

包衣系统类型对乙酰氨基酚从乙基纤维素屏障膜包衣的多微粒释放的影响

摘要

乙基纤维素(EC)屏障膜可以是水分散体形式,也可以是有机溶剂的溶液形式,无论是哪一种,上药小丸用乙基纤维素(EC)屏障膜包衣的工艺都会对药物的释放性能产生影响。本文旨在研究乙基纤维素的包衣工艺对药物从多微粒释放的影响,多微粒采用乙基纤维素水分散体苏丽丝®(Surelease®),以及未经修饰的有机溶剂型爱多秀™(ETHOCEL™, 优级乙基纤维素聚合物)溶液包衣。之前的工作也发现,工艺对包衣小丸的药物传递有类似影响,但是在溶剂包衣工艺中使用的是改性剂(加入增塑剂或表面活性剂)。^[1-3]此外,本文还通过使用EC包衣和未包衣的微晶纤维素(MCC)小丸,研究了药芯对药物溶出速率的影响。

前言

乙基纤维素聚合物广泛应用于制药包衣,尤其是制备改良释放剂型时。药物通过屏障膜的释放受多种工艺和配方模型的影响,这也可以指导我们的包衣研究。本文旨在研究水溶液或有机溶液包衣工艺,对药物从乙基纤维素屏障膜包衣的多微粒系统释放的影响。屏障膜聚合物采用爱多秀(Standard 20 Premium, IFF公司)和苏丽丝(乙基纤维素水分散体E-7-19040, 美国卡乐康公司)。采用对乙酰氨基酚(APAP, Rhodapap, 美国罗地亚, 美国)给MCC丸芯(Celphere CP-708, 700-850 μm, Asahi Kasei)上药,用美多秀™(METHOCEL™ E3 优质纤维素醚)作为APAP的粘结剂。用乙醇(200 proof, EMD)和甘油单硬脂酸酯(Spectrum)作为防粘剂,制备有机溶剂型乙基纤维素。请注意,用未增塑的乙基纤维素与苏丽丝进行比较,对密封包衣也进行了研究。

实验方法

MCC丸芯的密封包衣

在某些情况下,微晶纤维素小丸用苏丽丝密封包衣,用于研究丸芯对药物释放的影响。称取一定量的苏丽丝,加入纯净水,最终固含量为15%,混合45分钟,制成分散体,包衣组成见表1。将一定量的MCC小丸转移到流化床包衣设备(VFC-3, 美国Vector公司)中,配有底喷的喷嘴和乌斯特柱。将苏丽丝分散体喷到3千克的MCC小丸上。包衣工艺参数见表2。

在已密封包衣过的MCC丸芯上上药

将一定量的药物和粘合剂用适当的溶剂系统混合,最终含药分散体固含量为11%(表1),在密封包衣的MCC丸上药物分散体上药。用Vector VFC-3流化床装置给2千克密封包衣的小丸喷覆药物分散体。包衣工艺参数见表2。

用EC水分散体给上药小丸包衣

上药后的小丸再用苏丽丝包衣,苏丽丝由乙基纤维素、稳定剂油酸一胺和增塑剂分馏椰子油组成。分散体的组成见表1,用Vector VFC-3流化床将该分散体喷雾到一定量的上药小丸上。包衣参数见表2。包衣后的小丸在室温贮藏,然后用于溶出度实验。

表1. 包衣溶液的组成。

包衣层	成分	千克
密封包衣层	苏丽丝®E-7-19040	1.80
	去离子水	1.20
	Celphere CP-708 MCC 小丸	3.00
药层	活性成分（对乙酰氨基酚）	0.08
	美多秀™ E3	0.10
	乙醇/去离子水	1.60
	密封包衣的MCC小丸	2.00
分散体屏障包衣	苏丽丝®E-7-19040	1.60
	去离子水	1.07
	上药后小丸	2.00
有机溶剂屏障包衣	爱多秀™ Std 20 Premium	0.05
	95%乙醇/去离子水	0.95
	甘油单硬脂酸酯	0.001

用有机溶剂基EC 溶液给上药后的小丸包衣

上药后小丸用乙醇型乙基纤维素包衣，不含添加剂（表1）。将一定量上药后的小丸转入充氮气的Vector MFL.01 微型流化床包衣锅。包衣工艺参数见表2。包衣后的小丸冷藏储存，然后用于溶出实验。

