

使用新型高效级乙基纤维素粉末层积多颗粒缓释系统增塑剂选择的研究

Raxit Y. Mehta¹, Nick Grasman², Jason Folkenroth², Shawn Engles³, Charles R. Cunningham¹, Shahrzad Missaghi¹ and Ali R. Rajabi-Siahboomi¹

AAPS
海报重印 2016

¹Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, USA; ²The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674, USA;
³Freund-Vector Corporation, Marion, IA 52302, USA

目的

乙基纤维素是一种常用膜控包衣聚合物，其有机或水系统包衣可以应用于缓释(ER)多颗粒(MP)制剂的开发。最近，开发了一种新型高效级的乙基纤维素——爱多秀™(ETHOCEL™)HP，可用于干粉包衣。这项技术在应用过程中可以省去大量的有机溶剂或水，显著减少包衣工艺时间¹。对干粉包衣，增塑剂对乙基纤维素微粒粘结、软化和聚合以形成连续的控释膜具有非常关键的作用^{1,2}。在本项调查研究中，将美托洛尔(MT)小丸用爱多秀 HP 干粉层积包衣，以油酸和癸二酸二丁酯(OA:DBS)作增塑剂，评估了增塑剂组合物对乙基纤维素玻璃化转变温度(Tg)的影响³。此外，对缓释包衣多颗粒的长期稳定性进行了研究。

方法

药物层积

首先，在流化床包衣机中(Vector FL-M-60, Freund-Vector, 美国)，以基于羟丙甲纤维素的欧巴代®(Opady®)透明薄膜包衣系统(卡乐康公司, 美国)为粘合剂，药物:粘合剂比例为 70:30w/w，将美托洛尔(MT)层积于丸芯上(18-20 目; 850-1000µm)(苏丽芯™(Suglets®), PF011 卡乐康公司, 美国)。接着，使用 1% w/w 同样的欧巴代包衣系统作为隔离层。然后，在进行膜控包衣前，将载药丸芯过筛，去除粘结的小丸。载药的多颗粒(MP)小丸成分如表 1 所示。

表 1. 多颗粒配方

成分	供应商	% w/w
药物层		
美托洛尔	Polydrug, 印度	5.3
850/1000 苏丽芯 (高品质药用丸芯 NF18/20)	卡乐康, 美国	69.8
透明欧巴代 (粘合剂)	卡乐康, 美国	2.3
隔离层		
透明欧巴代	卡乐康, 美国	0.7
膜控层积		
爱多秀 HP (乙基纤维素)	IFF 公司	15.6
增塑剂组合物 (油酸: 癸二酸二丁酯, OA:DBS, 50:50) 或(OA:DBS, 75:25)	Croda 禾大公司, 美国(油酸) Vertellus 凡特璐斯公司, 美国(癸二酸二丁酯)	6.3
总计		100

乙基纤维素干粉包衣

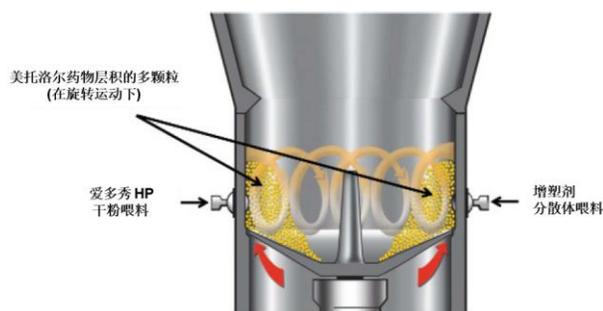
使用乙基纤维素(爱多秀 HP, IFF, 美国) 和液态增塑剂, 在配备嵌入式转盘的流化床包衣机(Vector VFC-3 和 Granurex GXR-35, Freund-Vector, 美国)中, 对载药小丸(2.0kg)进行干粉包衣。在这个过程中, 爱多秀 HP 干粉通过双螺杆失重式进料器进行计量并送入装有小丸的旋转床中。增塑剂通过干粉添加端口对面的独立端口喷入。工艺过程如图 1 和图 2 所示。工艺参数如表 2 所示。

图 1. 使用配备嵌入式锥形盘的流化床(Granurex, GXR-35)进行干粉包衣*

粉末包衣*



图 2. 爱多秀 HP 干粉包衣工艺*



(*图片来源: Freund-Vector 公司, 美国)

