

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。

方法学

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。

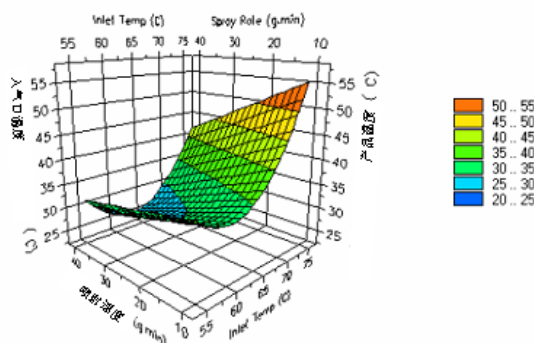
结果和讨论

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

产品温度

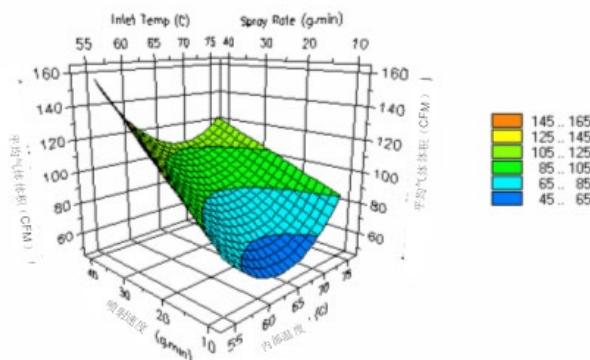
入气口温度和喷射速度对产品温度的影响
雾化气体=2巴；固体含量=16.25%



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。

空气流量

喷射速度和入气口温度对处理气流的影响
雾化气体=2巴；固体含量=16.25%

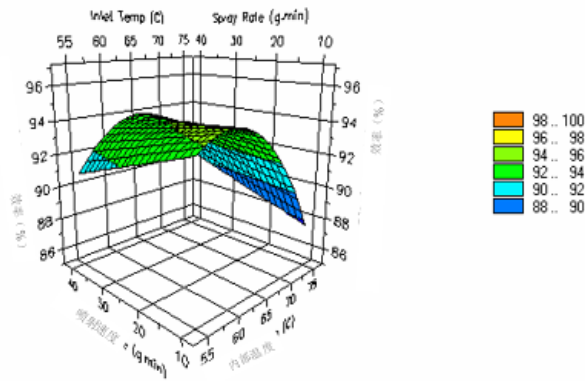


根据采用的工艺条件，必须调整空气流量，维持稳定的流化模式。

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

