

利用多颗粒处方设计工具预测以及利用过程分析技术测量全配方乙基纤维素水分散体和有机溶剂系统包衣的膜厚度

Piyush Patel^A, Edward Godek^B, Chris O'Callaghan^C

AAPS

^AColorcon, PA, USA, ^BGlatt Air Techniques, NJ, USA, ^CInnopharma Technology, Dublin, Ireland 海报重印 2017

目的

乙基纤维素是一种广泛应用于缓控释药物传递系统配方的聚合物；既可使用有机溶剂系统也可使用全配方水分散体系统进行包衣。在流化床包衣应用中，载药底物上功能聚合物的薄膜成形至关重要。过程分析技术(PAT)是研发分析惯用的术语，用于测量在制造工艺中影响产品质量和功能的关键属性，能够消除或大幅减少离线分析采样需求。卡乐康公司研发的一款理论建模工具，多颗粒处方设计™(MDD)，能够帮助制剂研究人员通过计算出最理想的粒度、表面积、膜厚度、成品剂型的体积以及需要填充的胶囊尺寸来研发多颗粒(MP)制剂。利用 MDD 预测控释膜包衣的膜厚度并与使用 PAT 分析仪(Eyecon2™, Innopharma)分析实验测得的膜厚度数据进行比较。本项研究旨在通过利用 MDD 预测膜厚度来评估基于乙基纤维素的水性和有机溶剂薄膜包衣系统的性能，并通过使用 Eyecon2 在线粒度检测进行验证。

方法

首先，将扑尔敏(CPM)载药于 18/20 目(850-1000μm)的高品质药用丸芯(苏丽芯®(Suglets®), 卡乐康)之上。然后，使用苏丽丝®(Surelease®)水性乙基纤维素分散体(E-7-19040, 卡乐康)做为控释膜包衣和使用基于羟丙甲纤维素的薄膜包衣系统(欧巴代®(Opadry®), 卡乐康)做为致孔剂，以 80:20 的比例，对 CPM 载药的丸芯(1.5-2.0kg)进行包衣(CPM-SR-1)。通过将欧巴代分散在去离子水中制备包衣，然后加入苏丽丝，获得 15%w/w 总固含量。通过对第二批次 CPM 载药的丸芯进行包衣(CPM-SR-2)来证实重现性。使用作为全配方控释膜替代物的乙基纤维素有机溶剂型薄膜包衣系统(欧巴代 EC, 卡乐康)来评估 CPM 载药丸芯上的包衣工艺性能(CPM-EC)。按 90:10 的乙醇:水混合物比例，在 8%固含量(w/w)制备欧巴代 EC 包衣溶液。这些实验通过使用配置 6" Wurster 柱的 Glatt 流化床 GPCG-2 来进行。不同批次的工艺参数如表 1 所示。控释膜包衣目标增重(WG)18-20% w/w，以 2.5%增重间隔采集样品。此外，将苏丽丝和欧巴代包衣的样品在 60℃下分别固化 30 分钟和 1 小时，确保薄膜完全愈合。

使用三种不同的方法：在线分析、离线分析和计算分析来进行包衣多颗粒的粒度分析。Eyecon2(Innopharma Technology)是一种 PAT(过程分析技术)工具，可用来进行实时粒度测量，如图 1 所示。使用 Camsizer 动态图像分析仪(Horiba Inc., USA)在不同增重离线测量粒度。在本项研究中，使用 MDD 工具(图 2)在不同增重计算和预测控释膜的膜厚度，并与 Eyecon2 和 Camsizer 的数据进行比较。

在美国药典装置 I(篮法)中，使用 USP 纯化水(1000ml)做为介质，在 37.0 ± 0.5 °C 和 100rpm 下，测量 CPM 控释膜包衣的 1.0g 样品的药物释放。

