

乙基纤维素水分散体包衣的多微粒系统中药物释放的预测

摘要

根据气相分配色谱法/高效液相色谱法（GPC/HPLC），使用折光指数检测器测定由乙基纤维素水分散体——苏丽丝®（Surelease）®包衣的不同规格小丸的乙基纤维素含量。发现包衣小丸乙基纤维素的实际和理论增重之间存在相关性。较大丸粒因沉淀较多量的多聚物而表现出更慢的药物释放。小丸的乙基纤维素增重影响释放的起始而非平衡释放率。

前言

乙基纤维素是应用于缓释薄膜包衣最为广泛的水不溶性多聚物之一。历史上，乙基纤维素因其溶解特性而应用于有机溶剂生产不同渗透性的薄膜^{1,2}。多微粒上的多聚物沉着量或其功能膜衣的厚度是影响这些系统完整性以及药物释放率的关键因素。在量化防渗薄膜包衣丸剂的实际增重或膜衣厚度方面已经进行了一些工作³。然而，在大多数的包衣应用中，乙基纤维素的包衣增重通常以理论增重为基础。这种以重量进行量化的方法不可靠，因为它假定所有添加的多聚物的理论重量完全沉着在产物上并且包衣效率为100%。

本研究的目的是分析性地量化沉着于载药Nu-pariels的乙基纤维素，这些Nu-pariels包有不同理论增重的乙基纤维素水分散体——苏丽丝。扑尔敏是一种高水溶性药物（1:4），为本研究中的备选药。

实验方法

包衣过程

四批分别为14-18目、18-20目、20-25目和30-35目规格的糖丸(Nu-pareils)放入Glatt GPCG-3 旋转设备中上药 [扑尔敏(37.5 mg/gm)]，使用PVP K30 作为粘合剂。相对应的丸粒大小分别为 1000-1410 μm、840-1000 μm、710-840 μm和500-590 μm。然后在Wurster GPCG-3设备中对载药小丸进行苏丽丝（稀释到固含量为15%）包衣。在不同规格小丸的包衣过程中，通过控制入风温度（59±2°C）使床温保持在42.7±0.5°C。在1-20%苏丽丝包衣增重过程中，每增重4% 取样。包衣工艺参数列于表1。

表 1. 苏丽丝包衣工艺参数

Nu-Parial 尺寸 (目)	14-18	18-20	20-25	30-35
入风温度(°C)	56.6	59.9	59.6	60.5
床温 (°C)	43.1	42.6	42.3	42.6
出风温度 (°C)	41.5	40.4	40.8	40.4
苏丽丝流速(g/min)	24.5	24.3	25.0	24.0
雾化气压 (Bar)	2.0	2.0	2.0	2.0
排气瓣装置 (%)	60.0	60.0	60.0	60.0
空气体积 (Me=3/hr)	106.9	78.1	73.7	73.9
空气流速(m/s)	8.0	7.6	7.5	7.2

药物释放测定:

用美国药典溶出度测定第 I 法(篮法)，测定扑尔敏 (CPM)1 克包衣小丸在 1000 毫升去离子水中的释放，以 100 rpm (37±0.5°C)转速。用紫外分光光度计测定药物的释放，检测波长为 267nm。

乙基纤维素含量评估

约 500mg 包衣小丸经研磨并振荡 30 分钟后放入四氢呋喃提取乙基纤维素。使用 GPC/HPLC 分析提取样品的乙基纤维素含量，检测器为 Waters 折光指数检测器，色谱柱为 Shodex KF-801 气相分配色谱柱。以峰面积计算结果，报告为乙基纤维素含量百分比。

结果和讨论

试验测定了乙基纤维素含量评估的系统适应性和标准曲线($r^2=0.9999$)。图 1 显示折光指数检测器输出的选定的标准和苏丽丝包衣小丸的结果。

图 1. 选定的乙基纤维素标准和苏丽丝包衣小丸的色谱图

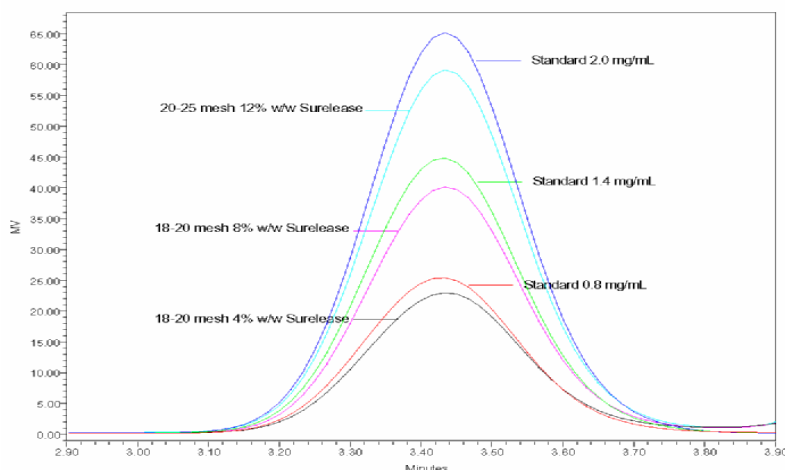


图2 显示不同规格Nu-pariels苏丽丝包衣后实际乙基纤维素含量和理论增重的比较。实际和理论乙基纤维素含量之间有强烈相关性($r^2 = 0.9999$)。公式1概述了理论和实际乙基纤维素含量之间的关系。