包衣效率

入气口温度和喷射速度对包衣处理效率的影响
雾化气体=2巴；固体含量=16.25%

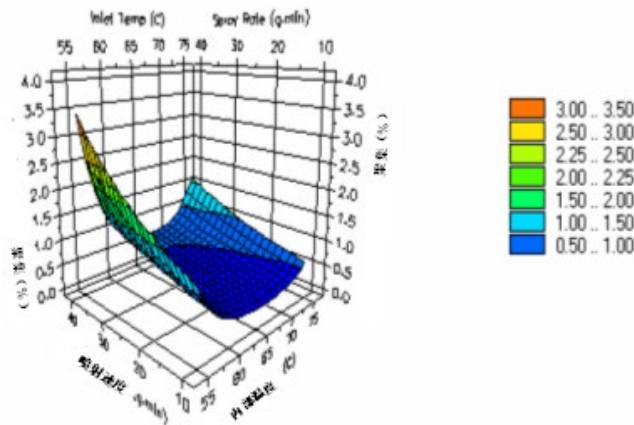


包衣效率超过 90%

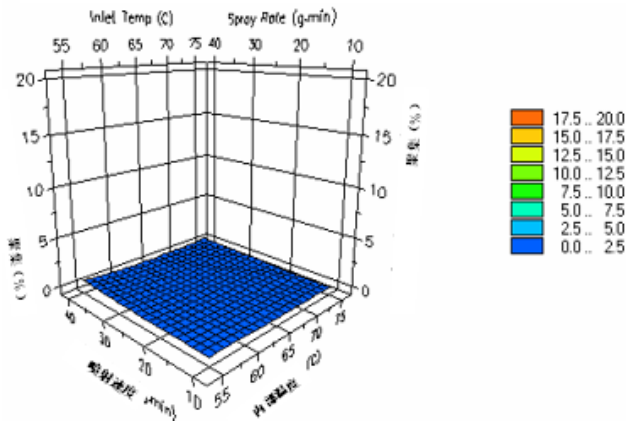
事实上，本研究的所有工艺变量都会影响包衣效率。最低进风温度和最低喷液速率结合得到最高的效率。增加进风温度和降低喷液速率会导致较低的效率由于喷雾干燥和磨损。需要说明的是某些实验中发现效率高时也易导致颗粒的聚集。

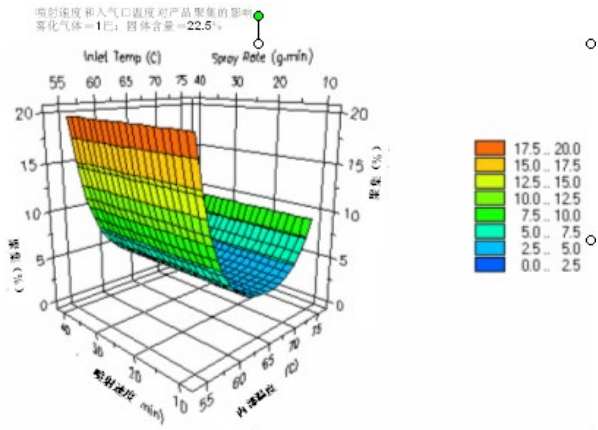
聚集

喷射速度和入气口温度对产品聚集的影响
雾化气体=2巴；固体含量=16.25%



喷射速度和入气口温度对产品聚集的影响
雾化气体=3巴；固体含量=10%

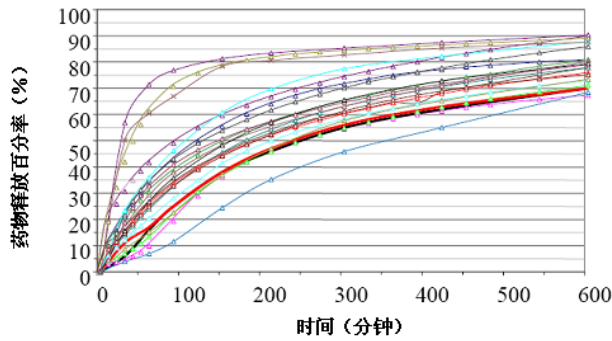




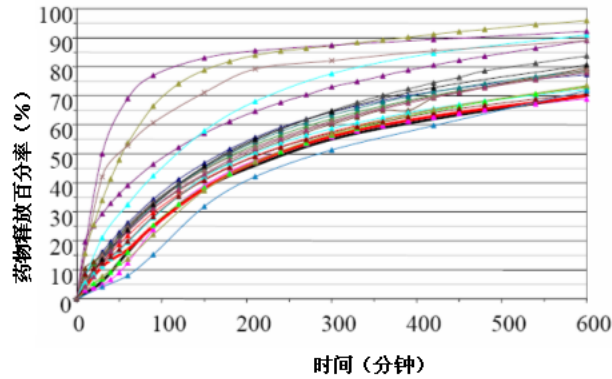
低雾化压力、高固含量均为聚集的主要原因。雾化压力低、固含量高时产品聚集最严重。这可能是由于低的空气和液体比例以及较高粘度导致的分散液滴较大。

