

半透膜包衣组成和欧巴代外层包衣对几乎不溶于水的模型药物制成的推拉式渗透泵片性能的影响

Piyush Patel, Quan Liu, Shahrzad Missaghi, Sandip Tiwari,
Thomas Farrell, Ali Rajabi-Siahboomi

海报重印
保益乐™(POLYOX™)/欧巴代®(Opadry®)

目的

越来越多的人对渗透泵制剂的开发感兴趣，这是因为渗透泵制剂可以在很长的时间范围内以恒定的速率(零级释放)传递药物。药物从渗透泵制剂中的释放通常不会受到胃肠道内 pH 值、离子强度、搅拌速度和其他生理因素的影响。这此特点可以最小化患者和患者之间的差异，并且可以根据体外的释放曲线来准确地预测体内的释放。然而，因为渗透泵配方的复杂性和生产方面的挑战以及专利方面的限制，得到关于渗透泵技术受到一定的限制。^{1,2}

在这一研究中，使用之前所述的配方策略开发出了几乎不溶于水的模型药物(药物 Y)的推拉式渗透泵(PPOP)³。这一研究的目的是双重的：(i)探索含有不同 PEG 规格和醋酸纤维素的半透膜包衣组成的影响；和(ii)评价不同的欧巴代®(Opadry®)薄膜包衣系统对所开发的推拉式渗透泵性能的影响。这些研究可以使我们更好地加深对推拉式渗透泵片的稳健性的理解以及如 ICH8 药品开发中所述的成功地进行不同工艺参数影响的设计研究。

方法

半透膜包衣组成中使用不同规格的 PEG 的影响

在渗透泵片中，半透膜做为控制水分通过扩散进入到片芯将药物传递到外部的屏障。半透膜通常由不溶于水的醋酸纤维素加入 PEG 做为增塑剂和致孔剂组成¹。常用的醋酸纤维素和 PEG 的规格是 CA-398-10 和 PEG3350。

在这一研究中，高低分子量的 PEG 规格，如 PEG400 和 PEG8000 用于评价。评价所用的片芯配方参照之前的研究⁴。将药物层和推动层配方(表 1)采用醇-水介质使用高剪切湿法制粒工艺制备(批次，1kg)。双层片使用旋转式压片机(Piccola, Riva, 阿根廷)压片，冲模为 9.5mm 圆弧形，目标片重为 330mg。药物层的压片力约为 0.7kN(9.8MPa)，然后用 7kN(98MPa)的主压力压制双层片。所得片剂使用半透膜包衣(表 2)，增重 8-12%。

配制包衣溶液时，先将 PEG 溶解于水中，然后加入到丙酮中。加入醋酸纤维素到上述混合物中，搅拌最后得到透明溶液。使用 Vector Hi-Coater LDCS 包衣机包衣(批量，1.5kg，以空白片填补剩余重量)，包衣温度为 28℃。包衣后的片剂置于真空干燥箱中于 40℃干燥 24 小时用于去除残留的溶剂和水分。

使用激光打孔机(Cobalt250, InkCupsNow, 美国)在包衣后的片剂的药物层的一侧打孔。片剂的物理性质和体外释放按美国药典的方法检测。药物释放曲线使用相似因子(f₂)进行比较。⁵

表 1. 模型药物 Y 的推拉式渗透泵片的药物层和推动层的配方

| 药物层组成 | 供应商 | 质量(%w/w) |
|---------------------------------|------------------------|----------|
| 药物 Y | - | 5.6 |
| 聚氧乙烯 (保益乐™(POLYOX™)WSR N-80) | IFF公司 | 93.9 |
| 硬脂酸镁 | Mallinckrodt, 美国 | 0.5 |
| 合计 | | 100 |
| 推动层组成 | 供应商 | 质量(%w/w) |
| 聚氧乙烯 (保益乐 WSRCoagulant) | IFF公司 | 64.0 |
| 氯化钠 | Mallinckrodt, 美国 | 35.0 |
| 色淀, 红色氧化铁 | Rockwood Pigments, 意大利 | 0.5 |
| 硬脂酸镁 | Mallinckrodt, 美国 | 0.5 |
| 合计 | | 100 |

