

以茶碱为模型药物的剂量-重量比一致的推拉式渗透泵片的研究

Manish S. Rane 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

海报重印
AAPS 2013

目的

这一研究的目的是以茶碱为模型药物，采用适宜大小的标准圆弧形(SRC)冲模，分别在剂量为 10、15、20mg 的剂量-重量比一致的配方条件下达到相似药物释放的研究。通过对表面积、体积和渗透泵的形状的进一步分析来探讨药物的释放机制。

实验方法

双层片的制备

茶碱推拉式双层渗透泵片(PPOP)的组成请见表 1。药物层含有茶碱、保益乐™(POLYOX™)WSR N-80 NF LEO 以及美多秀™(METHOCEL™) E6 LV，采用高剪切湿法制粒的方式制粒(Diosna P/VAC-10)，乙醇：水(85：15)做为润湿剂。推动层含有保益 WSR Coagulant NF LEO、粉碎后的氯化钠、氧化铁红，直接混合均匀。双层片中，药物层与推动层的比例为 2：1，不同的剂量-重量比一致，分别使用 9.5mm, 10.3mm, 11.9mm 的标准圆弧形冲头，在压力为 4000 磅的条件下，压制成剂量分别为 10mg, 15mg, 20mg 的茶碱推拉式渗透泵片。不同尺寸的圆形冲模的选择是基于它和总片重之间的线性关系(图 1)。10mg 剂量的片剂进一步压制成五角形和胶囊形片剂，并和 9.5mm 的圆形片有相似的表面积。不同尺寸和形状的片剂的物理特征请见表 2。

表 1. 茶碱推拉式渗透泵片的组成

组成	%每层	低剂量 (10mg) mg/片	中剂量 (15mg) mg/片	高剂量 (20mg) mg/片
药物层				
茶碱	5.00	10.00	15.00	20.00
保益乐 WSR N-80 NF LEO	92.75	185.50	278.25	371.00
美多秀 E6 LV	2.00	4.00	6.00	8.00
硬脂酸镁	0.25	0.50	0.75	1.00
小计	100.00	200.00	300.00	400.00
推动层				
保益乐 WSR Coagulant NF LEO	64.25	64.25	96.37	128.50
氯化钠	35.00	35.00	52.50	70.00
氧化铁红	0.50	0.50	0.075	0.10
硬脂酸镁	0.25	0.25	0.38	0.50
小计	100.00	100.00	150.00	200.00
总计	-	300.00	450.00	600.00
冲模形状/尺寸		圆形(9.5mm)	圆形(10.3mm)	圆形(11.9mm)
		五角形(8.1x7.9)		胶囊形(9.5x6.5)

图 1. 不同剂量-重量比一致的配方所用圆形冲模的选择

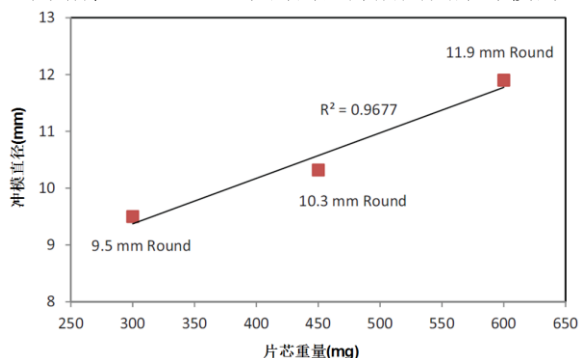
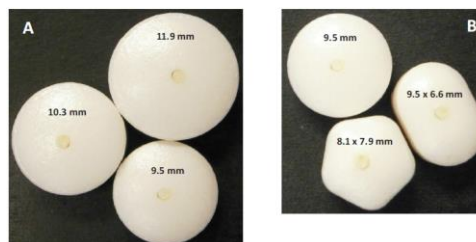


表 2. 茶碱双层片的物理特征

双层片 (未包衣)	低剂量 (10mg)	中剂量 (15mg)	高剂量 (20mg)	低剂量 (10mg)	低剂量 (10mg)
片形/尺寸	9.5mm 圆形	10.3mm 圆形	11.9mm 圆形	五角形	胶囊形
重量(mg)	301.50±2.20	453.24±1.11	602.08±1.17	303.00±2.59	300.00±1.83
直径(mm)	9.48±0.01	10.27±0.00	11.86±0.01	7.90±0.01	*(L)9.48±0.00 (B)6.57±0.00
厚度(mm)	4.37±0.03	5.43±0.01	5.51±0.01	6.01±0.05	5.51±0.03
表面积(cm²)	2.24	2.87	3.58	2.06	2.03
体积(cm³)	0.25	0.37	0.50	0.24	0.25
表面积/体积(cm⁻¹)	9.06	7.66	7.17	8.45	8.26

