

使用乙基纤维素分散体制备的盐酸普萘洛尔缓释多颗粒的药物释放稳定性

Raxit Mehta, Kevin Hoxha, Manish Ghimire, Ali Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS

海报重印 2021

简介

通常，乙基纤维素水分散体用作膜控包衣来开发缓释多颗粒配方。本项研究中，使用全配方乙基纤维素水分散体(苏丽丝®(Surelease®))和需要添加增塑剂的乙基纤维素分散体(Aquacoat® ECD)对易溶性模型药物盐酸普萘洛尔缓释多颗粒配方的储存稳定性进行评估。将这两种缓释多颗粒配方都暴露于不同的愈合持续时间段，同时对加速稳定性条件对药物释放性能的影响进行评估。

方法

药物层积和缓释包衣—在流化床包衣机(Bosch Hüttlin Unilab)中，使用作为粘合剂(药物/粘合剂比为70:30)的基于HPMC的欧巴代®(Opadry®) (Colorcon Inc., USA)，将盐酸普萘洛尔层积到850-1000µm的高品质药用丸芯(苏丽芯® (Suglets®), PF011 Colorcon Inc., USA)之上。然后在配备Wurster装置的流化床包衣机(Glatt GPCG-2)中，使用苏丽丝或Aquacoat ECD(Colorcon Inc., USA)对多颗粒进行膜控包衣。药物层积和随后用乙基纤维素水分散体包衣的工艺参数如表2显示。包衣前，将水溶性增塑剂柠檬酸三乙酯(TEC, Vertellus, USA)相对于聚合物重量的24%添加到Aquacoat ECD之中。乙基纤维素水分散体包衣至10% w/w理论增重。然后将1%w/w增重的表层包衣(使用相同的欧巴代)涂敷于在膜控包衣上。

愈合和稳定性评估：将每批包衣的多颗粒分成三等份，其中两份在60°C的烘箱中进行2小时和24小时的包衣后愈合。愈合后，将25g的多颗粒装入75cc高密度聚乙烯瓶中，感应密封，并在加速稳定性条件(40°C/75%RH)下储存。然后，在指定的时间间隔抽取样品，测试药物释放性能。

药物释放测试：在37°C，1000mL的去离子水中，使用USP装置II(桨法)，在289nm波长，采用分光光度法测定多颗粒的药物释放。然后使用 f_2 因子比较溶出结果；其中 f_2 值在50到100之间表示两个溶出曲线十分相似。¹

表 1. 批量制备概述

| 配方阶段 | 组分 | 固含量(%w/w) | 增重(%w/w) |
|------|--------|-----------|----------|
| 药物层积 | 盐酸普萘洛尔 | 15 | 7 |
| 膜控包衣 | 苏丽丝 | 15 | 10 |
| 表层包衣 | 欧巴代 | 10 | 1 |

表2. 药物层积和乙基纤维素水分散体包衣参数

| 工艺参数 | 药物层积 | 乙基纤维素包衣 |
|--------------------------------|-------------|--------------|
| 装备 | Huttlin 流化床 | Glatt CPCG-2 |
| 批次大小(kg) | 4 – 6 kg | 2.0 |
| 进气温度 | 57 – 58 | 53 – 65 |
| 产品温度 | 45 – 50 | 41 – 46 |
| 排气温度 | 41 – 46 | 38 – 44 |
| 雾化气压(bar) | 1.5 | 2.0 |
| 空气体积(CMH)/(m ³ /hr) | 325 | 120 – 130 |
| 喷嘴尺寸(mm) | 1.2 | 1.2 |
| 流体输送速度(g/min) | 12 – 24 | 10 – 14 |

结果

苏丽丝包衣的多颗粒的稳定性评估——图1a至1c显示的是苏丽丝包衣的盐酸普萘洛尔多颗粒未愈合，愈合2小时和24小时，然后暴露于加速稳定性条件(40°C和75%RH)下长达6个月的药物释放曲线。

未愈合的($f_2 > 71$)，愈合2小时的($f_2 > 70$)，以及愈合24小时的($f_2 > 70$)的苏丽丝包衣的普萘洛尔多颗粒展示出稳定一致的藥物释放性能。

