

用于片剂生产的保益乐™（POLYOX™）物理机械特性

引言

在市场上出售的聚环氧乙烷（PEO）聚合物，商标名是保益乐™（POLYOX™）是水溶性树脂。它们是具有独特性能的新型材料。这些新材料在制药上有很多用途。PEO可用于缓释骨架片^{1, 2}、渗透泵、粘膜生物粘合剂、熔融挤出和胃滞留剂型中。

保益乐聚合物为自由流动的白色结晶性粉末，平均粒径约150微米。在水和某些有机溶剂中，它们可为非离子态、高膨胀性，具有热塑性并易于溶解。

本文目的是研究在片剂生产过程中保益乐™的物理机械特性，以应用于缓释骨架片中。

材料与方方法

材料

表1为本研究所用的保益乐材料等级。

表1 本研究所测试的保益乐料

研究使用的保益乐材料	近似分子量	25°C时的粘度范围（cP）		
		5%溶液	2%溶液	1%溶液
WSR-1105	900,000	8,800 – 17,600		
WSR N-60K	2,000,000		2,000 – 4,000	
WSR-301	4,000,000			1,650 – 5,500
WSR-303	7,000,000			7,500 – 10,000

水分含量

保益乐样品水分含量的测定，采用干燥失重方法。仪器为105°C烘箱（英国Heraeus）。测定1克样品。在烘箱中干燥60分钟后，对样品重新称重。

颗粒外观

粉末颗粒外观采用体视显微镜（S8/英国Leica Microsystems公司）评估。样本显微照片使用X40倍率数码相机（DFC420/英国Leica Microsystems公司）拍照。

粉末流动性

保益乐粉末流动性能测定，采用Carr指数^{3, 4}计算。如下所示（公式1）。在所有测试的材料中，采用振实密度装置（英国Sotax）测量100克样品的容重（V₀）和振实后体积（V_f）。粉末的振实Carr指数或压缩性%，可提供一些材料流动性指标。

公式1: 压缩性指数 =

$$\frac{(V_0 - V_f) \times 100}{V_0}$$

此外，在旋转压片生产（见下文）时，粉末流动性可通过测量片剂重量的变化进行评估。

片剂制造和测试

在制造350毫克目标重量的保益乐时，采用10冲旋转压片机（Riva/阿根廷Piccola）。该压片机装有10毫米平面冲头。操作时，具有多种转速（20、30或40rpm）和压片力（4-24 kN）。记录上冲压片力和推片力的数值。

采用自动片剂测试仪（Pharmatron AT4/德国Dr Schleuniger-Pharmatron），可测定片剂重量、直径、厚度和硬度。脆碎度采用脆碎度测试仪测定（英国/Copley）。

