

生产方式对推拉式渗透泵(PPOP)片的物理性质和药物释放的影响

海报重印

2014

Gus LaBella, Manish Rane, Piyush Patel
Colorcon, Inc., Harleysville, PA USA www.colorcon.com

摘要

本实验的目的是对推拉式渗透泵片使用直接压片和流化床、高剪切和干法制粒等不同的制粒方法的结果进行评价。通过使用这些不同的工艺来理解使用不同的设备在保益乐水溶性树脂制备过程中的挑战以及了解其对颗粒及片剂的物理及化学性质和药物释放结果的影响。

简介

推拉式渗透泵产品的制备是比较困难的。这些产品中含有高用量的亲水聚合物，用于在药物层中起到容纳和夹带药物的作用，而在推动层中可以产生极高的膨胀力将药物层从渗透泵片的释药孔推挤出去。在这些制剂中使用的主要的聚合物就是保益乐™(POLYOX™)(聚氧乙烯)。聚氧乙烯是水溶性树脂，它可以快速地水化产生粘稠的凝胶。它可以塑性形变，熔点低(约68度)且具有粘弹性。这些特征在我们试图使用通常的制粒和压片技术时会出现问题。

通常推拉式渗透泵产品使用醇-水系统进行湿法制粒。乙醇的使用可以减少聚合物的水化和增加制粒后的均匀性。因为聚合物的熔点低，制粒过程中的摩擦和产热会导致在混合过程中熔化形成团块。

实验方法

用四种生产方式制备药物层和推动层。详细配方(见表1)。在推动层中使用不同颜色来从视觉上区分不同生产方式制备的片剂。流化床制粒使用红色色素，高剪切使用蓝色色素，干法制粒使用黄色色素，直接压片使用黄色和蓝色色素混合成的绿色。颗粒的特征包括堆密度和实密度、颗粒大小、干燥失重和流动性等在每个过程之后对药物层和推动层分别测定。在每一层中的药物和盐的含量也通过颗粒大小筛分来评估，每种混合粉末筛分成粗、中、细三个不同的规格。

双层片在Piccola(SMI)双层压片机上压制。药物层为先压的一层。每一过程都进行压片扫描。生产几圈之后开始压制用于包衣的片芯。对片芯中的含药量及含盐量进行评估。每一种生产方式的片剂都生产两个包衣批次。一个批次用于醋酸纤维素(CA):聚乙二醇(PEG)为80:20的欧巴代®CA(Opadry® CA)的包衣，另一个批次用于90:10的比例。片芯用激光打孔，干燥后检测含量均匀度、释放度、和溶剂残留。

表 1: 配方

组成	百分比	毫克/片
药物层		
茶碱(吉林舒兰合成制药)	5.00%	10.00
保益乐 WSR N-80 NF LEO(IFF公司)	92.75%	185.50
羟丙甲纤维素 2910(美多秀™(METHOCEL) E6 LV, IFF公司)	2.00%	4.00
硬脂酸镁(Liga MF 2-V, 彼得格文)	0.25%	0.50
合计	100.00%	200.00
推动层		
保益乐 WSR Coagulant NF(IFF公司)	72.71%	94.52
氯化钠(粉碎, Advantor)	25.00%	32.50
羟丙甲纤维素 2910(美多秀 E6LV, IFF公司)	2.00%	2.60
色素(卡乐康)	0.05%	0.06
硬脂酸镁(Liga MF 2-V, 彼得格文)	0.25%	0.32
合计	100.00%	130.00
总计片重	100.00%	330.00

结果和讨论

每一种生产方式制备的颗粒不同，粒度范围从 120-377 微米，堆密度范围从 0.321-0.526 克/毫升，FloDex 粉体流动性测量仪的流动口的直径为 4-6 毫米。通常药物层的颗粒粒度比用同一种方法制备的推动层的小(见表 2)。这可能是推动层中氯化钠的溶解度和保益乐较高的粘度造成的。干法制粒制得的颗粒最大。可能是由于配方中的保益乐的高度的可压性。通常用于速释制剂的标准的滚轮压力产生出特别高的硬度的条带坏块。磨碎这些坏块产生了大的颗粒。推动层和药物层相比有更高的密度，主要是这一层中含有氯化钠的原因。

