

用于渗透泵片的推动层系统的直接压片工艺研究

Shahrzad missaghi, Scott Vass, Lawrence Martin,
Hua Deng 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

海报重印
AAPS 2013

目的

推拉式渗透泵(PPOP)片能以恒定的速率传递药物¹⁻²。推动层和药物层通常使用溶剂制粒的工艺生产。这一研究的目的是探讨预混的推动层系统的直接添加的生产方式和有机溶剂高剪切湿法制粒工艺的区别。同时考察了预混的推动层系统的稳定性。

方法

推动层混合物含有保益乐™(POLYOX™)WSR Coagulant NF LEO(膨胀聚合物)(73.5%w/w), 氯化钠(渗透泵助剂)(25.0%w/w), 氧化铁(着色剂)(1.0%w/w)和硬脂酸镁(润滑剂)(0.5%w/w), 采用干混方式制备(批次为 5kg)。为了比较, 推动层混合物同时使用高剪切湿法制粒工艺制备, 且保持相同的组成和比例(图 1)。实验评价了混合物的均匀性、粒度分布和干燥失重(LOD)。两种方法制备的推动层混合物进一步和含 10mg 格列吡嗪和保益乐 WSR N-80 NF LEO 的药物层一起压制成双层片。使用全配方的渗透泵包衣系统欧巴代®CA(Opadry® CA)为双层片包衣, 激光打孔(图 2)。对渗透泵的药物释放结果进行评价。直压型推动层混合物(预混)包装在塑料袋中(加与不加干燥剂), 贮存在加速条件(40°C/75%RH)三个月评价其稳定性。

图 1. 推动层生产工艺过程的比较(直接压片与湿法制粒)

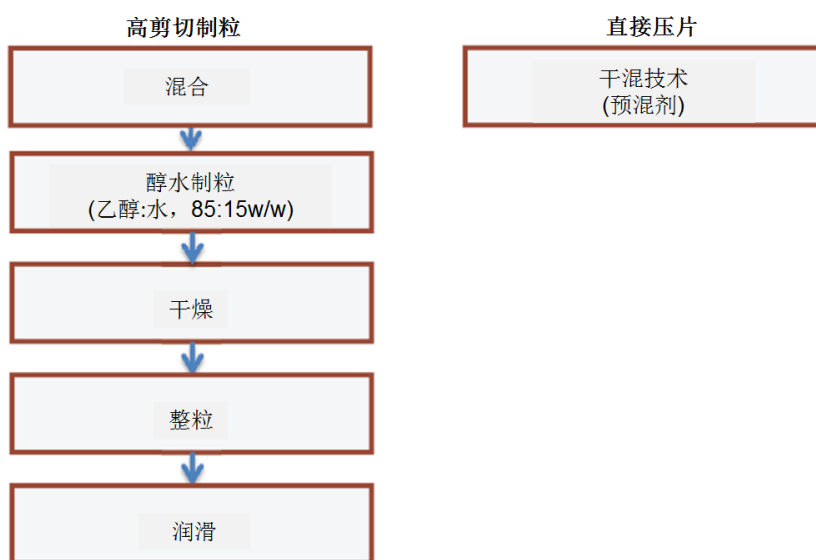
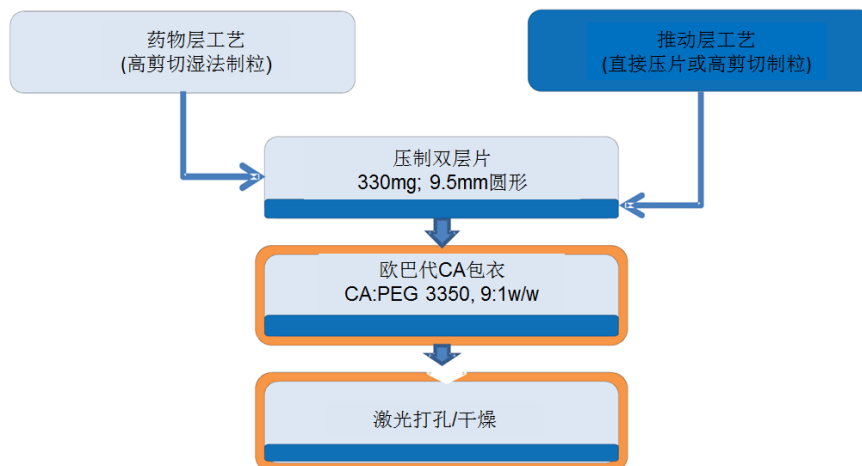


