

含有高用量的聚氧乙烯水溶性树脂的对乙酰氨基酚缓释骨架片的速释包衣

Florent Vilotte, Chris Venczel, 和 Charles Vesey

海报重印
AAPS 2013

目的

这一研究的目的是探讨含有高用量低熔点的聚氧乙烯树脂(保益乐™(POLYOX™) WSR1105)的 40mg 对乙酰氨基酚(APAP, 模型药物)亲水凝胶骨架片, 使用欧巴代®II(Opadry® II)型速释包衣对片剂物理外观和药物释放的影响及可行性。对加速稳定性实验后的药物释放的影响也进行了评估。

方法

对乙酰氨基酚(APAP, 做为模型药物)规格为 40mg, 采用直接压片的方法使用 Piccola 10 冲旋转式压片机在压力为 15kN 条件下压制片剂, 冲模直径为 10mm 的标准圆弧形冲, 片重为 400mg。

所有粉末, 除硬脂酸镁外, 过 16 目振动筛(1180µm), 于 16 夸脱的 V 型混合器(GlobePharma, 美国)中混合 10 分钟。然后加入过 40 目筛的硬脂酸镁, 再混合 2 分钟。

表 1. 对乙酰氨基酚缓释骨架片配方

材料	%w/w	mg/片
保益乐(WSR 1105 LEO NF) (陶氏化学, 美国)	80	320
APAP (Covidien Mallinckrodt)	10	40
微晶纤维素(Microcel 102) (Blanver, Brazil)	8.95	35.8
微粉硅胶 (Aerosil 200, Evonik Industries, 德国)	0.5	2
硬脂酸镁 (Parchem, 美国)	0.5	2
丁羟甲苯(BHT) (Parchem, 美国)	0.05	0.2

保益乐缓释骨架片于装有 1.2mm 口径喷枪的 24"侧通风包衣锅(LabcoatII, O'Hara, 加拿大)中包衣, 增重为 4%。包衣锅装有犁形搅拌桨, 枪到片床距离为 6.5"。

设定两个包衣条件, 对 HPMC 配方的包衣材料片床温度为 40/42°C, 而对 PVA 配方的包衣材料包衣温度为 40/50°C±1。工艺时间为 90 分钟用于 HPMC 配方包衣, 而 PVA 配方只用 60 分钟。包衣分散液使用带搅拌桨的混合器制备并在包衣期间持续搅拌。

包衣参数列于表 2。

表 2. 包衣工艺参数

包衣系统	HPMC 配方		PVA 配方	
	运行 1#	运行 1#	运行 1#	运行 1#
批量(kg)	15	15	14	14
锅转速(转)	11-12	12	12	12
进风温度(°C)	52.3-57.8	47.9-51	61.1-66.5	48.7-53.1
出风温度(°C)	42.1-44.3	40.3-40.9	49.5-52.4	41-42.5
片床温度(°C)	41-43	39-40	49-50	40-41
空气量(cfm)	275	275	275	275
雾化压力(psi)	25	25	25	25
扇面压力(psi)	30	30	30	30
喷速(g/min)	44.4	44.3	42.6	44.8
包衣时间(min)	90	90	66	63
固含量(%)	15	15	20	20

片剂的机械强度在包衣前后进行检测。硬度使用硬度仪(Erweka TBH300)检测。脆碎度使用脆碎度仪(Electrolab EF-2)检测, 25 转, 运行 4 分钟。

包衣后的片剂包装在高密度聚乙烯瓶(HCPE)中, 瓶中塞有棉花、干燥剂后热封。将包装后的药物置于 40°C/75%RH 的条件下 6 个月。在预定的时间间隔取样并进行释放检测。

体外释放使用符合美国药典要求的溶出仪, 按装置 II(桨法, 带有沉降篮)100 转检测。释放介质为纯水(1000mL), 温度为 37±0.5°C。

释放结果采用 f_2 相似因素进行比较。^{1,2}

结果

虽然在 5 个小时的压片过程产生了热量, 但是仍然没有看到冲头有因热而发生的粘附现象。配方中含有的微晶纤维素对压片有帮助, 因其低的压片力下就可以压制成片, 这减少了摩擦。片重的均匀性(表 3)是一致的, 其标准差结果小于 1%。未包衣片的片剂硬度(表 4)为 24.6Kp, 而包有 HPMC 和 PVA 配方的包衣片的硬度分别增加到 29.6 和 30.5。

表 3. 未包衣保益乐骨架片在初始时间的物理特征

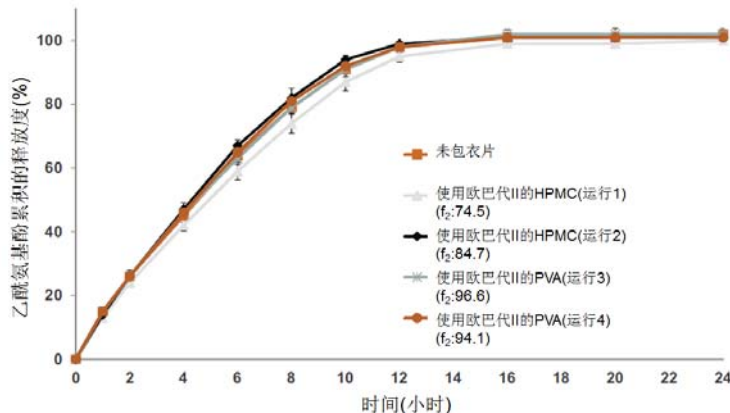
压片力 15kN	0 分	60 分	120 分	180 分	240 分	298 分
平均片重(mg)	398.3	399.7	403.1	402.15	401.45	397.4
重量 RSD	0.96	0.92	0.50	0.65	0.81	1.00
平均厚度(mm)	5.74	5.76	5.78	5.74	5.73	5.59
厚度 RSD	0.53	0.56	0.33	0.47	0.44	0.63
平均硬度(Kp)	24.1	23.7	26.2	26.4	24.0	23.05
硬度 RSD	5.32	7.9	3.08	6.93	6.29	8.02

