

# 制粒工艺参数对几乎不溶于水的模型药物的推拉式渗透泵片性能的影响

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

海报重印  
CRS 2012

## 摘要

采用不同的工艺参数制备几乎不溶于水的模型药物的推拉式渗透泵片的药物层和推动层。结果表明所制备的颗粒的物理性质虽然不同，但是药物从渗透泵片中的释放没有显著影响( $f_2 > 61$ )。这一研究表明推拉式渗透泵是稳健的药物传递系统，对于相似的药物会得到令人满意的结果。

## 介绍

推拉式渗透泵通常为半透膜包裹的双层片芯，用激光打成的孔道用于药物的释放<sup>1</sup>。双层片芯包括药物层和推动层，常常使用醇水的制备工艺。在这一研究中，几乎不溶于水的模型药物 Y 被用来做上述的渗透泵配方的研究<sup>2</sup>。目的是评价不同的制粒工艺参数对颗粒和片剂以及药物从推拉式渗透泵片中释放的影响。这一研究包括(i)制粒过程是否使用切刀；和(ii)小试过程的颗粒干燥是否采用粉碎步骤。

## 实验方法

### 制粒过程是否使用切刀的影响

药物 Y 的推拉式渗透泵配方如表 1 所示。分别将药物层和推动层的组分采用高剪切湿法制粒的工艺制备(Disona P/VAC 10, 德国)(批量 1kg)。第一个工艺(P1)做为对照，各组分干混 3 分钟，搅拌桨和切刀的转速分别为 100 转和 1000 转。制粒溶液，乙醇:去离子水(85:15w/w)，采用喷液的方式加入。搅拌桨和切刀的转速分别为 150 转和 2000 转。为了评价切刀的影响，第二个工艺(P2)中药物层和推动层的颗粒制备只使用搅拌桨，并按上述干混的制粒相同的速度操作。P1 和 P2 所制颗粒采用真空干燥箱于 40°C 干燥 16 小时，以达到最初的含水量约 0.5%w/w。干颗粒粉碎(Quadro® Comil®, 1.18mm 筛孔)，然后加入润滑剂混合 1 分钟。双层片采用旋转式压片机(Piccola, Riva, 阿根廷)，标准圆弧形冲模(9.5mm)压制，目标片重 330mg(药物层:推动层约为 2:1w/w)。药物层的填充压力约为 0.7kN(9.8MPa)，接下来使用主压力为 7kN(98MPa)压制双层片。

压好的片剂使用 Vector Hi-Coater LDCS 包衣，包衣材料为醋酸纤维素，CA-398-10(伊斯曼化学公司，美国)和 PEG3350(IFF, 美国)(9:1w/w)，溶剂为丙酮-去离子水的混合物(96:4w/w)，增重为 8-12%。包衣后的片剂于 40°C 在真空干燥箱中干燥 24 小时，去除残留的有机溶剂和水分。使用激光打孔机(Cobalt 250, InkCupsNow, 美国)在药物层的一侧打孔。

评价干燥后的颗粒和双层片芯的物理特征。按美国药典中相应的方法对药物从推拉式渗透泵片中的释放也做了评价。药物的释放曲线采用相似因子( $f_2$ )方法和对照工艺进行了比较。

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	彼得格文, 德国	0.5
<b>合计</b>		<b>100</b>
推动层组成	供应商	质量(%w/w)
聚氧乙烯 (保益乐 WSR Coagulant)	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	彼得格文, 德国	0.5
<b>合计</b>		<b>100</b>