结果与讨论

保益乐粉末具有较低的水分含量（低于0.5%）。见图1。

图1 保益乐干燥失重（n = 4）

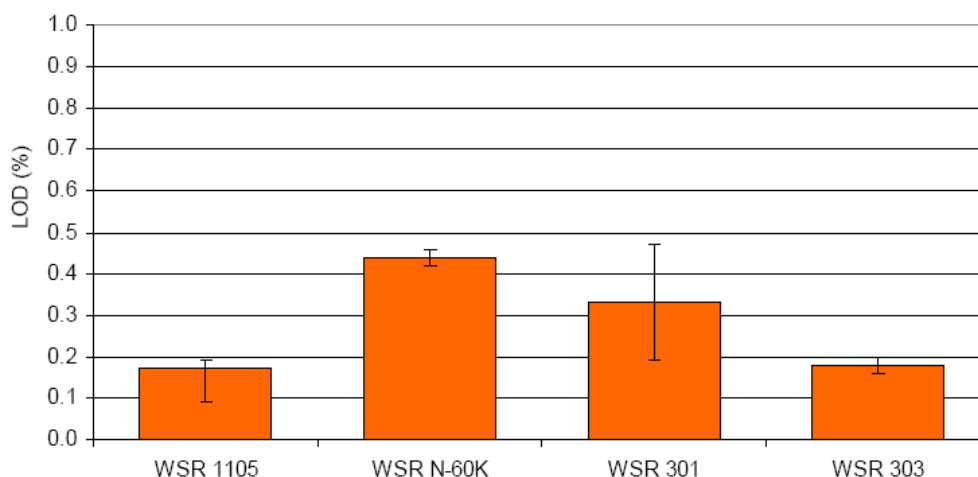


图2为保益乐1105粉末颗粒的显微图像。粉末颗粒呈球形，粒度分布范围广。

所测试的保益乐粉末Carr压缩指数是17-21%，表明良好至优良级的粉末流动性（图3）。这一点在以下得到进一步证实，即在本研究中，在所有压片速度下，所生产的片剂（重量差异等于或超过1.2%）具有均匀重量。

图2为保益乐1105粉末的显微图像 (X40放大)

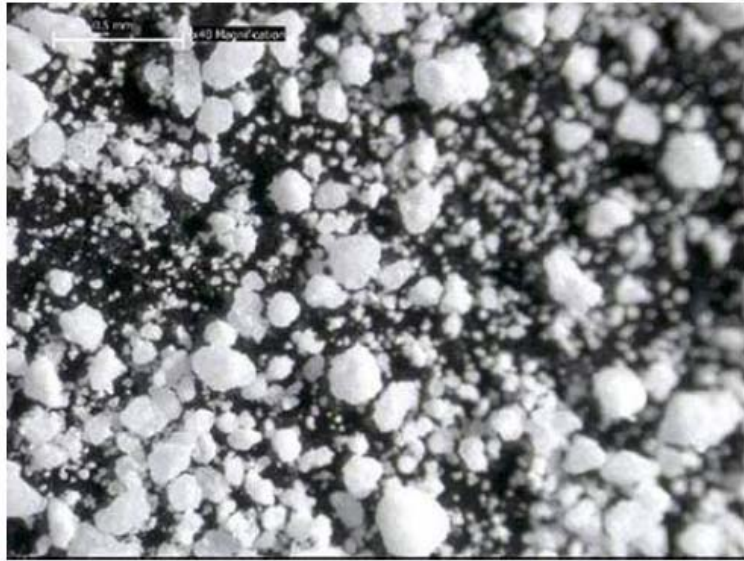
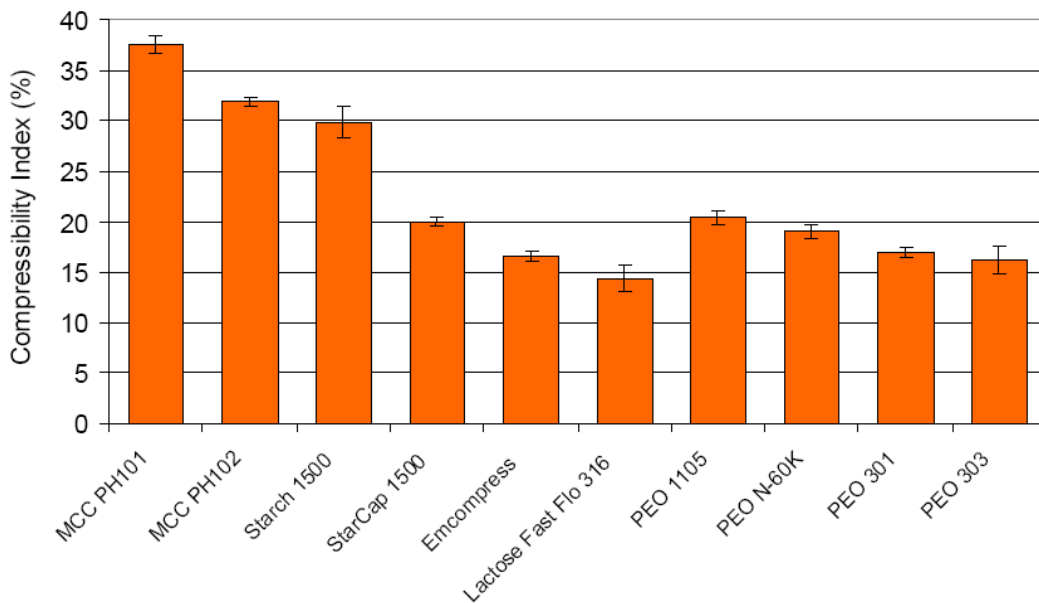


