

难溶性 BCS I 类活性药物乙基纤维素水分散体包衣多颗粒的稳定性

摘要综述

本研究的主要目的是研究难溶性(12 mg/mL)BCS I类活性药物,以乙基纤维素水分散体包衣后:(1)考察长期稳定性;(2)确定愈合效果;(3)研究释放动力学。在愈合和未愈合状态下封闭存储6个月期间30℃/65%RH(长期条件下)和40℃/75%RH(加速条件下),监测包衣多颗粒药物释放情况。体外溶出度的研究表明,在这二种储存条件下的检查期间内药物释放具有稳定性。配方相关的愈合比较明显;但当愈合完成时,没有观察到稳定性进一步的变化。

介绍

聚合物薄膜包衣常用来消除刺激气味,防止药物受潮,控制固体口服制剂的药物释放¹。乙基纤维素是水不溶性高分子成膜材料,被广泛用于此目的的聚合物。该聚合物可用作有机溶液或水分散体(伪乳胶)。由于安全性、环境因素的考虑和在相同固含量时粘度更低,将优先使用乙基纤维素水分散体²。

虽然从毒理学和工艺的角度来看,乙基纤维素水分散体的使用具有优势,但是膜成形以及储存稳定性可能受到包衣后乳胶聚合物颗粒聚结的严重影响。基于这个原因,在考察条件下,长期稳定性尤其受到大多数关注。

实验方法

以下材料来自供应商并按其规定使用。卡乐康(美国西点)提供苏丽芯™(Suglets®)上药底物(18/20 目的微丸)、苏丽丝®(Surelease®)乙基纤维素水分散体、欧巴代®(Opadry®)全配方的薄膜包衣系统(YS - 1 - 19025 -A)。陶氏化学公司(Midland, MI)和 Luzenac, Greenwood Village 公司分别提供美多秀™(METHOCEL™)E6 药用纤维素醚(Hypromellose 2910)和滑石粉。包括纯净水的所有材料均为试剂级或更高级。

制备载药的多颗粒时,可使用配备乌斯特 Würster 柱的流化床包衣机(Vector VFC LAB3, Vector Corporation, Marion, IA)采用含粘合剂的药物混悬液上药,目标载药量 30mg/g。

对于水性乙基纤维素包衣，在500克载药微丸上用三个不同苏丽丝产品制作包衣。这三种产品分别含有油酸(OA; E-7-19050)、中链甘油三酯联用油酸(MCT-OA; E-7-19010)或癸二酸二丁酯联用油酸(DBS-OA; E-7-7050),作为增塑剂。羟丙甲纤维素添加到乙基纤维素水分散体, 比例为90:10(W/W), 作致孔剂, 从而提高药物的释放。分散体固含量15%时使用屏障膜包衣, 理论增重为10%(基于丸芯重量)。如表1所列。

表1 包衣API微丸配方

成分	数量	
	(g)	(%)
药物-粘合剂		
18/20 目微丸	6000	85.71
活性药物	200	2.86
美多秀 E6	100	1.43
密封包衣		
美多秀 E6	30	0.43
滑石粉	7	0.10
乙基纤维素膜控包衣		
苏丽丝(25% 固含量)	2280	8.14
美多秀 E6	63	0.90
外层包衣		
欧巴代	30	0.43
总计	7000.0	100.0

上药层和膜控包衣工艺参数列于表2

表 2 上药层和载药微丸包衣工艺参数

工艺参数	药物层	乙基纤维素水分散体, 苏丽丝
设备	VFC Lab3	Strea-1
进风温度(°C)	63-65	58-60
排风温度(°C)	40-42	38-42
产品温度(°C)	43-45	N/A
喷雾速率(g/min)	15	10
雾化空气压力(kg/cm ²)	1.4	1.5
进风量 (m ³ /hr)	70	100
微丸装量(kg)	6.0	0.5
喷嘴直径(mm)	1.2	1.0

在 900mL USP pH6.8 磷酸盐缓冲液 12 个小时内, 采用 USP I 法, 转篮方法, (Varian VK7010, Cary, NC, 美国) 在 37±0.5°C 和转速 100rpm 条件下测定所有样品(n=6)体外药物释放情况。在指定的时间点, 把采样介质(1.5 毫升)收集到 HPLC(高效液相色谱)瓶。样品分析采用高效液相色谱法(Waters Acquity), 流动相为甲醇: 磷酸铵缓冲液: 三乙胺(60:40:0.5), 用磷酸调节 pH 到 7.0。40°C 时的流速为 0.5mL/min, 检测波

