

苏丽丝®(Surelease®)的包衣条件和隔离层对高溶解度阳离子药物的影响

Gus LaBella, Zachary Jones
Colorcon, Inc., Harleysville, PA USA

AAPS
海报重印 2016

目的

本文旨在研究在一种高溶解度阳离子药物——盐酸二甲双胍上，使用苏丽丝®(Surelease®, 乙基纤维素分散体 B 型 NF)的包衣过程和隔离层对药物释放的影响。本研究解决了 Zou 等人提出的议题：苏丽丝所含的氨水与阳离子药物相互作用会导致释放速率降低。¹

方法

在 Huttlin Unilab 流化床中制备载药蔗糖微丸。在 6kg 批量的 18/20 目苏丽芯 (Suglets®高品质药用丸芯) 上，将 70% 的盐酸二甲双胍和 30% 的欧巴代®(Opadry®)20A 透明配方薄膜包衣系统配制成 20%w/w 固含量的层积上药混悬液。层积上药到 40%增重 (WG) 得到 20.0%含药量的 8.4kg 产物。将此批样品分成 7 个 1.2kg 的批次，接着在 Glatt GPCG-3(配置 7" Wurster 柱) 流化床中进行包衣。其中 2 批样品首先用欧巴代 02A 透明配方配制为 8%固含量包隔离衣，使药物和苏丽丝包衣层之间产生一层屏障，包衣增重为 20%。将所有 7 个批次用苏丽丝 E-7-19040 包衣至 20% 增重，其中 2 个批次包了隔离衣，另外 5 个未包。未包隔离衣的 5 个批次理论含药量为 16.7%，包隔离衣的 2 个批次为 13.9%。

苏丽丝包衣的工艺参数变化范围如表 1 所示。目标参数确立为 45°C 的物料温度和 60°C 的进风温度，对应 10 g/min 的喷液速度。包衣完成后将每个批次划分出一半，在 60°C 烘箱中愈合 24 小时。每个步骤和批次取样，用 Camsizer P4 动态图像分析仪进行粒径分析，以掌握微丸在每个阶段的变化情况。对所有样品进行含量测定，并利用美国药典装置 I 100 rpm，在纯化水中进行 18 个小时的溶出度试验。

表 1. 工艺参数

批次	隔离层	产品温度 (°C)	进风温度 (°C)	喷速 (g/min)	过程描述
MF2	无	45	60	10	理想
MF3	无	40	55	10	冷/湿
MF4	无	40	60	15	冷/湿
MF5	无	50	65	10	热/干
MF6	无	50	60	5	热/干
MF7	有	45	60	10	理想
MF8	有	40	60	15	冷/湿

~ ~

结果

表 2 总结了不同工艺阶段的 Camsizer 分析结果。多颗粒处方设计™(My Dosage Design™)是卡乐康公司研发的多颗粒处方设计工具，可用于确定包衣分层及衣膜厚度，如图 1 所示。这一工具可以帮助配方人员了解包衣过程中底物尺寸对理论膜厚度的影响。当为了维持不同大小微丸的溶出度一致性而需要改变底物尺寸时，可使用比表面积进行研究。