表 4. 对乙酰氨基酚缓释骨架片在初始时间点的物理特征

产品	包衣增重 WG %	片床温度 (°C)	外观	LOD (%)	硬度 (Kp)	片剂厚度 (mm)	脆碎度 (%)
未包衣片	na	na	白色, 无缺陷	na	24.6	5.73	0.05
运行 1-HPMC	3.56	41-43	无包衣缺陷, 外观好	0.94	29.6	5.95	0.00
运行 2-HPMC	3.59	39-40		0.96	26.2	5.94	0.00
运行 1-PVA	3.78	49-50		0.73	30.5	6.07	0.00
运行 2-PVA	3.87	40-41		1.06	28	5.95	0.00

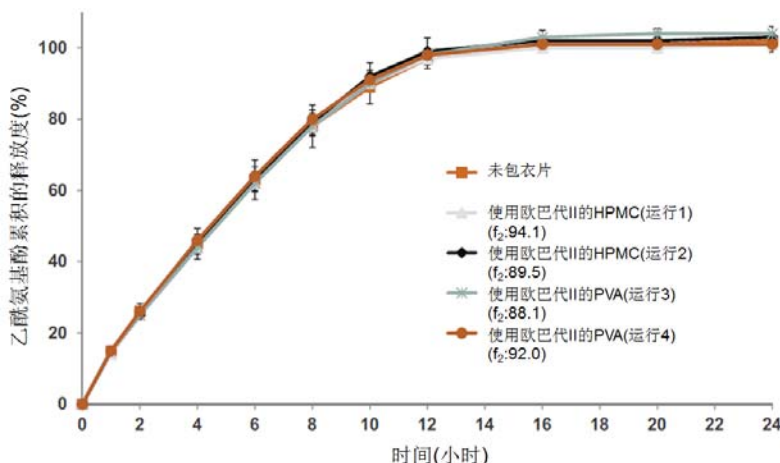
图 1、2 和 3 表明对乙酰氨基酚的 HPMC 和 PVA 配方包衣后的亲水凝胶骨架片在零时间点、3 个月和 6 个月(40°C/75%RH)加速稳定性实验条件的药物释放曲线。相似因子 f_2 全部大于 70, 表明包衣片剂随时间其性能没有发生显著变化。

图 1. 对乙酰氨基酚从保益乐骨架片中的释放曲线-初始时间:



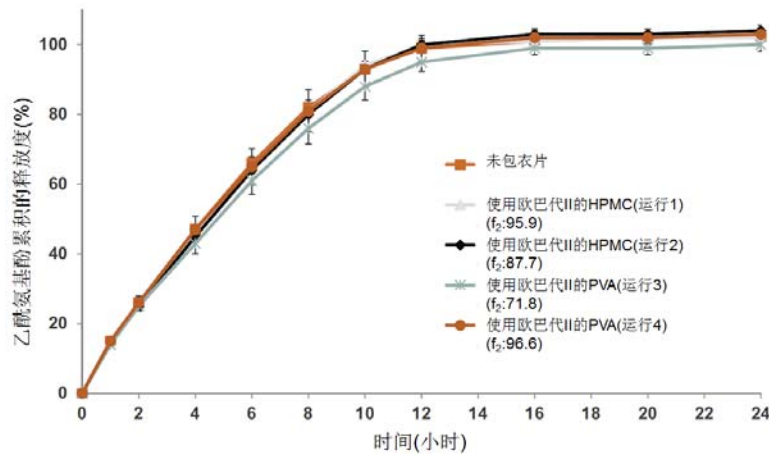
欧巴代 II 型包衣系统对药物的释放没有影响, 所有包衣过程的释放曲线都是相似的($f_2 > 50$)

图 2. 对乙酰氨基酚从保益乐骨架片中的释放曲线-3 个月:



欧巴代 II 型包衣系统在 3 个月时对药物的释放也没有影响, 所有包衣过程的释放曲线都是相似的($f_2 > 50$)

图 3. 对乙酰氨基酚从保益乐骨架片中的释放曲线-6 个月:



欧巴代 II 型包衣系统在 6 个月时对药物的释放也没有影响, 所有包衣过程的释放曲线都是相似的($f_2 > 50$)

结论

高保益乐用量的对乙酰氨基酚(40mg,模型药物)缓释骨架片成功地进行了研制, 在长时间的压片过程中没有发生粘冲问题。

药物的释放和对乙酰氨基酚骨架片的外观没有受到水性包衣系统的影响。两个包衣系统, PVA 配方和 HPMC 配方的欧巴代 II 型包衣都得到无任何缺陷外观的包衣片, 并且在这些系统推荐的较高的片床温度下包衣, 药物的释放曲线也没有发生变化。全部配方的包衣片在 6 个月的 40°C/75%RH 密闭于高密度聚乙烯瓶的贮存条件下都表现出非常好的稳定性。

参考文献

1. Moore J.W, & Flanner H.H., Mathematical comparison of dissolution profile, Pharm. Tech. 1996; 20: 64-74
2. FDA, Federal Register. 1995; 60: 61642

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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI, 2015. 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。

保益乐™/POLYOX™是陶氏化学公司的商标。

AAPS_2013_Vilotte_FC_Polyox_CHN

This document is valid at the time of distribution. Distributed 21-?-2022 (UTC)