

推拉式渗透泵使用欧巴代®CA 包衣的关键工艺参数的研究

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

海报重印
AAPS2012

目的

半透膜是推拉式渗透泵片的重要组成部分之一，它控制着渗透压的梯度，片芯水化的速度和药物从渗透泵制剂中释放的速度。欧巴代®CA(Opadry®CA)，一个全配方的包衣系统，使渗透泵半透膜包衣的制备及应用更加简单。薄膜包衣工艺的优化对膜的质量和产品的性能非常重要¹。这一研究的目的是考查欧巴代 CA 的关键工艺参数(CPP)对渗透泵片剂的关键质量属性的影响。

方法

将欧巴代 CA 粉末分散在丙酮:水，90:10(w/w)的混合溶剂中，搅拌 45 分钟至完全溶解。使用 24"全打孔，装有两把 Schlick 喷枪的 Labcoat IIX 包衣锅(O'Hara 技术，加拿大)，用欧巴代 CA 为格列吡嗪渗透泵片包衣(10mg 规格)。装量 14kg。从我们之前关于欧巴代 CA 包衣应用研究的知识中了解到，雾化压力、喷液速度(FDR)和产品温度是关键工艺参数(CPP)，药物的释放、半透膜的透明度和厚度选择作为渗透泵片的关键质量属性(CQA)²。实验中采用全因素的实验设计(DOE)来评价三个关键工艺参数对渗透泵片的影响(图 1)。

图 1. 欧巴代 CA 包衣工艺的实验设计(DOE)

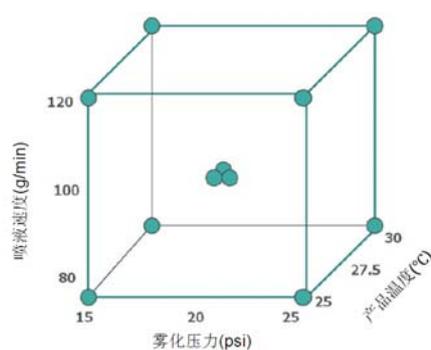


表 1.包衣工艺参数

工艺参数	值
锅尺寸(inch)	24
锅装量(kg)	14
喷嘴尺寸(mm)	1.2
锅转速(rpm)	14
进风温度(°C)	31 - 40
出风温度(°C)	25 - 30
扇面压力(pis/bar)	20 / 1.4
空气量[CFM/(m3/hr)]	250 / 425
枪到片床距离(inch/cm)	3.5 / 8.9
雾化压力(psi/bar)	15 - 25 / 1.0 - 1.7
产品温度(°C)	25 - 30
喷液速度(g/min)	80 - 120

评价的参数范围为雾化压力(15-25psi)，产品温度(25-30℃)，喷液速度(FDR，80-120g/min)。每个实验的实际工艺参数见表 2。

表 2. 实验设计

实验 #	雾化压力 (psi)	产品温度 (°C)	喷液速度 (g/min)
1	15	25.2	80
2	15	30.2	81
3	15	30.0	120
4	15	25.2	120
5	25	25.4	82
6	25	30.0	80
7	25	30.2	121
8	25	25.2	120
9	20	27.4	100
10	20	27.4	99
11	20	27.2	99

溶出测定使用不含酶的模拟肠液(SIF, pH7.5)，美国药典装置 II，带沉降篮，转速为 50 转。药物的释放曲线使用带有 10mm 宽度的石英比色皿的分光光度计检测(安捷伦科技，美国)。药物的释放速度常数 k (%/小时)从溶出曲线释药范围 5-80%的线性部分获得。从平面片芯上取下的半透膜，置于黑色及白色背景上，使用反射式分光光度计(Datacolor, 美国)测量对比度可获得半透膜的透明度数据³。膜的厚度及结构使用日立场致发射扫描电子显微镜获得(FE-SEM; vs4300, 日立高科技，日本)。结果使用 Minitab 16 统计分析软件分析。

结果

药物释放

所有的渗透泵片都表现出相似的释放曲线，时滞时间为 2 小时，然后为零级药物释放(图 2)。雾化压力对药物释放速率常数 k 没有显著的影响(图 3)。然而，雾化压力对于 3、8、12 小时点上的药物溶出的量有显著的统计学意义(p 值 <0.1 , 图 3)。通常，低的雾化压力会产生大的液滴、减少相的分离并提高膜的密度、介质渗透性变低，从而减少药物的释放。统计分析表明产品温度和喷液速度对药物的释放没有显著影响。

图 2. 不同包衣参数的药物释放曲线的比较(n=6)