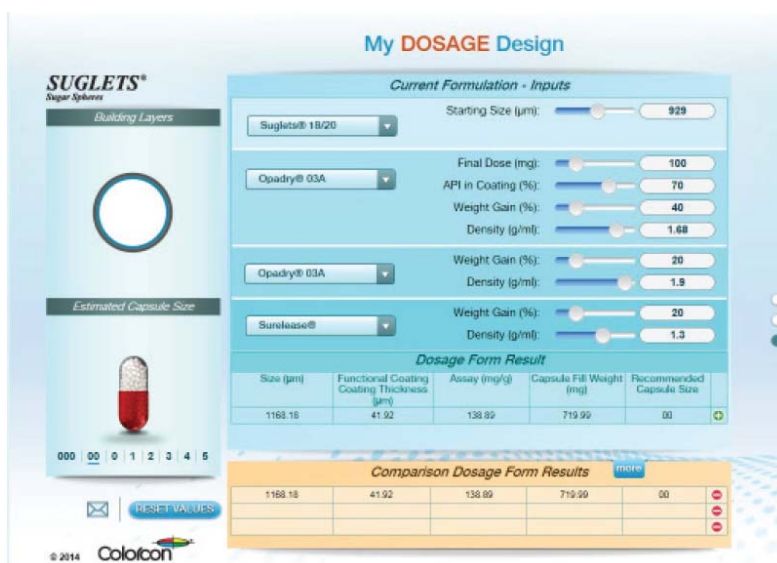
2

表 2. 不同工艺阶段的 Camsizer 分析结果

批次阶段	D(0.1) (微米)	D(0.5) (微米)	D(0.9) (微米)	圆整度	分布跨度	衣膜厚度 (微米)
苏丽芯 18/20	863	929	981	0.971	0.127	NA
层积上药(MF1)	969	1030	1084	0.974	0.112	50.5
隔离层包衣	1015	1083	1143	0.971	0.118	26.5
苏丽丝包衣(MF7)	1094	1169	1238	0.978	0.123	43.0

多颗粒处方设计工具能够预测最终产物的理论尺寸范围，据此帮助用户选择起始微丸尺寸。配方人员可以利用此工具为制剂产品添加药物层，变量包括相对于起始丸芯的药物百分比和增重百分比，以及包衣层的密度。然后是隔离层(如果需要)和最后的功能包衣。包衣产品可以选择卡乐康的标准产品或按需定制。

图 1. 多颗粒处方设计



所有批次的流化床包衣过程都很理想，无关所使用的包衣材料，所有批次中都未观察到结块现象。同时，在所有工艺阶段也未发现微丸磨损现象。在随后的愈合过程中，一些微丸轻微结块，但可以轻易分离。微丸的溶出度试验中，未进行苏丽丝包衣的微丸能够在 10 分钟之内释放 100% 的药物。包隔离层的批次在 5 分钟的时间点释放略微降低。

未愈合的苏丽丝包衣微丸显示出相似的释放曲线，在 18 小时内药物持续释放。未包隔离层批次的药物释放几乎完全相同， f_2 值在 68-99 之间。而包隔离层的两个批次则释放较慢，但其释放曲线十分相似；它们在释放初始阶段的时间点出现了额外的延迟。这可能归因于位于控释层下的隔离层中的滑石粉具有疏水性，减缓了药物释放。与未包隔离层的批次相比，包隔离层批次的 f_2 值在 58-74 之间。两个隔离层批次之间的药物释放十分相似， f_2 值为 93。

在微丸愈合后，可以看到药物释放发生了轻微的变化。在冷/湿包衣条件下，未愈合和愈合批次之间的 f_2 值最低，在

~ ~

苏丽丝®(Surelease®)

69-70 之间。在理想或热/干包衣条件下的批次在愈合过程中变化较小，未愈合和愈合批次之间的 f_2 值较高，在 85-93 之间。未包隔离层的批次在冷/湿包衣条件下，释放曲线仅在 1-7h 内显示出轻微的减慢。在 7h 之后释放曲线没有变化。有趣的是，当微丸包了隔离层后在冷/湿条件下包苏丽丝，愈合前后释放曲线几乎没有变化， f_2 值为 98。图 2 到图 8 显示了愈合前后每个批次的药物释放。

图 2. 理想条件(喷速 10g/min, 产品温度 45°C, 进风温度 60°C)

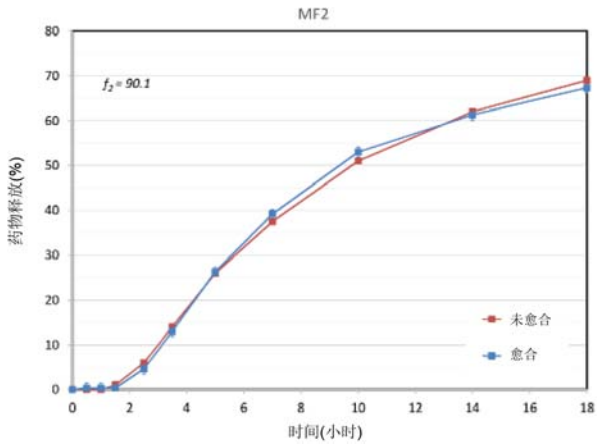


图 3. 冷/湿条件(喷速 10g/min, 产品温度 40°C, 进风温度 55°C)