$$X_A = 1.0019 \cdot X_T + 0.0002$$

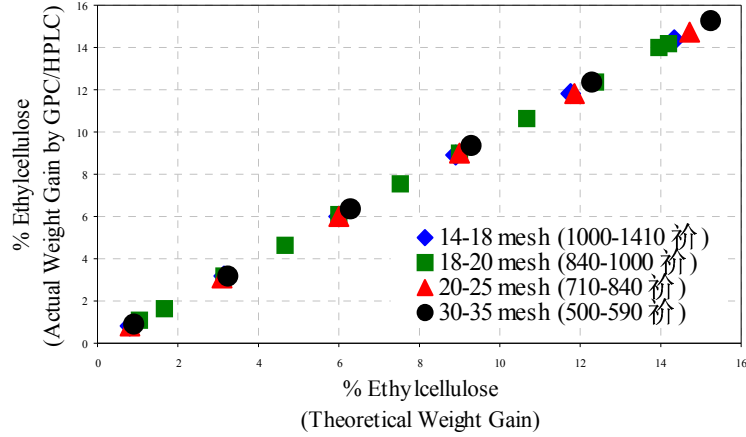
(公式 1)

其中,

X_A = %乙基纤维素[实际], 和

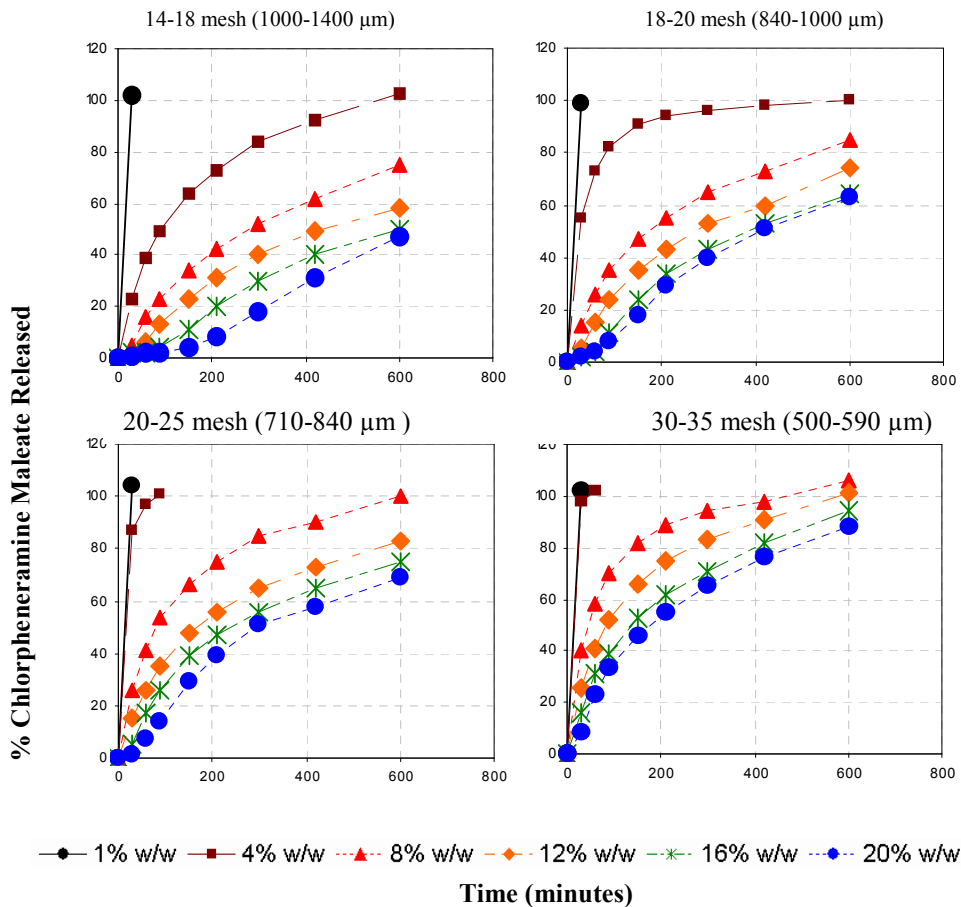
X_T = %乙基纤维素[理论].

