

## 全配方乙基纤维素膜控包衣系统的成分和性能稳定性

Lawrence Martin, Jason Teckoe, Ali Rajabi-Siahboomi and Manish Rane\*

Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, USA

CRS  
海报重印 2016

### 目的

包衣缓释成分的浓度，比如成膜聚合物，致孔剂和塑化剂，决定了膜控包衣的多微粒的缓释（ER）性能。随着时间的推移，保证包衣配方的成分稳定性是实现多微粒制剂性能一致的关键所在。本研究旨在对乙基纤维素有机包衣系统——欧巴代® EC，在中级和加速的储存条件下储存 6 个月的成分稳定性和缓释性能进行研究。随着时间的推移，膜控配方成粉末状，以及由作为模型药物的扑尔敏（CPM）组成的包衣多微粒，本研究同时对配方功能性成分的稳定性和药物释放性能进行评估。

### 方法

乙基纤维素（EC）膜控包衣配方含有在两种浓度下（0%和 4%相对于乙基纤维素）作为致孔剂的羟丙甲纤维素（HPMC），以及作为塑化剂的柠檬酸三乙酯（TEC），受到中级和加速稳定条件影响，成粉末状和应用于药物层积后的含 30mg/g 扑尔敏的药用丸芯（苏丽芯® PF011）。在 30°C/65% RH 和 40°C/75% RH 下，将配方型欧巴代 EC 粉末储存于商业包装内，并利用气相色谱仪(Model 6890, 惠普公司, 美国)定期进行测试，以研究聚合物，塑化剂或致孔剂浓度是否会随着时间的推移而发生变化。将老化的粉末分散在水醇混合溶剂系统里(90% w/w 异丙醇, 10% w/w 水)，然后利用表 1 所示的工艺参数，在实验室流化床（Wurster）包衣设备里，将其涂敷于扑尔敏丸芯上至 10%增重。同时进行另一项研究，即评估在 30°C/65% RH 和 40°C/75% RH 下储存 6 个月并包装入含有干燥剂的感应密封的高密度聚乙烯瓶内的成品剂型（同一包衣的扑尔敏丸芯）的释放性能。

表 1. 包衣工艺参数

药物	扑尔敏
批量 (kg)	0.75
苏丽芯等级 / 尺寸范围 (微米)	PF011 / 850 - 1000
包衣设备	Glatt GPCG 2
进气温度 (°C)	40 - 43
排气温度 (°C)	28 - 29
产品温度 (°C)	29 - 30
气流速度 (CFM)	45
雾化气压 (bar)	1.2
液体输送率 (g/min)	6.5 - 8.0

## 溶出测试

使用转速在 100 rpm 的美国药典装置 I (转篮法) 在去离子水中对所有包衣的多微粒进行溶出测试, 然后采用分光光度法, 在 262 nm 波长测定释放曲线。f<sub>2</sub> 相似因子用于评估不同包衣增重和致孔剂水平对药物释放的影响, f<sub>2</sub> 值大于 50 表示释放曲线与初始基准曲线相似。<sup>1</sup>

## 结果

由此可见, 在 0°C/65% RH 和 40°C/75% RH 储存 6 个月后, 成粉末状的两种膜控配方的聚合物, 塑化剂和致孔剂 (适用时) 的浓度保持稳定 (表 2)。与在初始时间点进行的初始测量相比, 表 2 中所显示的数值是实验测得的粉末配方全部的羟乙基, 甲氧基和柠檬酸三乙酯含量的百分比变化。随着时间的推移, 并没有观察到功能性成分的组成 (乙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素和柠檬酸三乙酯) 通过在混合物内降解或物理隔离而发生任何变化的趋势。数据中观察到的储存条件和百分比变化偏差的稳定值是粉末取样和实验方法自然变异的结果。

不论粉末储存条件如何, 成熟的欧巴代 EC 配方包衣的扑尔敏丸芯的缓释性能保持稳定 (图 1)。通过 6 个月的储存, 可以观察到在初始滞后时间或两种包衣配方的整体释放曲线没有发生变化, 当与初始基准曲线相比时, f<sub>2</sub> 值大于 85。同样地, 可以观察到在中级和加速条件下储存的成品包衣剂型的性能保持稳定, 储存条件或持续时间没有对初始滞后时间或整体药物释放曲线造成影响 (图 2)。

表 2. 在 30°C/65% RH 和 40°C/75% 下储存 6 个月的老化粉末中功能性成分的绝对测量百分比变化

储存条件	致孔剂等级 (乙基纤维素%)	Δ 羟乙基 (%)	Δ 甲氧基 (%)	Δ 柠檬酸三乙酯 (%)
30°C/65% RH	0	-1.5	N/A	4.0
	40	-0.7	-0.9	0.0
40°C/75% RH	0	-0.8	N/A	5.3
	40	0.3	3.4	2.6

