

为什么选择更大的丸芯？

Gus LaBella, Jason Hansell, Scott Vass
Colorcon, Inc., Harleysville, PA USA
www.colorcon.com

AAPS
海报重印 2016

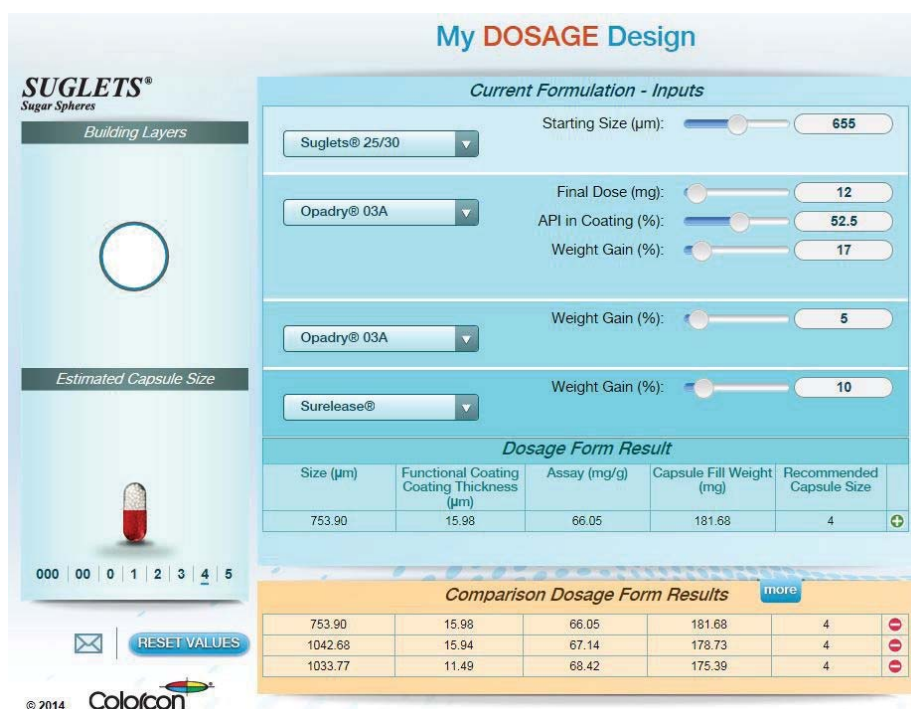
目的

本项研究解释了在开发多颗粒缓释制剂时，选择尺寸更大的高品质药用丸芯作为起始丸芯的优势。同时，也证明了无论起始丸芯的大小如何，都可以获得相似的药物释放。而当使用尺寸更大的丸芯包衣时，工艺过程变得更容易，而且起始丸芯的大小不会影响胶囊的填充体积。

方法

使用基于羟丙甲纤维素的全配方薄膜包衣系统欧巴代®(Opadry®)作为粘合剂(增重 17%)，将扑尔敏(CPM 载药在两种不同尺寸的高品质药用丸芯—苏丽芯™(Suglets®)上。应用同样的欧巴代配方(增重 5%)做封闭包衣，随后应用乙基纤维素水分散体 B 型 NF 苏丽丝®(Surelease®)(增重 10%)进行控释膜包衣，制成多颗粒缓释制剂。使用装有 7” Wurster 柱的 Glatt GPCG-2 底喷型流化床进行上药和包衣操作，批量为 2kg。在苏丽丝包衣过程中按不同增重取样，然后使用 Camsizer 动态图像分析仪进行粒度分析。首批使用的是 25/30 目(600/710µm)的苏丽芯。使用卡乐康公司开发的用于帮助配方设计师开发多颗粒制剂的建模工具“多颗粒处方设计(My Dosage Design)”来计算各种尺寸的起始丸芯—苏丽芯的控释膜厚度，如图 1 所示。通过“多颗粒处方设计”，还可以计算出在工艺不同阶段与多颗粒制剂相关连的变量；包括粒度、表面积、膜厚度、最终剂型的体积以及需要填充的胶囊壳尺寸。随后一批的多颗粒制剂使用更大尺寸的 18/20 目(850/1000µm)的苏丽芯制备。同样计算出相同的属性，包括药物释放、胶囊填充尺寸等。

图 1:多颗粒处方设计工具



结果

利用多颗粒处方设计工具可以计算出每批微丸的平均尺寸，以及基于苏丽丝包衣增重所产生的控释膜厚度。表 1 显示的是设计工具得出的部分结果。微丸尺寸越大，被包衣的表面积越少，通过减少增重可以达到相同的控释膜厚度。

表 1:多颗粒处方设计结果

起始丸芯尺寸 (目)	平均起始尺寸 (μm)	苏丽丝增重 (%)	最终包衣后丸芯尺寸 (μm)	膜厚度 (μm)	表面积/膜厚度比 ($\text{cm}^2/\mu\text{m}$)
25/30	655	10	754	16.0	6.37
18/20	925	7	1043	15.9	4.49
18/20	925	5	1034	11.5	6.13

如果单一匹配控释膜的厚度，还是可以看出在药物溶出方面的差别，如图 2 所示。原因在于丸芯的尺寸变得更大时，暴露于释放介质的表面积就会变小；导致药物释放率的减少。虽然这批丸芯的 f_2 值是 60.3，但是在溶出曲线上有着很明显的差别。使用设计工具可以计算出表面积以及与更大丸芯相似的表面积(SA)和膜厚度(FT)的比率，从而使不同大小的丸芯得到相似的药物释放。第三批 18/20 目的丸芯按相近的表面积：膜厚度比率来制备，如图 3 所示。这两批丸芯的 f_2 值是 80.3。