图 2. 推拉式渗透泵片生产的工艺过程



结果

图 3 表明湿法制粒工艺制备的颗粒比直接混合生产的粒径大(平均颗粒大小分别为 240 和 143 μm)。两者的干燥失重的数值比较接近(等于或小于 0.5%w/w)。预混的推动层表现出更好的渗透泵助剂的含量均匀度(RSD<2.5%)，含量均匀度表明了混合物的一致性。格列吡嗪双层渗透泵片芯表现出理想的物理特征(片重差异 RSD<2.0%；硬度约为 12kp/1.8MPa)，和生产推动层(直压与湿法制备方式)的工艺无关。此外，最终的推拉式渗透泵的药物释放曲线相似，证明了两种制备工艺制备的推动层的性质是相近的(图 4)。

图 3. 推动层混合物一直压(预混)和高剪切湿法制粒工艺生产的颗粒粒度分布。(粒度仪，马尔文公司)

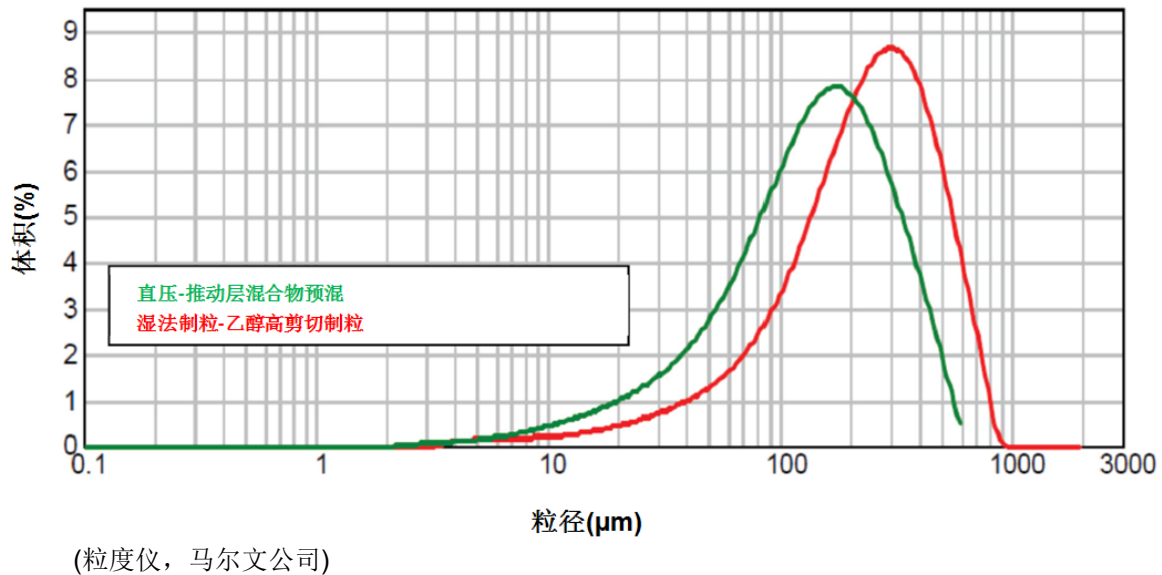
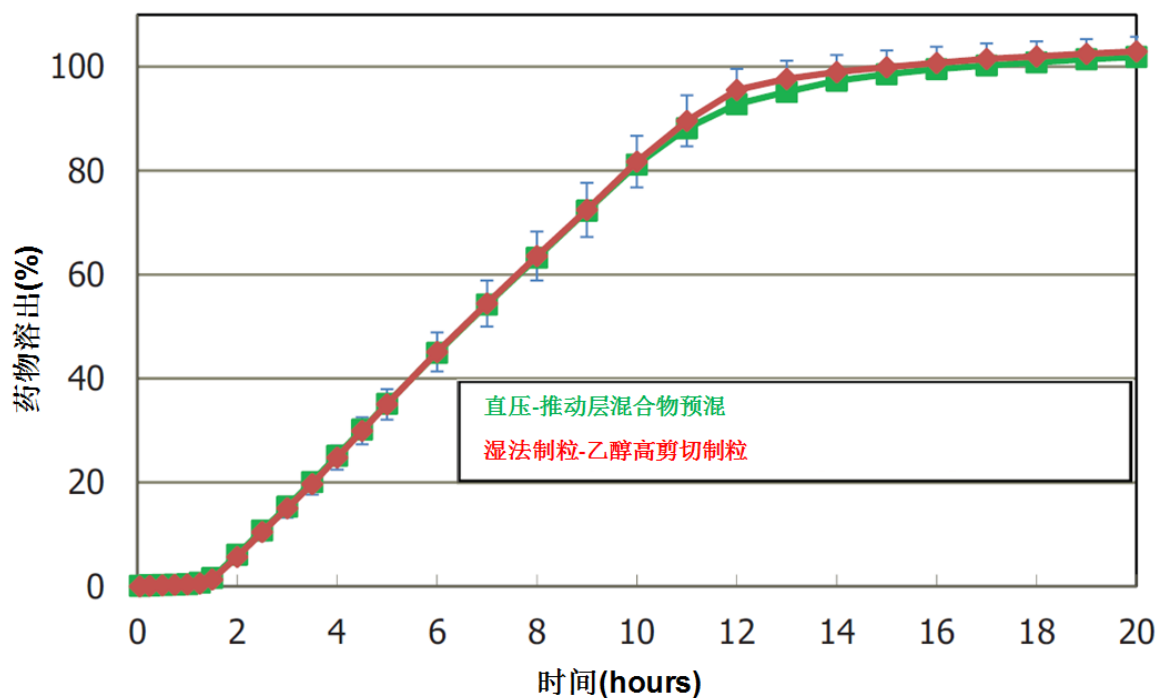