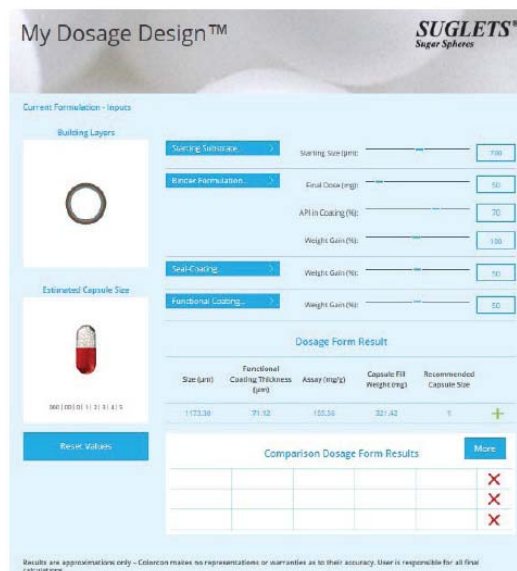
表 1: 多颗粒包衣&工艺参数

试验	底物	功能性包衣	批次大小 (kg)	进气温度 (°C)	产品温度 (°C)	喷雾率 (gm/min)	% 固含量
CPM-SR-1	CPM 载药的 18/20 目高品质药用丸芯	苏丽丝/欧巴代 80:20	2	70-75	44-46	15-20	15
CPM-SR-2	CPM 载药的 18/20 目高品质药用丸芯	苏丽丝/欧巴代 80:20	2	70-75	44-46	15-20	15
CPM-EC	CPM 载药的 18/20 目高品质药用丸芯	欧巴代 EC	1.75	40-45	30-32	20-25	8

图 1: 配置 Eyecon2 的含 Wurster 装置的流化床



图 2: 多颗粒处方设计工具(登陆卡乐康网站进行访问)

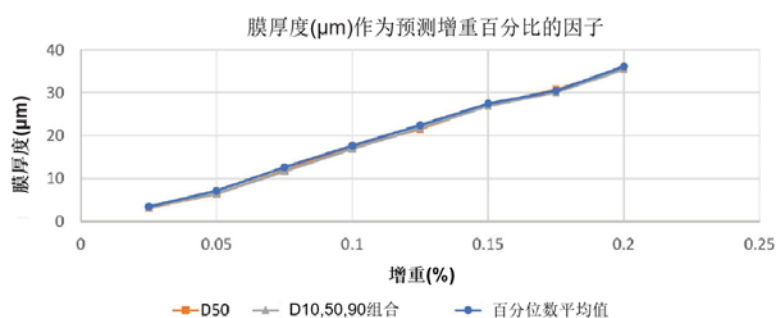


结果与分析

从测得的粒度增长计算膜厚度

虽然通过 Eyecon2(在线), Camsizer(离线)和利用 MDD 可检测或预测微丸粒度增长, 但溶解性能更多地与功能性包衣膜的厚度密切相关, 而非与丸芯的总尺寸相关。因此必须从测得的粒度直径增长数据确定膜厚度。图 3 描述了三种方法: D₅₀ 差异, D₁₀, D₅₀, D₉₀ 平均差异以及所有通过 Eyecon2 测得的体积百分位的平均差异。图 3 显示, 这三种方法的结果基本一致。其中, D₅₀ 值已被选定用于进一步分析(图 4)。

图 3: 通过三种不同方法测量 CPM-SR-1 的膜厚度



~ ~

使用膜厚度测量预测释放度

由于除功能性包衣厚度外，还有许多因素影响释放度，因此，有必要建立一种基于通过在线/离线测量(表 2)测得的、并利用 MDD 工具预测的粒度增长和膜厚度的预测模型(图 5)。这是在 CPM-SR 实验运行的情况下完成的，使用 CPM-SR-1 实验数据来建立一种相对于膜厚度增长的关联模型，然后将其用于预测从 CPM-SR-1 采集的样品的释放结果。同时，更多的数据将被完美地用来构建一个更加强健的预测机制，这种方法被认为足以彰显概念验证。

