

全配方乙基纤维素膜控包衣系统的包衣增重和致孔剂水平对药物释放的影响

Lawrence Martin、 Jason Teckoe 和 Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA, 19438
www.colorcon.com

AAPS
海报重印 2015

目的

乙基纤维素常用于缓释(ER)多颗粒制剂的膜控包衣和掩味用途，可以做为假胶乳分散在水性介质中或以溶液形式溶解于有机溶剂中。乙基纤维素包衣的多颗粒制剂的药物释放曲线可以通过加入水溶性致孔剂改变膜的通透性来进行调整。现已开发出一种新型的全配方乙基纤维素膜控(EC BM)溶剂型包衣系统，该系统包含一种可溶性致孔剂，可以让配方设计人员对药物释放曲线做任意的调整。

先前已有的数据表明，通过调整乙基纤维素作为速率控制聚合物的水性包衣系统中的致孔剂类型和水平可以调节水难溶性药物的释放。¹ 本研究的目的是探究乙基纤维素膜控包衣系统中的包衣增重(% WG)和致孔剂水平，对含易溶(250mg/ml)或微溶(8.3 mg/ml)模型药物(分别为扑尔敏[CPM]或茶碱)的多颗粒制剂药物释放的影响。

方法

缓释多颗粒的制备

将含有 CPM(30 mg/g 剂量)或茶碱(70 mg/g 剂量)的载药糖丸(苏丽芯™(Suglets®)，卡乐康，美国)用作多颗粒包衣的载体。利用顶入式实验室混合器，将乙基纤维素膜控包衣系统的粉末分散于醇水混合溶剂中，90% w/w 异丙醇与10% w/w 的水混合后用于 CPM，而用于茶碱的为 90% w/w 乙醇和 10% w/w 水混合而成。搅拌 45 分钟后，包衣分散液的可溶成分完全溶解。利用表 2 中所列的实验室型流化床(带 Wurster 柱)喷雾包衣设备和相应的工艺参数，将分散液包覆到载药丸芯上。选择高(21% w/w)水平羟丙甲纤维素(HPMC, 2910, 6 mPa.s)作为致孔剂或无致孔剂的乙基纤维素膜控包衣配方，将 CPM 小丸在 6%固含量浓度进行包衣。CPM 批量丸芯的包衣理论增重为 14%，在包衣过程中于 6%和 10%增重时取样。选择中(18% w/w)或高(21% w/w)水平 HPMC(2910, 6 mPa.s)作为致孔剂的乙基纤维素膜控包衣配方，制备成 8%的固含量，将茶碱批量的包衣增重为 12%。

表 1. 包衣工艺参数

药物	CPM	茶碱
批量大小(kg)	0.75	0.80
苏丽芯规格/粒度范围(μm)	PF011 / 850 - 1000	PF010/710-850
包衣设备	Glatt GPCG 2	Freund-Vector VFC LAB-1
进风温度(°C)	43	48
出风温度(°C)	28	33
产品温度(°C)	30	33
气流速度(CFM)	45	75
雾化压力(bar)	1.2	2.0
供液速度(g/min)	8.0	9.0

~ ~

溶出试验

CPM 包衣微丸的溶出试验使用 USP 装置 I, 以 100rpm 转速在去离子(DI)水中检测(n=3), 采用分光光度法在 262nm 波长测定药物释放。茶碱包衣微丸的溶出试验使用 USP 装置 I, 以 50rpm 转速在 DI 水中进行检测(n=4), 采用分光光度法在 272nm 波长测定药物释放。 f_2 相似因子, 一种用于量化释放曲线相似性或差异性的数学参数, 被用作评估不同包衣增重和致孔剂水平对药物释放的影响。²

结论

扑尔敏(CPM)

CPM 包衣微丸的释放曲线受包衣增重的影响大(图 1 和图 2)。如果提高缓释包衣(含有或不含有致孔剂)的增重, 会导致 CPM 释放速率大幅下降, 并且延迟初始释放的开始时间(时滞)。CPM 释放速率还受到在控释膜中存在 HPMC 致孔剂的影响。在相同包衣增重下, 每次增加 4%的增重所测定的含有高水平致孔剂或无致孔剂的配方的释放曲线不相似($f_2 < 46$)。两个膜控包衣配方中 CPM 的药物释放达到 20%、50%和 80% 的时间(T20, T50, T80)随包衣增重而明显增加(表 2)。