长为 220nm。注射量为 10 μ L 时的运行时间约为 1 分钟。在 50%药物释放时间(t_{50})、最大的药物释放(%max)和相似因子(f_2)比较溶出曲线³。

使用恒温恒湿箱(ESPEC, SH-241, Hudsonville, MI), 研究微丸膜控包衣后的热处理(愈合)情况。愈合条件为 60 $^{\circ}$ C/50%RH, 时间为 24 小时。

结果与讨论

在空白微丸上获得的百分比载药量(分析)到达目标值的 92%。结块率低, 不到 1%。在膜控包衣过程中, 包衣工艺效率(CPE)较高, 结块率低; 对于所有包衣, 包衣工艺效率大于 96%, 结块率低于 2%。

不论什么样的包衣配方, 在长期和加速条件(图1a和1b)下, 乙基纤维素水分散体包衣多颗粒经6个月储存后仍具有稳定的药物释放。

图1a 储存时间和条件对体外药物释放的影响。储存条件: 30 $^{\circ}$ C/65%RH下6个月

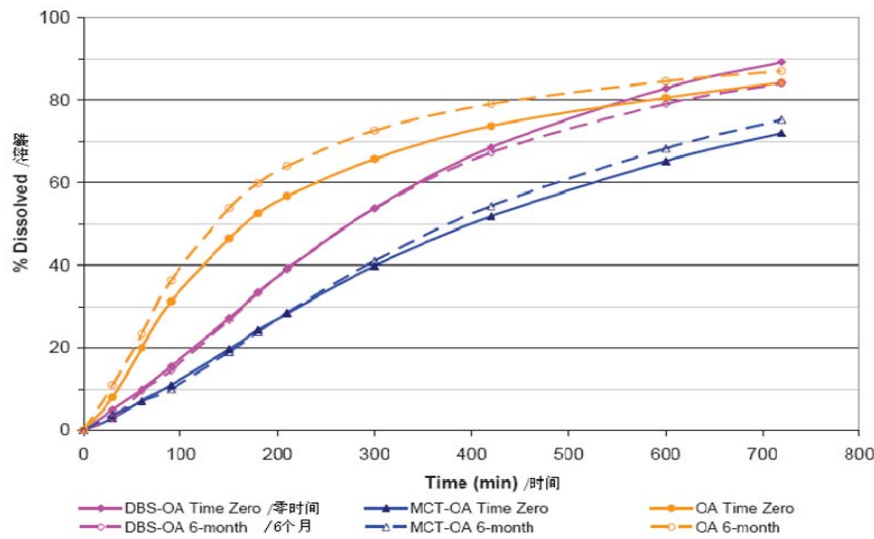
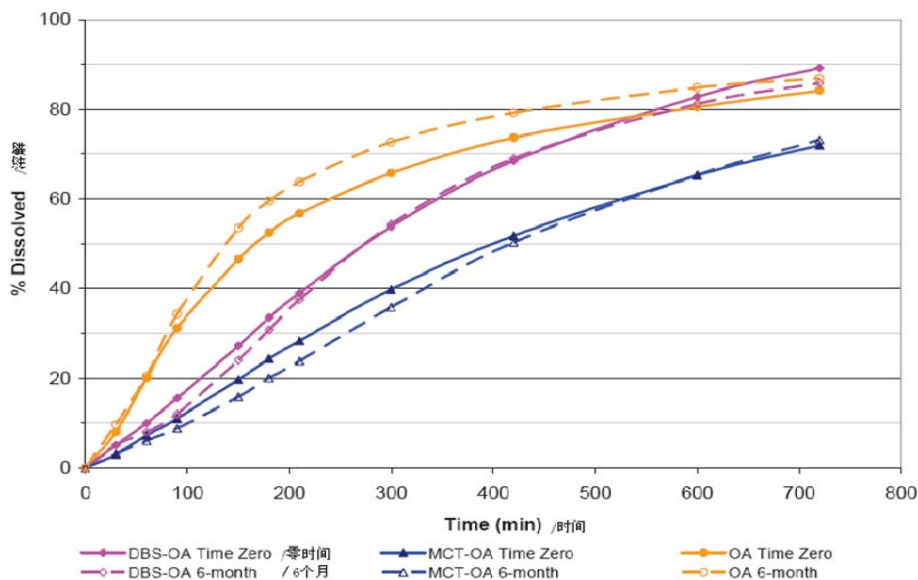