中等雾化气压和固体含量时包衣，产品聚集最少。

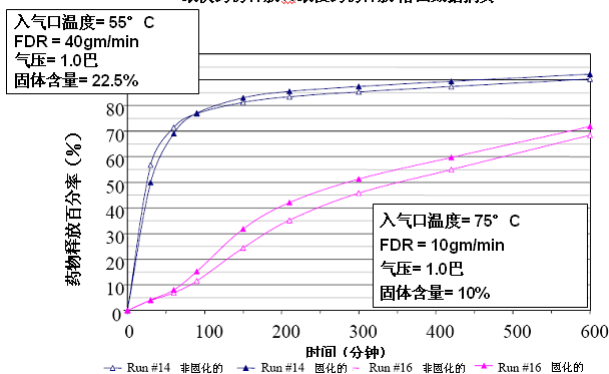
药物释放特征 各操作溶出数据摘要（非固化）



各操作溶出数据摘要（固化）

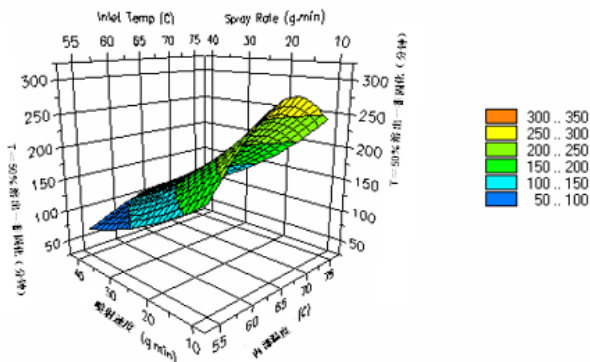


最快药物释放vs最慢药物释放 溶出数据摘要

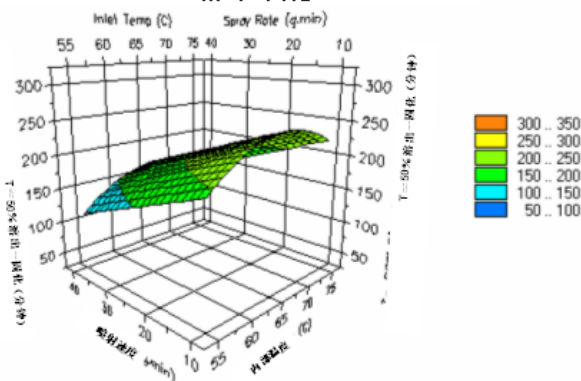


药物释放(T50)vs 处理条件

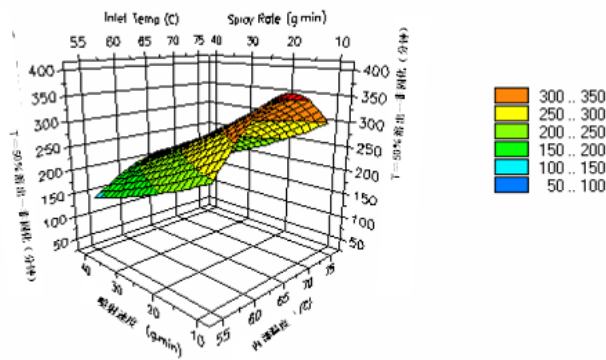
喷射速度和入气口温度对药物释放的影响
T=50%溶出—非固化



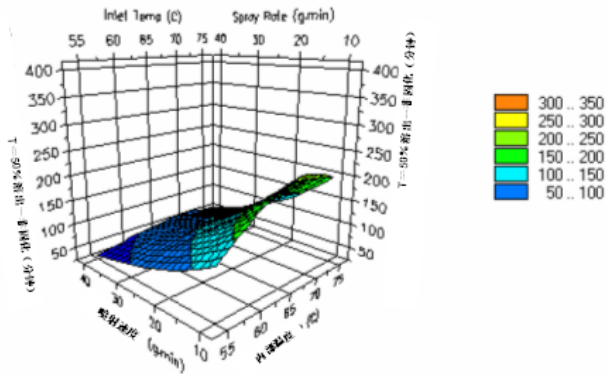
喷射速度和入气口温度对药物释放的影响
T=50%溶出—固化



喷射速度和入气口温度对药物释放的影响
T=50%溶出—非固化
分散固体含量=10%



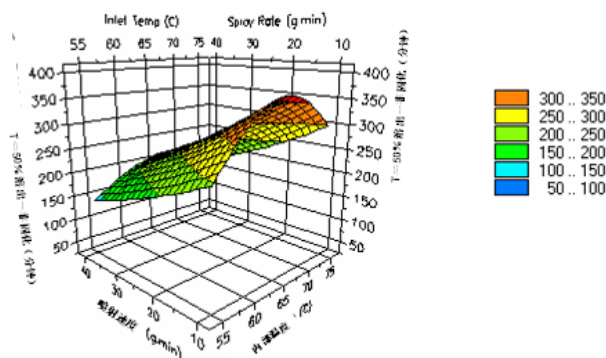
喷射速度和入气口温度对药物释放的影响
T=50%溶出—非固化
分散固体含量=22.5%



