

配方和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, Quan Liu, Shahrzad Missaghi, Sandip Tiwari,
Thomas Farrell, Ali Rajabi-Siahboomi

海报重印
保益乐™ (POLYOX™)

目的

口服渗透泵制剂的开发越来越引起人们的兴趣。因为渗透泵制剂可以以恒定的速率(零级释药)长时间传递药物。药物从渗透泵制剂中的释放通常与胃肠道的 pH、离子强度、搅拌速度以及其他物理因素无关。这些特征可以最小化患者与患者间的个体差异，并且可以从体外释放曲线准确地预测体内释放。然而，成功以得到这些技术却很难，因为这些配方的复杂性、生产方面存在挑战及以专利方面的限制。^{1,2}

在这一研究中，成功地开发了之前介绍的几乎不溶水的药物的(药物 Y)推拉式渗透泵(PPOP)制剂³。目的是来评价片剂的配方和制粒的工艺参数对推拉式渗透泵片的性能的影响。相关的研究使用了：(i)不同粘度级别的聚氧乙烯(保益乐™(POLYOX™))作为推拉层配方中主要的亲水凝合物；以及(ii)不同比例的醇水制粒溶液。这一研究使我们更好地了解推拉式渗透泵片的稳健性和成功按 ICH Q8，药品开发中的内容进行不同工艺参数影响的研究。

方法

不同粘度级别的保益乐的影响

聚氧乙烯(PEO)(保益乐)是推拉式渗透泵片中的重要聚合物，因为它的水合动力参数和膨胀能力。保益乐粉末通常是自由流动的、可压性好的并且有不同的分子量/粘度级别可以提供¹。为了评价保益乐的影响，我们考查了不同的保益乐级别，如保益乐 WRS N-80NF 或 N-750NF 用做药物层和保益乐 WSR-301NF、Coagulant NF 或 303NF 用做推动层配方(表 1)。对照的配方如表 2 所示。分别加入药物层和推动层除硬脂酸镁以外的组分至高剪切湿法制粒机(Diosna/VAC 10,德国)(批量, 1kg)，干混 3 分钟。制粒溶液，乙醇-去离子水(85:15)使用喷枪加入。搅拌桨和切刀分别使用 150 转和 2000 转。颗粒使用真空干燥烘箱干燥，于温度 40°C 干燥 16 小时以达到初始的含水量，约 0.5%w/w。然后粉碎，加入润滑剂后混合 1 分钟。双层片使用旋转式压片机(Piccola, Riva, 阿根廷)圆弧形冲模(9.5mm)压片，目标片重 330mg(药物层:推动层约为 2:1w/w)。药物层的片力约为 0.7kN(9.8MPa)，然后使用主压力 7Kn(98MPa)的压力压制双层片。

所得片剂使用醋酸纤维素，CA-398-10(伊斯曼化学公司，美国)和 PEG3350(IFF)(9:1w/w)的丙酮:去离子水(96:4w/w)，固含量 7%的有机溶剂包衣。包衣增重 8-12%w/w。使用 Vector Hi-Coatrer LDCS 包衣机的包衣温度为 28°C。包衣片使用真空干燥箱于 40°C 干燥 24 小时来去除残留的有机溶剂和水分。释药孔使用激光打孔机(Cobalt 250, InkCupsNow, 美国)在药物层的一侧打孔。片剂的物理性能和体外释放按美国药典的方法检测。药物释放曲线与对照配方采用相似因子(f₂)的方法来比较。

4

表 1. 研究中使用的不同粘度级别的保益乐⁵

保益乐级别	大约分子量	25°C时的粘度(Cp)
WRS N-80 NF	200, 000	55-90(5%溶液)
WRS N-750 NF	300, 000	600-1,200(5%溶液)
WRS 301 NF	4, 000, 000	1,650-5,500(1%溶液)
WRS Coagulant NF	5, 000, 000	5,500-7,500(1%溶液)
WRS 303 NF	7, 000, 000	7,500-10,000(1%溶液)

