

醋酸纤维素聚合物粘度和包衣浓度对推拉式渗透泵片剂性能的研究

Lawrence Martin, Hua Deng, Shahrzad Missaghi, Thomas P. Farrell and
Ali R. Rajabi-Siahboomi

海报重印
CRS 2012

摘要

本文研究了醋酸纤维素粘度和包衣浓度(固含量)对用于渗透泵的全配方欧巴代®CA(Opadry®CA)包衣性质及推拉式渗透泵片性能的影响。包衣溶液固含量的变化能显著地影响溶液粘度和膜的不透明性,但是不影响药物的释放曲线。醋酸纤维素粘度级别的变化不会影响包衣溶液的粘度或推拉式渗透泵片的性能。

介绍

醋酸纤维素是渗透泵制剂研究中常用的水不溶性的半透膜。聚乙二醇 3350 是半透膜中常用的增塑剂和致孔剂。这两个成分通常溶解在丙酮和水的不同比例的混合溶剂中。衣膜中醋酸纤维素和聚乙二醇相对量的变化会影响膜的渗透性,从而改变介质进入片芯速度和药物释放程度¹。

本文研究了醋酸纤维素粘度的变化是否会对推拉式渗透泵片的性能,比如药物的释放曲线和包衣质量产生影响。

实验方法

欧巴代 CA 是含有醋酸纤维素和聚乙二醇 3350 的全配方的半透膜包衣系统,本研究中使用丙酮(90%w/w)和水(10%w/w)的混合溶剂来制备包衣液。实验采用 2 个变量、3 个水平总计 9 次实验的设计(表 1)。醋酸纤维素的粘度分别位于符合标准中低、中、高的粘度范围,包衣溶液使用低、中、高三种固含量。包衣液应用在低剂量(10mg)、难溶于水的模型药物上。包衣液粘度使用同心圆筒几何流变仪(AR-G2,TA Instruments, 美国)测定。推拉式渗透泵配方(表 2)² 采用高剪切方法生产,醇-水湿法制粒工艺(P/VAC-10,Diosna, 德国)(1.5kg 批量)。颗粒加入润滑剂后使用旋转式压片机(Piccola,Riva, 阿根廷)压制成双层片。使用圆形标准弧冲模(9.5mm),目标片重为 330mg(药物层:推动层比约为 2:1w/w)。使用 2.5L 侧通风包衣锅(LDCS, Vector, 美国)为双层片包衣,欧巴代 CA 增重为 10%。包衣参数如表 3 所列。包好的片芯置 40°C 真空干燥箱中干燥 24 小时。使用激光打孔机(Cobalt 250, InkCupsNow, 美国)在每个渗透泵片的药物层的一侧打一个 0.5mm 的释药孔。

将欧巴代 CA 包衣膜从片上取下,使用分光光度计(Model 600, Datacolor, 美国)于波长 400-700nm 的范围,在黑色和白色背景下测定对比率,来测量膜的不透明性。溶出度研究采用美国药典 II 法,使用沉降篮,转速为 50rpm,于无酶的 pH7.5 的模拟肠液中进行。药物的溶出结果使用带 10mm 石英池的光度计(安捷伦, 美国)测定。药物释放速度常数 k_1 (%/hour)通过计算溶出曲线中药物在 5-80%释放范围的直线的斜率获得。半透膜的形态学使用日立场发射扫描电子显微镜(FE-SEM)(vs4300, Hitachi High-Tech, Japan)检查。

表 1 实验设计

变量	水平		
	低	中	高
醋酸纤维素粘度(秒 ^a)	8.3	10.5	12.5
固含量(%w/w)	5.5	7.0	8.5

^a 标准: 8.0 秒到 13.0 秒(美国材料与试验协会-落球粘度)

表 2 渗透泵模型药物 Y 的药物层与推动层配方

药物层组分	供应商	数量 (%w/w)
药物 Y	-	5.6
保益乐™(POLYOX™) WSR N80	IFF公司	93.9
硬镁	Mallinckrodt, 美国	0.5
合计		100
推动层组分	供应商	数量 (%w/w)
保益乐 WSR Coagulant	IFF公司	64.0
氯化钠	Mallinckrodt, 美国	35.0
氧化铁红	Rockwood Pigments, 意大利	0.5
硬镁	Mallinckrodt, 美国	0.5
合计		100