图3为保益乐™粉末和其他常用制片辅料的Carr压缩指数



在保益乐粉末压缩时，所有测试的PEO材料具有非常低的推片力。图4仅为保益乐1105压缩片剂数据。其它等级的PEO材料具有类似的结果，例如N-60K、301和303。这可能表明，保益乐™粉末是自润滑材料，并可能在配方⁵上需要减少润滑剂用量（例如0.25-0.5% w/w）。

在非常低压片力（4kN）时，可产生稍大的推片力。原因是与8-24kN时所生产的片剂比较，则4kN时的片剂具有稍大的厚度（图5）。由于这一点，推片时较大的侧壁摩擦力导致了较高的推片力值。

图4为保益乐X™1105片剂的推片力值

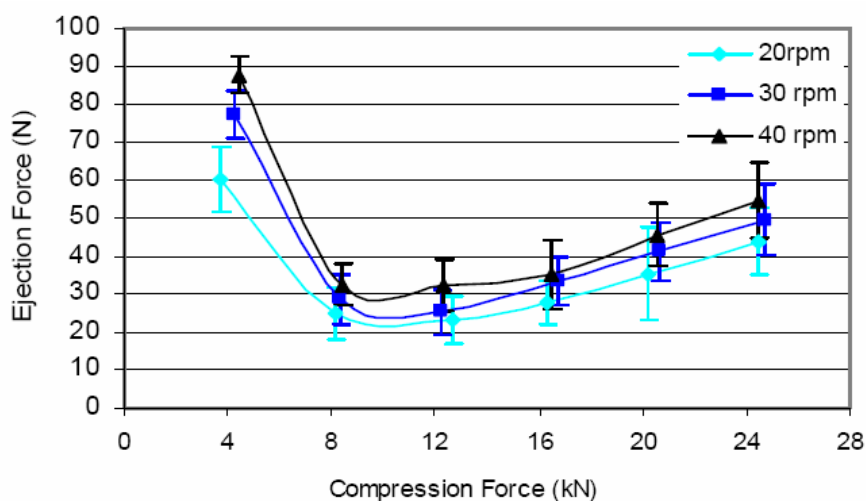


图5为保益乐™1105片剂的厚度 (n = 20)