图 4. 格列吡嗪推拉式渗透泵的药物释放曲线：预混与湿法制粒的推动层；欧巴代 CA 包衣增重为 10%w/w(n=6, $f_2=98.7$)
溶出方式：USP 方法 II，50 转，带沉降篮，900ml 模拟肠液(SIF, pH7.5)不添加酶， $37\pm 0.5^\circ\text{C}$



为评价预混推动层的稳定性，在不同时间点对样品粉末取样来评估样品的干燥失重、氯化钠含量均匀度、粒度分布以及渗透泵片的药物释放(图 5-7)。

图 5. 加速条件下预混推动层的干燥失重

(红外线湿度检测仪，丹佛公司，型号 IR-200，美国)

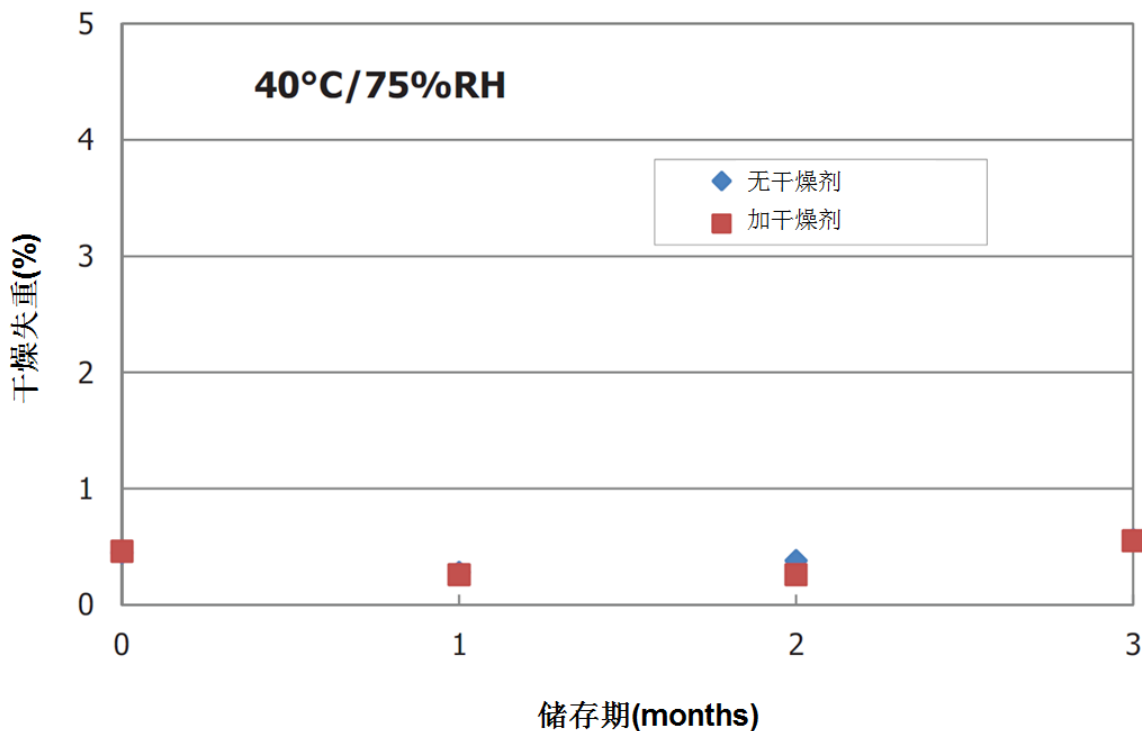


图 6. 加速条件下预混推动层的氯化钠含量

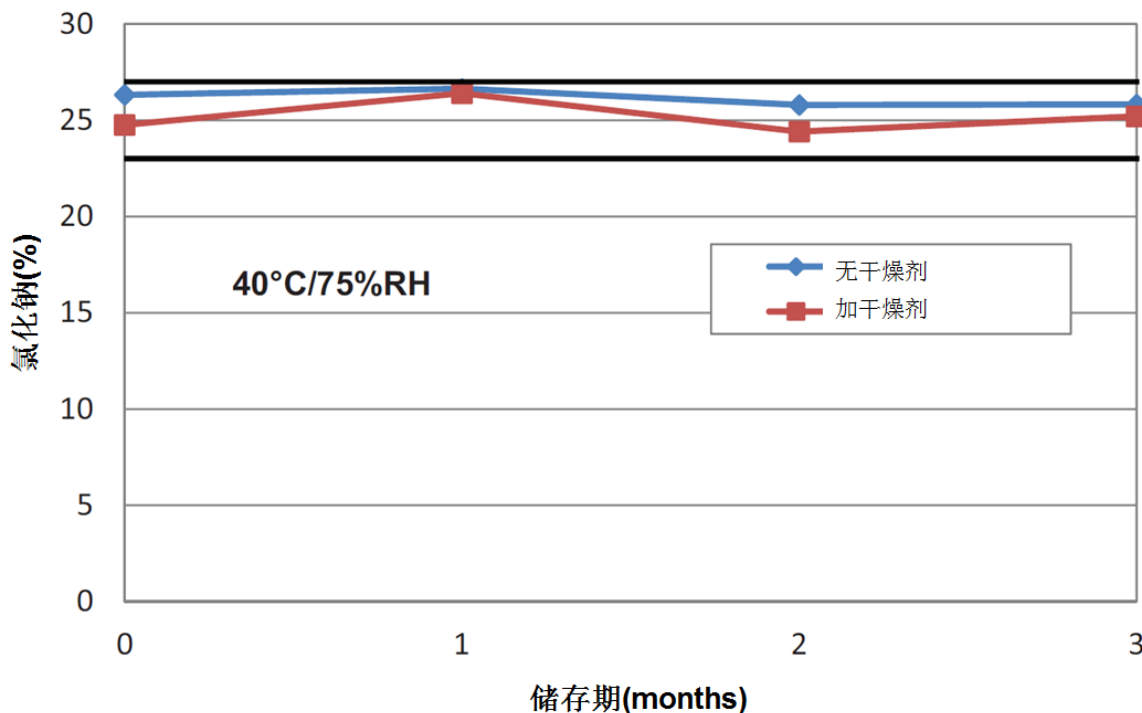
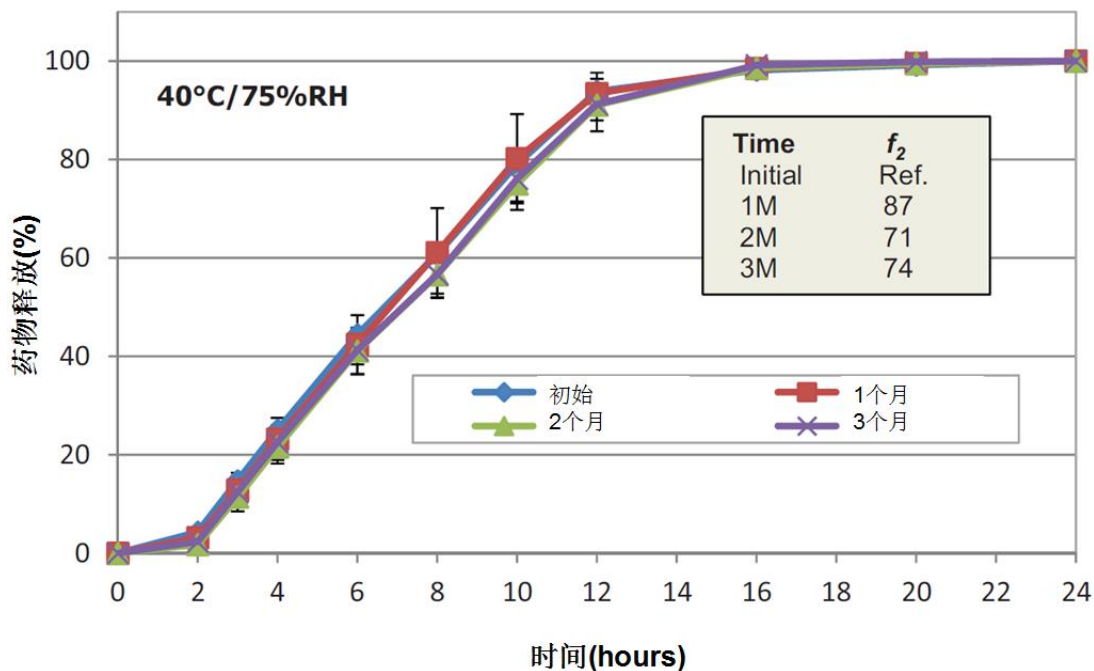