筛分分析产生有趣的结果(表 3)。在每一案例中，含药量和含盐量的结果在筛分的粗颗粒里面都低，而在细颗粒中都高。在流化床制粒中这种差异最小。药物的分层是推拉式渗透泵片需重点考虑的因素，因为很多推拉式渗透泵制剂都是低剂量的产品。

表格 2: 颗粒性质

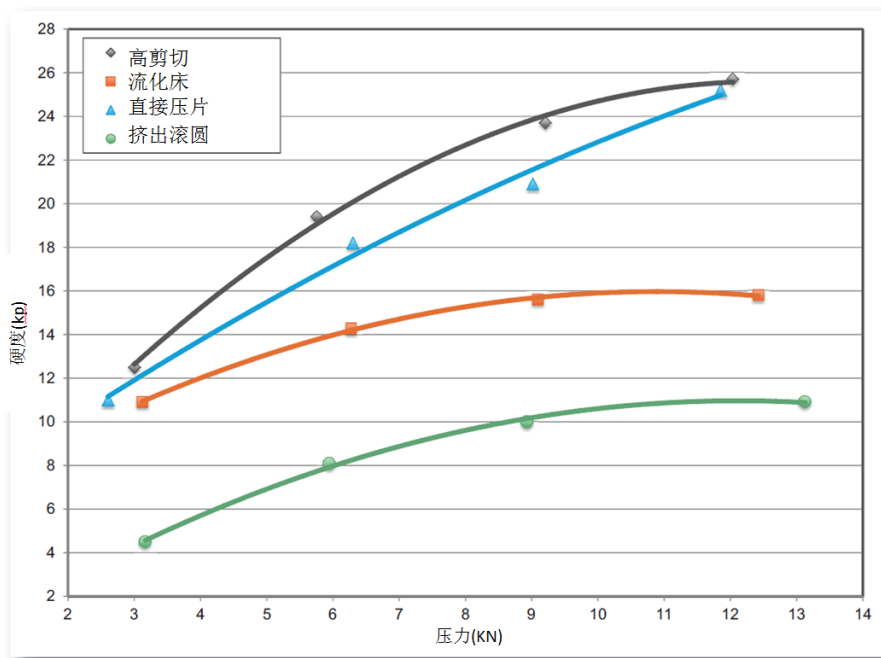
性质	直接压片	流化床制粒	高剪切制粒	干法制粒
药物层				
堆密度(g/cc)	0.472	0.321	0.427	0.417
实密度(g/cc)	0.556	0.373	0.500	0.481
卡尔指数(%)	15.09	14.10	14.52	13.33
流动性分类	好	好	好	好
几何平均粒度(微米)	125	219	134	364
几何标准差	1.93	1.53	1.91	1.77
干燥失重(%)	0.38	0.46	0.41	0.49
FloDex 流动孔(毫米)	5	6	4	6
推动层				
堆密度(g/cc)	0.526	0.376	0.446	0.510
实密度(g/cc)	0.641	0.446	0.516	0.581
卡尔指数(%)	17.9	15.8	13.4	12.2
流动性分类	尚可	尚可	尚可	尚可
几何平均粒度(微米)	120	187	191	377
几何标准差	1.90	1.60	1.72	2.06
干燥失重(%)	0.43	0.35	0.37	0.52
FloDex 流动孔(毫米)	4	4	4	6

表3: 筛分后药物和氯化钠的含量

药物层					
生产方式	筛分	筛子大小	含药量%	范围(最大-最小)	重量调整含药量%
直接压片	粗	35/70	48.3	129.5	117.5
	中	70-230	127.2		
	细	230/底盘	177.8		
流化床制粒	粗	30/45	95.8	37.4	99.4
	中	45/80	86.9		
	细	80/底盘	124.3		
高剪切制粒	粗	30/80	52.6	90.2	99.2
	中	80/170	103.8		
	细	170/底盘	142.8		
干法制粒	粗	14/40	59.0	154.3	96.4
	中	40/80	119.6		
	细	80/底盘	213.3		
推动层					
生产方式	筛分	筛子大小	含 NaCl%	范围(最大-最小)	重量调整含 NaCl 量%
直接压片	粗	35/60	8.0	135.8	116.2
	中	60-230	143.8		
	细	230/筛盘	111.8		
流化床制粒	粗	40/60	57.7	85.6	100.2
	中	60/100	108.8		
	细	100/筛盘	143.3		
高剪切制粒	粗	30/50	40.7	157.9	96.2
	中	50/120	72.7		
	细	170/筛盘	198.6		
干法制粒	粗	16/40	66.3	150.9	87.0
	中	40/70	34.9		
	细	70/筛盘	185.8		

