

缓释多颗粒系统中剂量—重量成比例配方的研究

Manish Rane*, Raxit Mehta and Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc., Harleysville, PA USA

CRS
海报重印 2016

概述

使用流化床包衣机和乙基纤维素膜控包衣系统，对扑热息痛(APAP)层积上药后的丸芯进行包衣。然后将不同剂量的已包衣的扑热息痛多颗粒进行剂量—重量成比例性能的检测，并对药物释放曲线进行比较。由此论证缓释多颗粒系统中剂量—重量成比例的理念。本项研究是评估不同缓释配方剂量—重量成比例策略的一个延续。¹⁻²

目的

对于配方设计师、患者以及医护人员而言，多颗粒剂型具有独一无二的优势和灵活性：(a)成品剂型的多种选择如装胶囊，装袋或压缩成片剂，(b)通过混合不同包衣的微丸可以调节药物释放以满足药物释放曲线要求，(c)固定剂量的复方制剂，(d)由于多颗粒系统的胃排空速率和胃肠转运时间的降低使个体内或个体间的差异性也降低，(e)灵活改变药物剂量而不影响药物释放，这是单一单元的缓释片剂经常碰到的一个问题，(f)在患者为儿童或老年人群的情况下，多颗粒剂型可以与食物混合在一起服用，以便于吞咽。³

在剂量—重量成比例的理念变得越来越重要时，多种不同剂量的缓释配方的开发是一个挑战。剂量—重量成比例的配方设计意味着研发一个不同剂量和重量间成比例的配方。这一方法节省了配方设计、质量源于设计(QbD)研究、稳定性、验证研究以及潜在的体内生物等效性研究所需的时间。本项研究旨在使用药物层积和膜控包衣的药用丸芯，制备出模型药物(30, 60 和 120mg 剂量的扑热息痛)的剂量—重量成比例的缓释(ER)多颗粒配方。

方法

含扑热息痛的缓释多颗粒的制备和评估

(A) 18/20#药用丸芯

使用 Oyster Huttlin Unilab 流化床包衣机，用基于 HPMC 的欧巴代®(Opadry®)薄膜包衣系统作为粘合剂，将扑热息痛以层积上药的方式载到 18/20#目药用丸芯(苏丽芯™(Suglets®)PF011, 850-1000µm 卡乐康, 美国)上。筛分药物层积的微丸，用癸二酸二丁酯作为增塑剂，再用 7.5%增重的 10cP 粘度等级的乙基纤维素(爱多秀™(ETHOCEL™)10 Standard Premium, 陶氏化学公司, 美国)将筛分后的微丸进行膜控包衣。然后将比例为 90:10 的异丙醇和水作为溶剂，在 Glatt GPCG-2 包衣机(Glatt Air Techniques Inc., 美国)里进行有机溶剂包衣。表 1 显示了扑热息痛缓释多颗粒配方的组成。表 2 显示了药物层积和膜控包衣应用的工艺参数。用 1000 mL 的 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下的去离子水在转速为 100rpm 的美国药典装置 I(转篮法)中进行溶出研究。然后采用分光光度法在 243nm 波长测定药物释放。最后利用 Camsizer 动态颗粒图像分析仪(Horiba Inc., 美国)测定不同阶段的多颗粒粒度。

~ ~

表 1. 扑热息痛膜控缓释多颗粒的组成(18/20#目药用丸芯)

药物层积	mg/g	% w/w
扑热息痛(APAP)	70.00	7.00
欧巴代(HPMC 配方)	70.00	7.00
苏丽芯 PF011	860.00	86.00
水	q.s.	q.s.
总量	1000	100
控释膜	mg/g	% w/w
爱多秀 10cP	67.50	6.75
癸二酸二丁酯	7.50	0.75
异丙醇	q.s.	q.s.
水	q.s.	q.s.
总量	75.00	7.50

表 2. 扑热息痛膜控缓释多颗粒包衣工艺参数(18/20#目药用丸芯)

工艺参数	药物层积	膜控包衣
设备	Oyster Huttlin Unilab	Glatt GPCG-2
工艺	侧喷包衣	底喷(Wurster)包衣
批量(g)	5500	750
进风温度(°C)	56 - 57	38 - 42
产品温度(°C)	47 - 50	30 - 32
出风温度(°C)	44 - 48	29 - 31
雾化空气(bar)	1.4	1.3
空气体积(m ³ /hr)	334 - 335	45 - 50
液体输送率(g/min)	23 - 26	5 - 7
Wurster 嵌入物	NA	4"
Wurster 底板	NA	"C"

(B) 30/35#药用丸芯

如上所述, 使用 Oyster Huttlin Unilab 流化床包衣机, 用基于 HPMC 的欧巴代®薄膜包衣系统作为粘合剂, 将扑热息痛以层积上药的方式载到 30/35#目药用丸芯(苏丽芯 PF006, 500-600µm 家乐康, 美国)上。在如上所述的相似条件下, 在 VFC Lab-3 Flo 包衣机(Freund-Vector Corp., 美国)里, 用癸二酸二丁酯作为增塑剂, 使用 13.5%增重的爱多秀 10 Standard Premium 将筛分的微丸进行膜控包衣。表 3 显示了扑热息痛缓释多颗粒的组成。表 4 显示了药物层积和缓释薄膜包衣应用的工艺参数。多颗粒系统的粒度分析和药物释放曲线的测定同样如上所述。