### 干颗粒是否粉碎的影响

药物层和推动层的颗粒如工艺 1 所述制备。为评价粉碎的影响, 工艺 3 中包含了粉碎的过程, 干颗粒通过大筛网进行了简单粉碎(16#筛, 1.18mm)。

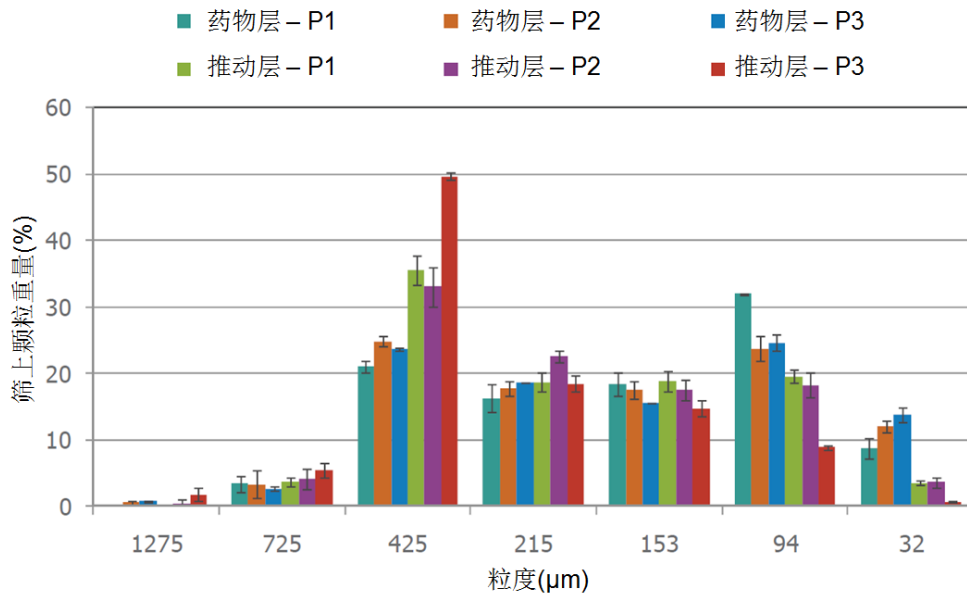
### 结果和讨论

干颗粒的物理特征如表2和图1所示。当不使用切刀时药物层颗粒有更高的堆密度和实密度。与其他工艺相比, 推动层未粉碎的颗粒的密度最低。药物层的粒度分布表明所有工艺过程都有相似的结果。然而, 对于推动层, 含有粉碎过程(P1)的颗粒最细小。

表 2. 干颗粒的物理特征

配方		堆密度 (g/cm <sup>3</sup> )	实密度 (g/cm <sup>3</sup> )	卡尔指数 (%)
药物层	P1(对照)	0.43	0.52	18.3
	P2(无切刀)	0.48	0.57	15.7
	P3(不粉碎)	0.43	0.53	19.3
推动层	P1(对照)	0.48	0.60	19.3
	P2(无切刀)	0.44	0.54	18.6
	P3(不粉碎)	0.38	0.48	20.9

图 1. 颗粒的粒度分布(n=3)

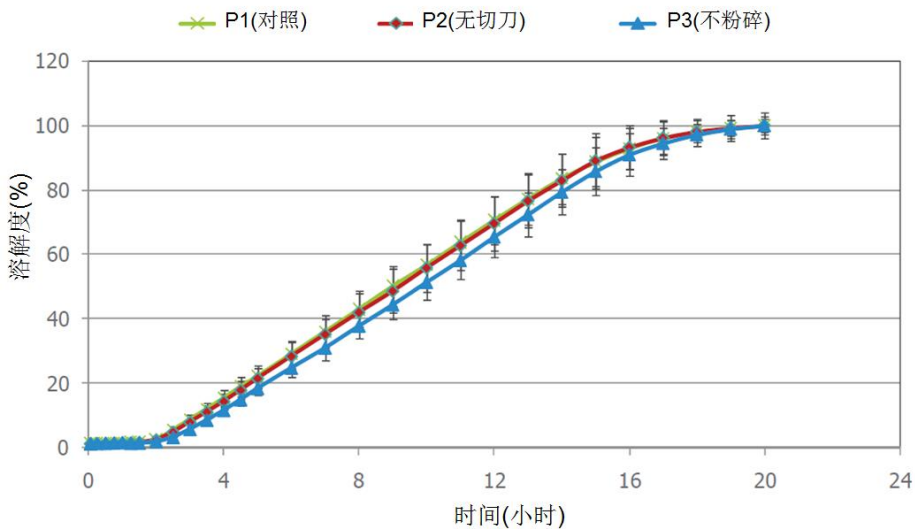


所有工艺过程的未包衣双层片的物理特征是相似的(表 3)。结果表明制粒工艺参数的不同对药物从推拉式渗透泵片中的释放没有显著影响( $f_2 > 61$ )(图 2)。

表 3. 未包衣双层片的物理特征(n=10)

片剂	片重(mg)	厚度(mm)	片剂硬度(kp) (拉伸强度(MPa))
P1(对照)	332.0±4.1	5.03±0.05	9.4±1.2(1.36)
P2(无切刀)	331.4±3.1	5.03±0.07	8.1±0.5(1.18)
P3(不粉碎)	330.7±1.5	5.06±0.05	9.1±0.5(1.31)

图 2. 药物 Y 的推拉式渗透泵片的药物释放, 12%包衣增重(n=6)



## 结论

推拉式渗透泵系统可以得到非常稳健的和一致的释药。好的配方经验可以减少潜在的配方对生产工艺的敏感性。在这一研究中，采用高剪切制粒方式制备了几乎不溶于水的模型药物的推拉式渗透泵的药物层和推动层颗粒。评价了切刀和是否使用粉碎步骤作为不同的制粒参数的影响，所得颗粒在物理特征上有微小的区别。然而片剂的特征和药物从推拉式渗透泵中的释放没有受到工艺过程变化的影响。这一研究结果展示了一个稳健而又复杂的推拉式渗透泵系统，使用我们对工艺变化和推拉式渗透泵性能之间的关系有了基本的理解，这有助于达到 ICH Q8 药品开发中所规定的要求。

## 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 et al, AAPS 2011, Washington DC, Poster No: W5113.

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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto: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](http://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 公司商标

CRS\_2012\_Patel\_granulation\_PEO\_CHN