

# 增强多颗粒配方稳定性的综合方法

Authors - Vaibhav Ambudkar, Neha Velingkar, Jaydeep Nawale, Nitin Tayade, Prashant Thakker, Vishal Gogad, Shantanu Damle, Rahul Rane, and Ali Rajabi-Siahboomi  
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS  
海报重印 2024

## 简介

控释膜包衣的缓释(ER)多颗粒配方的溶出度受到多个因素的影响,包括药物溶解度、扩散路径长度(取决于膜厚度)和功能性包衣的扩散率(膜质量)。多颗粒起始材料的窄粒度分布(PSD),高圆整度和低脆碎度等因素有利于实现均匀的薄膜厚度,而包衣组分和工艺参数控制膜的扩散性。在包衣过程中监测颗粒增长对于控制包衣厚度、确保一致的质量和性能至关重要。本研究旨在利用空间滤波技术(Parsum探针)进行在线颗粒测量,动态监测包衣过程中的颗粒增长。将在线测量的最终PSD数据与通过动态图像分析(Camsizer P4)获得的离线数据进行比较。均匀一致的膜厚度是保证溶出稳定性的关键。包衣操作过程中,持续不断的颗粒增长监测和膜厚度控制能够确保工艺稳定和多颗粒配方取得成功。

## 方法

### 盐酸文拉法辛缓释多颗粒的制备

将盐酸文拉法辛层积到两种不同大小的高品质药用丸芯上:710至850 $\mu\text{m}$ (苏丽芯™(Suglets®)20/25, 卡乐康)和500至600 $\mu\text{m}$ (苏丽芯 30/35, 卡乐康)。在GPCG 1.1 Wurster工艺中,使用基于HPMC的欧巴代®(Opadry®)透明型(纯化水中17%固含量)作为粘合剂,对每个粒度组分分别进行上药层包衣并增重至100%。随后使用基于HPMC的欧巴代透明型(纯化水中8%固含量)进行密封层包衣并增重至7%。进一步利用基于乙基纤维素的全配方即用型功能性包衣系统(可丽释 EC™(Corelease EC™), 卡乐康),溶剂使用异丙醇:水(90:10)固含量为6%,对密封层包衣后的多颗粒进行功能性包衣。对于苏丽芯 20/25,功能性包衣增重25.5%,而对于苏丽芯 30/35,则增重41.5%(表1)。多颗粒处方设计™(MDD)是卡乐康专有的一项理论建模工具,用于计算两种药物层积批次的目标增重,以实现34.97 $\mu\text{m}$ 和38.46 $\mu\text{m}$ 的相似功能性包衣厚度。这也使得苏丽芯 20/25和苏丽芯 30/35粒度组分的表面积/功能性包衣厚度比相对接近,分别为4.22 $\text{cm}^2/\mu\text{m}$ 和5.80 $\text{cm}^2/\mu\text{m}$ 。此举旨在确保目标溶出曲线与USP专论试验1紧密匹配。用于药物层包衣、密封和功能性包衣的包衣工艺参数如表2所示。在第一组实验中,在不使用在线粒度监测工具的情况下,对1A批次苏丽芯 20/25和2A批次苏丽芯 30/35进行包衣。每个包衣步骤结束时的PSD数据最初使用离线Camsizer获得,根据颗粒的Feret最大值(长度)测量粒径。通过GPCG 1.1设备中连接带有直列式分散器D12的Parsum探头(IPP 80-P, SOPAT GmbH)(图1)进一步对流化中的包衣颗粒进行PSD测量。

在第二组实验中,使用连接Parsum在线粒度测量探针的GPCG 1.1设备,对1B批次苏丽芯 20/25和2B批次苏丽芯 30/35的粒度组分进行药物层包衣、密封包衣和功能性包衣等工艺。在此过程中,连续在线测量粒度增长,直到PSD和相应的第一组实验(1A批次和2A批次)的PSD相匹配。同样,使用Camsizer P4对第二组实验的颗粒进行PSD测试以确认在线测量的结果。

### 评估盐酸文拉法辛多颗粒

利用Camsizer和Parsum对批次1和批次2的多颗粒,包括高品质药用丸芯—苏丽芯,进行PSD(D10、D50和D90)评估。采用Pearson相关系数的统计方程计算Camsizer和Parsum的PSD值之间的相关性(%R2)。使用Camsizer和Parsum PSD数据的D50值来确定批次1和批次2的功能性包衣的膜厚度。