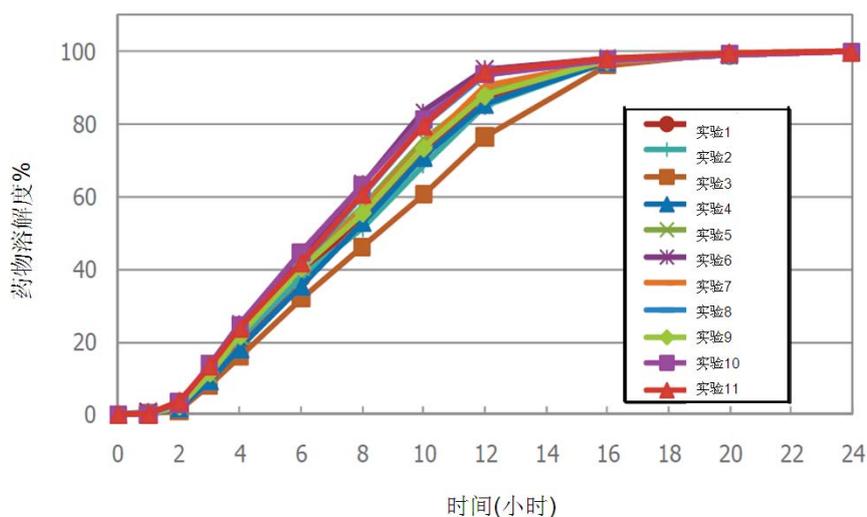
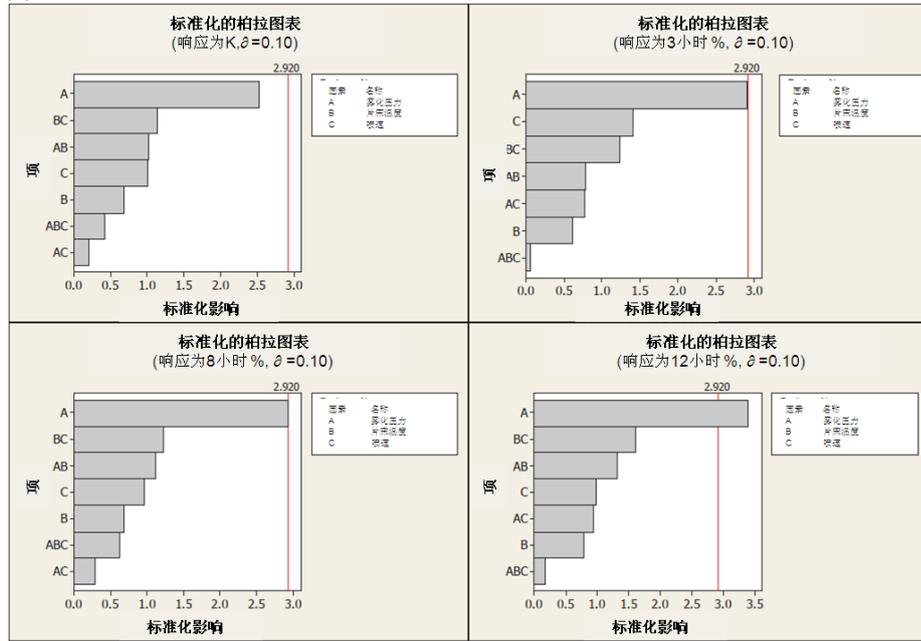


图 3. 药物释放速度常数(k)和 3、8、12 小时药物释放百分比的柏拉图图表



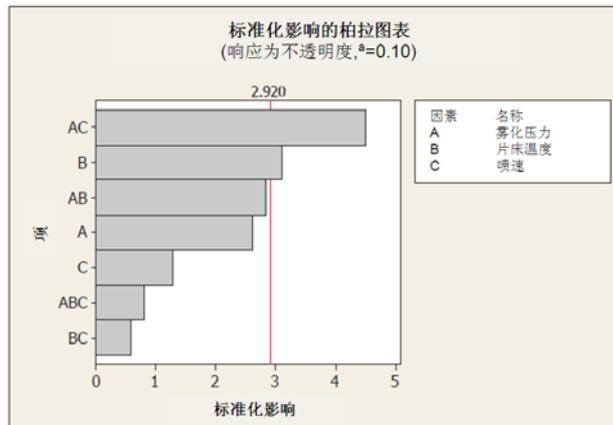
半透膜的不透明度

所有包衣片的透明度都可接受(不透明度<40%)(图 4)。统计分析表明膜的不透明性和产品温度及雾化压力与喷液速度的交互作用有显著的关系(图 5)。在包衣过程中，增加温度或雾化压力会增加膜的不透明性，可能是由于有更大的喷雾干燥的可能性。然而，高喷速会产生较大的液滴，会减少喷雾干燥，从而降低不透明性。

图 4. 可接受的透明度(A 实验 9)与不可接受的半透膜的不透明度(B, 来自于另外的实验)