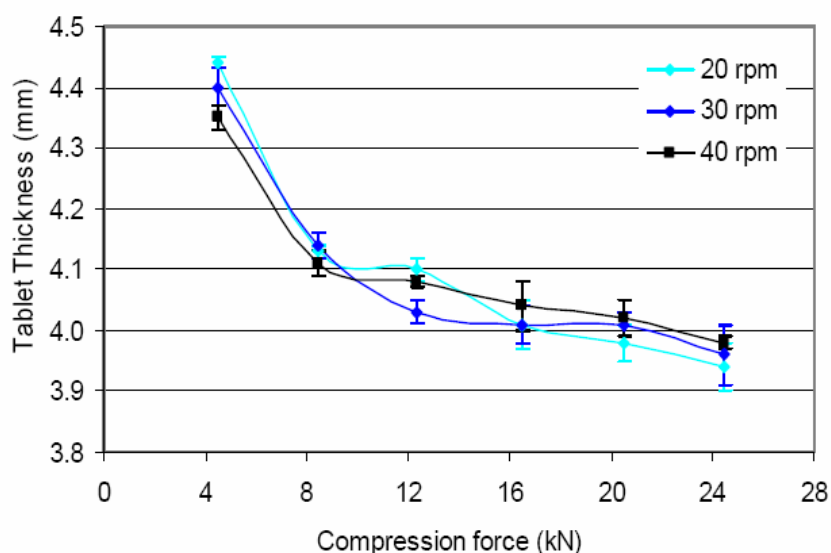


图6表明在所有测试的保益乐样品中，均可以制作高硬度（高达22-24kp）的片剂。另外还注意到，在测试期间片剂变形但不破碎（图7）。这表明材料为塑性变形。

此外还发现，在压片速度增加时，片剂的机械强度没有明显降低（图8）。这可能是相对较低的弹性恢复所造成。N-60K、301和303也具有类似的结果。

在P保益乐1105（图9）和其它测试等级材料的片剂脆碎度均小于0.2%。在很大程度上，脆碎度与压片力和片剂制作的速度无关。

图6为保益乐片剂的硬度 (n =20)