表 3 包衣工艺参数

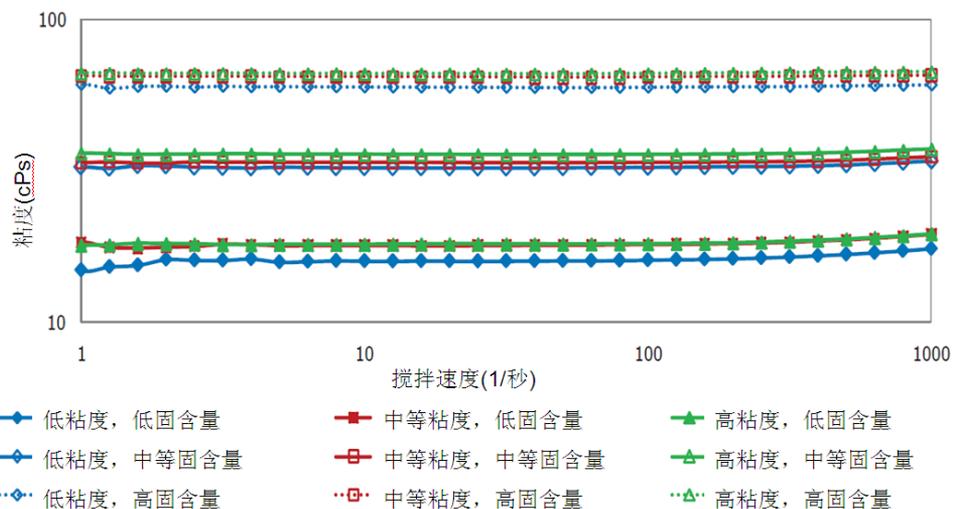
参数	
进风温度(°C)	41-43
出风温度(°C)	31-32
片床温度(°C)	27-28
风量(cfm)	80
喷速(g/min)	28-30
雾化压力(psi)	21.0
扇面压力(psi)	7.5
锅转速(rpm)	18
装量(kg)	1.5

结果和溶出

溶液粘度

本研究中符合标准范围内低、中、高粘度的醋酸纤维素样品对包衣溶液的粘度没有显著的影响(见图 1)。然而,将溶液的浓度从 5.5%增加到 8.5%会使包衣液的粘度增加。欧巴代 CA 包衣溶液表现为牛顿流体特征,即粘度通常与搅拌速度无关。

图 1 包衣溶液的粘度



药物释放曲线

本研究中所评价的欧巴代 CA 配方得到了近似于零级的释药曲线($f_2=64-98$), 释放常数(k)的范围为每小时 7.3-8.2%(见图 2)。使用线性回归模型来分析释放常数(k)和聚合物粘度/固含量间的关系, 结果表明统计关系不显著。因此, 醋酸纤维素粘度或包衣溶液浓度对药物从推拉式渗透泵片剂中的释放的影响很小。

图 2 渗透泵片的溶出曲线

溶出条件: 模拟肠液 pH7.5, 方法 II, 50 转 (k, 速度常数, %/小时)

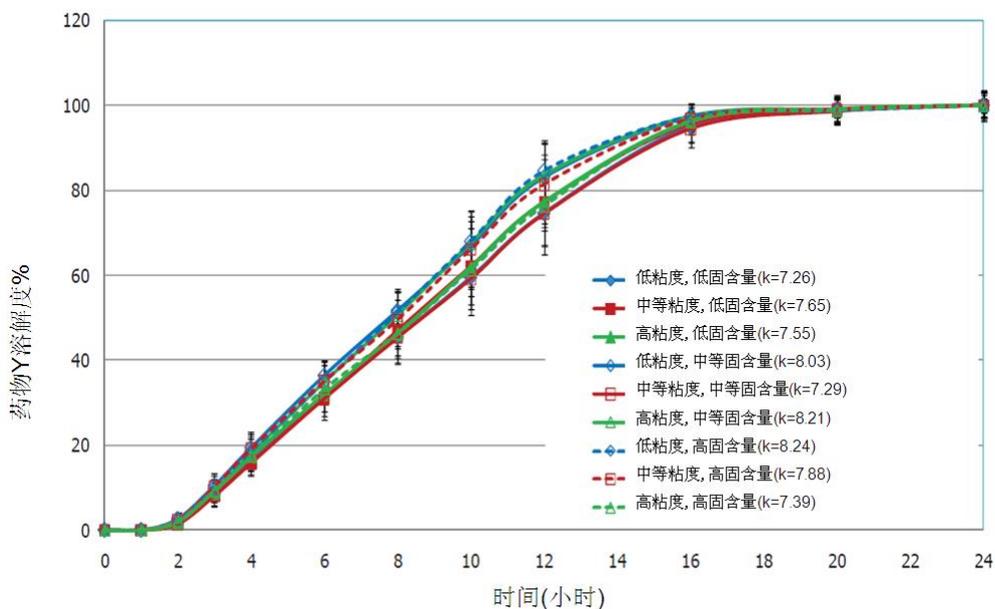
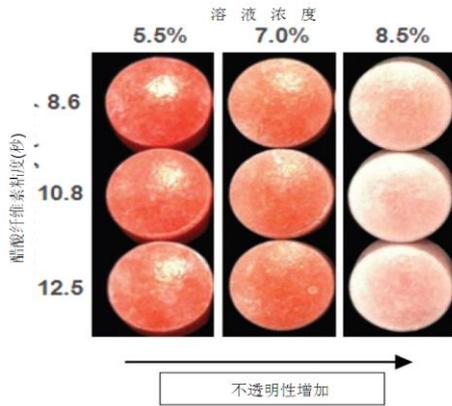