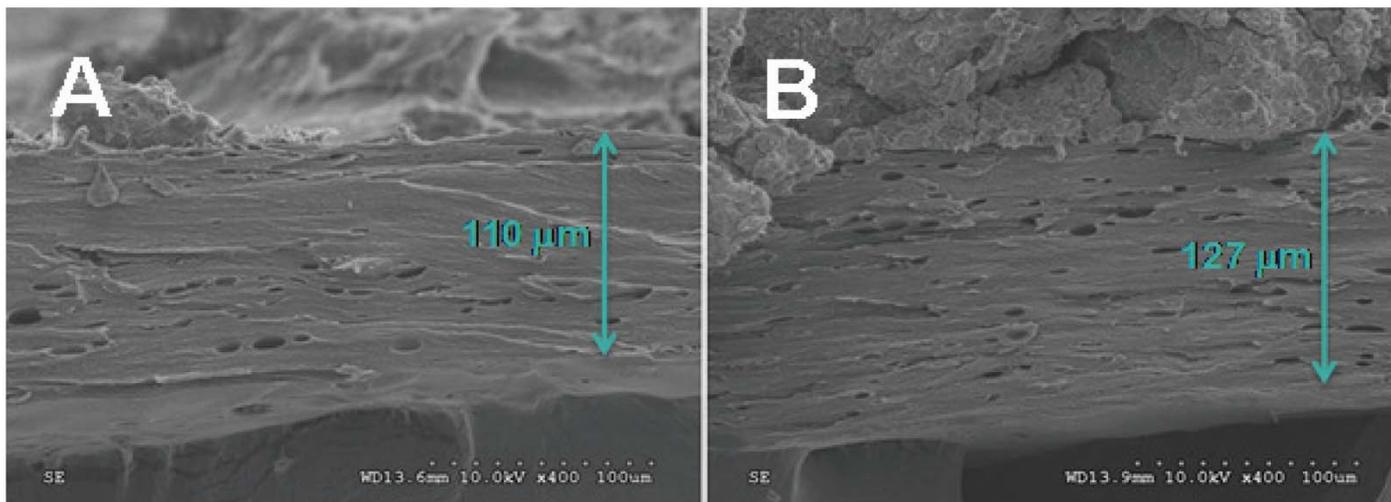
图 5. 半透膜不透明度柏拉图图表



备注：柏拉图表明了影响的重要性。这个图表显示出影响的绝对值并画出了参考线(2.92),大于给定的参数的因素可以认定为显著。

膜的厚度通常与药物的释放速度相关，因为包衣膜的厚度能控制水进入到片芯的速度以及推动层的水化和膨胀的速度。图 6 表明了包衣实验中的半透膜的厚度和结构。所有的包衣实验都有比较好的包衣效率(收率>95%)。所观察到的膜的厚度的变化(110-127 μm)可能是因为半透膜结构上的差异。在相同的包衣增重下，低雾化压力会产生更薄更致密的膜，而当压力增加，膜会变得更厚并增加很多微小孔洞。

图 6. 分别在低(A, 实验 4)和高(B, 实验 8)雾化压力下，膜的厚度和结构



结论

该研究表明低的雾化压力会产生更薄、密度更大的衣膜，药物的释放速度更慢。高的产品温度会导致更快的溶剂蒸发和喷雾干燥的可能，因此膜会变得不太透明。研究表明雾化压力和产品温度是欧巴代 CA 的关键工艺参数。虽然喷液速度不是影响渗透泵片关键质量属性的主要因素，但是它通过与雾化压力或产品温度的交互作用对关键质量属性产生影响。因此在使用实验型的包衣设备用欧巴代 CA 包衣时推荐的工艺参数是低的雾化压力和低的产品温度而喷液速度选择最大。

参考文献

1. L. Martin, H. Deng, S. Missaghi, T. Farrell and A. Rajabi-Siahboomi, Investigation of Cellulose Acetate Polymer Viscosity and Coating Solution Concentration on Performance of Push-Pull Osmotic Pump (PPOP) Tablets. 39th CRS Annual Meeting and Exposition, Quebec City, Canada, July 2012.
2. H. Deng, L. Martin, S. Missaghi, T. Farrell and A. Rajabi-Siahboomi, The Influence of Cellulose Acetate Weight Gain and Solvent Ratio on Performance of Push-Pull Osmotic Pump Tablets. 39th CRS Annual Meeting and Exposition, Quebec City, Canada, July 2012.
3. R.C. Rowe, Quantitative opacity measurements on tablet film coatings containing titanium dioxide, Int. J. Pharm., 22 (1984) 17-23.

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。

* 除了特别指出外,所有商标均属 BPSI 公司所有

pr_aaps2012_martin_cpp_PPOP_OpadryCA_CN_012013