使用HPLC(1200 infinity系列, Agilent)和溶出性能仪(EDT-08LX, Electrolab),在100rpm下,900mL纯水中,利用仪器I(篮法),对两个批次的多颗粒药物%含量进行评估。

表 1: 盐酸文拉法辛缓释多颗粒的制备

Name of Ingredient	Manufacturer	Lot 1 (Suglets® 20/25)		Lot 2 (Suglets® 30/35)	
		%	mg/ multiparticulates	%	mg/ multiparticulates
Drug layering (100% WG)					
SUGLETS® PF010 [20/25]	Colorcon	37.23	141.43	-	-
SUGLETS® PF006 [30/35]	Colorcon	-	-	33.03	141.43
Venlafaxine HCl (~37.5mg Venlafaxine)	Anlon Healthcare	11.17	42.43	9.91	42.43
Opadry® 03A Clear	Colorcon	24.20	91.93	21.47	91.93
Glyceryl monostearate	Danisco	1.86	7.07	1.65	7.07
Water (17% solids)	-	-	-	-	-
Seal Coating (7% weight gain)					
Opadry® 03K Clear	Colorcon	5.21	19.80	4.62	19.80
Water (8% solids)	-	-	-	-	-
Functional Coat (25.5% & 41.5% WG)					
Corelease EC™ 5050	Colorcon	20.32	77.18	29.33	125.59
IPA: water (90:10) at 6% solids	-	-	-	-	-
Total		100.00	379.84	100.00	428.25

## 结果

### 监测粒度增长及其对膜厚度的影响

本项研究旨在评估使用 Parsum 探针在流化床包衣工艺中在线粒度监测的有效性，同时将结果与 Camsizer 的离线测量结果进行比较，评估它们对实现均匀一致的膜厚度和确保溶出稳定性的影响。尽管这些方法存在固有差异，但在所有工艺步骤中都观察到两种测量方法之间的高度相关性，%R<sup>2</sup>值始终在 97-98%左右。这一结果表明，虽然 Camsizer 和 Parsum 的 PSD 结果不能直接互换，但是它们的强相关性支持在线和离线测量之间的良好一致性。

批次 1A 和 1B(苏丽芯 20/25)的 PSD 分析显示，这两个批次间的载药量、密封包衣和功能性包衣过程高度一致。每个步骤的 D10、D50 和 D90 值几乎相同，这就表明批次 1B 的在线监测有效地反映了批次 1A 的包衣过程。同样，批次 2A 和 2B(苏丽芯 30/35)在所有包衣阶段的 PSD 曲线表现出高度一致性，进一步验证了在线监测对于保持均匀一致的粒度分布和包衣厚度的有效性。

研究显示，批次 1A 的膜厚度(D50)为 51.5µm(Camsizer)和 54.5µm(Parsum)，批次 1B 的膜厚度为 54.0µm(Camsizer)和 50.5µm(Parsum)。批次 2A 的膜厚度为 50.0µm(Camsizer)和 50.5µm(Parsum)，而批次 2B 的膜厚度分别为 55.0µm 和 54.0µm。这些结果表明，两种方法具有相似的膜厚度测量值，并且在包衣过程中的连续在线监测能够有效地帮助控制膜厚度，确保一致的释药曲线。

图 2 和图 3 比较了批次 1A 和 2A(条形图，未使用 Parsum 探针)和批次 1B 和 2B(线形图，使用 Parsum 探针)的粒度 (D50)数据。在这两种情况下，能够观察到批次 1B 和 2B 的连续粒度增长与批次 1A 和 2A 的末端 D50 值非常匹配，这表明使用 Parsum 探针在线监测能够帮助在整个包衣过程中持续跟踪和控制粒径增长。

批次 1 和批次 2 多颗粒的%药物含量测定测得的数值接近 100%。此外，批次 1 和批次 2 的药物释放曲线的相似系数(f2)分别为 84 和 94(图 4 和图 5)。这些结果证实可丽释 EC 功能性包衣工艺中一致的%含量测定和溶出性能，两个试验批次具有相似的粒度增长。

