

关于乙基纤维素粘度变化对美托洛尔缓释多颗粒药物释放的影响的 QbD(质量源于设计)调查研究

CRS 海报重印
2014

Raxit Y. Mehta[†], Jason Teckoe[†], Cody Schoeher[‡], Shari Workentine[‡] and Ali Rajabi-Siahboomi[†]
[†]Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, USA, [‡]The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674 USA

目的

由于乙基纤维素具有卓越的膜控释包衣性能以及全球标准的接受性和安全性，因此，乙基纤维素是研发缓释(ER)多颗粒(MP)制剂最常用的一种聚合物。药物释放速度通常受到控释膜包衣性能的影响。先前研究已经表明，乙基纤维素影响药物释放最关键的物质属性是粘度¹⁻²。本项研究选择极易溶的药物——美托洛尔(MT)作为模型药物来评估乙基纤维素粘度变化对药物释放的影响。然后，应用作为速率控制控释膜包衣聚合物的爱多秀™(ETHOCEL™)Premium(药用级乙基纤维素聚合物，陶氏化学公司，美国)制备缓释多颗粒。利用流化床包衣机将爱多秀 Std. 10, 20 和 100 Premium 等级的质量源于设计(QbD)样品置于药物层积的多颗粒上进行有机溶剂包衣直至 15%增重(WG)。同时，本项研究旨在调查研究在制造商规范之内的爱多秀粘度变化对体外药物释放性能的影响。

方法

药物层积

药物层积的多颗粒的成分如表 1 所示。在 Oyster Huttlin Unilab 流化床(Huttlin GmbH, Germany)中，应用美托洛尔(Polydrug, India)以及作为粘合剂的基于 HPMC 的欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统(卡乐康，美国)，对未包衣的高品质药用丸芯(苏丽芯™(Suglets®)PF011, 840-1000µm, 卡乐康，美国)进行包衣。药物与粘合剂比例保持为 70:30 w/w，然后，在应用控释膜包衣之前，筛分药物层积的多颗粒，去除结块和细粒。

乙基纤维素的应用

本项研究所使用的爱多秀 QbD 样品如表 2 所示。癸二酸二丁酯用作为增塑剂，聚合物与增塑剂比例为 9:1 w/w。使用作为溶剂的异丙醇和净化水(90:10 w/w)制备乙基纤维素的有机包衣溶液。爱多秀包衣溶液粘度保持在 75-100cP 范围之内，保证液滴粒度的相似性，同时调整固含量百分比(%)，实现目标粘度(表 2)。使用 Glatt GPCG-2 (Glatt Air Techniques Inc., USA)流化床进行有机包衣试验。乙基纤维素包衣应用的工艺参数如表 3 所示。

溶出度研究

首先，在 1000ml 的纯化水中，利用 USP 装置 I(篮法)，在 100rpm 转速下，进行体外溶出度研究。然后，在 276nm 波长，采用分光光度法测定药物释放。最后，利用 f₂ 相似因子对所有多颗粒的药物释放数据进行比较。

表 1. 药物层积多颗粒的配方

成分	供应商	% w/w
美托洛尔	Polydrug Laboratories Pvt. Ltd., India	7
苏丽芯, PF011 850-1000µm	卡乐康, 美国	90
欧巴代	卡乐康, 美国	3
总计		100

~ ~

表 2. 本项研究所使用的爱多秀 QbD 样品

粘度等级	粘度规格 cP	QbD 样品粘度 cP	包衣固含量% (w/w)
爱多秀 Std. 10 Premium	9-11	9, 10, 11	7
爱多秀 Std. 20 Premium	18-22	18, 20, 22	5
爱多秀 Std. 100 Premium	90-110	90, 100, 110	3

表 3. 乙基纤维素包衣应用的工艺参数

工艺参数	数值
批量大小(g)	750
进气温度(°C)	38-42
产品温度(°C)	30-32
排气温度(°C)	29-31
雾化气压(bar)/(psi)	1.3/18.8
风量(m³/hr)/(cfm)	40-50/26.5-29.5
液体输送率(g/min)	5-7
包衣溶液粘度(cP)	70-85

结果与讨论

爱多秀 Std.10 Premium QbD 样品包衣的多颗粒在 5%和 15%增重下的药物释放曲线分别如图 1 和图 2 所示。(f₂)相似因子在 5%增重>73, 在 15%增重>60。这就表明, 虽然粘度在爱多秀 Std.10 cP Premium 等级规格之内进行变化, 但是药物释放的改变很小。