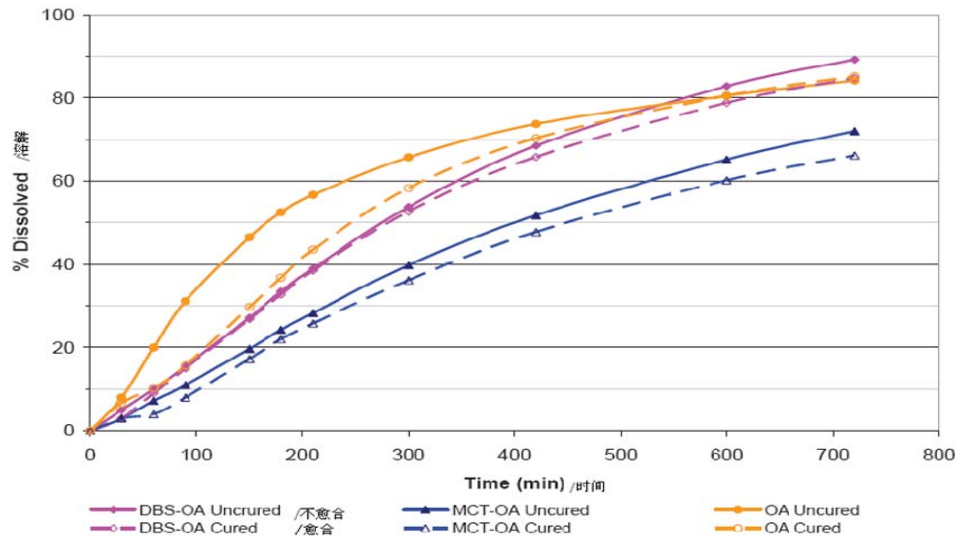
图1b 储存时间和条件对体外药物释放的影响。储存条件: 40 $^{\circ}$ C/75%RH下6个月



用相似因子比较未经处理(未愈合)的溶出曲线,可分别得出样品(DBS-OA、MCT-OA和OA) f_2 的值 81、85、63 和 80、76、64, 这些样品在常温和压力条件下储存了 6 个月。对于在长期和加速条件下储存 6 个月的热处理(愈合)样品, f_2 的值范围是 97 至 73(未显示曲线)。

后热处理微丸和未经处理微丸的药物释放进行比较,可发现释放速率和程度上有所不同(图 2)。乙基纤维素配方(经 DBS-OA 塑化)在释放方面的变化最小($f_2=81$), 是该研究中最稳定的配方。MCT-OA 和 OA 配方具有较慢的药物释放, f_2 值分别是 72 和 49。

图2 包衣配方和固化对体外药物释放的影响



结论

含乙基纤维素包衣的难溶性BCS/I类活性药物配方为稳定的口服多颗粒剂型。在长期和加速条件下, 研究期间表现出稳定的药物释放。体外溶出研究表明零级或一级动力学行为和屏障膜包衣配方有关。包衣微丸后热处理使药物释放产生变化, 表明发生了额外的乙基纤维素胶乳颗粒聚结, 而DBS-OA变化最小。但这种变化与配方相关, 同时没有观察到稳定性进一步变化。

参考文献

1. Kranz, H., Gutsche, S., Evaluation of the drug release patterns and long term stability of aqueous and organic coated pellets by using blends of enteric and gastrointestinal insoluble polymers, International Journal of Pharmaceutics, 380, (2009), 112-119
2. Wesseling, M., Bodmeier, R., 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. Moore, J.W. and Flanner, H.H., Pharm. Tech., 20(6)(1996) 64-74

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, 2014. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。

*美多秀™/METHOCEL™, 是陶氏化学公司商标
*除了特别指出外, 所有商标均属 BPSI 实公司所有

ads_METHOCEL_CRS2010_CHN_09_2014