图 1. 使用 GPCG 1.1 进行包衣试验的在线监测装置

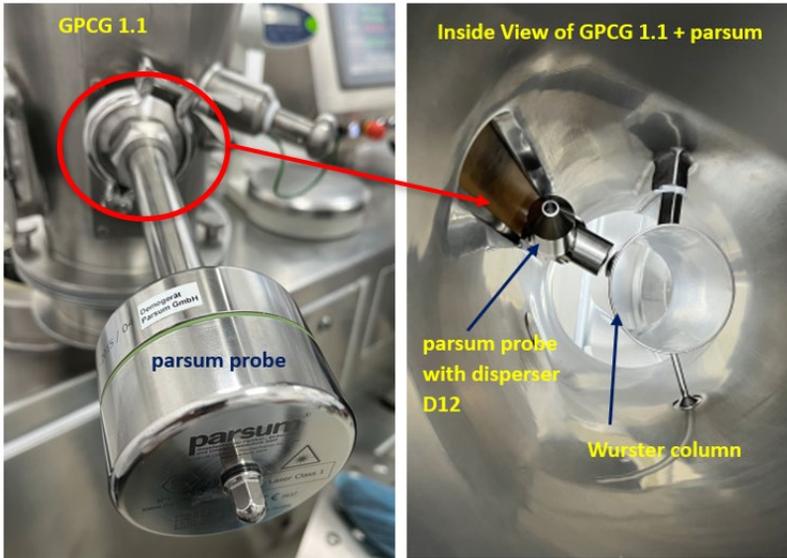


图 2. 粒度增长图：随批次 1A 和批次 1B 时间变化的功能性包衣(D50)

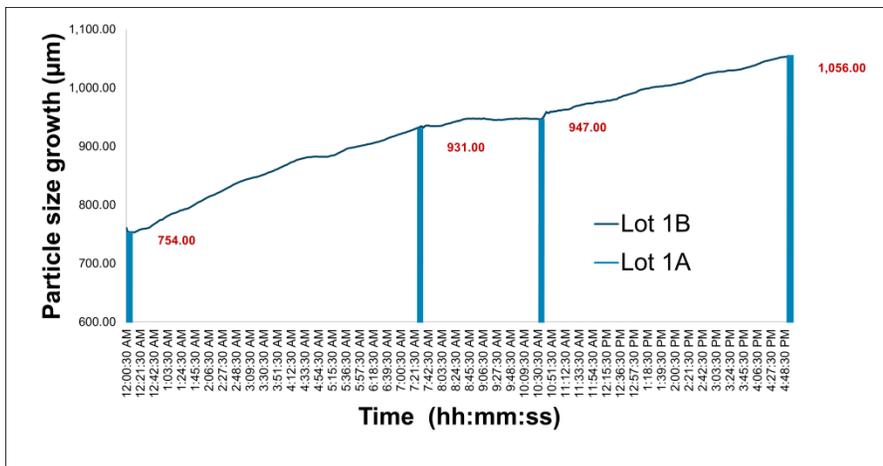


图 3. 粒度增长图：随批次 2A 和批次 2B 时间变化的功能性包衣(D50)