图 3 推拉式渗透泵片的外观：不同聚合物粘度和溶液浓度的推动层一侧



包衣质量

欧巴代 CA 包衣膜随着溶液浓度从 5.5%增加到 8.5%，膜的不透明性增加(见图 3)。通过分光光度计进行的不透明性的分析也发现相似的趋势(见图 4)。

电镜图像确定膜的不透明性的增加是因为高浓度的包衣溶液形成了更大的孔隙率造成的(见图 5)。全部 9 个包衣实验有相近的收率($\geq 95\%$)，膜的孔隙率越高，厚度就越大(129 μm 与 98 μm)，因此可能会形成更长的扩散路径。

图 4 半透膜的不透明性

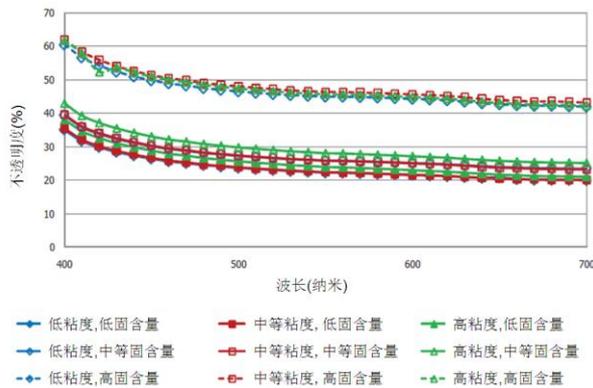
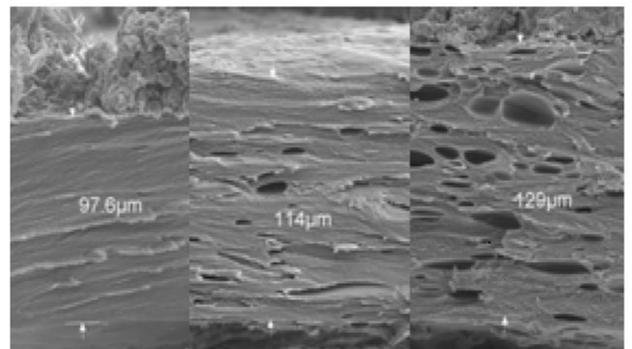


图 5 不同溶液浓度的包衣双层片的半透膜的电镜图像^b



^b醋酸纤维素粘度 = 10.5秒; 5.5%、7.0%和8.5%固含量分别见于左、中、右。

结论

醋酸纤维素粘度变化或溶液浓度的变化对使用欧巴代 CA 包衣的渗透泵片的药物释放没有显著影响，这说明了推拉式渗透泵制剂的稳健性。然而，包衣溶液的固含量影响了衣膜的不透明性，这一推拉式渗透泵片剂的重要特征。本研究明确了用欧巴代 CA 进行渗透泵包衣研究过程中应该考虑的主要材料属性及工艺过程参数。

参考文献

1. Malaterrea, V, Ogorka, J, Loggia N, et al. 推拉式渗透泵配方的设计思路, 国际药学期刊, 2009.7.6; 376(1-2):56-62
2. Patel P, Liu Q, Missaghi S, et al. 半透膜包衣组分和欧巴代表层包衣系统对难溶于水的模型药物的推拉式渗透泵片性能的影响, AAPS 年会暨展览会, 2011

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

CRS_2012_Missaghi_PPOP_visc_OYCA_CN