

摘要

使用爱多秀™(Ethocel™, 医药级乙基纤维素聚合物, 陶氏化学, 美国)作为膜控释包衣聚合物制备对乙酰氨基酚(APAP)缓释多颗粒。APAP上药小丸分别以爱多秀标准10、20及100cp药用级的QbD样品进行溶剂型包衣, 增重至15%。本研究的目的, 是评价在生产商产品质量标准范围内, 爱多秀标准药用级产品粘度的变化对APAP多颗粒体外释放的影响。

介绍

由于卓越的膜控释性能、安全性和全球范围内的法规接受性, 乙基纤维素是多颗粒剂型常用的缓释包衣聚合物¹。从根本上说, 缓释多颗粒中药物的释放受控于膜控释包衣聚合物的性质^{2,3}。一般认为, 乙基纤维素影响药物释放的关键物料属性是粘度与乙氧基取代度。本研究的目的, 是评价爱多秀标准10、20及100cp药用级规格粘度的变化对APAP缓释多颗粒药物释放的影响。对乙基纤维素包衣增重5%及15%的APAP缓释多颗粒进行测定, 以评价药物释放的变化。

实验方法

上药

上药多颗粒的组成见表1。空白糖丸(苏丽芯™(Suglets®), 18~20目, 卡乐康公司)在Oyster Huttlin Unilab 流化床(Huttlin GmbH, 德国)进行包衣, 活性药为半细粉级的APAP(Mallinckrodt, 美国), 粘合剂为基于HPMC的欧巴代®(Opadry®)(卡乐康公司, 美国), 药物与粘合剂的比例为50:50(w/w)。上药小丸在膜控释包衣前过筛除去粘连物及细粉。

乙基纤维素的应用

研究当中使用的爱多秀QbD样品显示在表2中。这些样品涵盖了每一个爱多秀标准药用级规格质量标准中规定的粘度范围。癸二酸二丁酯(Vertellus, USA)用作增塑剂, 聚合物与增塑剂之间的比例是9:1(w/w)。乙基纤维素溶剂型包衣液以异丙醇:水(90:10)作为配料溶剂。溶剂型包衣实验在GPCG-2流化床(Glatt Air Techniques公司, 美国)中进行。乙基纤维素包衣工艺参数列于表3中。

释放度研究

使用美国药典装置 I (篮法)进行体外释放度研究, 转速为100转/分, 介质为1000mL纯化水。药物释放采用紫外分光光度法测定, 检测波长为243nm。所有多颗粒的释放数据均采用相似因子(f₂)法进行比较。

表1. 上药组成

组分	供应商	% w/w
对乙酰氨基酚 (USP, 半细粉)	Covidien, USA	7
苏丽芯(18~20目, 850~1000µm, 糖丸, 国家处方集)	Colorcon, USA	86
欧巴代	Colorcon, USA	7
全部		100

表2. 爱多秀样品信息

粘度规格	粘度标准 (cp)	QbD 样品粘度 (cp)	包衣固含量 (% w/w)
爱多秀标准 10cp 药用级	9-11	9, 10, 11	7
爱多秀标准 20cp 药用级	18-22	18, 20, 22	5
爱多秀标准 100cp 药用级	90-110	90, 100, 110	3

表3. 爱多秀包衣工艺参数

工艺参数	数值
批量(g)	750
进风温度(°C)	38-42
物料温度(°C)	30-32
排风温度(°C)	29-31
雾化压力(bar/psi)	1.3/18.8
进风量(m ³ /hr)/(cfm)	45-50/26.5-29.5
喷液速度(g/min)	5-7
包衣液粘度(cp)	70-85

结果与讨论

使用爱多秀标准10cp药用级QbD样品包衣增重5%及15%的多颗粒释药曲线见图1、2。包衣增重5%的样品释放相似因子 $f_2 > 75$ ，包衣增重15%的样品 $f_2 > 83$ 。这表明，爱多秀标准10cp药用级规格质量标准范围内，粘度的变化对APAP释放的影响很小。

