

不同工艺条件对难溶性药物推拉型渗透泵片性能的影响

摘要

开发难溶性药物模型的推拉型渗透泵片(PPOP)，同时评价片剂的机械强度、颗粒的干燥方法和片剂的制造方法(手动与旋转式压片机)对PPOP片性能的影响。结果表明，不论使用何种工艺，PPOP片的药物释放没有受到显著的影响。这项研究的结果证实，强大的渗透系统可以让备选药物取得令人满意的性能。

简介

过去十年中，口服渗透性装置的开发受到越来越多的关注。在这些装置上，药物可以在长时间内进行持续释放(零级释放)。渗透剂型的药物释放通常不受到胃肠道的pH、离子强度、情绪激动和其它生理因素的影响。这些特性最大限度地减少了患者之间的差异，并可以通过体外溶出度曲线准确地预测体内的表现情况。然而，这些配方的复杂性、生产上的问题和专利^{1,2}前景的问题，使得相关技术难以实现。这项研究的目的是评价各种工艺条件对难溶性模型药物(药物X)PPOP片剂性能的影响。这涉及到以下情况的影响，即片芯硬度、颗粒干燥法(托盘干燥与流化床干燥)以及片剂制造过程中的手动压片与双层转动压片。这项调查可以更好地了解PPOP片的稳健性并进行设计研究，以评估工艺变量的影响。

实验方法

除硬脂酸镁外，其它的推拉层成分(见表1)分别添加到高剪切造粒机(Diosna P/VAC 10)中，同时干混合3分钟。通过喷雾方法，加入造粒液、乙醇-去离子水(85:15w/w)。搅拌桨和切刀的转速分别为200和2000转/分钟。颗粒在真空干燥箱上在40℃条件下干燥16小时，使干燥混合物(~0.5%w/w)含水量达到初始平衡状态。让干燥后的颗粒进行整粒(Quadro Comil1.18mm固定筛)，然后加入硬脂酸镁混合1分钟。在手动压片机(GlobePharma公司的产品)上制作双层片剂。使用标准凹的圆形模具(11毫米)，目标重量为500毫克。药物层和推动层的重量比约为2:1。0.1kN(1MPa)的压力用来压缩药物层，然后把推动层添加到模具上，同时进行最后压片，以获得不同的硬度。片剂使用醋酸纤维素CA-398-10(伊士曼化工公司)和PEG3350(IFF公司)(9:1 w/w)溶解于丙酮和去离子水(96:4 w/w)混合有机溶剂中进行包衣，固含量为7%w/w。包衣增重至8%w/w，使用Vector Hi-Coater LDCS包衣机进行包衣作业，同时产品温度为28℃。包衣片在40℃真空干燥烘箱上干燥24小时，除去残留的溶剂和水分。使用激光打孔机(钴250, InkCupsNow)在包衣片药层上制作释放孔。片剂用于评价物理性质和药物的体外释放情况，同时评价的过程以该药物的药典专著为基础。通过相似因子(f_2)³进行药物释放曲线的比较。

表 1 模型药物 XPPOP 片的推拉层配方

药物层-成分	供应商	数量(%w/w)
模型药物 x		3.3
聚氧乙烯 (保益乐™ WSR N-80)	IFF 公司	96.2
硬脂酸镁(MgSt)	Mallinckrodt, USA	0.5
总计		100
推动层-成分	供应商	数量(%w/w)
聚氧乙烯 (保益乐™ (POLYOX™) WSR Coagulant)	IFF 公司	64.0
氯化钠	Mallinckrodt, USA	35
氧化铁红	Rockwood Plgments, Italy	0.5
硬脂酸镁(MgSt)	Mallinckrodt, USA	0.5
总计		100

颗粒干燥方法的评价

经过造粒以后，通过使用托盘干燥方法(TD)或流化床干燥法(FBD)进行颗粒干燥。在托盘干燥过程中，颗粒在真空烘箱上并在40°C的条件下干燥16小时。在流化床干燥过程中，颗粒在Glatt GPCG-2干燥器上干燥，同时产品温度为25°C。在这两种方法上，颗粒被干燥，使得干燥混合物的初始水分含量到达某个值(~0.5%w/w)。在整粒和润滑后，颗粒进行物理性质的评价，并压制成双层片。

片剂制造方法的评价

片剂压缩过程中，使用手动压片机或双层旋转式压片机(Piccola, Riva)，以取得类似的机械强度。对于手动压片来说，0.1kN(1MPa)的压力用来压缩药物层，然后使用 5kN(52MPa)的压力压制双层片。对于双层旋转式压片机，首先使用 0.5kN(5MPa)的压力压制药物层，然后使用 8kN(83MPa)的压力压制双层片。采用的包衣和打孔工艺如上所述。片剂用于评价物理性质以及体外释药的情况。

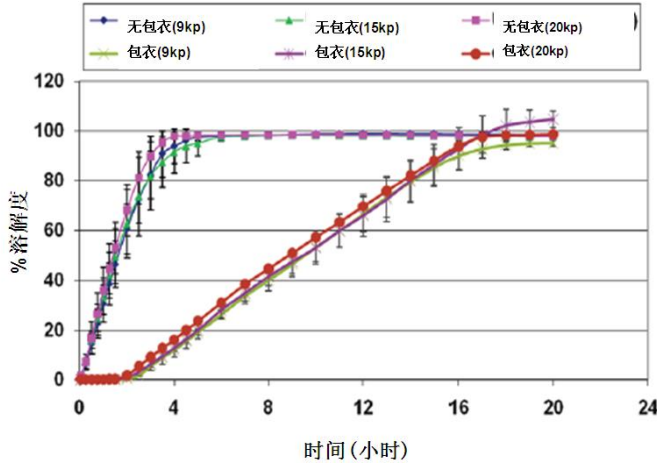
结果和讨论

片芯硬度的评价表明，压缩力的增加导致随后片剂硬度的增加和片剂厚度的减少(见表2)。无包衣和包衣型片剂的药物释放没有受到片剂硬度的显著影响(图1)， f_2 值为68-89。