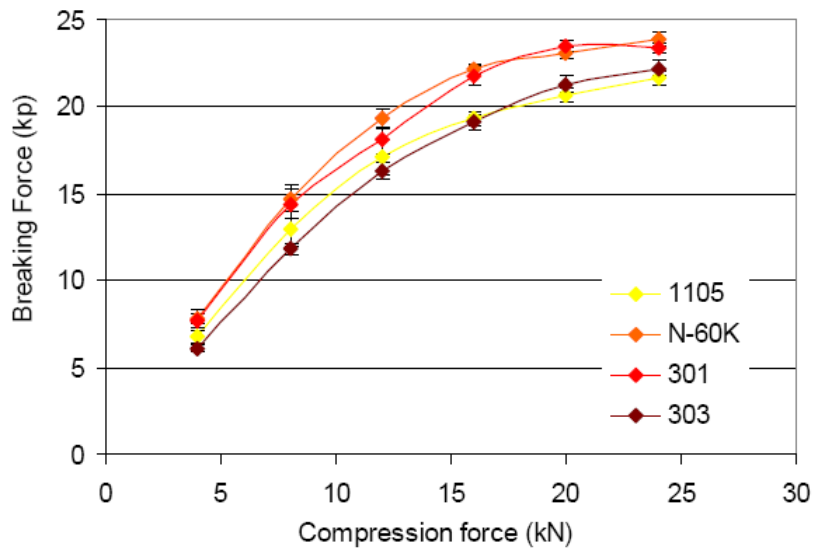


图7为硬度测试后片剂图片 (a) POLYOX™1105 (b) POLYOX™301 (c) POLYOX™303



图8为压片速度对PEO1105片剂硬度的影响

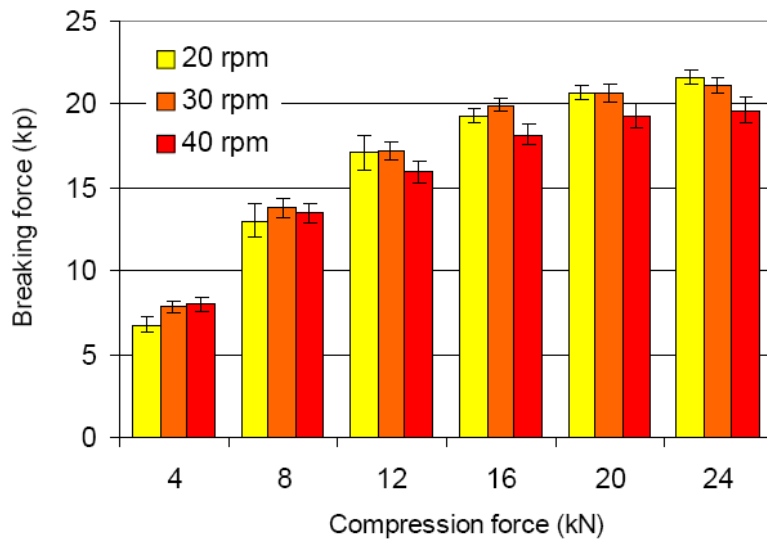
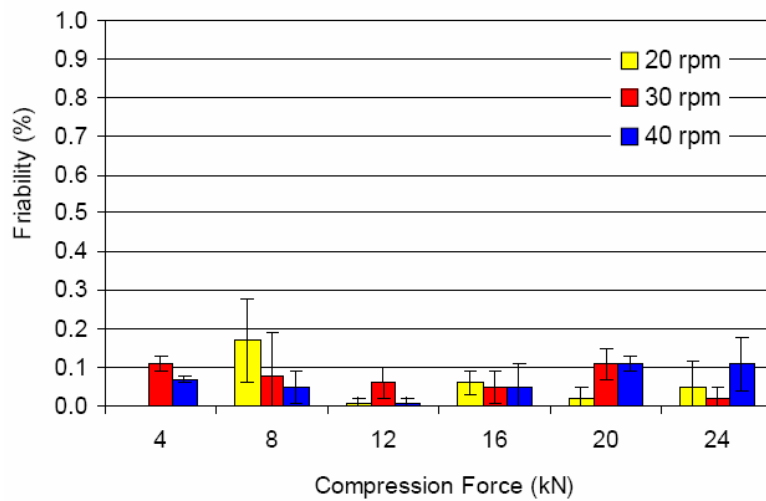


图9为PEO1105片剂的脆碎度



结论

- 保益乐粉末由球形粒子组成，它们具有较低的水分含量（小于0.5%）。
- 在所测试的保益乐粉末中，Carr压缩指数为17-21%，表明良好到优秀级的粉末流动性。在所有压片速度下，这可以形成一致的片剂重量，并使重量差异不大于1.2%。
- 在生产保益乐片剂时，可以获得非常低的推片力（小于100N）。普通的PEO缓释骨架配方可能需约0.5%w/w的硬脂酸镁。
- 对于所有测试的保益乐样品，可以制作高硬度（高达22-24kp）的片剂。因为保益乐较高的塑性和较低的弹性恢复性质，所以它与压片速度无关。
- 保益乐片剂的脆碎力小于0.2%，并在很大程度上与压片力和制片速度无关。

流动性、成形性和润滑性使保益乐具有所需的特性，所以它可以用于直接压片，尤其可以应用于亲水性缓释骨架片剂中。

参考文献:

1. Choi S.U., Lee J., Choi Y.W., 2003. Development of a directly compressible poly(ethylene oxide) matrix for the sustained-release of dihydrocodeine bitartrate. Drug Dev. Ind. Pharm., 29, 1045-1052.
2. Li H., Hardy R.J., Gu X., 2008. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets. AAPS PharmSciTech, 9(2), 437-443.
3. Carr R.L., 1965, Evaluating flow properties of solids. Chem. Engr., 72(2), 163-168.
4. The United States Pharmacopoeia 28, 2005, United States Pharmacopoeial Convention, Inc., p. 2380.
5. Palmer D., Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R., 2008. The influence of *in vitro* dissolution method on the release of a highly water soluble drug from polyethylene oxide and hypromellose hydrophilic extended release matrices. AAPS Annual Meeting and Exposition, Atlanta, USA.



©2009 卡乐康 (Colorcon), 本文中所包含信息的所有权归卡乐康所有, 未经适当授权, 禁止使用或散播。

*除非特别说明, 所有的商标均属于BPSI控股有限公司所有。

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话: 800 988 1798·+86-21-544 2222·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

亚洲
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-4552-1565

*保益乐™/POLYOX™是IFF公司注册商标。
© 2021 IFF. 版权所有

www.colorcon.com