图1. 爱多秀标准10cp药用级 QbD样品包衣增重5%的多颗粒药物释放

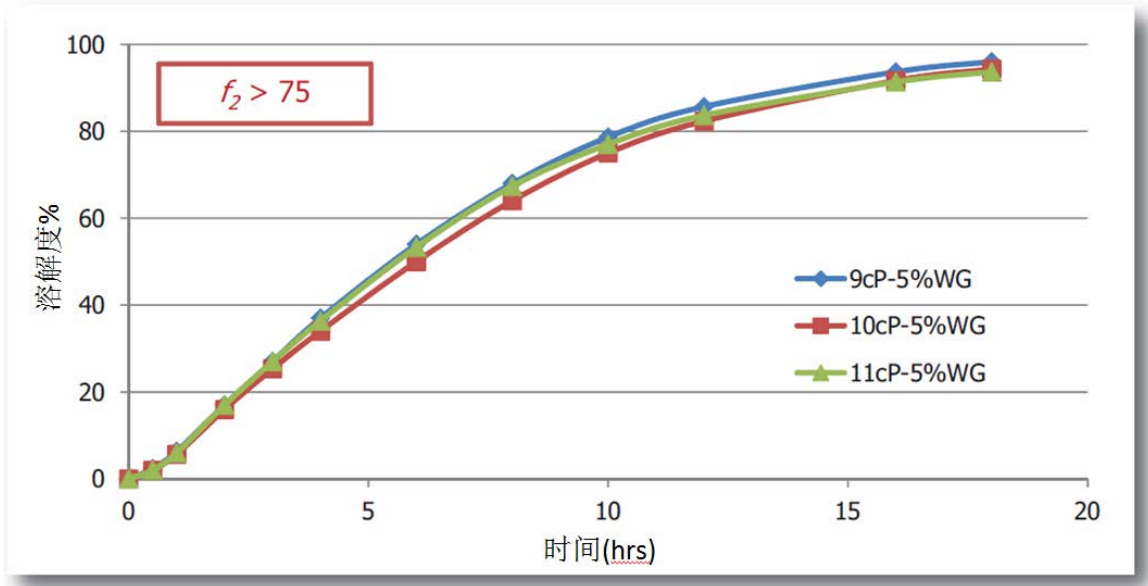
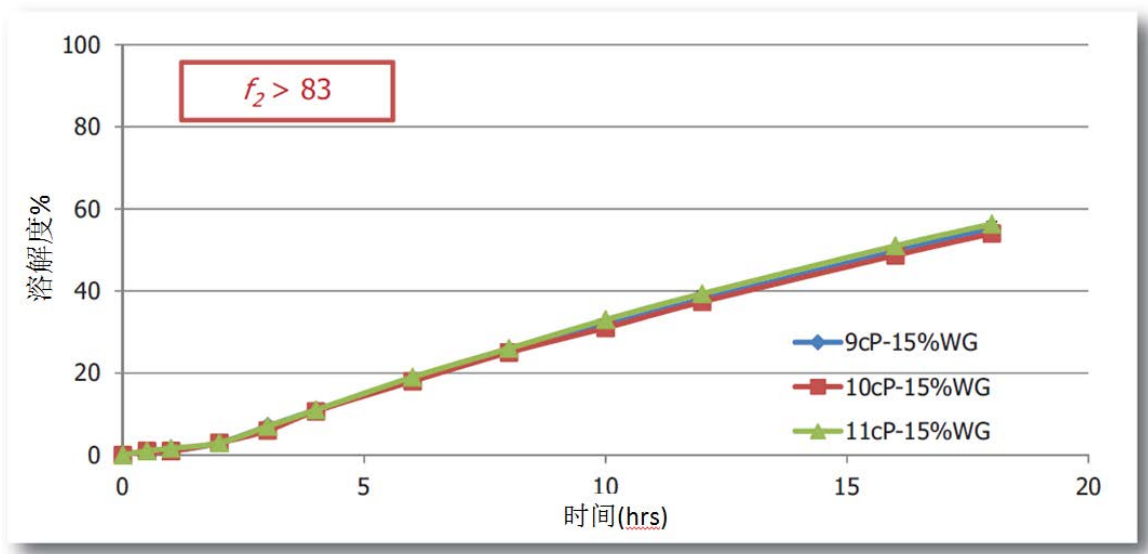