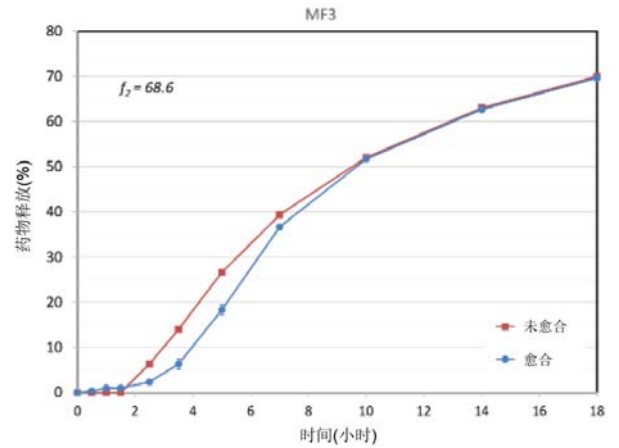


图 4. 冷/湿条件(喷速 15g/min, 产品温度 40°C, 进风温度 60°C)

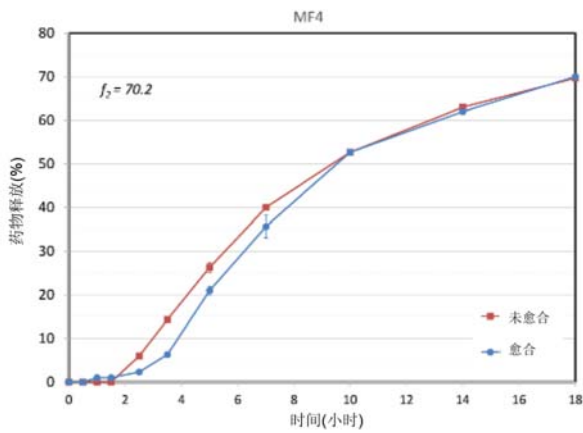
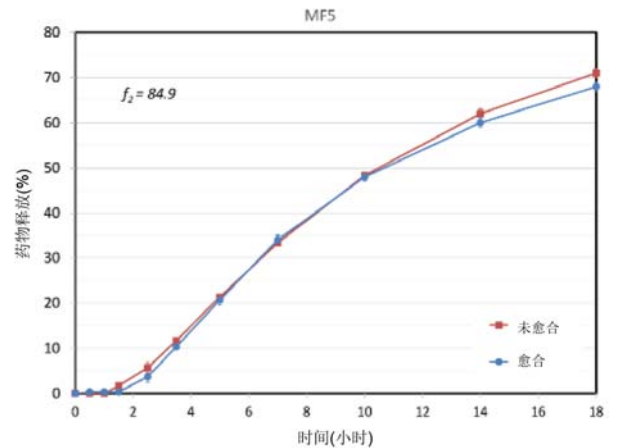


图 5. 热/干条件(喷速 10g/min, 产品温度 50°C, 进风温度 65°C)



~ ~

图 6. 热/干条件(喷速 5g/ min, 产品温度 50℃, 进风温度 60℃)

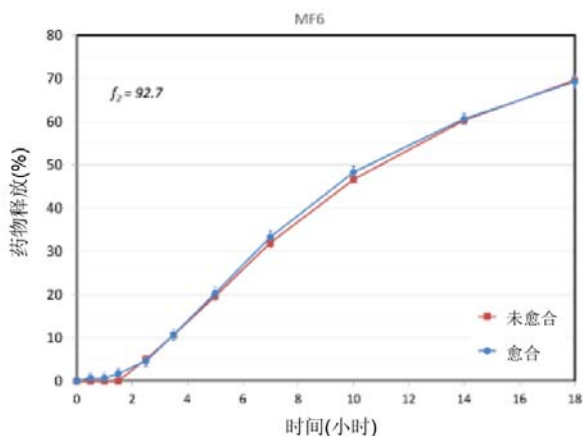


图 7. 理想条件下有隔离层(喷速 10g/ min, 产品温度 45℃, 进风温度 60℃)