表 2. 模型药物 Y*(对照配方)的推拉式渗透泵片的药物层和推动层配方

药物层组成	供应商	质量(%w/w)
药物 Y	-	5.6
聚氧乙烯 (保益乐 WSR N-80)	IFF 公司	93.9
硬脂酸镁	Mallinckrodt,美国	0.5
合计		100
推动层组成	供应商	质量(%w/w)
聚氧乙烯 (保益乐 WSRCoagulant)	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	Mallinckrodt,美国	0.5
合计		100

*为评估不同保益乐级别的影响, 在以上药物层和推动层配方中使用了相同的用量。

制粒溶液的组成的影响(改变乙醇:水的比例)

药物层和推动层的配方按表 2 所示制备。然后使用之前所述的高剪切湿法制粒机混合。为评价制粒溶液的组成的影响, 3 个不同比例的乙醇:水分别为 100:0、85:15 和 70:30w/w。对所制颗粒的物理特征进行评价, 然后使用上述设备压制成双层片。最后对所得的推拉式渗透泵片的物理特征进行评价。

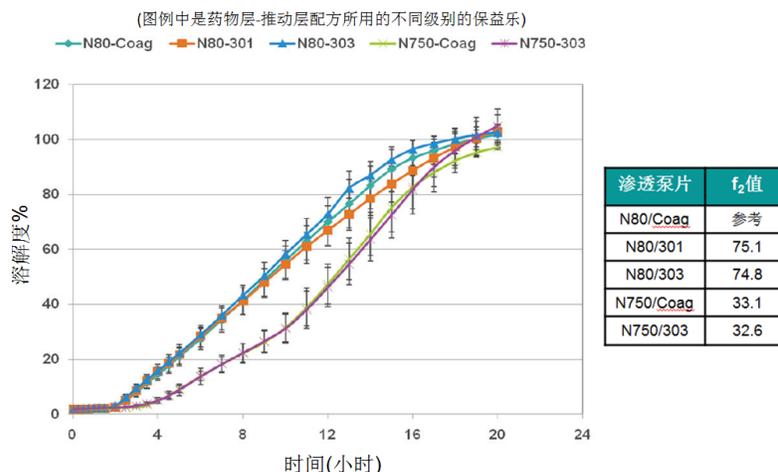
结果

在推动层中不同粘度的保益乐级别的评价结果表明药物的释放不会受到所用的保益乐级别的影响($f_2 > 70$)。和对照配方相比, 在药物层使用更高粘度级别的(N-750)保益乐会延长时滞并使药物的释放变慢($f_2 = 32-34$)(图 1)。分别使用不同粘度级别的保益乐的双层片的物理特征比较见表 3。

表 3. 使用不同保益乐级别的未包衣的双层片的物理特征的比较(n=10)

片剂	片重 (mg)	厚度 (mm)	片剂硬度(kp) (拉伸强度(MPa))
N80/Coag(对照)	332±4.1	5.03±0.05	9.4±1.2(1.36)
N80/301	334±2.9	4.99±0.02	10.0±0.8(1.47)
N80/303	334±2.6	4.92±0.01	11.4±0.6(1.71)
N750/Coag	331±3.1	4.96±0.01	9.5±1.2(1.41)
N750/303	335±2.9	4.98±0.02	10.0±0.8(1.47)

图 1. 药物 Y 的推拉式渗透泵片的释放曲线, 12%包衣增重, 药物层和推动层中使用不同级别的保益乐(n=6)