图 4: 根据预测的增重%测量 CPM-EC 膜厚度

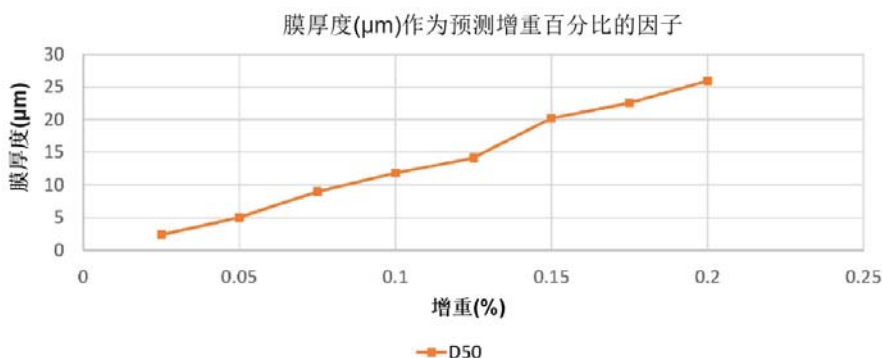


图 5: 利用 MDD 工具测量 CPM-SR-1 膜厚度



表 2: CPM-SR-1 中 Camsizer, Eyecon₂ 和多颗粒处方设计工具之间的膜厚度比较

增重	Eyecon ₂ 膜厚度 (μm)	Camsizer 膜厚度 (μm)	MDD 工具预测的膜厚度 (μm)
CPM-SR 5%	6.4	9	11.6
CPM-SR-1 10%	17.3	20	22.7
CPM-SR-1 15%	27.8	32	33.4
CPM-SR-1 20%	40.5	42	43.6

为了从 CPM-SR-1 建立预测模型，首先计算每个采样点的膜厚度，如图 3 所示。然后将膜厚度与释放结果进行划分，并将其分成每个释放采样时间点的数据集。这一工艺的结果如图 6 所示。