表 2. 半透膜包衣组成

| 组成 | 供应商 | 含量 (%w/w) |
|------------------------|-----------------|-----------|
| 醋酸纤维素, CA-398-10 | 伊斯曼化学公司, 美国 | 6.3 |
| PEG(400 或 3350 或 8000) | IFF公司 | 0.7 |
| 丙酮 | Spectrum 化学, 美国 | 89 |
| 去离子水 | - | 4 |
| 总计 | | 100 |

不同欧巴代包衣系统的影响

市售的推拉式渗透泵片通常进行包衣来掩盖半透膜包衣后的双层片的不良外观。包衣也可以遮盖释药孔还可以用于剂量的区分和品牌化管理, 还可提供一个高质量的外观并且可以在表面印字(图 1)。

为了研究外层包衣对药物释放的影响, 包衣醋酸纤维素和 PEG3350, 12%增重的推拉式渗透泵片使用不同配方(HPMC 配方和 PVA 配方, 如 YS-2-7063, 85F18422 和 89F18626)的白色欧巴代系统进行包衣。外层包衣的片剂使用全打孔包衣机(LabcoatI, O'Hara, 加拿大)(批量 1kg)按每个系统推荐的包衣参数包衣。每个欧巴代包衣系统的外层包衣增重为 3%和 6%, 按美国药典的方法对体外释放进行检测。以未包外层衣的推拉式渗透泵片的释放曲线做对照, 使用相似因子对药物释放曲线进行比较。

结果

未包衣双层片的物理性质的评价结果(表 3)表明这些片剂有足够的机械强度适合于接下来的包衣。

表 3. 未包衣双层片的物理性质

| 参数 | 值 |
|-------------------------|-------------------|
| 片剂重量(mg) | 332±4.1 |
| 片剂厚度(mm) | 5.03±0.05 |
| 片剂硬度(kp) (拉伸强度(MPa)) | 9.4±1.2 (1.36) |
| 片剂脆碎度(%) | 0.0 |

所有系统的时滞大约为 2 小时, 与 PEG 的分子量无关。含 PEG400 和 3350 的配方的药物释放是相似的($f_2 > 75$), 但使用 PEG8000 会使释放变慢($f_2 < 50$)(图 2)。这可能和 PEG 8000 的水溶性比较低有关。

应用欧巴代包衣系统生产的片剂表面光滑, 在 3%和 6%的增重下与外层未包衣的推拉式渗透泵片的释放曲线相似($f_2 > 70$)。这可以应用到整个欧巴代系统而与聚合物的化学种类无关(图 3)。在这一研究所评价的包衣系统中外层 6%增重的包衣比 3%增重包衣可以更有效地遮盖推拉式渗透泵双层片剂的外观, 因此可以做为外层包衣增重的推荐。