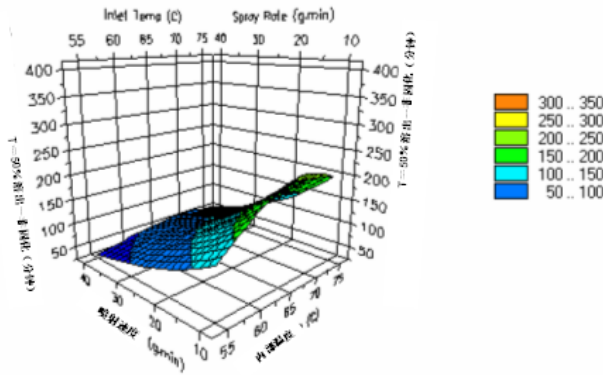
如上所述，所有工艺条件显示的影响药物释放的因素中，固含量和喷液速率影响最大。用高喷液速率和低固含量导致较快的药物释放。这很可能是由于包衣过程中药物迁移所致。

DoE 获得的 f2 最大值和最小值的比较

喷射速度和入气口温度对药物释放的影响
T=50%溶出—非固化
分散固体含量=10%

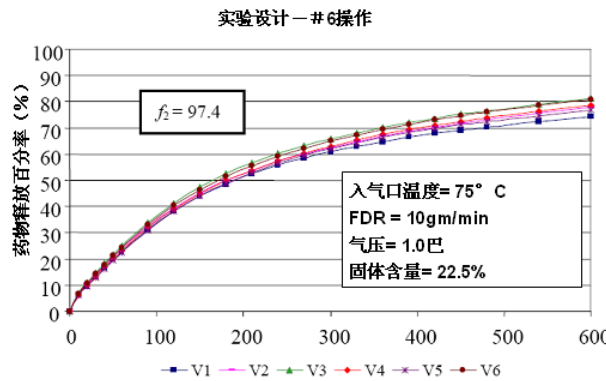
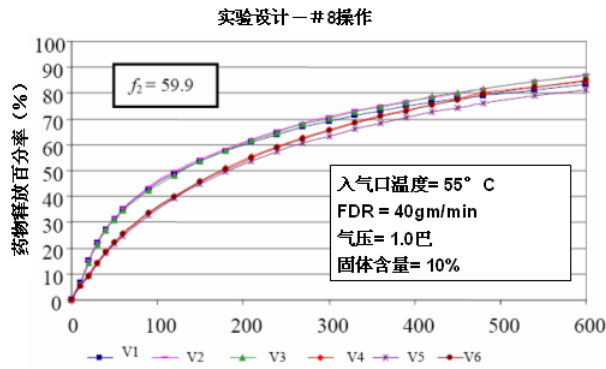


喷射速度和入气口温度对药物释放的影响
 T=50%溶出—非固化
 分散固体含量=22.5%



如上所述，所有工艺条件显示的影响药物释放的因素中，固含量和喷液速率影响最大。用高喷液速率和低固含量导致较快的药物释放。这很可能是由于包衣过程中药物迁移所致。

DoE 获得的 f2 最大值和最小值的比较



上图显示各包衣实验及其工艺条件获得的 f2 的最大值和最小值的比较。

尽管不同次的实验显示上述工艺条件对药物释放存在影响，但愈合作用不明显(V1 - V3 非愈合, V4 - V6 愈合)

结论

本实验获得大范围结果，DoE 在关键包衣工艺参数的确认和优化是非常有用的。

大范围的 f_2 值表明愈合对药物释放的影响不大。但包衣工艺条件，尤其是固含量和喷液速率确实对药物释放有影响。

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 Holdings LLC, 2019. 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

critical_proc_params_drug_rel.-CHN_08_2010