图 6: CPM-SR-1 中不同时间点膜厚度 Vs% 释放度

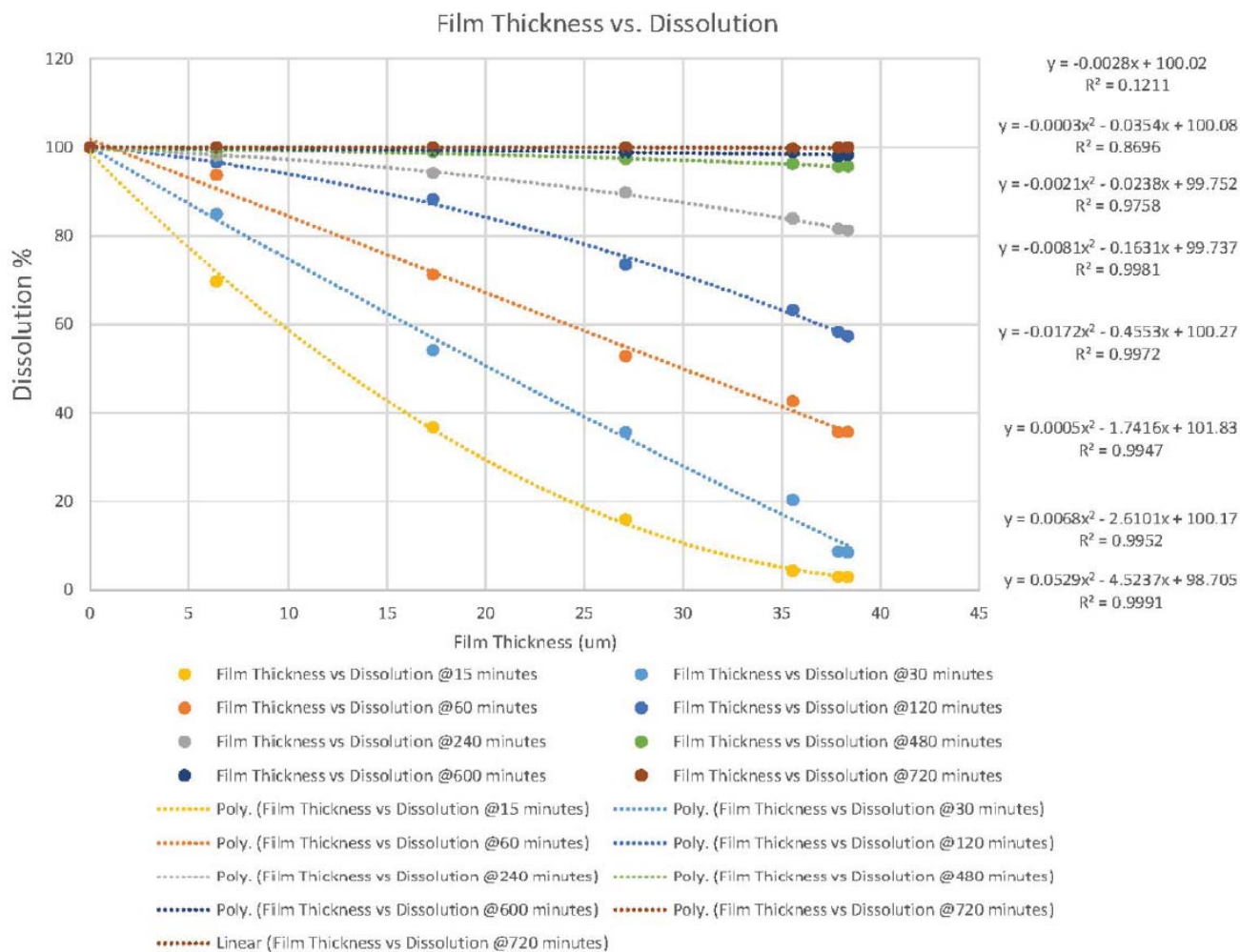


图 6 所示的最佳多项式拟合方程有效地形成了基于用实验方法所确定的膜厚度的释放性能预测基础。对于每个给定的膜厚度，可以使用一个方程式来描述 CPM-SR-1 测得的每个时间点预期的释放比例。

对于 CPM-SR-2 测得的每个采样点的膜厚度，将其代入多项式方程，制得表 3 所示的数据。包衣工艺中的任何时间点和采样点的数据均可用于这一步骤，这样可以在任何时间点预测释放度，但前提是采样点可以与离线方法验证结果相提并论，因此这里使用了这些采样点。

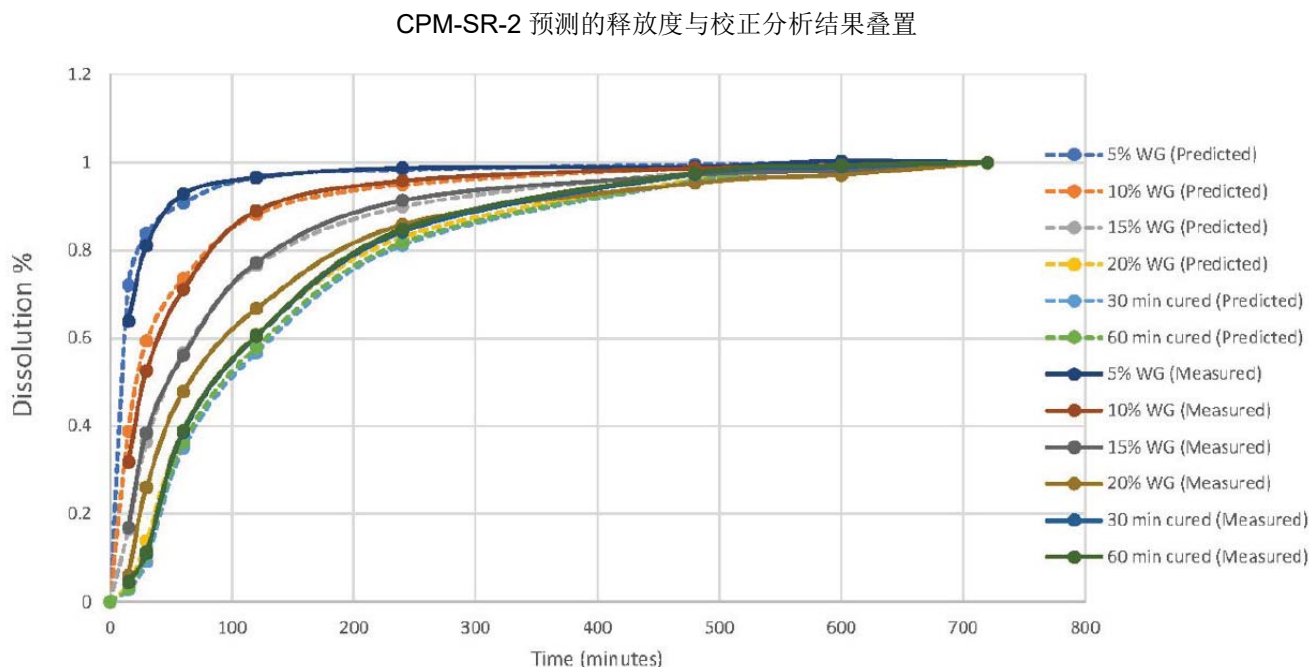
这一数据预测了图 7 所示的释放曲线。图 7 中分析测得的释放数据，表示为(A)，与预测的(P)释放性能相叠置。从这个曲线图中，我们可以得出实验成功的结论。