爱多秀 Std.20 Premium QbD 样品包衣的多颗粒的药物释放曲线如图 3 和图 4 所示, 而爱多秀 Std.100 Premium QbD 样品包衣的多颗粒的药物释放曲线如图 5 和图 6 所示。

图 1. 5%增重下爱多秀 Std. 10 Premium QbD 样品的美托洛尔药物释放曲线

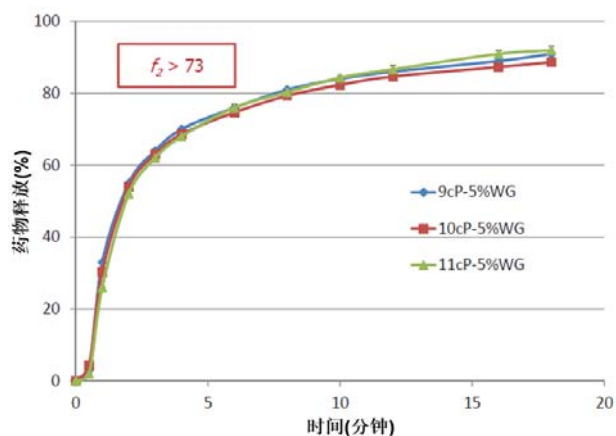


图 2. 15%增重下爱多秀 Std. 10 Premium QbD 样品的美托洛尔药物释放曲线

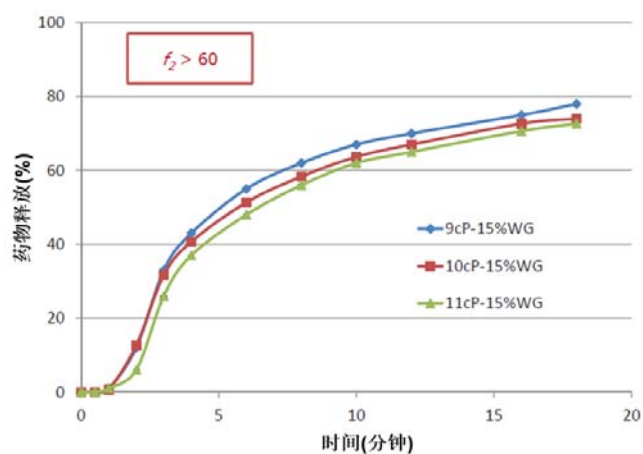


图 3. 5%增重下爱多秀 Std. 20 Premium QbD 样品的美托洛尔药物释放曲线

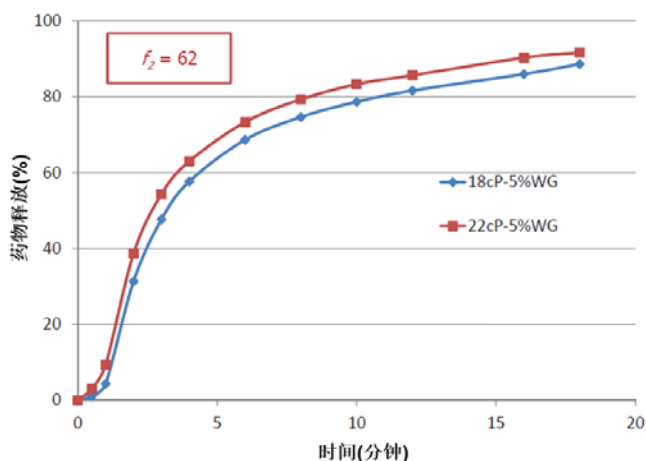
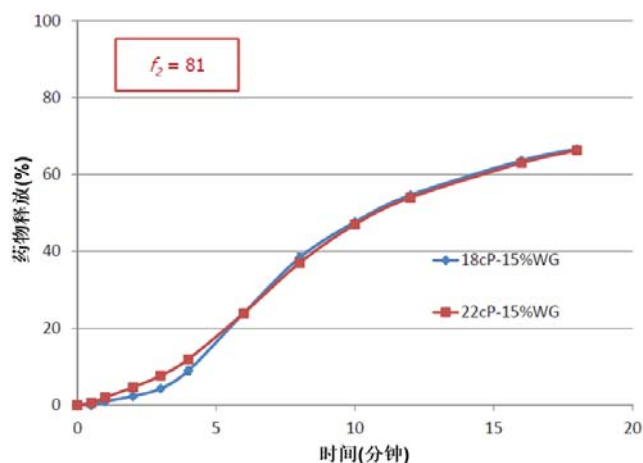