表 3. 扑热息痛膜控缓释多颗粒包衣工艺参数(30/35#目药用丸芯)

药物层积	mg/g	% w/w
扑热息痛(APAP)	70.00	7.00
欧巴代(基于 HPMC)	70.00	7.00
苏丽芯 PF006	860.00	86.00
水	q.s.	q.s.
总量	1000	100
控释膜	mg/g	% w/w
爱多秀 10cP	121.50	12.15
癸二酸二丁酯	13.50	1.35
异丙醇	q.s.	q.s.
水	q.s.	q.s.
总量	135.00	13.50

表 4. 扑热息痛膜控缓释多颗粒包衣工艺参数(30/35#目药用丸芯)

工艺参数	药物层积	膜控包衣
设备	Oyster Huttlin Unilab	VFC Lab-3 Flo 包衣机
工艺	切向包衣	底喷(Wurster)包衣
批量(g)	5500	1000
进风温度(°C)	57 ± 75	44 ± 47
产品温度(°C)	45 ± 48	32 ± 34
出风温度(°C)	47 - 54	32 ± 34
雾化空气(bar)	1.4	1.3
空气体积(m ³ /hr)	300 - 350	94
液体输送率(g/min)	13 - 30	3 ± 10
Wurster 嵌入物	NA	6"
Wurster 底板	NA	"FP-2"

结果

18/20#目膜控包衣缓释微丸的最终扑热息痛含量测定为 92.14%。从同一批次载药并进行了膜控包衣的微丸中选择不同剂量的扑热息痛进行溶出检测。当扑热息痛的剂量按 30、60、120mg 的比例增加时，根据含量分析结果多颗粒的重量分别为 500、1000 和 2000mg。他们的药物释放曲线相似，如图 1 所示。

使用更小尺寸的(30/35#目)药用丸芯层积上药的扑热息痛载药丸芯，同样使用增重 13.5%的爱多秀 10 cP 进行膜控包衣，并进行相似的研究。对同一批次扑热息痛载药，并且膜控包衣后的不同剂量的缓释微丸进行溶出检测。当扑热息痛的剂量按 30、60、120mg 的比例增加时，根据含量分析结果多颗粒的重量分别为 500、1000 和 2000mg。药物溶出检测结果得出相似的扑热息痛累积释放百分比，如图 2 所示。

图 1. 乙基纤维素包衣系统包衣的扑热息痛剂量—重量成比例缓释微丸(7.5%理论增重)的溶出曲线(药物层积在 18/20#药用丸芯上)

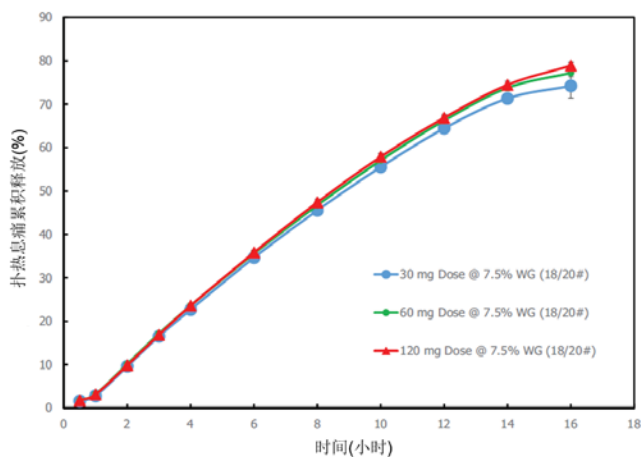
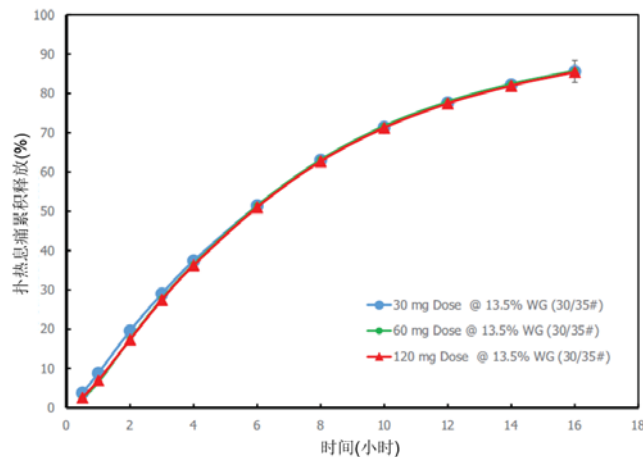


图 2. 乙基纤维素包衣系统包衣的扑热息痛剂量—重量成比例缓释微丸(13.5%理论增重)的溶出曲线(药物层积在 30/35 #药用丸芯上)