图 2:膜厚度相近的微丸的药物溶出曲线

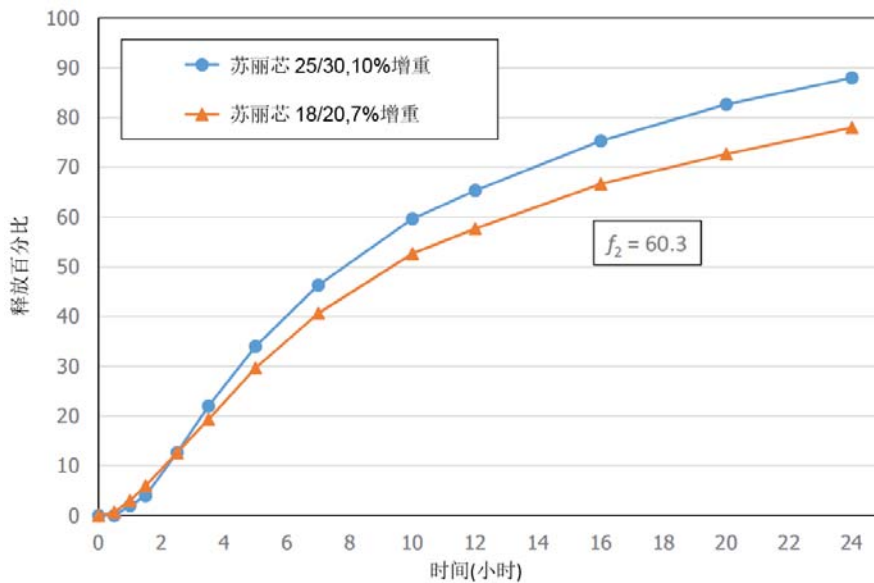
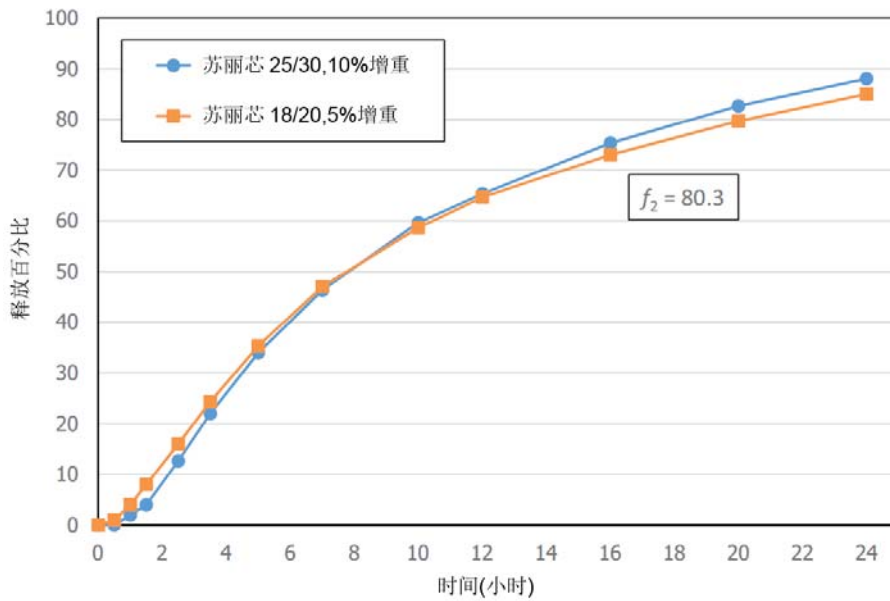


图 3:表面积/膜厚度比率相近的微丸的药物溶出曲线



基于最终微丸的尺寸和堆密度，多颗粒处方设计工具能够确定尺寸合适的胶囊，填满最大 85% 的填充体积。12 毫克药物剂量的扑尔敏需要大约 180 毫克的包衣微丸，微丸的体积为 0.17 毫升。然后将这批微丸填充进透明的 4 号胶囊中，无论起始丸芯的大小如何，同样会导致从视觉上看很相似的胶囊壳填充体积，如图 4 所示。微丸大小的变化会影响胶囊填充体积，这是一个常见的错误观点。随着微丸大小的变化，丸芯间隙的体积同样在变化，使得总体积的变化微乎其微。此外，微丸尺寸越小，越需要额外的聚合物增重，从而增加最终微丸的整体尺寸。

图 4: 相同药物剂量填充的胶囊



结论

选择较小尺寸的药用丸芯用于多颗粒缓释制剂有很多缺点¹。由于较高的粘连发生率以及较大的表面积需要更高的包衣增重才能达到相似的膜厚度，所以越小的丸芯，越难包衣。而且更小的丸芯需要更高的膜控包衣增重才能达到同样的药物溶出曲线；导致最终成品需要花费更长的工艺时间。无论丸芯的尺寸如何，药物溶出曲线都可以进行调节。本项研究表明，使用25/30目丸芯和增重10%的膜控包衣微丸的药物溶出可以与使用18/20目丸芯和仅增重5%膜控包衣微丸的药物溶出相匹配。利用多颗粒处方设计工具，可以确定膜厚度以及表面积与膜厚度的比率，以此来控制药物的释放率。同时，利用不同大小的起始丸芯来匹配药物溶出曲线，还需要考虑控释膜包衣的膜厚度和表面积等因素。而起始丸芯的大小不会影响最终胶囊的填充体积。

参考文献

1、Augsberger & Hoag, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Third Edition, Volume 1 Unit Operations and Mechanical Properties. 2008, Informa Healthcare Inc

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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2016. 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

Pr_crs_sphereseize_07_2016_CHN