图 4. 15%增重下爱多秀 Std. 20 Premium QbD 样品的美托洛尔药物释放曲线



在 5%增重和 15%增重下爱多秀 Std. 20 Premium 样品的药物释放 f_2 分别为 74 和 81。这就表明，虽然粘度在爱多秀 Std.20 Premium 等级规格之内变化，但是药物释放的改变很小。

爱多秀 Std. 100 QbD Premium 样品(90, 100 和 110 cP)在 5%包衣增重下 $f_2 > 73$ ，在 15%包衣增重下 $f_2 > 53$ 。从中可以发现，按照 f_2 相似准则，药物释放曲线十分相似，但是随着样品增重越来越高，差异性也越来越大。因此，爱多秀 Std. 100 Premium 通常不适用于 ER 包衣应用。相比于本项研究，在先前的一项使用低水溶性药物，扑热息痛(APAP)进行的研究 3 中可以发现，在比本实验更高增重的条件下，药物释放也很少变化。

所有情况下，乙基纤维素控释膜包衣增重的不断提高导致药物释放逐渐减慢，而使用较高的粘度等级则造成较长的初始滞后时间。

图 5. 5%增重下爱多秀 Std. 100 Premium QbD 样品的美托洛尔药物释放曲线

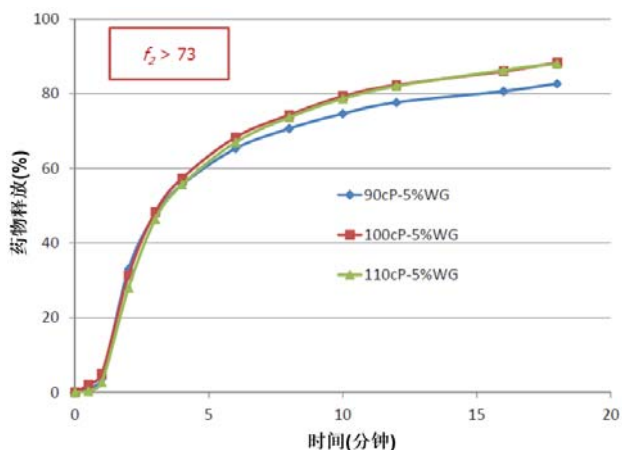
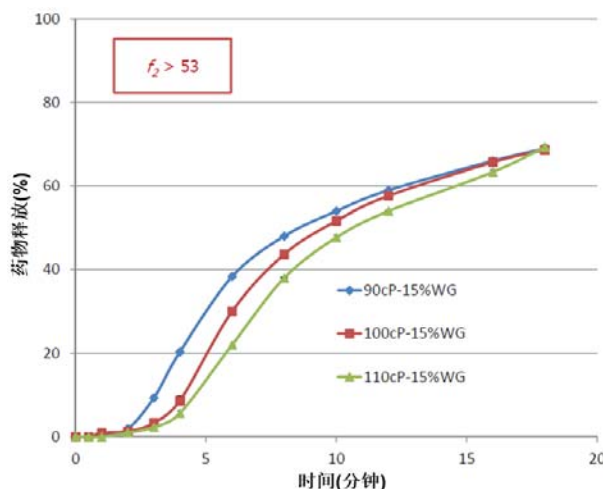


图 6. 15%增重下爱多秀 Std. 100 Premium QbD 样品的美托洛尔药物释放曲线



结论

本项研究表明, 无论在低增重(5%)还是高增重(15%)下, 在制造商规范之内的爱多秀 Std. 10, 20 和 100 Premium 等级的粘度变化, 几乎未对缓释多颗粒的药物释放产生影响。作为研发稳健缓释多颗粒制剂的一种手段, 这些结果突显出爱多秀产品的一致性以及爱多秀 QbD 样品的实用性。

参考文献

1. ETHOCEL Product Information Brochure, accessed on January 17, 2014 www.colorcon.com
2. Yu LX, Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharmaceutical Research*, 2008;25(4): 781-791.
3. Mehta RY, Teckoe J, Schoener C, Workentine S, Rajabi-Siahboomi A, Investigation of the Effect of Ethylcellulose Viscosity Variation Using QbD Sample, on the Acetaminophen Drug Release from Extended Release Multiparticulate. Controlled Release Society Annual Meeting, Chicago, IL, July 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

www.colorcon.com



© BPSI, 2018. 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。

* 爱多秀™/ETHOCEL™是陶氏化学公司的商标。

pr_ETHOCEL_Metop_ER_UP_10_2014_CHN