控释膜包衣系统，可用于实现药物配方的缓释性能。本项研究中使用水溶性或水不溶性增塑剂对CPM(BCS1类药物)的膜控包衣进行了研究，未固化包衣微丸的药物释放没有明显差异。

但是，当包衣微丸固化后，可以发现两种增塑剂的药物释放都变慢(TEC更为明显)。固化是获得理想的缓释药物特性的必需条件。同时，致孔剂和增塑剂的类型也会影响药物的释放曲线。

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。

Aquacoat®是IFF公司注册商标。© 2021 IFF. 版权所有

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, 2020. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

* Aquacoat® 是IFF公司注册商标。© 2021 IFF. 版权所有 *

** 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

AAPS_2020_Rane_Aquacoat_CN