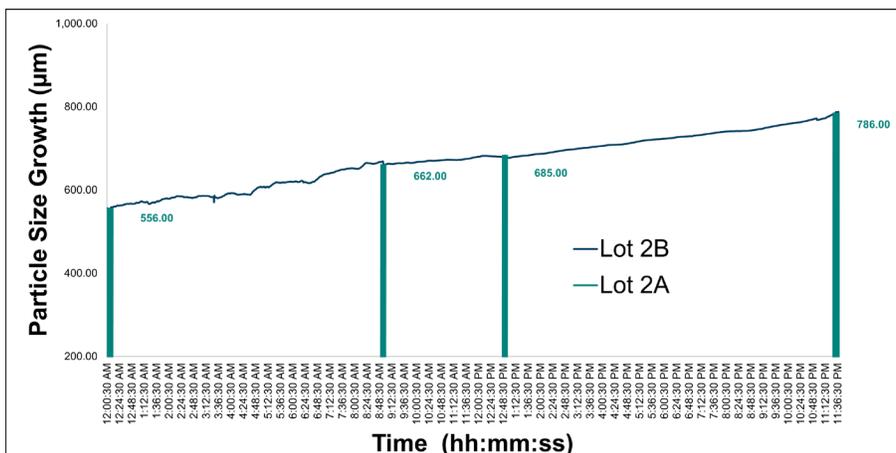


图 4. 批次 1A 和批次 1B 盐酸文拉法辛缓释多颗粒的药物释放曲线

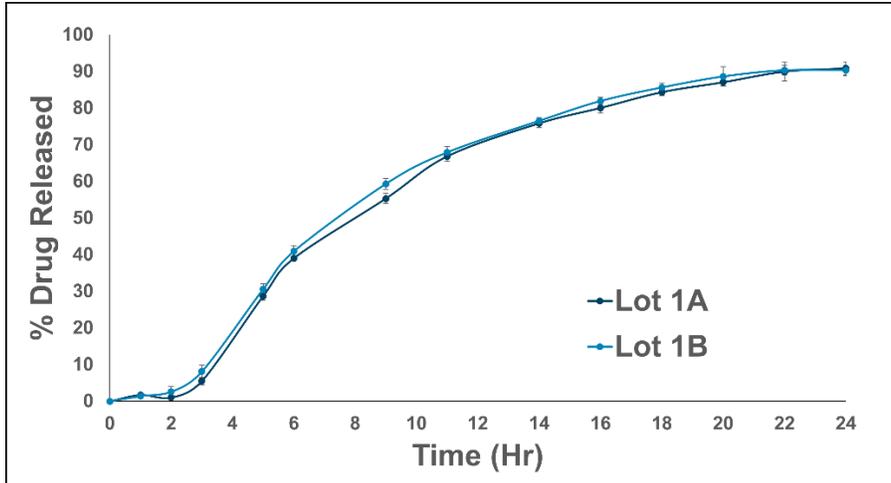
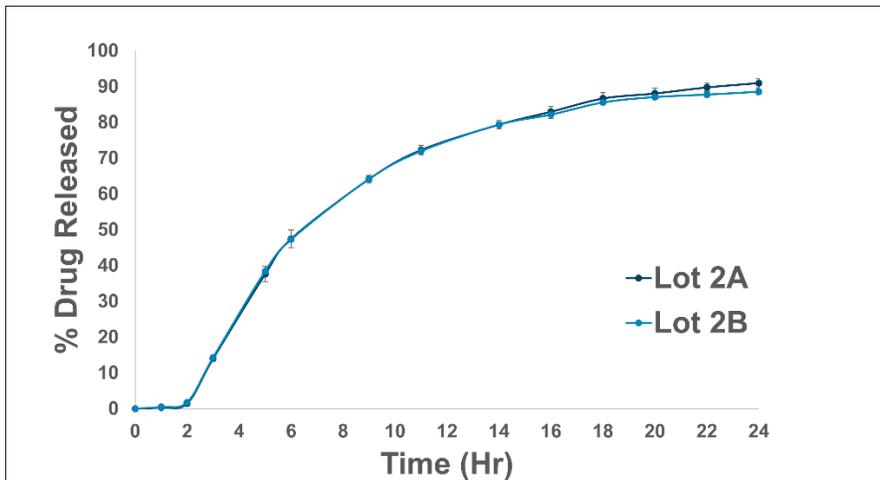


图 5. 批次 2A 和批次 2B 盐酸文拉法辛缓释多颗粒的药物释放曲线



## 结论

本项研究证实成功配制含有盐酸文拉法辛的 ER 多颗粒配方。使用苏丽芯作为一致的底物，然后使用欧巴代密封包衣和可丽释 EC 功能性包衣，成功实现一致的包衣工艺和可复制的药物释放曲线。MDD 工具可用于预测精确的包衣增重，确保不同多颗粒粒度的膜厚度和药物释放均匀一致。使用 Parsum 探针进行实时颗粒增长监测，实现在线过程监测和控制。在批次 1 和批次 2 中，Camsizer 和 Parsum 表现出高度相关性(%R2=98%)，从而验证 Parsum 测量的粒度增长。

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

卡乐康是一家全球公司分布在北美、欧洲、中东、非洲、拉丁美洲、印度和中国。  
www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2024.  
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公司所有

AAPS\_2024\_Ambudkar\_Suglets\_CHN