无论用于药物层积的药用丸芯的起始大小如何，扑热息痛的多颗粒缓释配方的剂量—重量皆成比例。图 3 显示了在药物层积和膜控包衣应用前和应用后，不同大小的多颗粒的粒度分布。表 5 显示了 Camsizer 动态图像分析仪测定的药物层积和膜控包衣不同阶段期间的平均粒度。

图 3. 扑热息痛载药和爱多秀膜控包衣的不同大小的药用丸芯的粒度分布

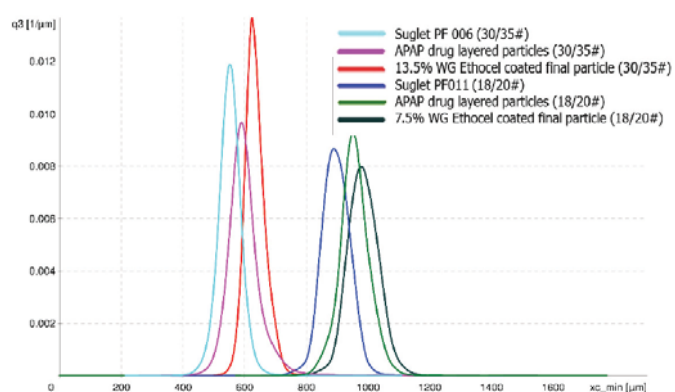


表 5. 药物层积和缓释包衣的扑热息痛多颗粒系统的平均粒度

大小/厚度	18/20#	30/35#
药用丸芯粒度(d50, μm)	895	551
扑热息痛药物层积的最终粒度(d50, μm)	954	593
爱多秀包衣的最终粒度(d50, μm)	982	630
爱多秀包衣的膜厚度(μm)	28	37

为什么剂量—重量成比例的扑热息痛缓释多颗粒系统的药物累积释放度如此相似，可计算出表面积体积比和表面积膜厚度比(表 6 & 7)，从理论的角度进行分析。如果我们不考虑不同剂量与不同的填充量(胶囊或袋装剂型)的关系，那么每个微丸都可看可作为一个单独的剂型。而不同剂量—重量成比例的多颗粒系统批次间的每个尺寸的药用丸芯的表面积体积比，以及表面积膜厚度比保持不变。这就说明了不同的剂量—重量成比例的多颗粒系统配方会得到相似的药物释放曲线。

表 6. 剂量—重量成比例的扑热息痛缓释微丸计算参数(药物层积在 18/20#药用丸芯上)

计算参数*	扑热息痛剂量 30mg	扑热息痛剂量 60mg	扑热息痛剂量 120mg
填充量	500 mg	1000 mg	2000 mg
微丸总数	747	1494	2989
总表面积(SA) (cm ²)	21.62	43.24	129.72
总体积(V) (cm ³)	0.37	0.74	1.48
表面积/体积比(cm ⁻¹)	58.43	58.43	58.43
每个微丸的膜厚度(μm)	28	28	28
表面积/膜厚度比(μm)	10	10	10

表 7. 剂量-重量成比例的扑热息痛缓释微丸计算参数(药物层积在 30/35#药用丸芯上)

计算参数**	扑热息痛剂量 30mg	扑热息痛剂量 60mg	扑热息痛剂量 120mg
填充量	500 mg	1000 mg	2000 mg
微丸总数	2830	5660	11320
总表面积(SA) (cm ²)	35.27	70.54	141.08
总体积(V) (cm ³)	0.37	0.74	1.48
表面积/体积比(cm ⁻¹)	95.32	95.32	95.32
每个微丸的膜厚度(μm)	37	37	37
表面积/膜厚度比(μm)	3.37	3.37	3.37

结论

有别于单一单元缓释剂型，利用多颗粒系统进行剂量—重量成比例配方的研发是切实可行的；这就帮助配方设计师在验证批次研发期间节省了大量时间。当致力于多配方研发时，使用相似的微丸(同一批次)，不同的多种剂量的剂量—重量成比例的配方间，表面积与体积比和表面积与膜厚度比保持不变。

参考文献

1. M. Rane, A. Rajabi-Siahboomi, Study of dose-weight proportionality in osmotic push-pull technology using theophylline as a model drug, AAPS Annual Meeting and Exposition, 2013.
2. M. Rane, A. Rajabi-Siahboomi, Study of dose-proportionality in hydrophilic matrix tablets using propranolol HCl as a model drug, AAPS Annual Meeting and Exposition, 2014.
3. J. Parmar, M. Rane, et al., Formulation of extended release multiparticulate systems using ethylcellulose, *Pharma Times*, 42(4), 2010, 34-39.
4. R. Mehta, J. Teckoe, et al., Investigation of the effect of ethylcellulose viscosity variation using QbD samples on drug release from extended release multiparticulate, CRS Annual Meeting, 2014.

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
*爱多秀™/ETHOCEL™是陶氏化学公司的商标

pr_crs_sphere_doseseize_07_2016_CHN