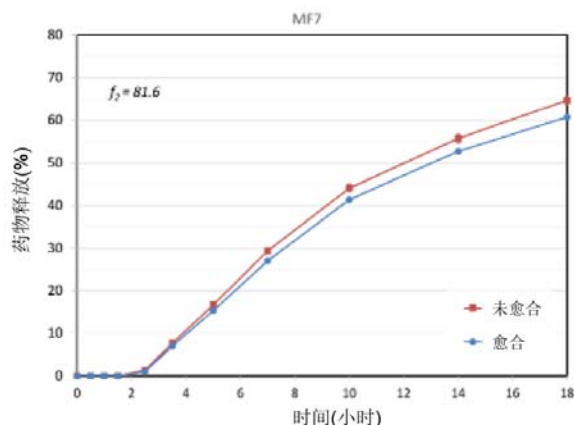
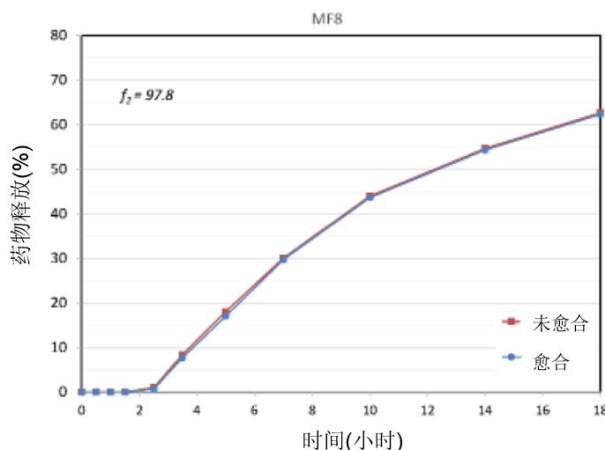


图 8. 冷/湿条件下有隔离层(喷速 15g/ min, 产品温度 40℃, 进风温度 60℃)



结论

利用苏丽丝包衣系统能够为高溶解度阳离子药物的缓释多颗粒制剂开发一个稳健的生产工艺。即使在冷湿的包衣条件下,也未出现释放缓慢现象。微丸愈合后,未发现衣膜破裂现象。Zou 等人提出的释放速率降低的问题可能是由于不适当的工艺参数或底物所引起的,而在本项研究中未出现。Zou 等人观察到的结果也有可能是因为残留在底物或衣膜中的氨水与药物形成复合物,影响了药物释放曲线³。在理想或热/干条件下进行苏丽丝包衣,可获得稳定的药物释放曲线,而且不受愈合过程的影响。当在冷/湿条件下包衣,苏丽丝的成膜不完全,可能需要进行愈合。在未包隔离层的批次中,低进风温度下,可以看到愈合前后释放曲线的相似度最低, $f_2=69$ 。在层积上药后对微丸进行隔离层包衣,愈合前后的释放曲线相似度最高,基本上不再需要愈合。

参考文献

1. M. Zou et al., Study of the mechanism of cationic drug release increase coated with Surelease after curing. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 8 (2013) 295 – 302.
2. LaBella G., Hansell J., Vass S., Why choose small spheres? Abstracts of Posters, Meeting of the Controlled Release Society, Seattle, WA, July 2016.
3. Sadeghi F., Ford J.L., Rubinstein M.H. and Rajabi-Siahboomi A.R., The influence of drug type on the release profiles from Surelease-coated pellets, *Int. J. Pharm.* (2003) 254, 123 – 135.

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。即不承担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. 2016. 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_seal_metformin_sure_11_2016_CHN