图 2. 实际和理论乙基纤维素含量之间的相关性

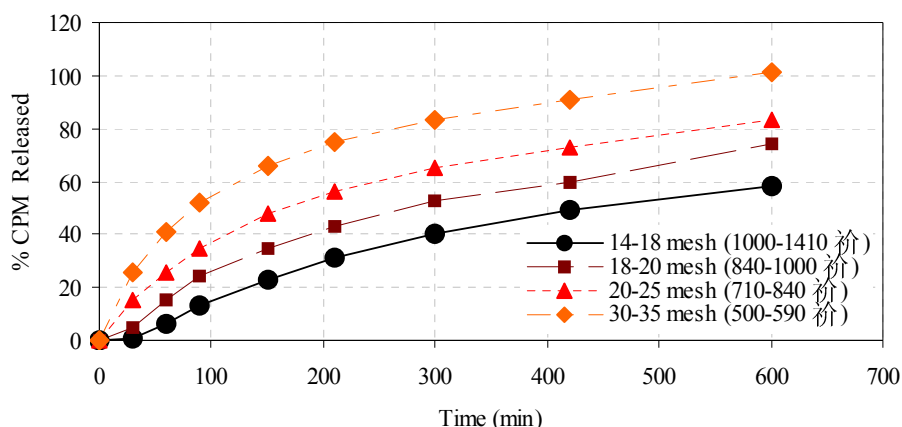


扑尔敏的释放率随着苏丽丝的用量和小丸尺寸的增加而降低。图 3 显示不同等级的小丸随苏丽丝增重变化的药物释放曲线。

图 3. 不同增重的苏丽丝包衣小丸中扑尔敏的释放曲线

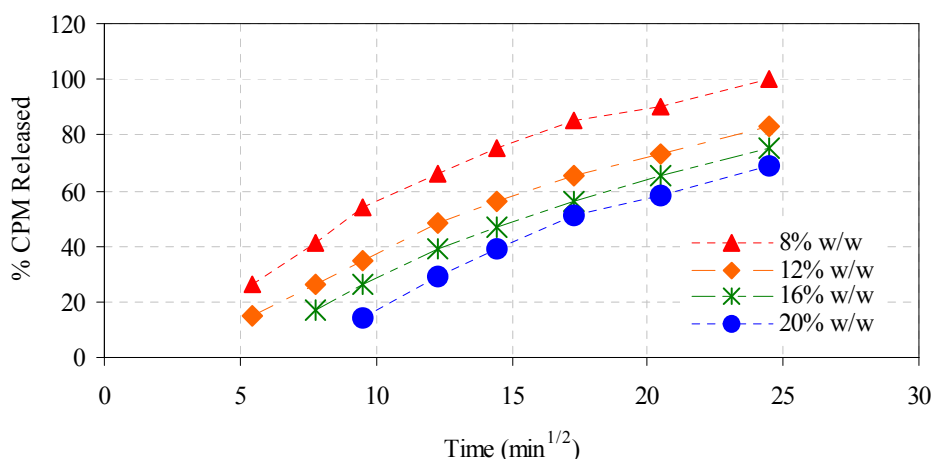


减小小丸的大小可以增加多聚物沉着的有效表面积，因而降低功能膜衣的厚度。较大小丸的总表面积较小，膜衣厚度增加，因而药物释放减慢（图 4）。



同样绘制了药物释放相对时间的平方根曲线，以确定扑尔敏的释放率。典型的扑尔敏 20-25 目小丸苏丽丝增重的时间平方根释放曲线 见图 5。

图 5. 扑尔敏 20-25 目小丸苏丽丝增重的时间平方根释放曲线



有意思的是，苏丽丝增重通过影响药物的起始释放而影响扑尔敏释放性能。然而，一旦药物释放开始，不论苏丽丝用量多少，均表现出相似的释放性能。在这种情况下，最初的迟滞较后来的释放曲线更依赖于乙基纤维素膜衣的厚度。这种现象或许有药物溶解性、药物分子量依赖性。

结论

苏丽丝包衣小丸的分析性定量显示，经流化床包衣的小丸，其理论和实际乙基纤维素增重表现出强烈的相关性。这种方法可以验证乙基纤维素分散体包衣系统的效能。这在配方研制中放大处理参数和获得相似的释放曲线也是一个有力的技术。

苏丽丝包衣小丸的药物释放曲线依赖于功能膜衣的厚度以及小丸的大小。调整苏丽丝膜衣厚度可以改变药物释放的起始，进而控制药物的释放。

参考文献

- 1.J. Spiteal and R. Kinget, "Influence of Solvent Composition upon Film Coating," Pharm. Acta. Helv. 55, 157-160 (1980).
- 2.U. Iyer, W. Hong, N. Das, and I. Ghebre-Sellassie, "Comparative Evaluation of Three Organic Solvent and Dispersion-Based Ethylcellulose Coating Formulations," Pharm. Tech., 68-86, September (1990).
- 3.G. Heinicke and J. Schwartz, "Particle Size Distributions of Inert Spheres and Pelletized Pharmaceutical Products by Image Analysis," Pharm. Dev. Tech., 9 (4), 359-367, (2004).

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.com

北美	欧洲/中东/非洲	亚太区	拉丁美洲
+1-215-699-7733	+44-(0)-1322-293000	+65-6438-0318	+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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

drug_rel_predict_CHN_04_2010