表 3: 基于 CPM-SR-1 膜厚度值的 CPM-SR-2 预测的释放度

SR2		各个时间点(分钟)预测的释放度								
采样点	膜厚度 (µm)	0	15	30	60	120	240	480	600	720
0% WG	0.00	0%	99%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
5% WG	6.36	0%	72%	84%	91%	97%	98%	100%	100%	100%
10% WG	16.34	0%	39%	59%	73%	88%	95%	99%	99%	100%
15% WG	26.19	0%	17%	36%	57%	77%	90%	98%	99%	100%
20% WG	36.50	0%	4%	14%	39%	61%	83%	96%	98%	100%
30 min cured	38.81	0%	3%	9%	35%	57%	81%	96%	98%	100%
60 min cured	38.08	0%	3%	11%	36%	58%	82%	96%	98%	100%

一般情况下，预测的释放曲线与测量结果能够很好的叠置，这就证明预测方法的可行性。基于数据集的有限的的数据，通过扩展重复性实验的模型数据集可以实现更好的预测。对于进一步的实验，可以将 CPM-SR-2 实验结果与预测模型相结合，增加预测算法的准确性和稳健性。

图 7: 预测的(P) vs 分析得到的(A) CPM-SR-2 释放度



结论

首先将扑尔敏载药于高品质药用丸芯——苏丽芯上；然后使用苏丽丝：欧巴代(80:20)和欧巴代 EC 功能性包衣，在 Glatt GPCG-2 实验室规模流化床中进行包衣，获得缓控释特性。使用 Innopharma Technology Eyecon₂(在线)以及 Camsizer(离线)粒度分析仪进行粒度测量。利用多颗粒处方设计工具预测粒度增长。本项研究通过使用在线分析对从材料粒度分布增长和理论性膜厚度计算器-多颗粒处方设计™中获得的包衣膜厚度进行测量，证明了在 Wurster 包衣工艺中预测多颗粒药物释放曲线的可行性。

参考文献

1. G Labella, J Hansell, S Vass, "Why Choose Small Sugar Spheres?" Controlled Release Society Annual Meeting, 2016.
2. P Patel, E Godek, C O'Callaghan, "Real-Time Prediction of Polymer-Coated Multiparticulate Dissolution using Process Analytical Technology," IFPAC 2016.

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



© BPSI Holdings LLC, 2017. 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

pr_aaps_my_dos_des_thick_12_2017_CHN

苏丽芯™ (Suglets®)

You can also visit our website at www.colorcon.com