

不同溶解度和剂量的药物的推拉式渗透泵系统稳定性的评价

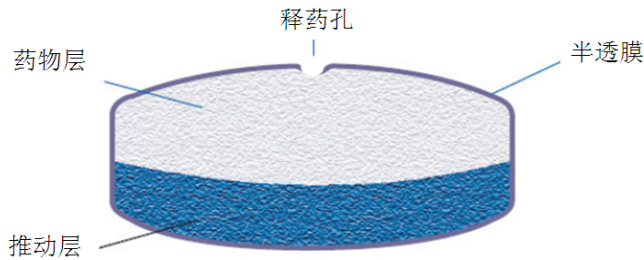
Piyush Patel, Shahrzad Missaghi, Thomas P. Farrell
Ali R. Rajabi-Siahboomi

海报重印
AAPS 2012

目的

越来越多的人对口服渗透泵制剂感兴趣，因为这些制剂在很长一段时间内可以恒速地传递药物。药物从渗透泵制剂中的释放不受胃肠道的 pH、离子强度、蠕动和其他物理因素的影响。这些特点可以最小化患者与患者之间的差异，并可准确地根据体外溶出曲线预测药物在体内的性能。尽管如此，由于察觉到渗透泵配方的复杂性、生产的挑战性及专利前景，渗透泵技术的成功受到了极大的限制。这个研究中，介绍了四种不同溶解度和剂量的模型药物对推拉式渗透泵 (PPOP)(图 1)的影响。

图 1. 推拉式渗透泵的组成



方法

使用高剪切制粒机分别制备药物层和推动层，然后使用双层压片机压片，半透膜包衣和在药物层一侧进行激光打孔(图 2)。四种模型药物，格列吡嗪、茶碱、对乙酰氨基酚(APAP)和盐酸维拉帕米(表 1)，分别制备推拉式渗透泵的药物层来评价。四个药物剂量不同，在药物层的比例范围为 5.6-60.0%w/w。高剂量的药物需减少药物层配方中保益乐™(POLYOX™)水溶性树脂 N-80 的含量。推动层的组成保持一致(表 3)。双层片的目标片重为 330mg。盐酸维拉帕米由于剂量高而压制成 450mg。所有渗透泵片中药物层和推动层的比例(约为 2:1)保持恒定。渗透泵片的溶出曲线使用带有沉降篮的溶出杯，用装置 II (50 转)检测。使用相似因子(f_2)³对药物释放曲线进行比较。

图 2. 渗透泵片的生产过程

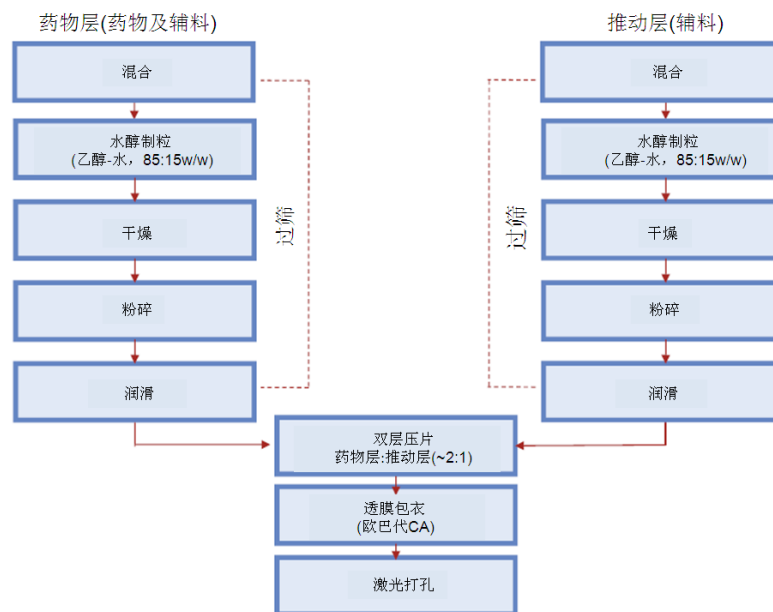


表 1. 不同剂量和溶解度的模型药物

模型药物	溶解度	剂量(mg)		
		低	中	高
格列吡嗪	几乎不溶 (0.02mg/ml)	11	50	-
茶碱	微溶 (8mg/ml)	11	50	100
对乙酰氨基酚	略溶(14mg/ml)	11	50	100
盐酸维拉帕米	可溶(50mg/ml)	40	100	180

表 2. 不同模型药物不同剂量的推拉式渗透泵制剂药物层的配方

(A) 格列吡嗪、茶碱、对乙酰氨基酚的药物层

剂量：低，11mg，中，50mg，高，100mg

(B) 盐酸维拉帕米的药物层

剂量：低，40mg，中，100mg，高，180mg

药物层组成	数量(%w/w)
模型药物 格列吡嗪、茶碱、对乙酰氨基酚	5.6, 25.0, 50.0
聚氧乙烯 (保益乐 WSR N-80NF)	93.9, 74.5, 49.5
硬脂酸镁	0.5
总计(200mg)	100