图 1. 高水平致孔剂的 CPM 在 6%、10%和 14%增重时的释放曲线

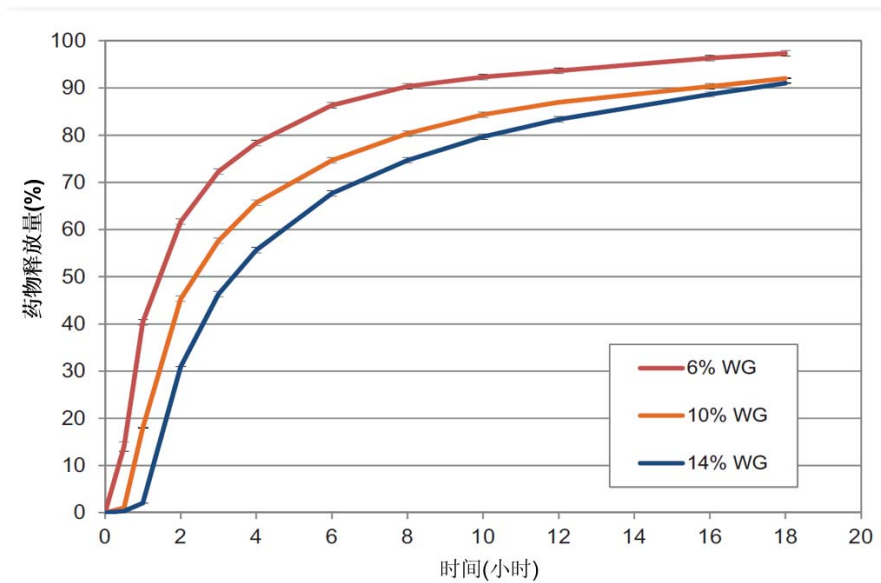


图 2. 无致孔剂的 CPM 在 6%、10%和 14%增重时的释放曲线

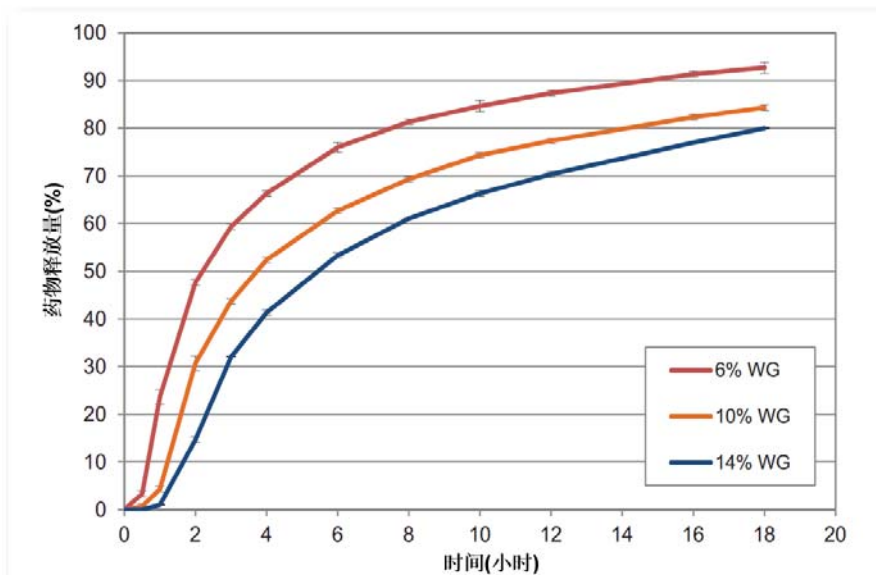


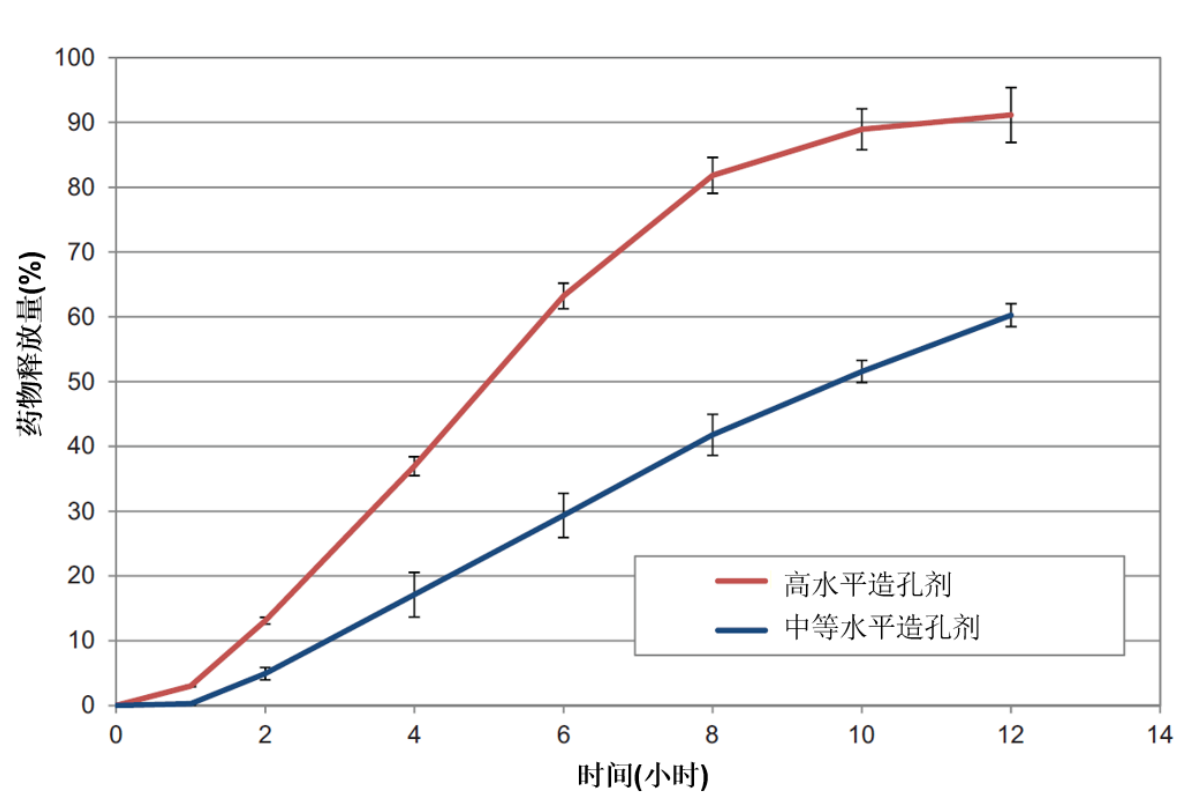
表 2. 不同增重水平和致孔剂用量的 CPM 微丸达到 20%、50%和 80%药物释放的时间

达到释放量的时间(hr)	CPM					
	无致孔剂			高水平致孔剂		
	6% WG	10% WG	14% WG	6% WG	10% WG	14% WG
T20	0.9	1.6	2.3	0.6	1.1	1.6
T50	2.2	3.7	5.4	1.5	2.4	3.4
T80	7.5	14.1	18.0	4.4	7.9	10.2

茶碱

茶碱包衣微丸的药物释放曲线也受到控释膜致孔剂水平的影响(图 3)。中等水平致孔剂配方的 T20 和 T50 比高水平致孔剂配方高出 170% - 195% (表 3)。除了整体释放曲线变慢外，中等水平致孔剂配方是具有线性($R^2=0.993$)的零级释放曲线，1-12 小时内药物释放的速率恒定。

图 3. 致孔剂水平对茶碱释放曲线的影响



*上图中的造改成致

表 3. 中等和高致孔剂水平茶碱微丸达到 20%、50%和 80%药物释放的时间

达到释放量的时间(hr)	茶碱	
	中等水平致孔剂	高水平致孔剂
T20	4.5	2.6
T50	9.7	5.0
T80	15.4 (推测的)	7.8

结论

全配方乙基纤维素的膜控包衣系统(EC BM)能够使含有易溶或微溶模型药物的多颗粒制剂获得一定范围内的释放曲线。调节致孔剂用量和包衣增重，改进控释膜的孔隙率和厚度，可以对药物的释放曲线进行调节。这些结论表明乙基纤维素膜控包衣系统在开发期间能够提供快速的配方筛选，并能够灵活地定制不同水溶性药物的释放曲线。

参考文献

1. The Influence of Hydrophilic Pore-Formers on Dipyridamole Release from Aqueous Ethylcellulose Film-Coated Pellets. Dasha Palmer, Hue Vuong, Marina Levina and Ali R. Rajabi-Siahboomi, AAPS Annual Meeting 2007, San Diego, CA USA.
2. Moore JW and Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. Pharm. Tech. 1996; 20(6): 64-74.

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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2015. 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公司所有

* *Kollocoat Smartseal是BASF SE的注册商标

pr_aaps_EC_mem_10_2015_CHN