图 1. 使用在 30°C/65% RH 和 40°C/75% 下储存 6 个月的老化粉末包衣的多微粒剂型的释放性能

图 2. 在 30°C/65% RH 和 40°C/75% 下储存 6 个月的老化的包衣多微粒剂型的释放性能

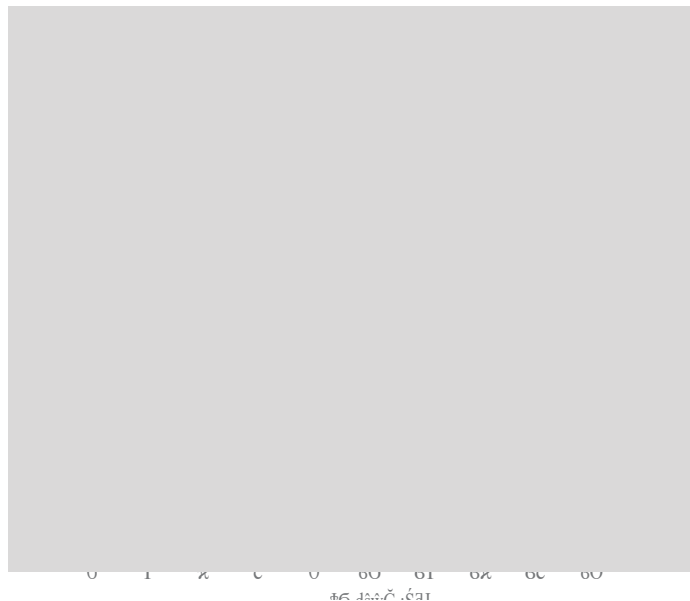
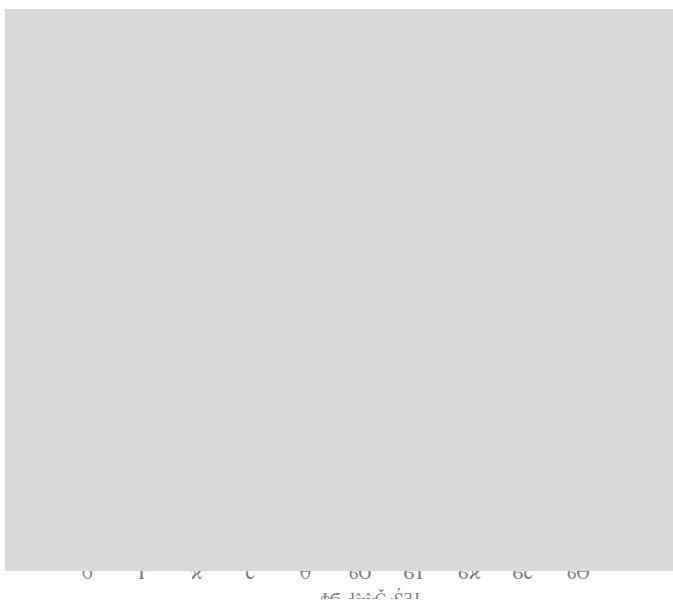


表 3. 在 30°C/65% RH 和 40°C/75% RH 下储存 6 个月的老化粉末和包衣丸芯的相似因子 ( $f_2$ ; 0M 基准)值

致孔剂等级 (如乙基纤维素 %)	储存条件	样品类型	$f_2$ 值 (6M 释放曲线 vs. 初始曲线)
0	30°C/65% RH	粉末	96
		包衣丸芯	96
	40°C/75% RH	粉末	98
		包衣丸芯	80
40	30°C/65% RH	粉末	85
		包衣丸芯	81
	40°C/75% RH	粉末	91
		包衣丸芯	93

## 结论

随着时间的推移，聚合物，致孔剂和塑化剂浓度的测量表明欧巴代 EC 配方在接下来的 6 个月的加速耐储存性测试后成分保持稳定。另外，无论粉末储存条件或储存持续时间如何，稳定性试验粉末包衣的药物层积的多微粒的释放曲线始终一致。最后，在中级和加速储存条件下储存 6 个月的欧巴代 EC 包衣的多微粒获得一致的释放。这些研究结果证明，随着时间的推移，欧巴代 EC 包衣配方及其提供的药物释放性能始终保持稳定。

## 参考

1. Moore, J.W. and Flanner, H.H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharm. Tech.* 20(6),1996, 64-74.

The information contained herein, to the best of Colorcon, Inc.'s knowledge is true and accurate. Any recommendations or suggestions of Colorcon, Inc. with regard to the products provided by Colorcon, Inc. are made without warranty, either implied or expressed, because of the variations in methods, conditions and equipment which may be used in commercially processing the products, and no such warranties are made for the suitability of the products for any applications that you may have disclosed. Colorcon, Inc. shall not be liable for loss of profit or for incidental, special or consequential loss or damages.

Colorcon, Inc. makes no warranty, either expressed or implied, that the use of the products provided by Colorcon, Inc., will not infringe any trademark, trade name, copyright, patent or other rights held by any third person or entity when used in the customer's application.

For more information, contact your Colorcon representative or call:

North America +1-215-699-7733	Europe/Middle East/Africa +44-(0)-1322-293000	Latin America +54-1-5556-7700	India +91-832-672373	China +86-21-61982300
----------------------------------	--	----------------------------------	-------------------------	--------------------------

Opadry® EC

You can also visit our website at [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



BPSI Holdings, LLC 2016

All trademarks, except where noted, are property of BPSI Holdings LLC. The information contained in this document is proprietary to Colorcon, Inc. and may not be used or disseminated inappropriately

pr\_crs\_OYEC\_07\_2016.pdf