图 2. 茶碱渗透泵片(a)不同剂量配方(不同尺寸)(b)相同剂量配方(不同形状)



欧巴代®CA (Opadry®CA)包衣和激光打孔

双层片采用欧巴代 CA 透明型全配方半透膜包衣系统 不同增重包衣，溶剂为丙酮；水系统。释药孔采用激光打孔机在药物层的一侧打孔，孔径 1mm。不同大小和形状的茶碱渗透泵片的图像见图 2。

释放度研究

体外溶出采用方法 II(100 转)，于 900ml 去离子水中检测 22 小时，加沉降篮。茶碱检测波长为 272nm，采用在线检测系统，比较药物的释放曲线、时滞和相似因子。

结果

A) 剂量-重量比一致的配方—不同片径尺寸和不同表面积/体积比的影响

表 3 给出的相似增重下不同的片剂的物理特征。剂量-重量比一致的配方在包衣增重相似的情况下表现出不同的药物释放(图 3)。然而当剂量-重量比一致的配方片剂包衣增重的厚度和单位表面积包衣量相近的时候，药物的释放相似(图 4)。包衣增重的排列如下：低剂量(10mg,9.5mm 圆形)>中剂量(15mg,10.3mm 圆形)>高剂量(20mg,11.9mm 圆形)。表 5 中的 f_2 相似因子的数值表明了曲线间的相似性。时滞和释放速率常数也相近。药物在释放曲线的倾斜部分遵循零级释放。

表 3. 剂量-重量比一致的茶碱配方包衣增重相似但膜厚度不同，其物理特征如下。

包衣片	低剂量 (10mg)	中剂量 (15mg)	高剂量 (20mg)
片剂形状尺寸	圆形(9.5mm)	圆形(10.3mm)	圆形(11.9mm)
实际增重%	9.7	10.0	9.3
平均膜厚度-片表面(μm)	150±4.0	166±11.1	167±2.9
平均膜厚度-片边缘(μm)	66±6.5	88±2.5	81±2.5
包衣/mm ² (mg/mm ²)	0.13	0.15	0.15

表 4. 剂量-重量比一致的茶碱配方增重不同但膜厚度相近的物理特征如下。

包衣片	低剂量 (10mg)	中剂量 (15mg)	高剂量 (20mg)
片剂形状尺寸	圆形(9.5mm)	圆形(10.3mm)	圆形(11.9mm)
实际增重%	9.7	7.8	6.6
平均膜厚度-片表面(μm)	150±4.0	150±4.0	150±6.0
平均膜厚度-片边缘(μm)	66±6.5	66±0.0	66±3.0
包衣/mm ² (mg/mm ²)	0.13	0.12	0.12