图2. 爱多秀标准10cp药用级 QbD样品包衣增重15%的多颗粒药物释放



爱多秀标准20cp药用级QbD样品包衣的药物释放见图3、4，爱多秀标准100cp药用级QbD样品包衣的多颗粒药物释放见图5、6。

图3. 爱多秀标准20cp药用级 QbD样品包衣增重5%的多颗粒药物释放

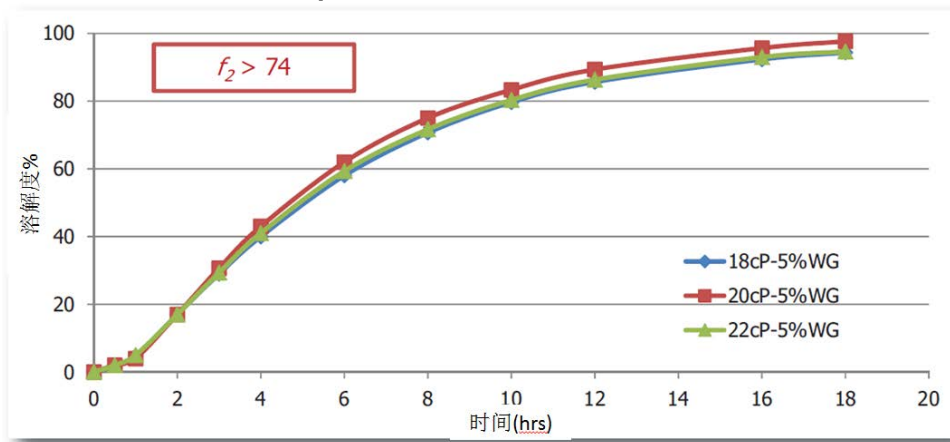
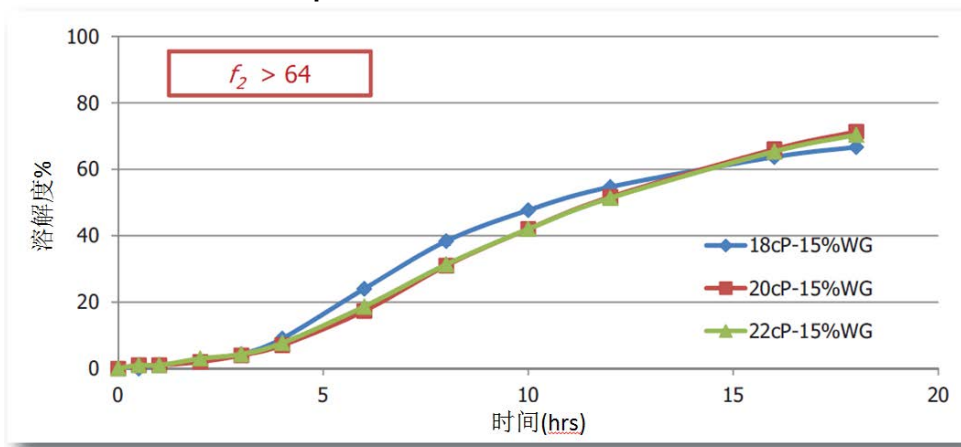


图4. 爱多秀标准20cp药用级 QbD样品包衣增重15%的多颗粒药物释放



爱多秀标准20cp药用级包衣增重5%及15%的两组样品相似因子分别为 $f_2 > 74$ 及 $f_2 > 64$ ，同时，相同包衣增重条件下的爱多秀标准100cp药用级包衣样品相似因子分别为 $f_2 > 77$ 及 $f_2 > 70$ 。这表明，在爱多秀标准20cp及100cp药用级规格标准规定的粘度范围内，粘度的变化对APAP多颗粒药物释放的影响很小。

