

关键包衣工艺参数的确定及其对药物从全配方乙基纤维素水分散体中释放的影响

引言

市售使用膜包衣的多颗粒系统的缓释制剂在不断增加。乙基纤维素是最常用的聚合物。本研究的目的是为了确定和研究关键薄膜包衣工艺参数对药物释放行为的影响。

实验方法

选择使用乙基纤维素水分散体苏丽丝® (Surelease®) E-7-19050, 卡乐康(Colorcon, 美国), 18-20 目的微丸, 采用扑尔敏 (34mg/g) 作为模型药物。使用实验设计(DoE)软件建立两水平, 全因素实验设计。使用配有Wurster 柱的Glatt GPCG-3 流化床研究四个包衣过程变量 (进风温度、雾化压力、流速和固含量) 的影响。

一个非数值的过程相关变量为包衣后加热 (愈合) 处理。

表1、流化床包衣实验过程参数范围

变量名称	单位	下限	上限
进风温度	°C	55	75
喷度	g min ⁻¹	10	40
雾化压力	巴	1	3
苏丽丝	固含量%	10.0	22.5
愈合60°C	小时	0	24

表1 表示包衣过程范围。该范围包括在特定设备的推荐设置条件, 其他包衣变量不变。

为确定实验误差, 进行19次包衣操作, 包括3次重复操作。各包衣过程使用批重量为2.5 kg 的载药小丸, 使之理论增重为10%。

响应变量包括: 产品温度、空气流量、包衣效率、聚集和药物释放。

产品温度和空气流量响应数据由包衣期间获取的记录平均值获得。

在各包衣实验中进行溶出实验来评价包衣过程条件对药物释放特征的影响。各样品使用USP 设备I 法 (转篮法)、37±0.5 °C 蒸馏水和100rpm 进行12 小时溶出实验。另外, 由于乳胶包衣的进一步聚合, 样品使用烘箱60°C 固化24 小时, 并重新检验对药物释放中可能发生的变化进行研究。

使用T50, 50% 药物释放时间和相似因子 (f₂) 比较释放曲线。

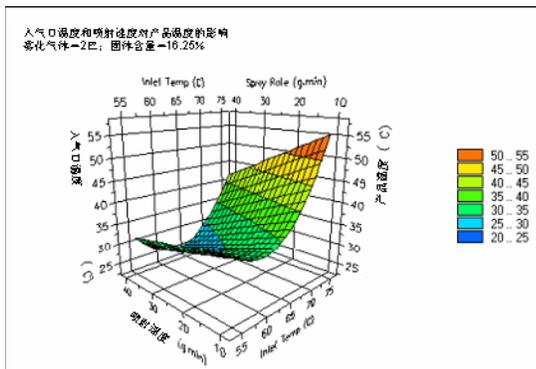
结果与讨论

响应变量值的范围摘要

响应变量	单位	范围
1. 产品温度	°C	28-59
2. 空气流量	ft ³ min ⁻¹	67-174
3. 包衣操作效率	%	69.1-95.9
4. 聚合	%	0.0-16.0
5. 药物释放	% min ⁻¹	59.9-97.4

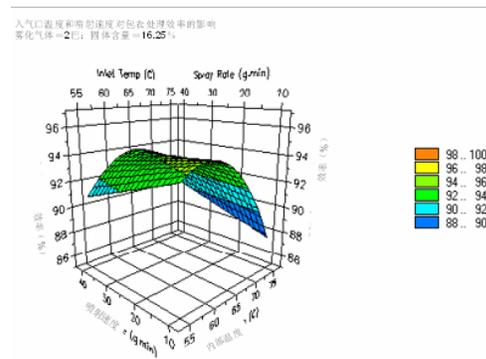
量的主要因素为产品的相对湿度，在喷液速率较高，包衣液较稀，雾化压力最低时受影响最大

产品温度

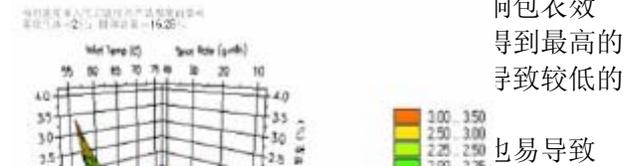


产品温度的范围为28°C – 59°C。进风温度和包衣喷液速率对产品温度的影响最大。毫不意外的是，进风温度的升高会导致物料床温度增加。该响应在包衣喷液速率较低时最强。

包衣效率



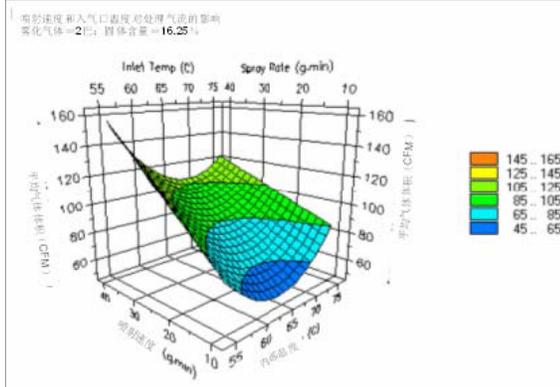
包衣效率超过90%



向包衣效率导致最高的导致较低的

也易导致

空气流量



根据采用的工艺条件，必须调整空气流量，维持稳定的流化模式。

工艺条件对空气流量有显著影响。需要调整空气流

参考文献

1. Lorck, C. A. et. al., Influence of process parameters on sustained-release theophylline pellets coated with aqueous polymer dispersions and organic solvent-based polymer solutions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 43 (1997) 149-157.
2. Wesseling, Martin and Roland Bodmeier, Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat, or an organic ethylcellulose solution. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 47 (1999) 33-38.
3. Lecomte, F. et. al., Polymer blends used for the coating of multiparticulates: comparison of aqueous and organic coating techniques. *Pharmaceutical Research* 21 (2004) 882-890.
4. Bodmeier, Roland et. al., Drug-containing polymer films used for the prediction of drug release from polymer matrix-coated pellets. 2006 AAPS Annual Meeting Abstract R6184.
5. Muschert, S. et. al., Prediction of drug release from ethylcellulose coated pellets *J. Controlled Release* (2009), Volume 135, Issue 1, 2 April 2009, Pages 71-79.

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.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

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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 实公司所有
* METHOCEL™, ETHOCEL™, 美多秀™, 爱多秀™, 是陶氏化学公司商标。