图1a. 苏丽丝包衣的盐酸普萘洛尔缓释多颗粒的药物释放：未愈合

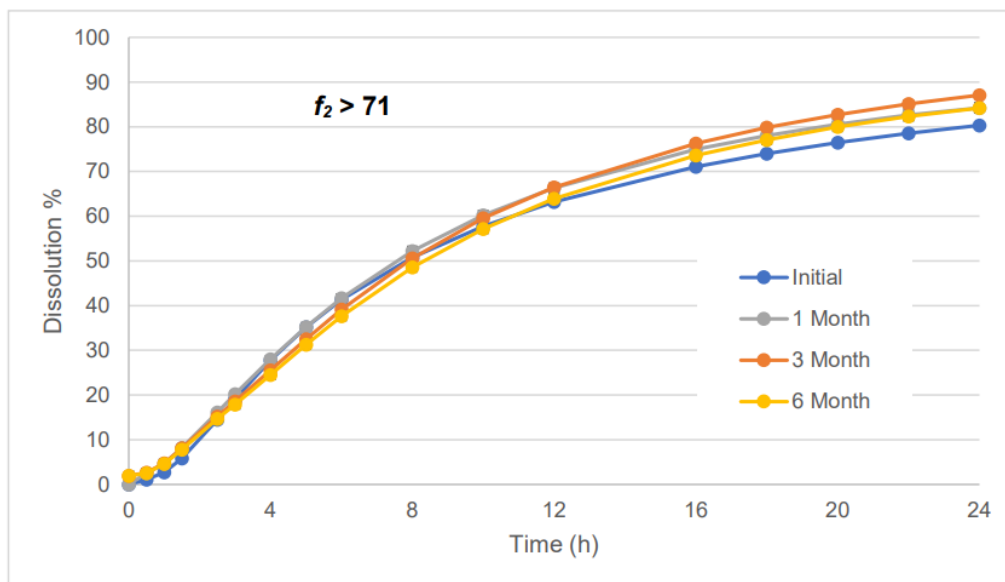


图1b. 苏丽丝包衣的盐酸普萘洛尔缓释多颗粒的药物释放：愈合2小时

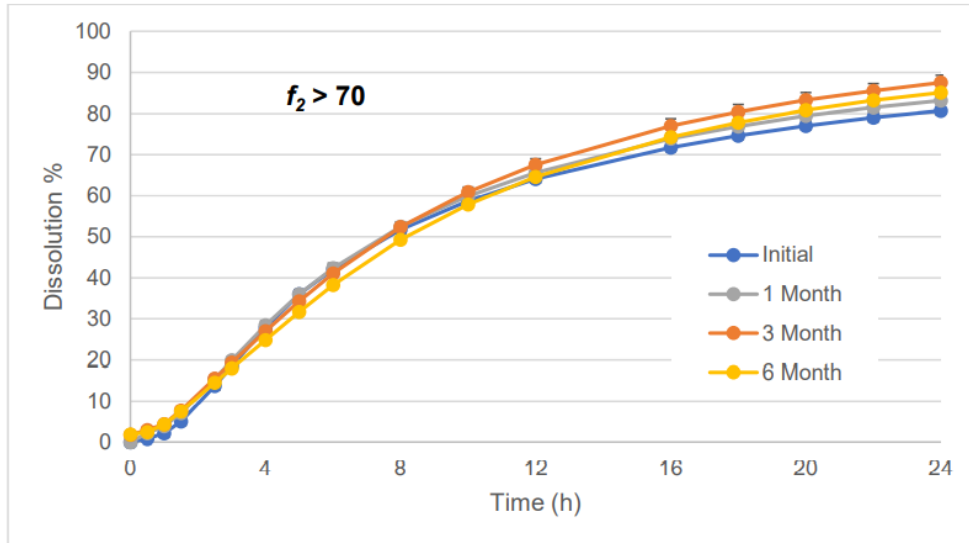
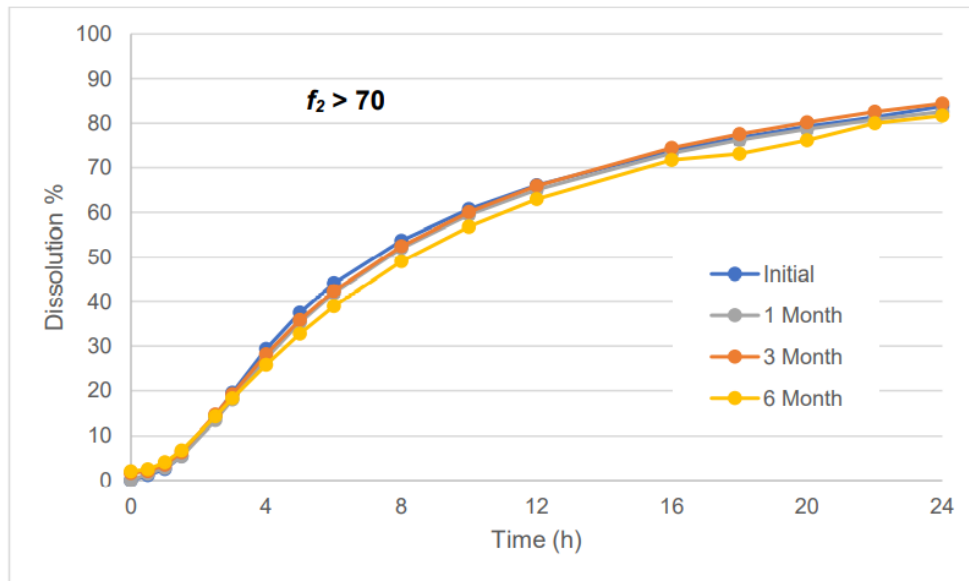