表 2. 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
进气体积(cfm)	<15	60-70
进气温度(°C)	20-22	60-80
粉末添加速率(g/min)	15	0
液体添加速率(g/min)	15	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	60

OA: DBS 增塑剂组合物应用比例如表 3 所示。爱多秀 HP 增重和增塑剂含量(相对于聚合物)分别保持在 20%和 40% w/w。将增塑剂以 40% w/w 含量分散在水中, 并随着乙基纤维素粉末的加入, 同步加入流化床。然后在 80°C 的进气温度下, 将包衣的多颗粒小丸在转盘上动态愈合 1 小时。

表 3. 增塑剂分散体配方

成分	50:50(OA:DBS)比例	75:25(OA:DBS)比例
	% w/w	% w/w
油酸	20	30
癸二酸二丁酯	20	10
去离子水	59.9	59.9
聚山梨醇酯 80	0.1	0.1
总计	100	100

~ ~

OA: DBS 增塑剂组合物分散体的同步喷洒可以确保爱多秀 HP 干粉粘附于小丸表面。在愈合阶段，产品温度高于塑化的爱多秀 HP 的玻璃化转变温度(35°C)10°C，沉积的粉末会聚合转变为致密的膜。

药物释放分析

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

稳定性研究

将干粉包衣的缓释酒石酸美托洛尔多颗粒小丸装入铝箔密封的 HDPE 聚乙烯瓶中，并在 40°C/75% RH 下存放 6 个月。在特定的时间间隔抽取样品，通过药物释放曲线表现其任何变化。

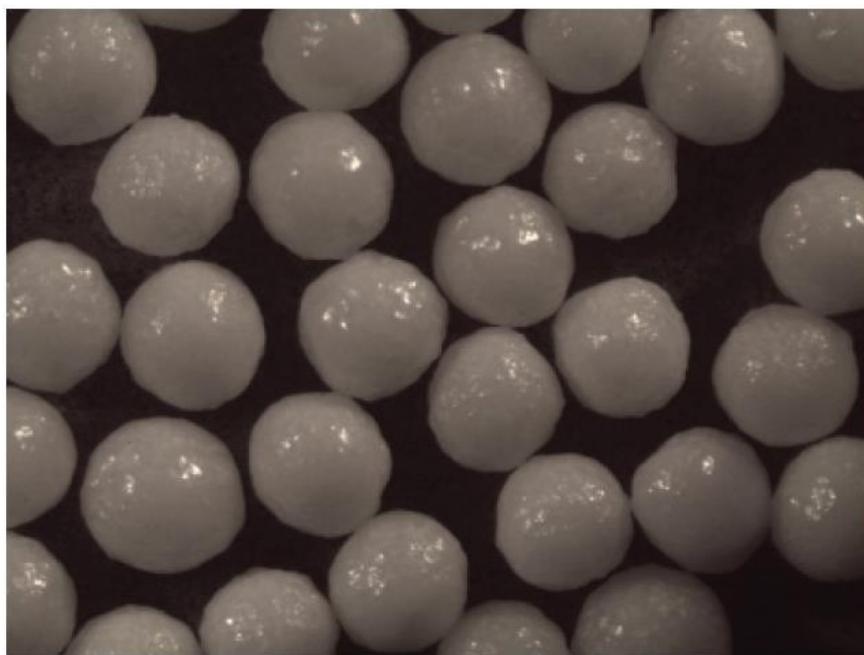
玻璃化转变温度(Tg)评估

为了进一步了解增塑剂的影响以及测定有效的增塑剂含量，对挤塑薄膜进行热分析。首先将爱多秀 HP 样品以 10% w/w 溶于甲苯：乙醇(80/20w/w)混合溶剂中。接着将 50:50 或 75:25 比例的 OA:DBS 增塑剂组合物以相对于爱多秀 HP 重量的 20, 30, 40 或者 50 % w/w 加入到混合溶剂中。溶液混合过夜，然后每份溶液取 5mg 涂于铝盘中形成一层塑化的乙基纤维素薄膜。薄膜干燥过夜，然后通过 DSC(DSC Q200, TA Instruments, 美国)测定其玻璃化转变温度。