药物层组成	数量(%w/w)
模型药物 盐酸维拉帕米	13.3, 33.0, 60.0
聚氧乙烯 (保益乐 WSR N-80NF)	86.2, 66.2, 39.5
硬脂酸镁	0.5
总计(300mg)	100

*高剂量的格列吡嗪由于在溶出介质中缺少漏槽条件没有进行评估。

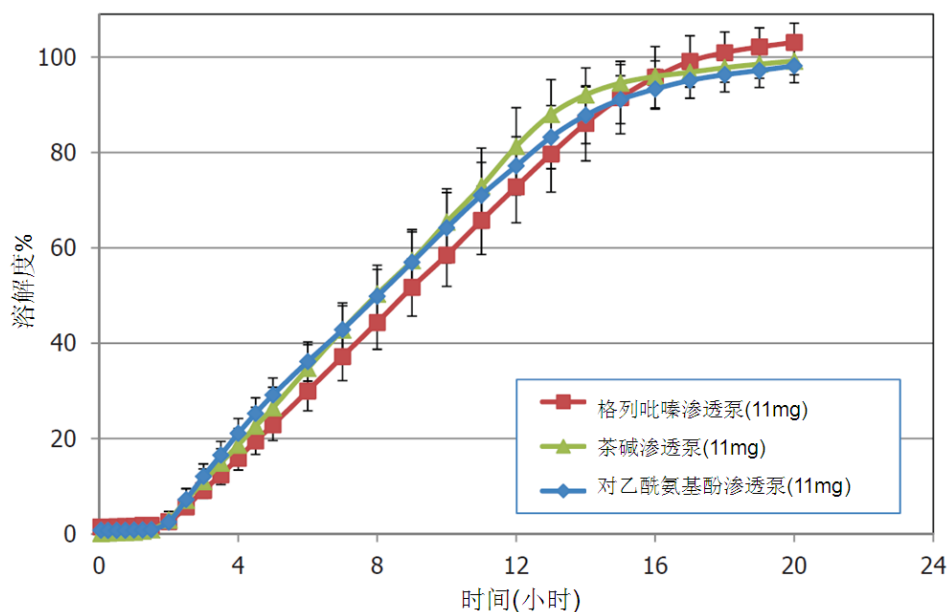
表 3. 各种模型药物渗透泵片使用的推动层的配方

推动层组成	数量(%w/w)
聚氧乙烯 (保益乐 WSR Coagulant NF)	64.0
氯化钠	35.0
色淀，红色氧化铁	0.5
硬脂酸镁	0.5
总计(130mg) *渗透泵片中含有 150mg	100

结果

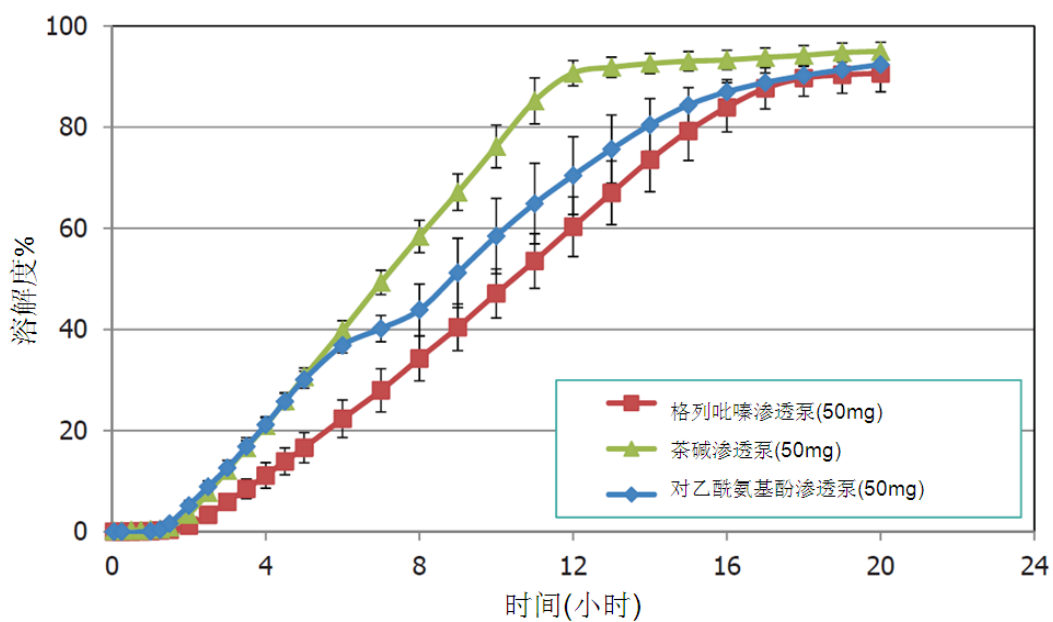
药物层制粒的研究表明剂量的增加和保益乐 N-80 的减少使药物层颗粒产生较高的卡尔压缩指数(18-33%)，粉末流动性差会导致压片生产困难。对于全部药物，不考虑溶解度差异，低剂量的推拉式渗透泵(5.6-13%w/w 的药物层)被成功生产出来，并得到理想的药物释放曲线(如时滞及接下来的零级释药动力学特征)。使用相似的格列吡嗪、茶碱、对乙酰氨基酚片芯配方(双层片)和欧巴代®CA(Opadry®CA)包衣增重，在低的 11mg 剂量时可得到相似的药物释放曲线(图 3)