图1c. 苏丽丝包衣的盐酸普萘洛尔缓释多颗粒的药物释放：愈合24小时



Aquacoat ECD包衣的多颗粒的稳定性评估——图2a至2c显示的是Aquacoat ECD包衣的盐酸普萘洛尔多颗粒未愈合，愈合2小时和24小时，然后暴露于加速稳定性条件(40°C和75%RH)下长达6个月的药物释放曲线。

愈合2小时后，能够观察到Aquacoat ECD分散体的药物释放性能十分稳定($f_2 > 50$ ，图2b)。另外长达24小时的愈合进一步确保Aquacoat ECD包衣的多颗粒的药物释放保持一致($f_2 > 72$)(图2c)。药物释放从0小时到愈合2小时再到愈合24小时逐渐减慢，这表明乙基纤维素颗粒在愈合过程期间发生聚结。结果表明，Aquacoat薄膜的孔隙率随着愈合时间的增加而降低²。未愈合的薄膜看起来是多孔的，愈合2小时的多颗粒形成良好的薄膜密度，愈合24小时的多颗粒显示出致密的薄膜。目前的研究表明，Aquacoat需要愈合，但是，一旦愈合，就会发现释放曲线在长期稳定性方面，始终保持一致且可重现。

图2a. Aquacoat ECD包衣的盐酸普萘洛尔缓释多颗粒的药物释放：未愈合

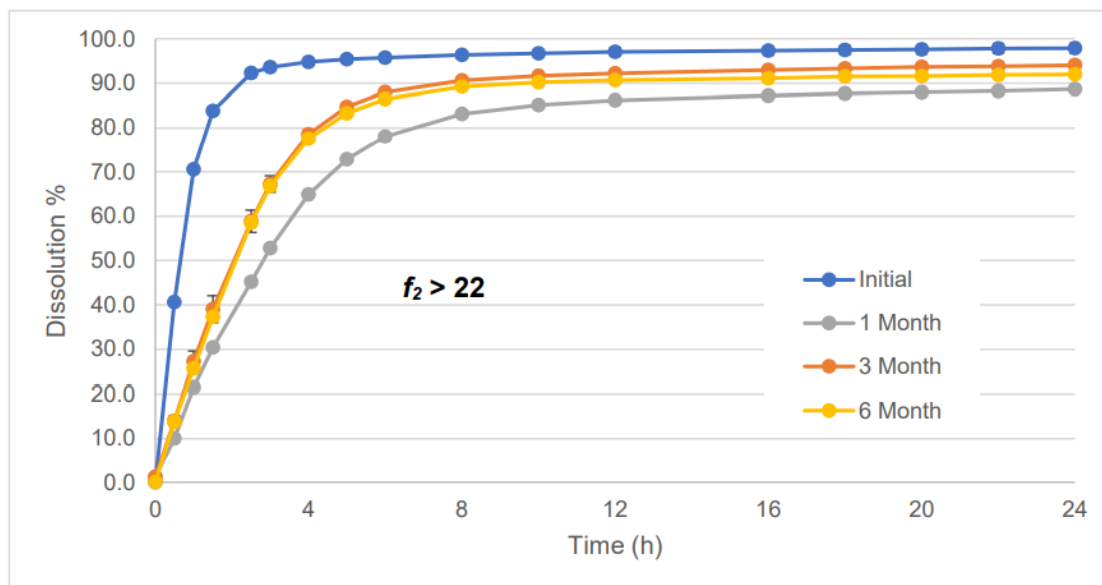


图2b. Aquacoat ECD包衣的盐酸普萘洛尔缓释多颗粒的药物释放：愈合2小时

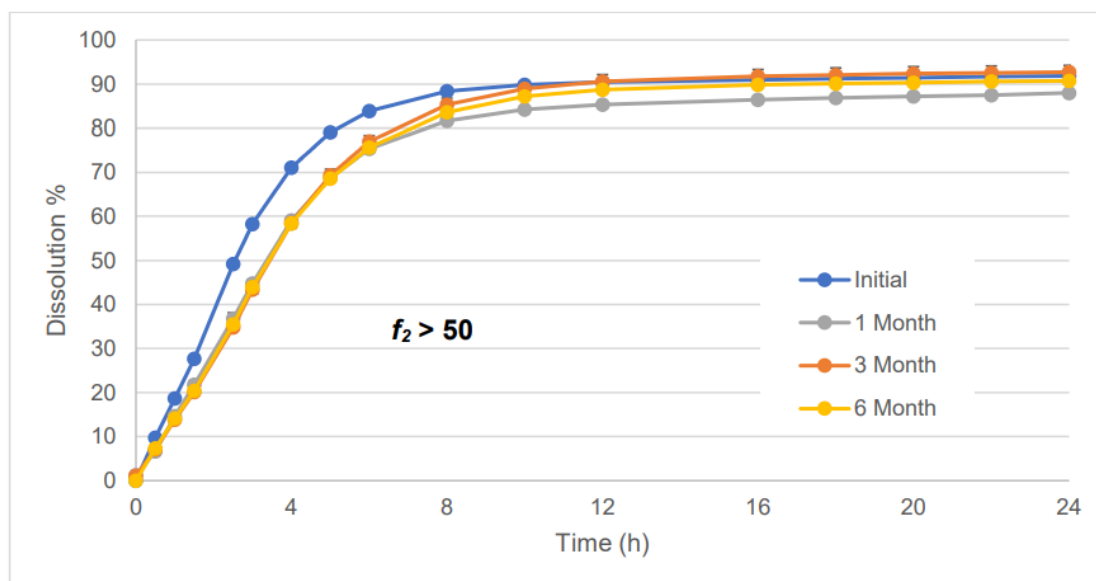
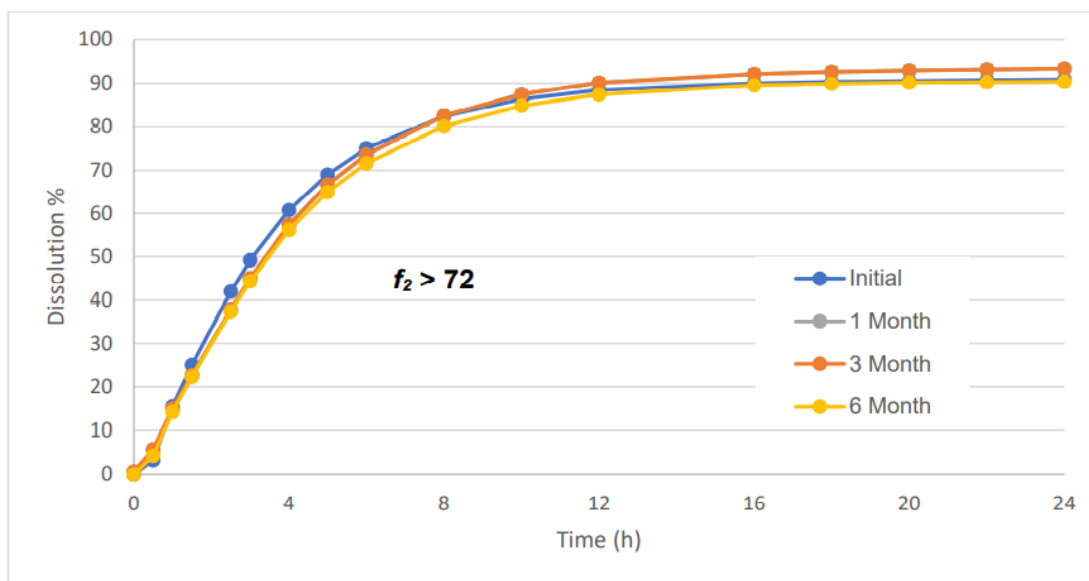


图2c. Aquacoat ECD包衣的盐酸普萘洛尔缓释多颗粒的药物释放：愈合24小时



结论

研究证明，两种乙基纤维素水分散体的包衣应用均成功获得盐酸普萘洛尔缓释多颗粒。在加速稳定条件下储存一段时间后，乙基纤维素水分散体的应用提供了一致的药物释放性能。同时研究显示，优化工艺参数和愈合持续时间对获得一致的缓释多颗粒药物释放至关重要。

1. Moore, J. W., and H. H. Flanner, 1996, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles," *Pharmaceutical Technology*, 20 (6):64-74.
2. Hoxha, K., Mehta, R., Ghimire, M. and Rajabi-Siahboomi, A. R, 2021, "Evaluation of Formulated Ethylcellulose Aqueous Dispersions to Develop Controlled Release Multiparticulate Formulation of Freely Soluble Drug, Propranolol Hydrochloride," *Controlled Release Society Annual Meeting*.

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 Holdings LLC, 2021. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

*Aquacoat®是 IFF 公司注册商标

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

AAPS_2021_Ghimire_Aquacoat_CN