

# 包衣工艺对文拉法辛缓释微丸的影响

Bradley Beissner; Stuart C. Porter, Ph.D.; Ronald Hach; Kapish Karan; John Lian.  
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

## 前言

文献表明<sup>(1)</sup>，包衣工艺条件会影响含水溶性致孔剂（会从水醇溶剂系统中沉淀出来）的乙基纤维素（EC）的包衣结构。前期工作表明，当应用于不同工艺规模时，使用该包衣配方包衣的盐酸文拉法辛微丸的释放差异可能与所采用的工艺条件的差异有关。本研究就是为了更深入地理解工艺条件对含致孔剂的乙基纤维素包衣盐酸文拉法辛微丸释放的影响。

## 方法

盐酸文拉法辛微丸以乙基纤维素包衣(增重10%)，以羟丙纤维素（HPC）作为致孔剂（见图1），以水醇作为溶剂，包衣设备采用装有乌斯特管的GEA MP-1流化床包衣机（见图2）。以统计学的DOE方法(星点设计，包括8个极值点，6个轴向点和1个中心点重复6次试验)设计（见图3），考察空气流量（35-55m<sup>3</sup>h<sup>-1</sup>），进风温度（35-55℃）和喷液速度（10-20g.min<sup>-1</sup>）对最终药物释放的影响。

所有的溶出度测定均采用USP装置I法，以pH6.8的磷酸盐缓冲液作为溶出介质，转速100rpm。所有药物的释放结果都与之前使用Mini-Glatt流化床包衣锅(装有乌斯特管)制得药物的释放结果相比较。

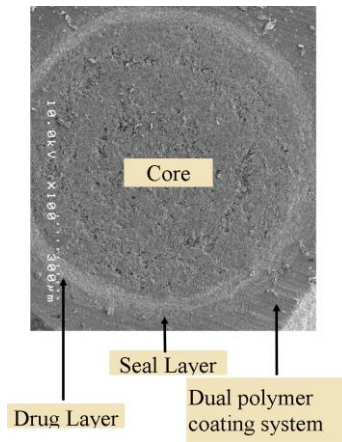
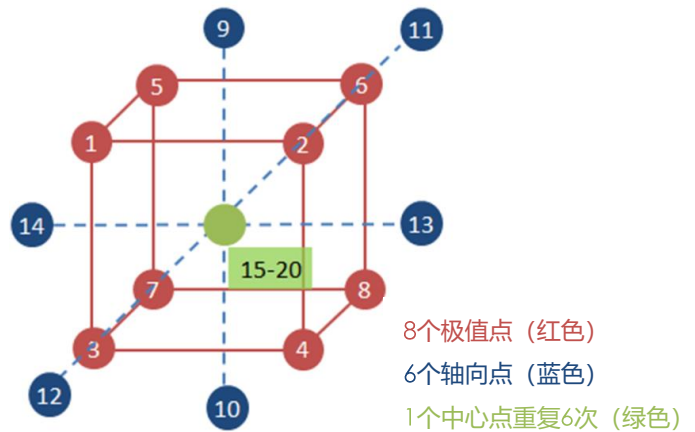


图1: 包衣设计



图2: GEA MP-1乌斯特



工艺参数	范围
空气流量 (m <sup>3</sup> h <sup>-1</sup> )	35-55
进风温度 (°C)	35-55
喷液速度 (g.min <sup>-1</sup> )	10-20

图3: 星点设计实验方案

# 包衣工艺对文拉法辛缓释微丸的影响

Bradley Beissner; Stuart C. Porter, Ph.D.; Ronald Hach; Kapish Karan; John Lian.  
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

## 结果与讨论

之前的实验已经表明<sup>(2)</sup>，采用不含致孔剂的乙基纤维素包衣，以Mini-Glatt流化床包衣和以较大设备GEA MP-1包衣制得的文拉法辛微丸，两种微丸的药物释放曲线比较相似，而以HPC作为致孔剂时，不同规模设备包衣微丸的释放曲线相似性较差（见图4）。当含致孔剂时，相似性较差被认为是由于干燥速率的不同影响了相分离（EC和HPC间）程度，从而影响溶出测定过程中HPC从衣膜中溶解形成的释药孔的大小（后续SEM分析一定程度上确认了这一影响）。

本研究得到了更多的药物释放数据，图5显示的是部分数据。

然而，这些数据表明包衣工艺条件改变能影响药物释放，各个试验之间的药物释放差异不像之前图4的那么大。各个试验的f2因子（各个试验的数据与Mini-Glatt包衣的微丸相比较）都在50以上，具有统计学意义的相似性。但是，大于15-20小时的时间点的数据对于各个实验都几乎完全一致，从而影响了这些溶出数据的拟合的紧密程度，而前期研究中却不是这样。