结果

在干粉包衣和愈合过程结束后，微丸没有任何粉末或结块，而且表面光滑且有光泽度(图 3)。

图 3. 包衣和愈合后的小丸外观(10X 放大率)



在任何增塑剂组合物比例下，使用爱多秀 HP 干粉包衣和增塑剂组合物都能使药物产生缓释。而且在 6 个月的加速存储过程中，药物释放率始终保持一致($f_2 > 68$)(图 4 和图 5)。稳定性结果表明，在粉末层积过程期间，乙基纤维素薄膜已经完全愈合。

图 4. 使用增塑剂组合物 OA: DBS 50:50 w/w (n=6)的美托洛尔药物释放曲线

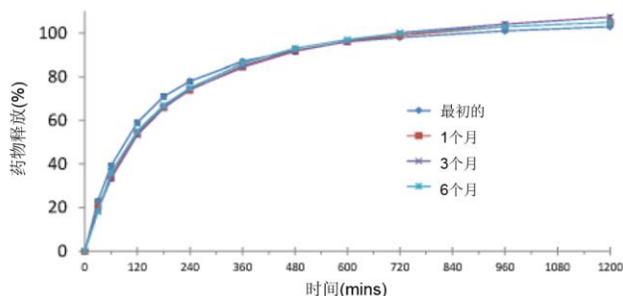
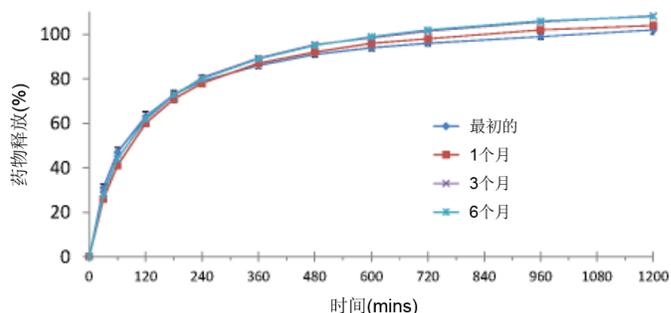


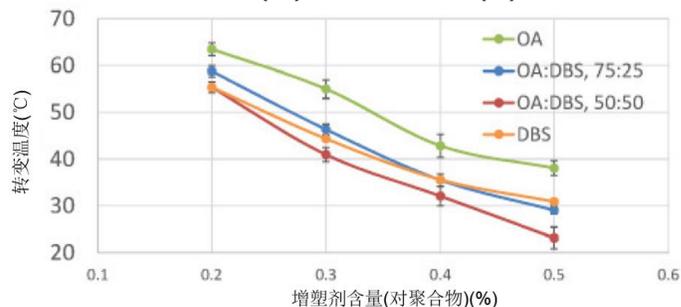
图 5. 使用增塑剂组合物 OA: DBS 75:25 w/w (n=6)的美托洛尔药物释放曲线



玻璃化转变温度(Tg)评估

挤塑薄膜的结果证实, 40%的增塑剂含量足以将乙基纤维素的玻璃化转变温度降至 40°C 以下(图 6)。这使得在愈合温度(45°C – 47°C)下, 薄膜就能有效愈合。

图 6. 玻璃化转变温度(°C) vs. 增塑剂含量(%)



结论

使用新型高效级乙基纤维素(爱多秀 HP)干粉包衣和 OA: DBS 增塑剂组合物, 成功开发了美托洛尔多颗粒缓释小丸。在 6 个月的加速稳定条件下, 药物释放稳定一致。与单独用 DBS 作增塑剂相比, OA: DBS 的组合物可得到相似的玻璃化转变温度; 而其每个增塑剂含量在可接受的程度范围, 也就是说低于 FDA 非活性成分数据库(IID)里面的限度, 同时充能分塑化聚合物使其聚合成膜。

参考文献

1. Pearnchob 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. Vesey C, Farrell T, Rajabi-Siahboomi AR., Evaluation of alternative plasticizers for Surelease®, an aqueous ethylcellulose dispersion for modified release film-coating. Controlled Release Society Annual Meeting(2005).

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 · 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, 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。

* DuPont™和 the DuPont 椭圆标识是 IFF 公司注册商标。

* 爱多秀™/ETHOCEL™是 IFF 公司商标。

pr_aaps_plasticizer_sel_ethp_11_2016_CHN