图 3. 不同模型药物在低剂量(11mg)溶出曲线的比较, 欧巴代 CA:12% w/w WG(n=6)



在 50mg 的中等剂量配方中, 渗透泵的生产是个挑战, 尽管药物释放符合预期的模式但模型药物的释放曲线存在差异(图 4)。

图 4. 不同模型药物在中等剂量(50mg)溶出曲线的比较, 欧巴代 CA:12% w/w WG(n=6)



在 100mg 的高剂量配方中, 除了压片的挑战外, 药物的释放与典型的推拉式渗透泵系统存在差异可能是因为推拉层的粘度不平衡造成的。图 5 和 6 分别显示了茶碱和盐酸维拉帕米渗透泵当剂量增加时的药物释放曲线。其他模型药物的渗透泵制剂的药物释放曲线也表现出相似的模式。

图 5. 茶碱渗透泵溶出曲线的比较,

欧巴代 CA:12% w/w WG(n=6)

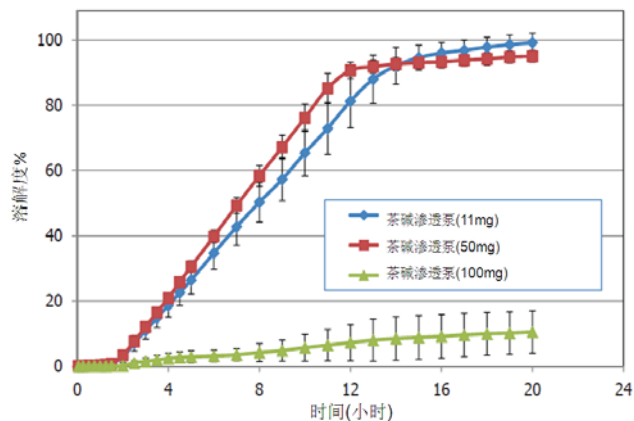
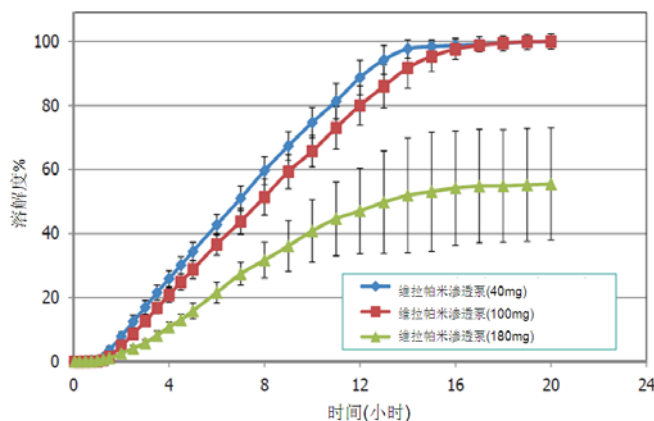


图 6. 维拉帕米渗透泵溶出曲线的比较

欧巴代 CA:8% w/w WG(n=6)



结论

标准的渗透泵系统可能适用于大范围的不同溶解度和剂量的药物(低于药物层配方的 25%)。这个研究表明渗透泵系统对不同的模型药物而言, 稳健且有弹性。对于较高的剂量水平, 需要对标准配方, 制粒步骤及片子的大小进行调整以达到零级的药物释放。

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. Patel P, Liu, Q, Missaghi S, Tiwari T, Farrell T, Rajabi-Siahboomi A, Effect of formulation and granulation processing parameters on performance of push-pull osmotic pump tablets of a practically water insoluble model drug. AAPS 2011, Washington DC, Poster No: W5113.
3. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. 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 · 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 亚太区 +65-6438-0318 拉丁美洲 +54-11-4552-1565

欧巴代®CA(Opadry®CA) www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2013. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。

* 保益乐™/POLYOX™系陶氏化学公司(DOW)的商标
* 除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有

pr_aaps2012_patel_eval_PPOP-solubility_OpadryCA_CN_012013