在所有案例中，乙基纤维素膜控释包衣增重的增加均使药物释放变慢，而使用高粘度规格则在初始阶段引起较长的释药时滞。

图5. 爱多秀标准100cp药用级 QbD样品包衣增重5%的多颗粒药物释放

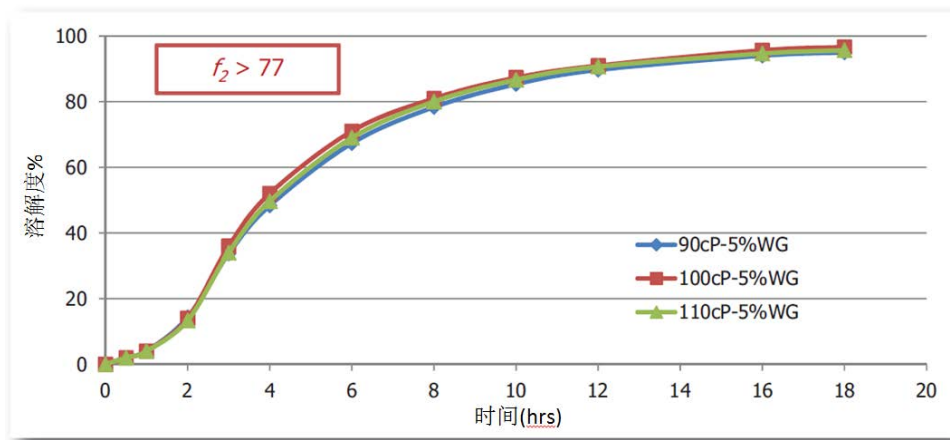
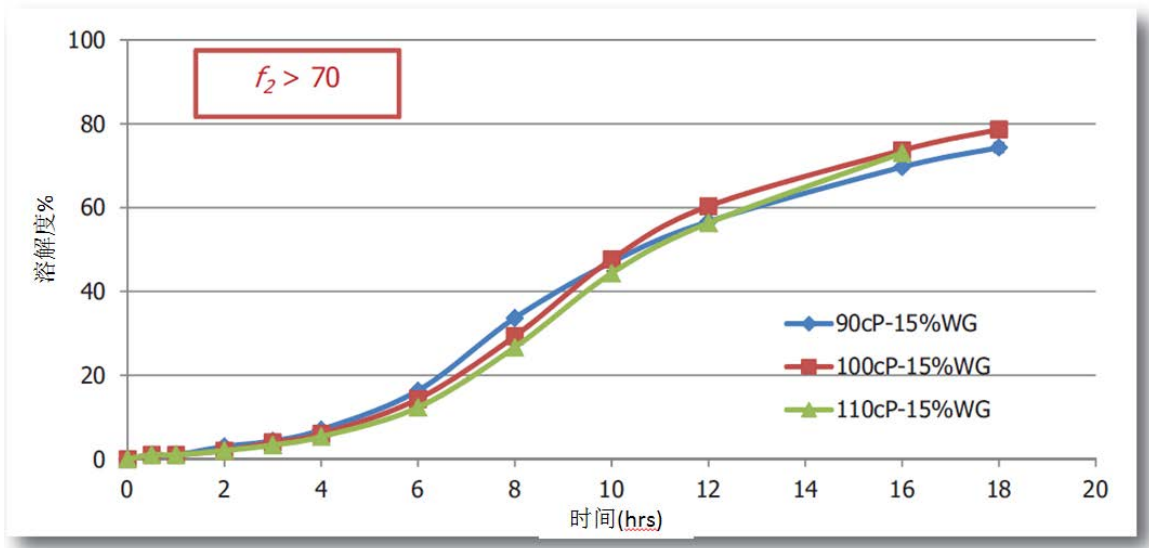


图6. 爱多秀标准100cp药用级 QbD样品包衣增重15%的多颗粒药物释放



结论

本研究表明，对于爱多秀标准10、20及100cp药用级规格的产品来说，在生产商质量标准范围内以及包衣增重5%、15%的条件下，粘度的变化对APAP缓释多颗粒药物释放的影响很小。这些结果强调了爱多秀产品的一致性，以及使用爱多秀QbD样品开发稳健的缓释多颗粒剂型。

参考文献

1. ETHOCEL Product Information Brochure, accessed on January 17, 2014
<http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/ETHOCEL/Chinese/730%20Colorcon%20Ethocel%20w-new%20logo-09.03.09.pdf>
2. Missaghi, S. et al., Controlled Release Society Annual Meeting, New York, NY, July 2008.
3. Yu, L. X., Pharmaceutical Quality by Design: product and process development, understanding, and control. Pharmaceutical Research 2008;25(4): 781-791.

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话: +86-21-6198-2300 · 传真: +86-21-5442-2229
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 +54-11-5566-7700

www.colorcon.com



© BPSI, 2014. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得再使用。

除了特别指出外, 所有商标均属 BPSI 实公司所有。

ETHOCEL™是陶氏化学公司的商标。