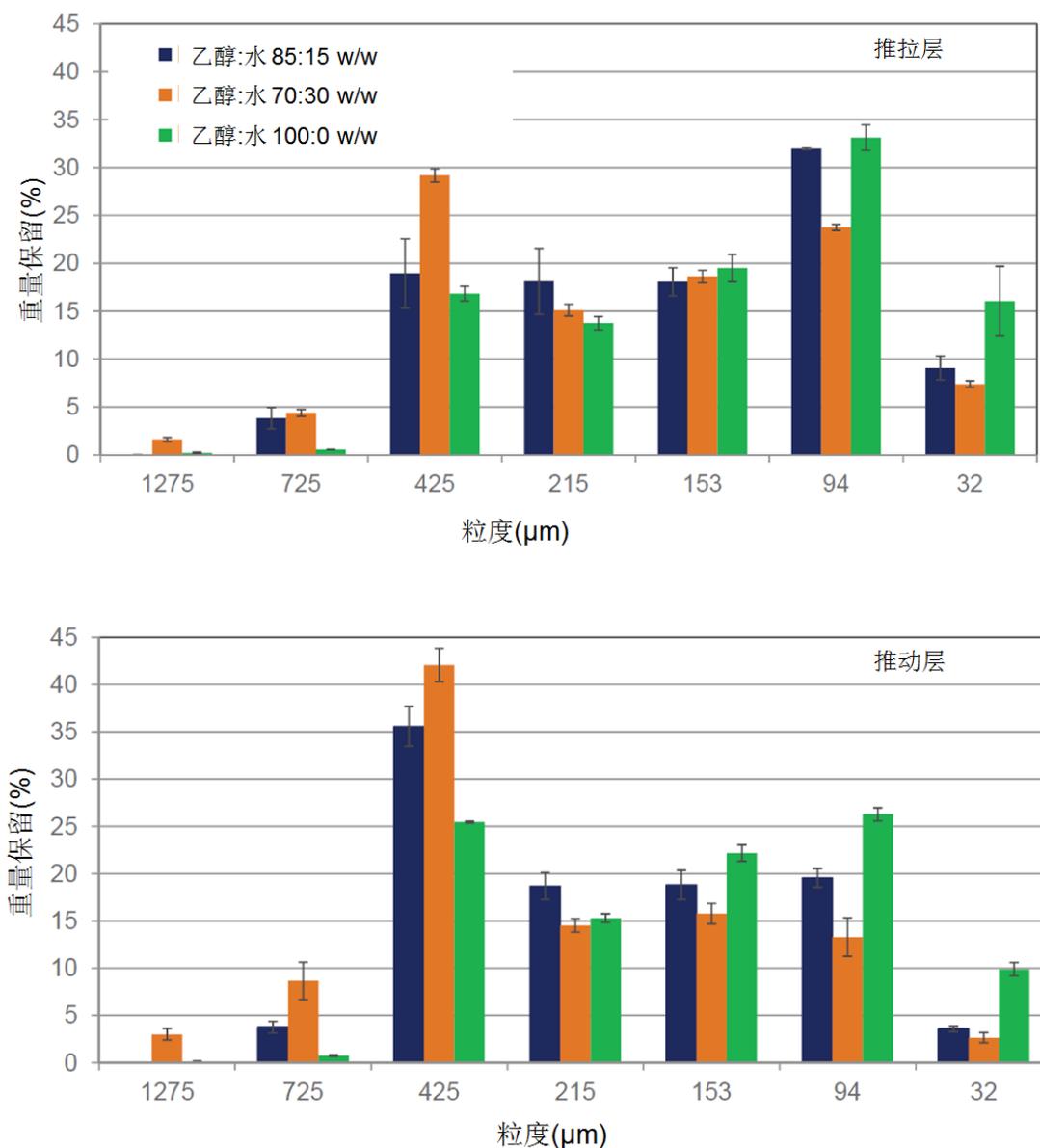


在不同的制粒溶液中，使用纯的乙醇的推动层的密度会更高。所有颗粒的粉末流动性都很好，卡尔指数的范围在 15.5-18.9% 之间(表 4)。使用乙醇与水的比例为 70:30w/w 会产生比较大的颗粒，而使用纯的乙醇更细小(图 2)。