图 3. 相同增重不同膜厚度包衣的茶碱推拉式渗透泵片的释放曲线

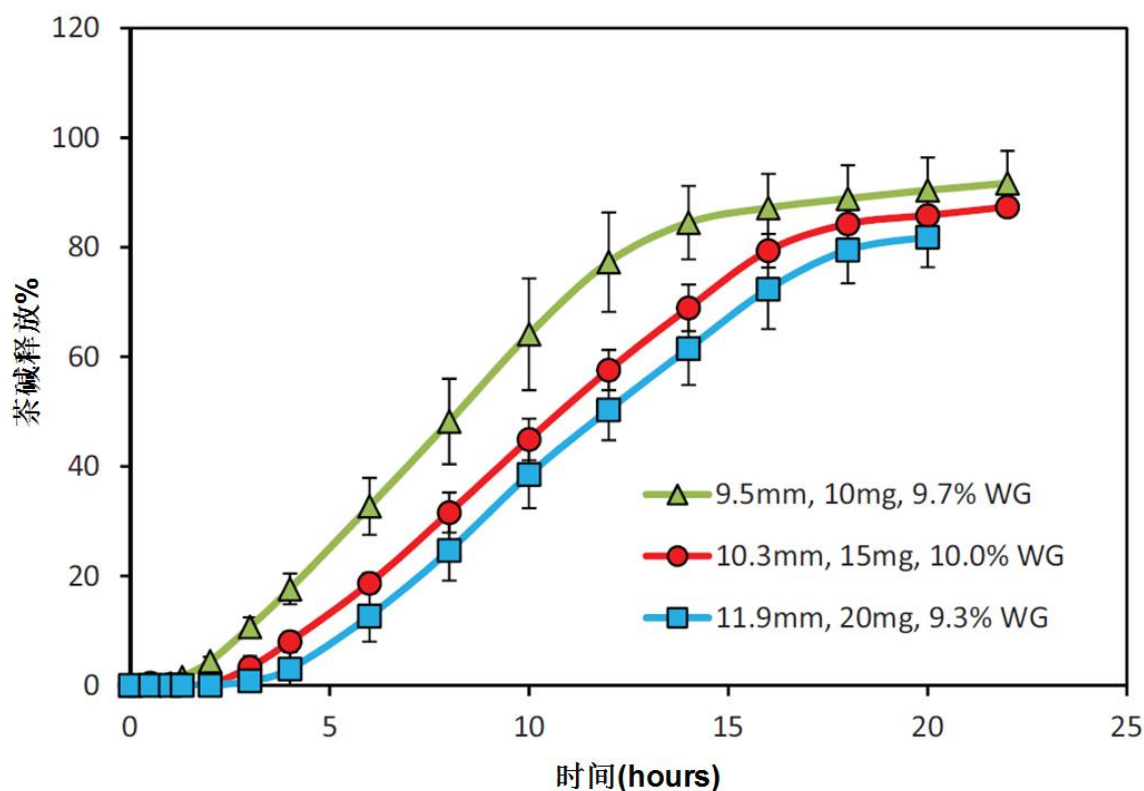


图 4. 不同增重膜厚度相近的剂量-重量比一致的茶碱渗透泵片的释放曲线

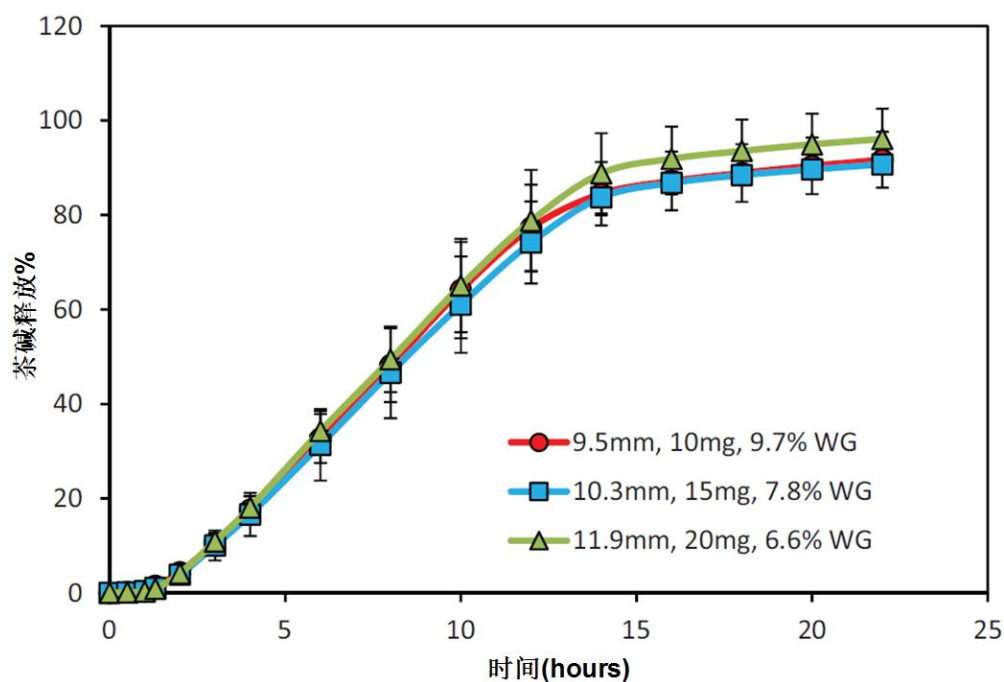


表 5. 剂量-重量比一致的茶碱渗透泵片药物释放曲线的评价

剂量-重量(线性)一致	低剂量 (10mg)	中剂量 (15mg)	高剂量 (20mg)
片形	圆形(9.5mm)	圆形(10.3mm)	圆形(11.9mm)
时滞(h)	1.50	1.50	1.50
2-14 小时的释放速率(mg/h)	0.70	1.03	1.45
2-14 小时的释放速率(%/h)	7.02	6.89	7.29
零级回归(r^2)	0.99	0.99	0.99
f_2 (相似因子)	对照	84.40	78.90