图 1. 未外层包衣与包衣后的渗透泵片的比较

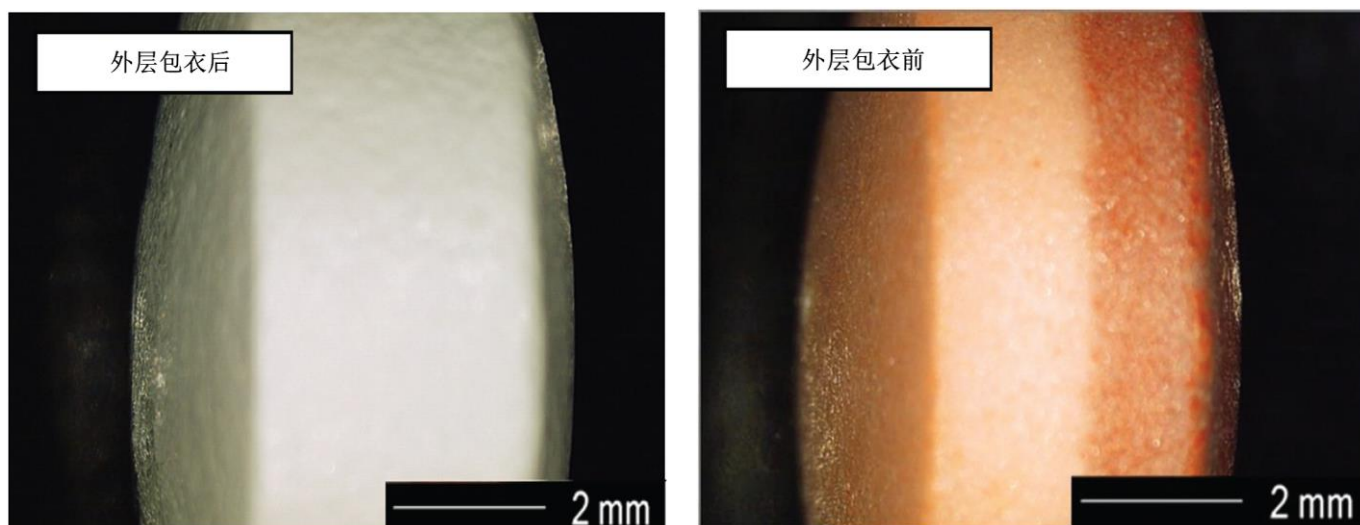


图 2. 模型药物 Y 的推拉式渗透泵片使用不同 PEG 规格的半透膜包衣增重 12%后的释放曲线(n=6)