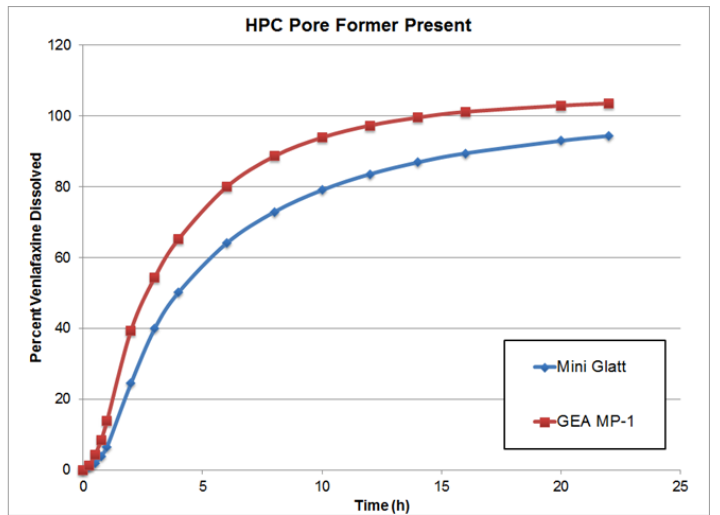
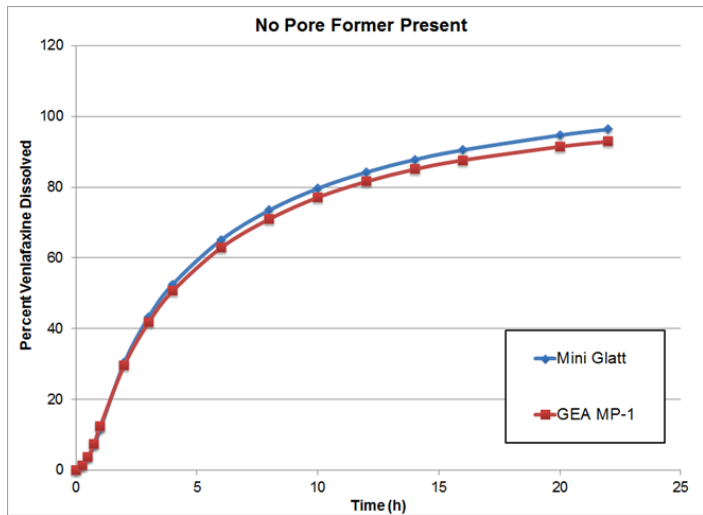


图4: 前期研究得到的药物释放曲线的比较

# 包衣工艺对文拉法辛缓释微丸的影响

Bradley Beissner; Stuart C. Porter, Ph.D.; Ronald Hach; Kapish Karan; John Lian.  
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