B) 相同剂量配方—不同片形但表面积/体积比相似对释放的影响

制备相同剂量、不同形状而有相似的表面积/体积比的茶碱渗透泵片(10mg), 使包衣膜厚度相近, 每平方毫米的包衣量相似(表 6)。这些片剂的释放相近(图 5)。如表 7 所示, f_2 值结果表明药物有相似的释放曲线。时滞和释放速率常数也相似。药物释放曲线在倾斜部分都呈现零级释放。

表 6. 不同形状相同剂量的茶碱渗透泵包衣片的特征

包衣片	9.5mm 圆形 (10mg)	五角形 (10mg)	胶囊形 (10mg)
实际增重%	9.7	9.0	8.8
平均膜厚度-片正面(μm)	150 \pm 4.0	150 \pm 1.5	144 \pm 4.5
平均膜厚度-片侧面(μm)	66 \pm 6.5	95 \pm 2.0	(L)101 \pm 4.5 (B)69 \pm 6.5
每平方毫米包衣(mg/mm^2)	0.13	0.14	0.13

图 5. 不同形状、相近表面积的 10mg 茶碱推拉式渗透泵片的释放曲线

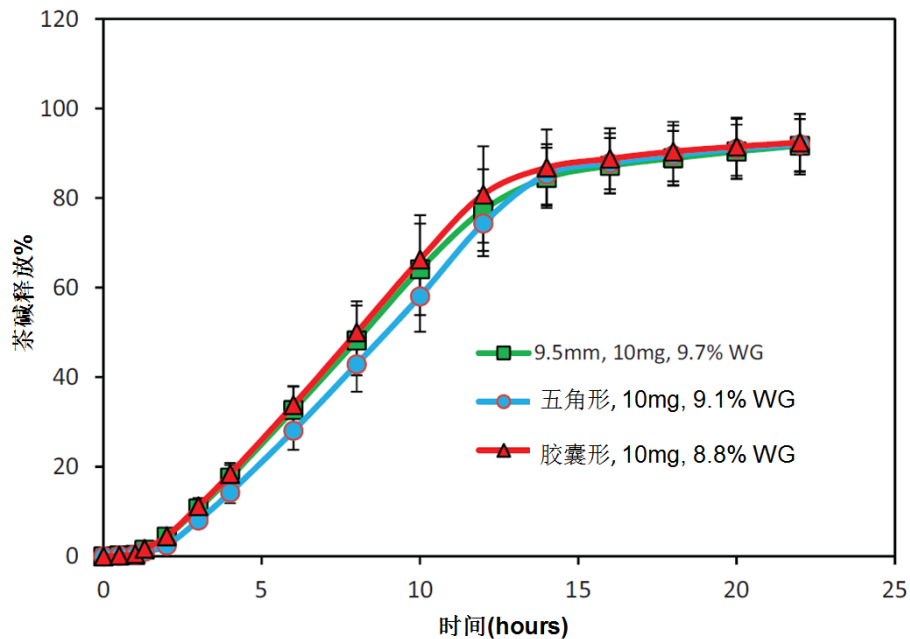


表 7. 相同剂量的茶碱推拉式渗透泵片的药物释放曲线的评价

片剂形状 (剂量)	9.5mm 圆形 (10mg)	五角形 (10mg)	胶囊形 (10mg)
时滞(h)	1.50	1.50	1.50
2-14 小时的释放速率(mg/hr)	0.70	0.71	0.72
零级回归(r ²)	0.99	0.99	0.99
f ₂ (相似因子)	对照	70.30	83.00

结论

剂量-重量比一致但不同尺寸和表面积以及表面积/体积比的推拉式渗透泵片可以通过包衣厚度调节成相近而得到相似的药物释放曲线。不同形状但有相似的表面积或表面积/体积比的推拉式渗透泵片可以通过调整相似的增重和膜厚度而得到相似的药物释放曲线。这一结论可用于渗透泵配方的快速筛选。

参考文献

- Opadry CA coating process parameters(http://www.colorcon.com/literature/marketing/fc/Opadry%20CA/pi_opadry_CA_coat_param_v2.pdf)

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

北美 +1-215-699-7733 欧洲/中东/非洲 +44-(0)-1322-293000

拉丁美洲 +54-11-5556-7700 印度 +91-832-6727373

中国 +86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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

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

AAPS_2013_Rane_PPOP_SAV_PEO_CHN