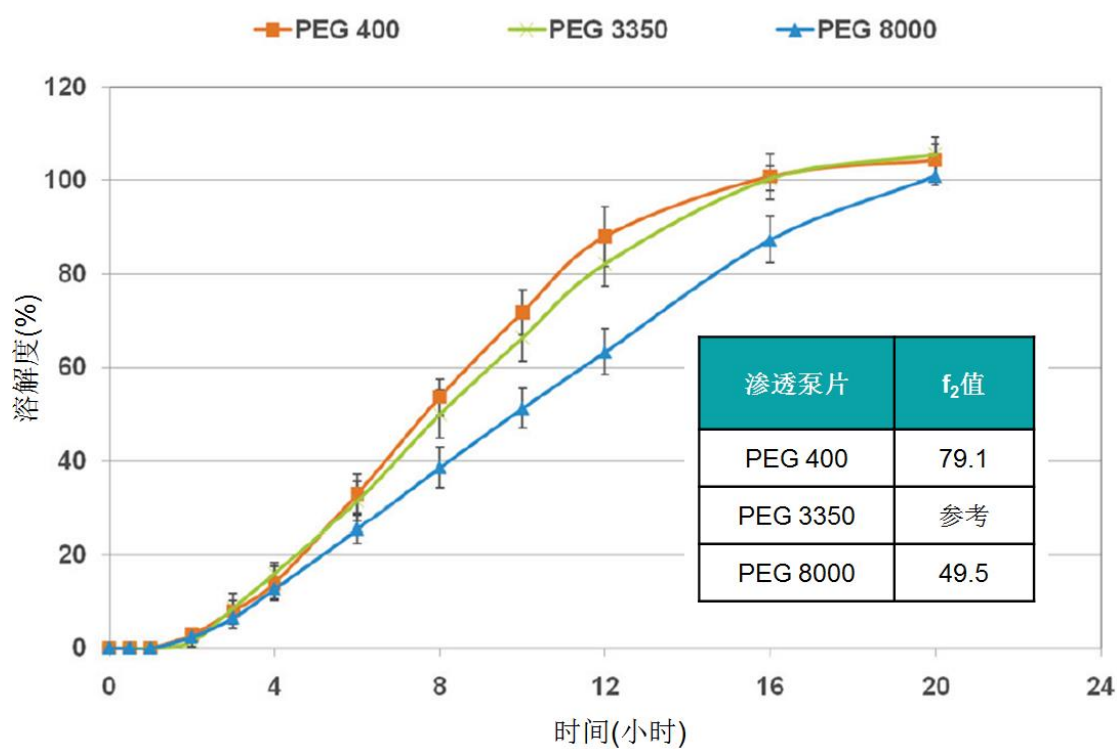
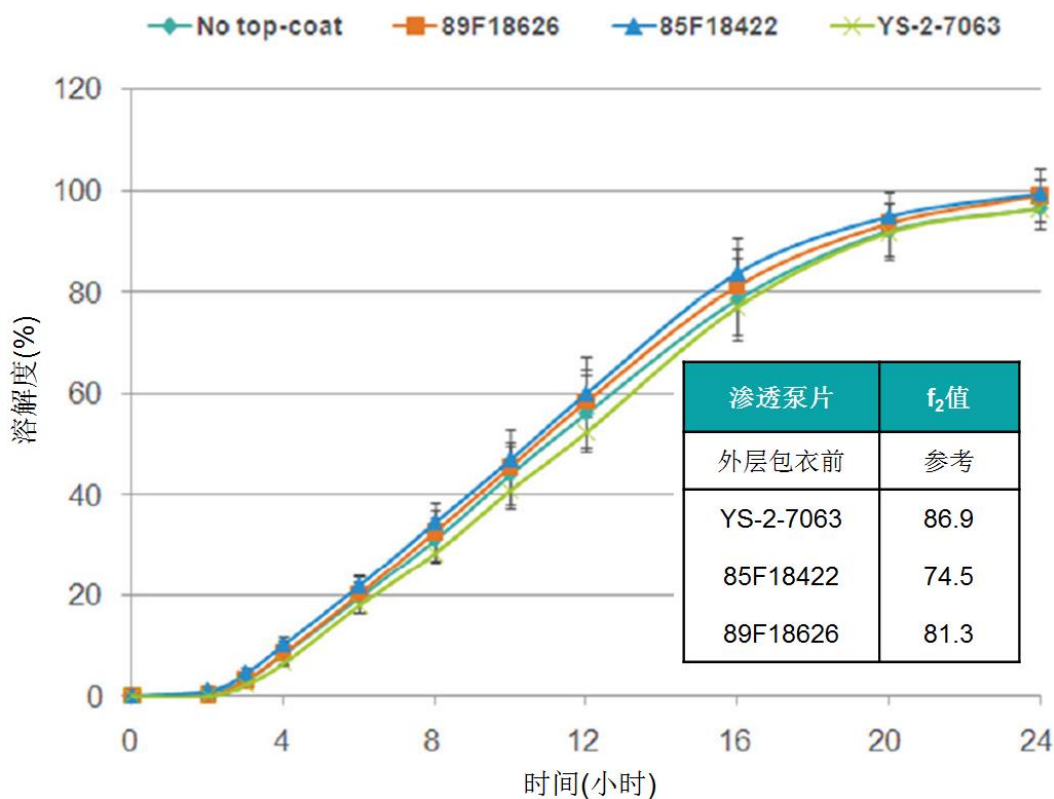


图 3. 模型药物 Y 的推拉式渗透泵片使用不同的欧巴代包衣系统增重 6%后的释放曲线(n=6)



结论

成功地生产和评估了含有不同 PEG 规格组成的半透膜包衣，以及不同的欧巴代薄膜包衣系统做为外层包衣的几乎不溶于水的模型药物的推拉式渗透泵片。结果表明和含有 PEG400 和 3350 的配方相比，包衣组成中含有 PEG8000 的药物释放会变慢。欧巴代系统 6%增重的应用不会影响药物从推拉式渗透泵片中的释放。这一研究表明复杂的渗透泵系统可以通过良好的开发和生产控制来轻易实现。

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. Missaghi S et al, CRS annual meeting and exposition, National Harbor, MD, 2011.
4. Patel et al, AAPS annual meeting and exposition, Washington, DC, 2011
5. 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。即不承担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

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

aaps_2011_patel_eff_op_osmotic_insoluble_CHN