表 4. 干颗粒的物理特征

	批次 (乙醇:水比例)	堆密度 (g/cm ³)	实密度 (g/cm ³)	卡尔可压缩指数 (%)
药物层	70:30w/w	0.44	0.52	15.75
	85:15w/w	0.48	0.60	18.85
	100:0w/w	0.45	0.55	18.00
推动层	70:30w/w	0.43	0.52	17.50
	85:15w/w	0.47	0.58	18.78
	100:0w/w	0.56	0.66	15.50

图 2. 不同颗粒的粒度分布(n=3)

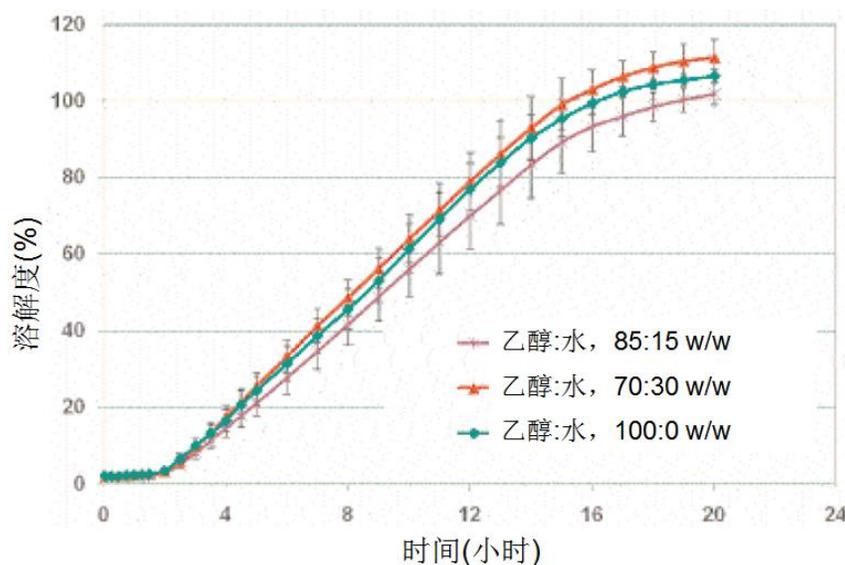


双层片的物理特征是比较接近的。使用纯乙的硬度稍高(表 5)。当使用不同的溶液组成制备颗粒时,药物的释放不会受到显著影响($f_2 > 55$)(图 3)。

表 5. 干颗粒的物理特征

片剂 (乙醇:水比例)	片重 (mg)	厚度 (mm)	片剂硬度(kp) (拉伸强度(MPa))
85:15w/w(对照)	332±4.1	5.03±0.05	9.4±1.2(1.36)
70:30w/w	333±6.5	5.04±0.01	7.9±1.0(1.14)
100:0w/w	333±6.2	4.99±0.01	10.7±1.9(1.57)

图 3. 药物 Y 的推拉式渗透泵片的释放曲线, 12%w/w 包衣增重, 使用不同制粒液组成(n=6)



乙醇:水 (w/w)	f_2 值
85:15	参考
100:0	61.4
70:30	55.2

结论

使用几乎不溶于水的药物为模型成功制备并评估了不同黏度规格的保益乐和不同制粒液组成的影响。结果表明,与药物层不同,推动层中聚合物黏度规格的改变不会对药物释放产生影响。此外,不同组成的制粒液得到相似的药物释放曲线。这些研究结果证明了渗透泵系统的稳健性,其配方的复杂性可以通过合理的研发和生产控制来轻松管理。

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. Malaterre V et al, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009; 73, 311-323.
3. Missaghi S et al, CRS annual meeting and exposition, National Harbor, MD, 2011.
4. Moore JW, Flanner HH. Pharm. Tech. 1996; 20(6): 64-74.
5. POLOX water-soluble resins NF in pharmaceutical applications, www.dow.com, 2004; 3.

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:+86-21-61982300/4001009611·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 实公司所有

*保益乐™/POLYOX™是 IFF 公司商标

aaps_2011_patel_eff_for_gran_osmotic_prac_insol_CHN