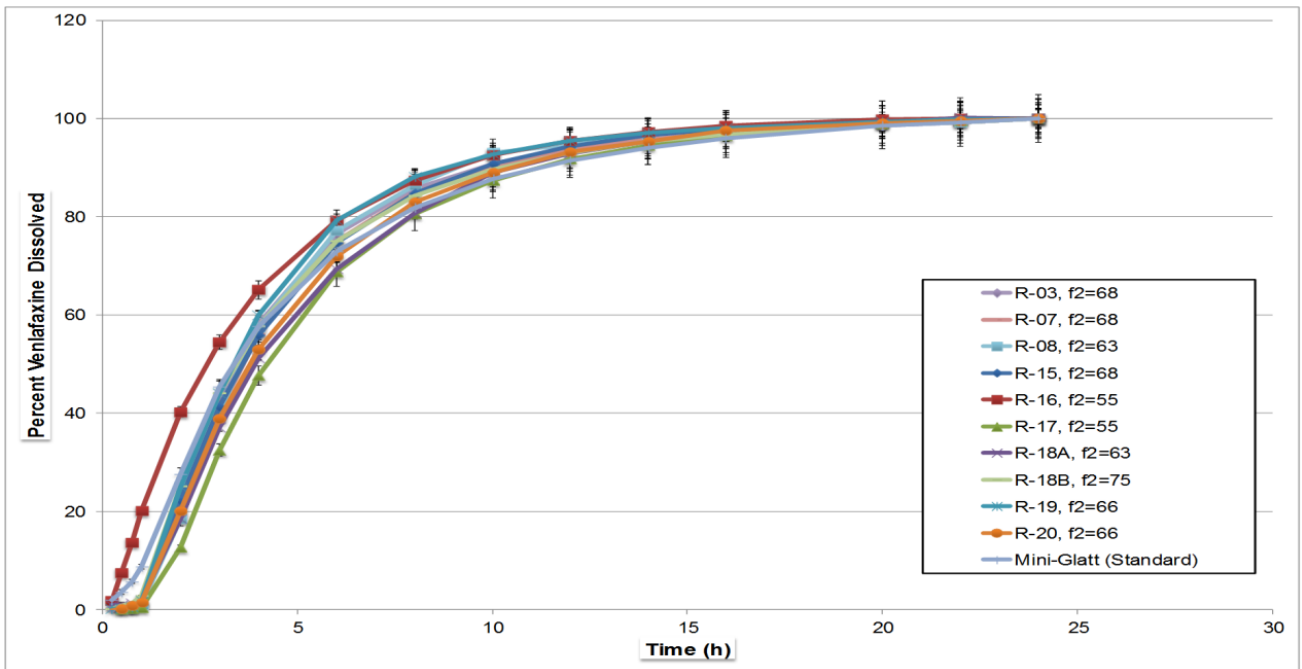


图5: 典型的药物释放数据

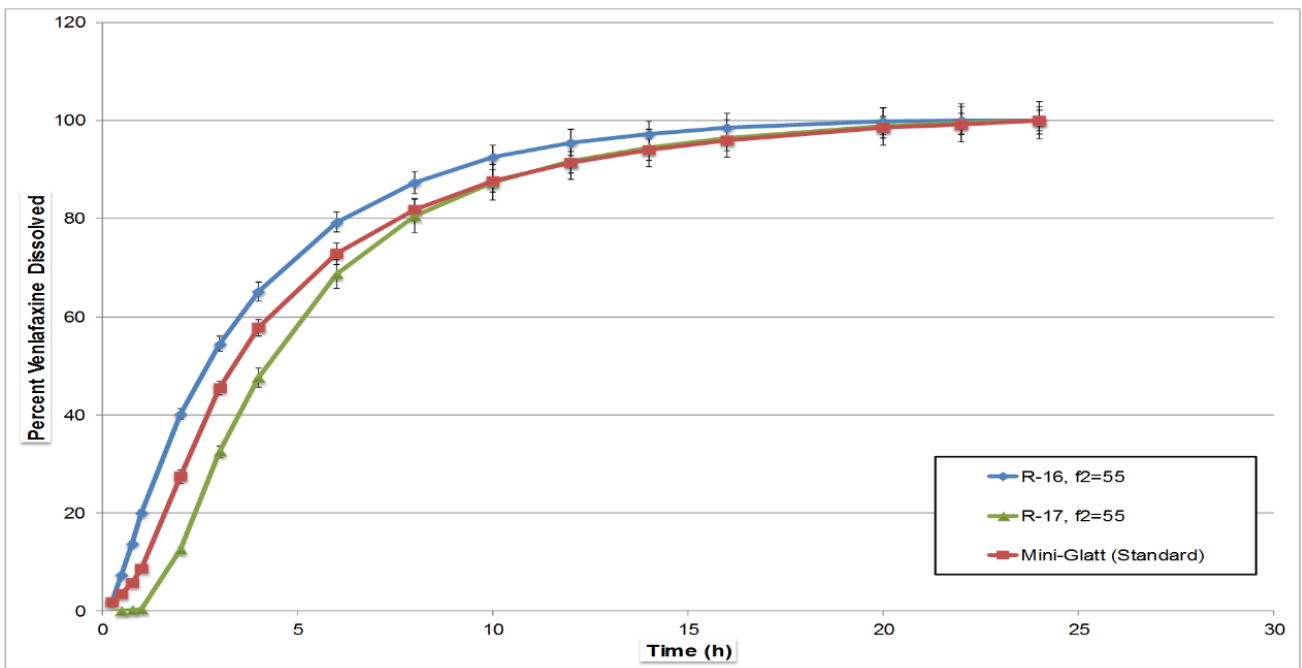


图6: 与对照微丸相比具有最大差异的溶出度数据

## 包衣工艺对文拉法辛缓释微丸的影响

Bradley Beissner; Stuart C. Porter, Ph.D.; Ronald Hach; Kapish Karan; John Lian.  
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

f2因子再次显示这些数据与Mini-Glatt包衣的对照微丸具有最低限度的相似性，但前10小时的溶出曲线的差异还是给这个表面上的相似性带来了问题。

相反，图7的数据显示了与对照微丸最好相似性的结果，f2因子为75，证明不同规模下选择合适的工艺条件可以达到相似的结果，也表明，当使用含致孔剂的包衣配方时，通过优化包衣工艺条件是可以达到工艺放大结果的一致。