表1. 包衣工艺参数。

参数	密封包衣	药物包衣	水分散体屏障包衣	溶剂屏障包衣
进气温度(°C)	58 - 65	50 - 55	50 - 55	63 - 72
产品温度(°C)	43 - 46	41 - 44	38 - 42	41 - 43
进气量(CFM)	80 - 90	70 - 90	70 - 90	
喷雾速度(gmin-1)	10 - 13	6 - 10	7 - 10	0.24 - 0.32
雾化气压(psi)	30	30	30	9.2

溶出度实验

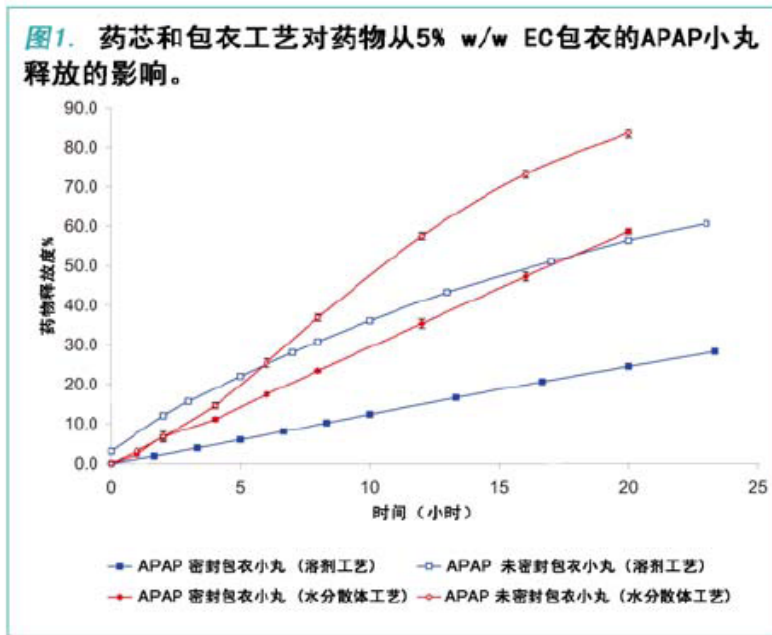
用美国药典XXII 方法1 测试药物从EC 包衣小丸上的释放，仪器为VK7010 (美国瓦里安公司)或Distek 2100C(配有HP 8452A 二极管阵列分光光度计)，溶出介质为900 毫升去离子水，温度 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ，转篮速度100rpm。用紫外243nm 检测APAP。水分散体包衣小丸重复测试三次，溶剂EC 包衣小丸重复六次，根据测试总次数的平均值绘制图形，各自标准偏差用条形表示。

结果与讨论

药芯对药物溶出度的影响

为研究丸芯对药物释放的影响，对密封包衣和未包衣的小丸分别进行控制实验。文献报道建议，MCC 药芯不能有渗透压或溶胀压，否则会影响药物释放。[4,5]但是，我们的研究表明，与未包衣的上药小丸相比，用苏丽丝密封包衣的上药小丸的APAP 溶出速度更慢（图1）。对解释该机理的

进一步研究正在进行。



EC 包衣工艺的影响

APAP 溶出速率受所用的EC 包衣工艺影响很大。与苏丽丝包衣小丸相比，溶剂包衣小丸的释药速率较慢(图1)。相对于有机溶剂EC 包衣，水分散体(比如苏丽丝)薄膜包衣的渗透性通常更高。

结论

用水分散体和有机溶剂乙基纤维素对APAP 上药的小丸进行包衣，都能延缓药物的释放。保持配方变量（剂量，包衣量，药芯大小，粘合剂类型和浓度）不变，溶出速率取决于所用的包衣类型和有无MCC 小丸的密封包衣。在用量相同时，与水分散体苏丽丝包衣相比，未修饰的有机溶剂EC 包衣的APAP 释放速率更为缓慢。此外，不管采用哪种包衣工艺，未密封包衣小丸的溶出速率明显比包衣小丸要快。无论是糖或MCC制备的基丸，都要研究密封包衣的影响。

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 IFF 公司注册商标。© 2021 IFF. 版权所有。

ads_Surelease_Influ_coat_sys_CN_03_2010

This document is valid at the time of distribution. Distributed 09-Feb-2023 (UTC)