

# 保护性包衣对缓释微丸以及维持期望的MUPS片药物释放的影响

Authors - Tingting Chen, Jirong Yang, Ying Zhu, Shahrzad Missaghi, Daniel To and Ali Rajabi-Siahboomi  
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS  
海报重印 2024

## 简介

多颗粒系统(MUPS)主要被制备为两种剂型——填充入胶囊或与其他辅料压制为片剂。近来, MUPS片因其具有的多个优点而越来越受欢迎。相比于胶囊, 片剂使用方便, 生产成本低, 生产率高, 因而成为患者首选的口服固体剂型。此外, MUPS片在剂型被分割的情况下, 也不会影响单个单位的药物释放。目前为止, 由于MUPS片在配方和制造上面临诸多挑战, 因此市面上只有极少的MUPS片在售。理想情况下, MUPS片口服后应迅速在胃肠道中崩解, 形成和未压片的多颗粒相同的药物释放模式。生产MUPS片所面临的主要挑战是压片会破坏功能性控释膜包衣, 导致剂型预期的缓释功能随之丧失。本项研究旨在评估多颗粒保护包衣对缓释压片的MUPS药物释放的潜在影响。

## 方法

高品质药用丸芯(苏丽芯™(Suglets®)PF053, 卡乐康)作为起始底物, 全配方乙基纤维素有机包衣系统(可丽释 EC™ | Corelease EC™, 卡乐康)进行密封包衣, 旨在克服糖的渗透效应及其对药物释放的潜在影响。然后使用基于羟丙甲纤维素的欧巴代®(Opadry®, 卡乐康)作为粘合剂将琥珀酸美托洛尔(浙江海翔药业)装载到已密封包衣的微丸上。接着将可丽释 EC 包覆于药物层积的微丸上来获得缓释功能。随后将基于羟丙甲纤维素的欧巴代和附加的聚乙二醇(PEG 3350, Dow)组成的保护包衣层包覆到一半的微丸上。所有的包衣均由底部喷雾流化床包衣机(Strea-1, Aeromatic fielder, GEA)完成。将有和无保护包衣的微丸分别与微晶纤维素(Avicel® PH101, IFF)、直压型淀粉(善捷® StarTab®, 卡乐康)和交联聚维酮(Kollidon® CL, BASF)的混合物混合 5 分钟。然后将硬脂酰富马酸钠(PRUV®, JRS)加入到混合物中, 再混合 1 分钟。使用旋转式压片机(Remik)将两种混合物分别进行压片。在 750mL 磷酸盐缓冲液(pH6.8)或水中, 以桨法 100rpm, 对两种片剂配方和未压片的微丸(有/无保护包衣)进行溶出度测试。利用紫外检测仪(Cary 50, Varian)在 274nm 波长测定药物释放。最后, 在传统的包衣锅(BY-300, Bojing Pharma)中, 用欧巴代®QX(Opadry®QX, 卡乐康)对含有保护包衣微丸的片剂进行包衣, 并使用与上述相同的标准进行药物释放试验。此外, 利用扫描电子显微镜(SEM, TM4000, Hitachi)扫描片剂横截面的图像。

表1. 密封包衣配方和参数

Item	Value	Item	Value
Suglets® PF053 (g)	200	Inlet Air Temperature (°C)	39-40
Corelease EC™ (g)	20	Product Temperature (°C)	31-34
90% ethanol: 10% water (g)	380	Fluid Delivery Rate (g/min)	2.2-2.3
Solids (%)	5	Atomizing Pressure (bar)	1.8
		Airflow (m <sup>3</sup> /hr)	70
		Theoretical Weight Gain (%)	10%

表2. 药物层积包衣配方和参数

Item	Value	Item	Value
Seal coated pellets (g)	200	Inlet Air Temperature (°C)	44-45
Metoprolol Succinate (g)	284	Product Temperature (°C)	34-35
Opadry® (g)	19	Fluid Delivery Rate (g/min)	2.7-2.8
Purified water (g)	1945	Airflow (m <sup>3</sup> /h)	70
Solid (%)	16	Atomizing Pressure (bar)	1.8-2.0
		Practical Weight Gain (%)	~151.5%

表3. 药物层积包衣配方和参数(2)