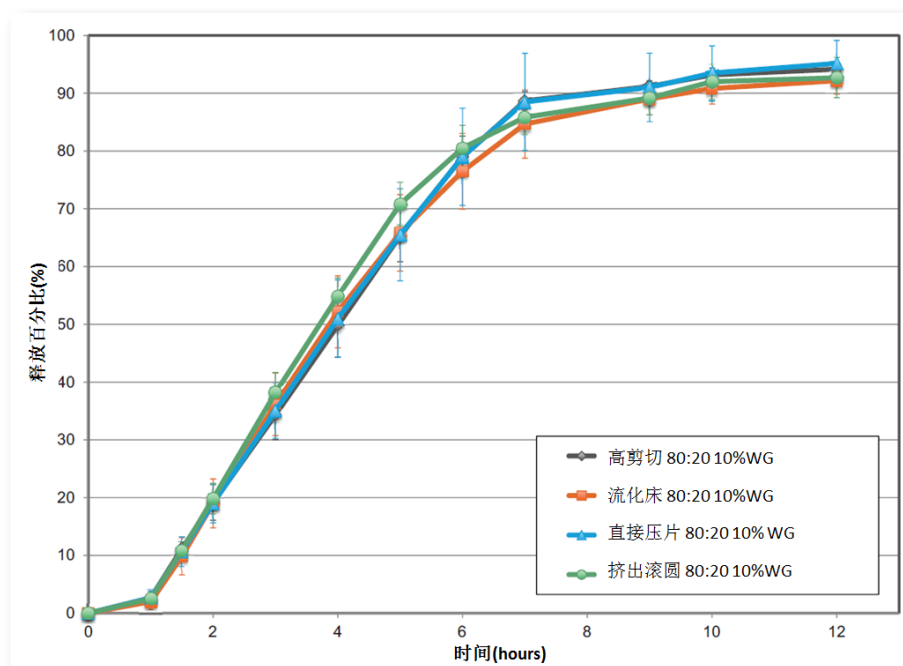
每一种生产方式的药物压片曲线如图1所示。在四种技术中，干法制粒制得的硬度最低。直接压片生产的片重差异最小(RSD=1.38%)而干法制粒的片重差异最大(RSD=2.34%)这可能是干法制粒产生的颗粒太大的原因。含量均匀度也表现了同样的趋势。直压的RSD=1.0%，干法制粒的RSD=2.7%。

图1：压片曲线



使用80:20的欧巴代CA10%增重包衣后的释放曲线见图2。用高剪切方式做参照计算相似因子。所有的曲线都和高剪切结果相似:DC=97, FB=82, RC=74, 干法制粒的相似因子的数值最低。这可能是由于片与片之间药物含量和氯化钠含量的变化差异较大造成的。与我们期望的一样, 欧巴代CA包衣增重高释放会更慢, 而使用PEG含量低的配方, 药物的释放速度也变慢。所有残留溶剂量(乙醇和丙酮)都小于20ppm。

图2：使用80:20的欧巴代CA，增重10%的释放曲线



结论

f₂相似因子结果表明药物的释放能保持相当好的一致性，与颗粒和片剂特征的大幅度的变化无关。高剪切和干法制粒以及粉碎过程对渗透泵配方来说是个挑战。需要注意优化这些过程来确保生产出可接受的产品。药物和氯化钠的分离问题在配方压片时需要加以考虑。半透膜包衣增重和醋酸纤维素:聚乙二醇比例可以用来调节药物的释放。

参考文献

1. Missaghi S. et al. Investigation of Critical Core Formulation and Process Parameters for Osmotic Pump Oral Drug Delivery. *AAPS Pharm Sci Tch*, 2014, 15 (1): 149-160.
2. Rane M. et al. Applications of Polyethylene Oxide in Hydrophilic Matrix Tablets. *Pharma Times*, 2013, 45 (3): 41 – 48.

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 实公司所有。

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

CRS_2014_LaB_PPOP_Polyox_CHN_09_2014