表1显示的是两个最差情形的包衣工艺条件以及优化的包衣工艺条件。

实验号	空气流量 (m <sup>3</sup> h <sup>-1</sup> )	进风温度 (°C)	喷液速度 (g.min <sup>-1</sup> )
实验 16	45.0	45.0	15
实验 17	40.0	40.0	12
优化工艺	36.6	45.0	15

表1: 关键工艺条件汇总

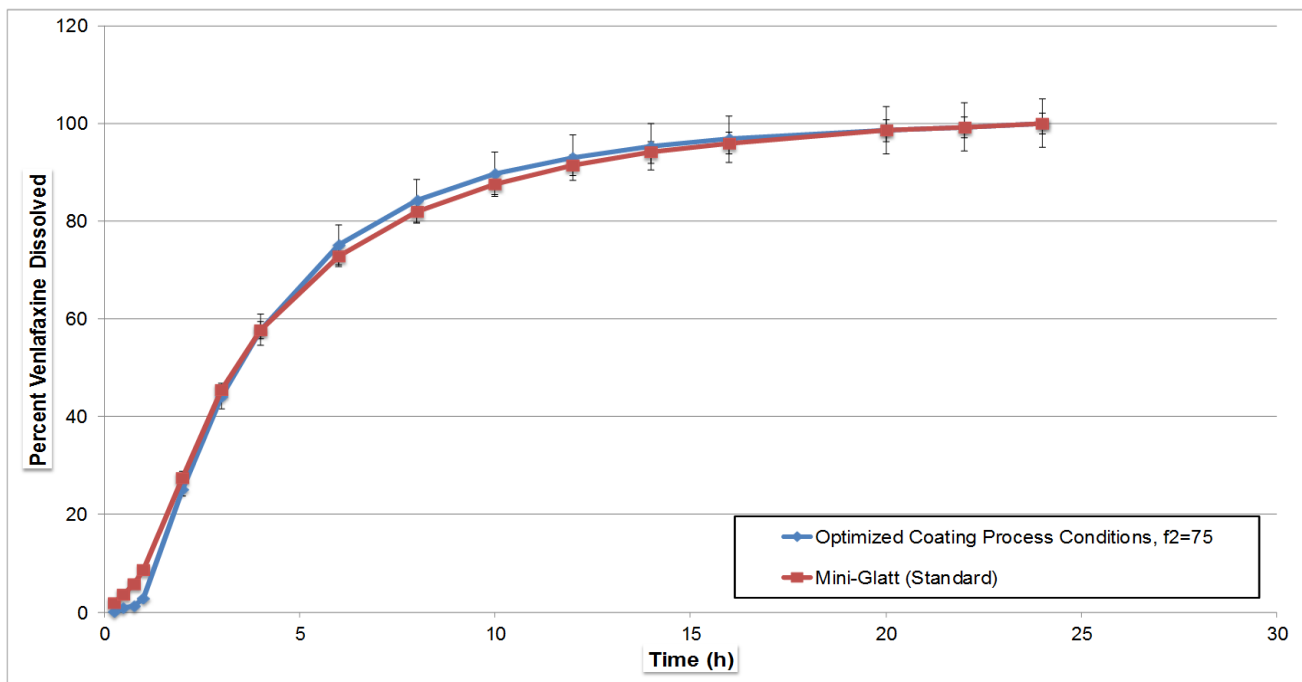


图7: 优化工艺条件的微丸与对照微丸的数据比较

# 包衣工艺对文拉法辛缓释微丸的影响

Bradley Beissner; Stuart C. Porter, Ph.D.; Ronald Hach; Kapish Karan; John Lian.  
Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

这些数据表明，为了在本研究所使用的设备中达到理想的结果，包衣工艺条件仅需要进行微小调整，并且空气流量是关键的因素。

## 结论

本研究的重点是更好地理解包衣工艺条件对含致孔剂的乙基纤维素包衣盐酸文拉法辛微丸的药物释放的影响，以及在不同工艺规模下达到更高的相似度。在本研究的有限范围内这个目的达到了。还需要在所采用的工艺规模下进行确认研究，以及进行更大工艺规模的研究，以进一步验证本文所得到的结果。

## 参考文献

- (1)“Effect of the manufacturing conditions on the structure and permeability of polymer films intended for coating undergoing phase separation,” Marucci, et al, Eur. J. Pharm. & Bio-pharm., 83 (2013), pp 301-306
- (2)“Extended-release Venlafaxine Pellets: Scaling Up the Coating Process” Poster T2226 pre-sented at AAPS Annual Conference, San Diego, CA (Nov 2014)