图 7. 加速条件下预混推动层制备的格列吡嗪渗透泵片的药物释放曲线(n=6)



结果表明在 3 个月的加速条件下，预混推动层的干燥失重值始终比较低(0.26-0.59%w/w)。所有样品的氯化钠含量都表现理想的含量均匀度(24.4-26.6%w/w,目标值为 25%w/w)。粒度分布曲线在整个时间内保持不变(平均粒度范围为 127-135 μ m)。是否使用干燥剂对增加预混推动层系统的稳定性没有影响。另外，格列吡嗪渗透泵片中预混推动层系统的使用在稳定性期间表现出相近的药物释放($f_2 > 71$)。这一研究的结果与我们之前评价和确认的配方中不同保益乐和氯化钠比例的推动层预混物的性能和稳健性研究中所得到的数据一致。

结论

和通常使用的湿法制粒方式相比，预混的推动层表现出理想的和一致的粉末特征以及在片剂性质和药物释放上表现出相似的性能。此外，它在加速条件下还表现出优异的稳定性。因此和湿法制粒工艺相比，预混的推动层更加易于使用，并可消除有机溶剂，减少工艺步骤。这一点在渗透泵片的生产上保证了更安全的操作并提供了直接压片理想的生产方式。

参考文献

1. V. Malaterre, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm., 73, 311-323 (2009).
2. S.L. Shamblyn, Controlled release using bilayer osmotic tablet technology: reducing theory to practice, In: H. Wen, K, Park, Oral controlled release formulation design and drug deliver: theory to practice. John Wiley & Sons, Inc., 129-153 (2010)
3. H. Deng et al. Effect of polyethylene oxide molecular weight and osmogen content on the performance of push-pull osmotic pump tablets, CRS Meeting and Exposition (2013)

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

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

AAPS_2013_Missaghi_DC_PushLayer_PEO_CHN