Item	Value	Item	Value
½ drug layering pellets (g)	242	Inlet Air Temperature (°C)	44-45
Metoprolol Succinate (g)	238	Product Temperature (°C)	34-35
Opadry® (g)	15.87	Fluid Delivery Rate (g/min)	2.7-2.8
Purified water (g)	1333	Airflow (m <sup>3</sup> /h)	70
Solid (%)	16	Atomizing Pressure (bar)	1.8-2.0
		Practical Weight Gain (%)	~98.4%

表4. 缓释包衣配方和参数

Item	Value	Item	Value
Drug loaded pellets (g)	200	Inlet Air Temperature (°C)	40-43
Corelease EC™ (g)	80	Product Temperature (°C)	32-34
90% ethanol : 10% water(g)	1520	Fluid Delivery Rate (g/min)	2.2-2.3
Solids (%)	5	Airflow (m <sup>3</sup> /h)	70
		Atomizing Pressure (bar)	1.8-2.0
		Theoretical Weight Gain (%)	36%

表5. 保护包衣配方和参数

Item	Value	Item	Value
Corelease EC™ coated pellets (g)	200	Inlet Air Temperature (°C)	55-65
1 <sup>st</sup> layer: Opadry® (g)	60	Product Temperature (°C)	38-42
Water (g)	1140	Fluid Delivery Rate (g/min)	1.5-1.7
Solids (%)	5	Airflow (m <sup>3</sup> /h)	70
2 <sup>nd</sup> layer: PEG 3350 (g)	26	Atomizing Pressure (bar)	1.8-2.2
Water (g)	494	Theoretical Weight Gain (%)	Opadry:30%/PEG:10%
Solids (%)	5		

表6. MUPS片配方

Item	Percentage	Function
Protective coated pellets	About 58.5% (based on assay)	ER Pellets
Microcrystalline cellulose	31.0%	Cushioning agent
StarTab®	7.0%	Filler and disintegrant
Super disintegrant (PVPP)	3%	Disintegrant
Sodium stearyl fumarate	0.5%	Lubricant
Total (360mg/Tablet)	100%	Hardness >60N

表7. 表层包衣配方和参数

Item	Value	Item	Value
Core Tablet (g)	300	Inlet Air Temperature (°C)	105-115
Opadry® QX (g)	12	Product Temperature (°C)	38-42
Water (g)	36	Fluid Delivery Rate (g/min)	2.0-2.5
Solids (%)	25	Atomizing Pressure (bar)	1.2-1.4
		Theoretical Weight Gain (%)	4%

## 结果

溶出度结果显示，有/无保护包衣的微丸的药物释放曲线相似( $f_2=83.4$ )。压片后，含有保护包衣微丸的 MUPS 片的药物释放与压片前的微丸相似( $f_2=80.9$ )，但与含有无保护包衣微丸的片剂明显不同( $f_2=24.1$ )。SEM 结果显示，使用保护包衣的圆形微丸在压片成 MUPS 片后在整个过程中仍能保持完整。而片剂表面上无保护包衣的微丸的一些薄膜已经破裂。此外，用欧巴代 QX 包衣的 MUPS 片的药物释放与未包衣的 MUPS 片相似( $f_2=80.5$ )。压片力(9-19KN)对含有保护包衣微丸的 MUPS 片的药物释放没有影响( $f_2>80$ )。