表2 不同片芯硬度的无包衣双层片的物理性质

压片力(kN) (压片压力(MPa))	片剂硬度(kp) (拉伸强度(MPa))	重量 (mg)	厚度 (mm)
2.2(23)	9(0.9)	500±2.3	5.9±0.1
3.8(39)	15(1.6)	500±0.9	5.7±0.0
7.4(76)	20(2.4)	501±1.6	5.4±0.0

图1 不同片芯硬度的药物X片释放曲线

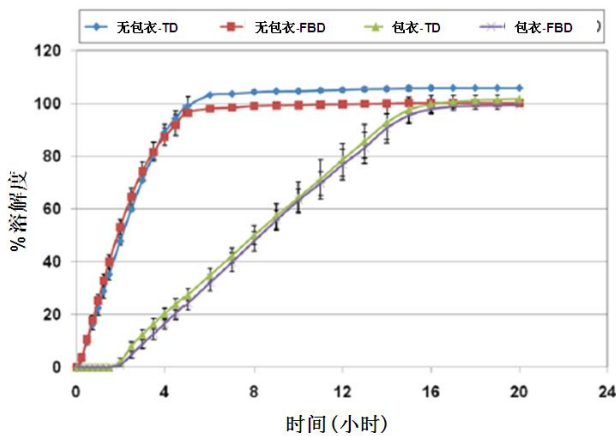


不同干燥方法的评价表明，两个工艺的颗粒具有类似的物理性质(数据未显示)，即粒度分布、堆密度、振实密度以及压缩指数。此外，片剂的性质也相似(见表3和图2)。

表3 不同工艺无包衣型双层片的物理性质

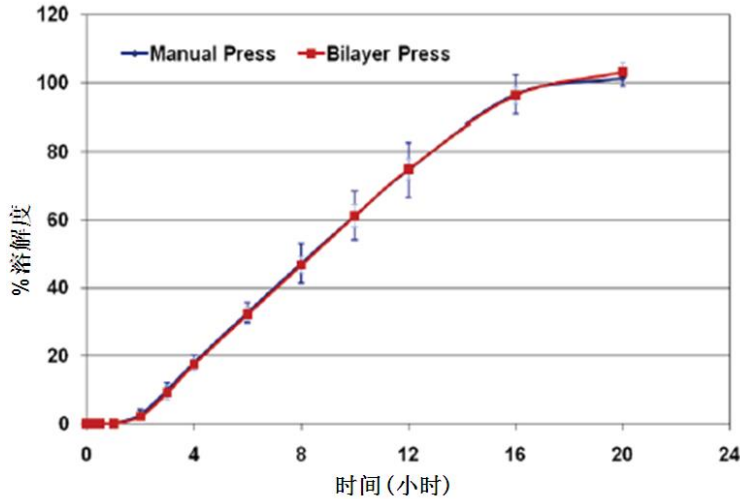
过程	重量(mg)	厚度(mm)	片剂硬度(kp) (拉伸强度(MPa))
托盘干燥	500±0.8	5.6±0.0	14.5±0.7(1.6)
流化床干燥	501±1.3	5.6±0.1	14.7±0.5(1.6)
手动压片	502±3.3	5.7±0.0	14.6±0.9(1.6)
双层压片机压片	503±6.2	5.6±0.0	16.9±2.9(1.9)

图2 不同干燥方法(托盘干燥法和流化床干燥法)下药物X片的释放曲线(f_2 值> 71)



片芯压缩过程中手动和双层压片机压制的比较，也可以取得类似的结果(见表3和图3)。

图3 不同片剂制造方法下药物X片的释放曲线($f_2=98$)



结论

结果表明, 这种难溶性模型药物 PPOP 片的药物释放, 没有受到不同片芯硬度、颗粒干燥方法(托盘干燥与流体床干燥法)、片剂生产(手动压缩与双层压片机压缩)方法的显著影响。结果也表明, 这个强大的渗透系统可以让类似剂量和溶解度的备选药物取得令人满意的性能。这些研究证实渗透系统的可行性, 同时它们的复杂性可以很容易通过令人满意的研发和生产控制途径得以解决。

鸣谢

感谢Hiep Huatan, H2 Pharma为本项目提供技术意见。

参考文献

1. Shamblin SL, In: Wen H, Park K, Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to practice. 2010; John Wiley & Sons, Inc., 129-153.
2. Malaterre V et al, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009; 73, 311-323.
3. Moore JW, Flanner HH. Pharm. Tech. 1996; 20(6): 64-74.

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

拉丁美洲

+54-11-5556-7700

www.colorcon.com

欧洲/中东/非洲

+44-(0)-1322-293000

印度

+91-832-6727373

中国

+86-21-61982300



© 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

* 保益乐™/POLYOX™是 IFF 公司商标。

ads_POLYOX_SCC_CHN_08/2011