图 1. 有/无保护包衣的琥珀酸美托洛尔缓释微丸的药物释放

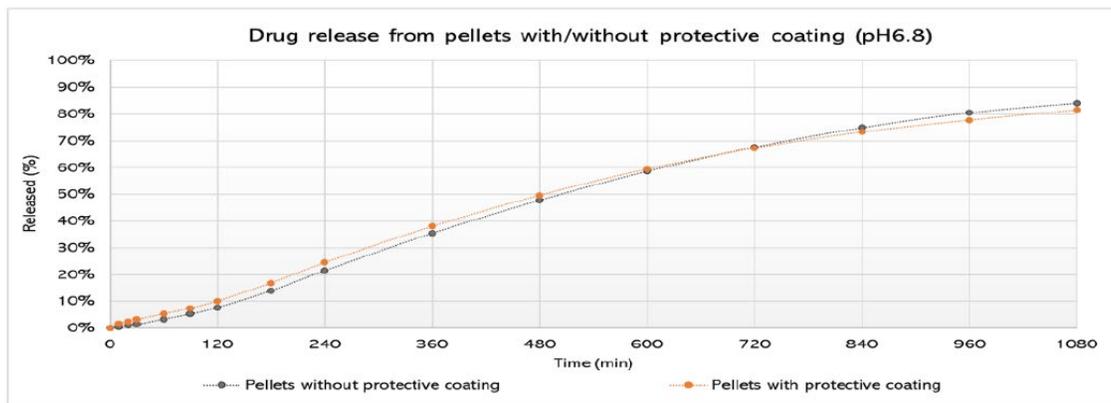


图 2. 压片前/后琥珀酸美托洛尔缓释微丸的药物释放

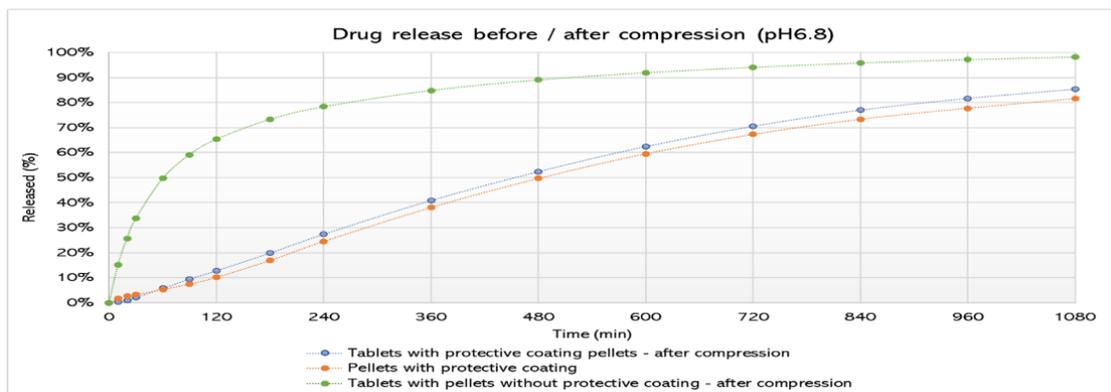


图 3. 有/无表层包衣片剂的药物释放

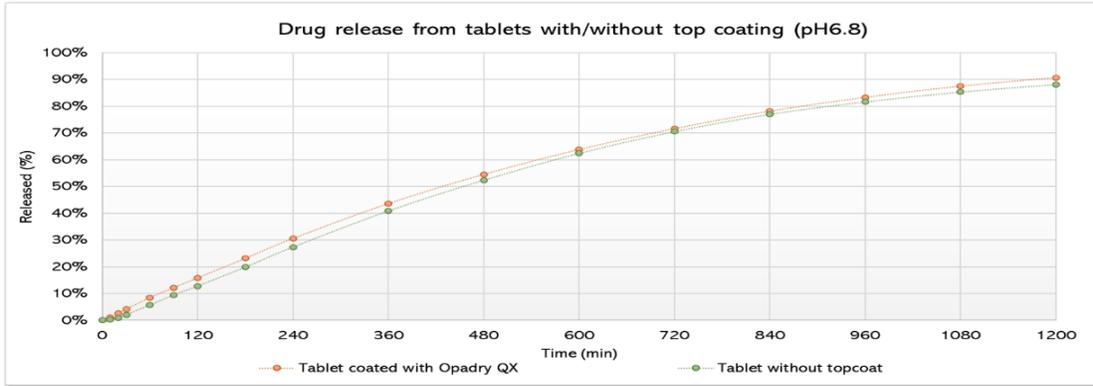


图 4. 压片力对含有保护包衣微丸的 MUPS 片药物释放的影响

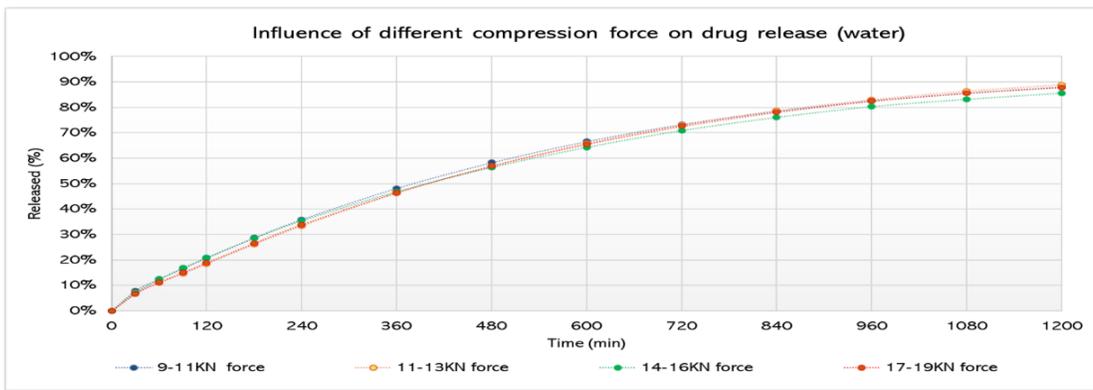


图5. 含有保护包衣微丸的MUPS片的横截面

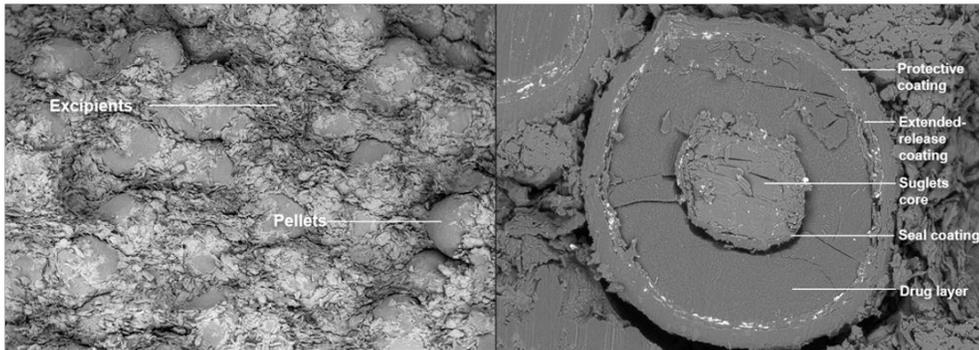
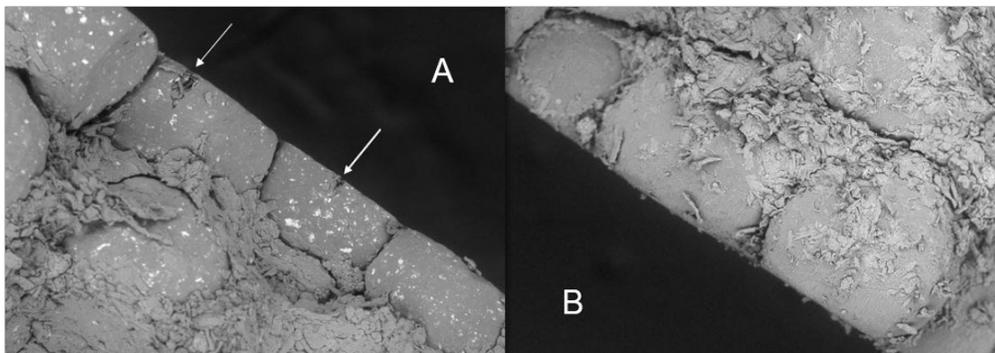


图6. 片剂表面上的微丸 (A: 无保护包衣, B: 有保护包衣)



## 结论

压片后，相比于未压片的微丸，不含保护包衣的缓释微丸的片剂显示出更快的药物释放。保护性欧巴代(含聚乙二醇)包衣对可丽释 EC 包衣微丸的药物释放没有影响，但在压片成 MUPS 片后，对缓释微丸提供了增强保护，使其药物释放曲线与未压片微丸类似。应用保护涂层是一种克服 MUPS 片剂配方开发挑战的简便方法，可以在不影响单个单位特性的情况下，实现所需的片剂性能和药物释放。

## 参考文献

1. Tongkai Chen, et al. Tablets of multi-unit pellet system for controlled drug delivery, Journal of Controlled Release, 2017;9:222-231.
2. Girish S. Sonar, Swati Rawat. Formulation and design of multiunit particulate system (MUPS) tablet of pantoprazole by QbD: Effect of compression variables on the finished product. J App Pharm Sci, 2015; 5(10): 091-100.
3. J. Li, et al. Characterization of the mechanical properties of high drug loading pellets for compressed controlled release tablets, Prinston Pharmaceutical, CRS 2012.

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\_Chen\_Suglets\_CHN