

几乎不溶于水的模型药物的推拉式渗透泵片中氯化钠的用量和位置对性能的影响

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

海报重印
CRS 2012

摘要

使用氯化钠做为渗透压助剂开发几乎不溶于水的模型药物的推拉式渗透泵片(PPOP)。同时评价了氯化钠的用量和位置(药物层和推动层)的影响。当渗透压助剂用在推动层时, 用量在 10-35%w/w 的范围内对药物释放曲线没有显著影响。渗透压助剂用在药物层中时, 可以缩短时滞加快药物的释放。这一研究发现表明了渗透泵技术实现零级药物释放的稳健性以及使用渗透压助剂的用量和位置来调节药物释放的方法。

介绍

越来越多的人对开发口服渗透泵制剂感兴趣, 因为渗透泵可以在很长的时间内以恒定的速度传递药物。药物从渗透泵制剂中的释放通常不受 pH、离子强度、搅拌速度和其他胃肠道的物理因素的影响。这些特征可以最小化患者和患者之间的差异, 更准确地通过体外释放曲线来预测体内的释放。然而这些技术的使用受渗透泵系统的复杂性和生产的挑战性以及专利问题的限制。¹

在这一研究中, 使用了之前所介绍的几乎不溶于水的模型药物 Y 的推拉式渗透泵(PPOP)的配方²。这一研究评价了渗透压助剂(氯化钠)的用量和在双层中的位置对推拉式渗透泵片的药物释放的影响。

实验方法

药物从渗透泵制剂中的释放受片芯内的水溶性成分和环境介质间产生的渗透压控制。氯化钠(NaCl)是常见的渗透压助剂, 因为它应用范围广、不反应、透过半透膜产生的渗透压高¹。为了进一步了解氯化钠的作用, 我们对双层片芯中不同氯化钠的用量和位置进行了研究。之前研究的药物层配方²中含有 35%w/w 的氯化钠, 见表 1。药物层和推动层分别采用高剪切制粒机(Diosna P/VAC 10, 德国)(批量, 1kg), 使用乙醇-去离子水(85:15w/w)做为制粒溶液。颗粒使用真空干燥箱干燥, 粉碎大的颗粒后加入润滑剂。双层片使用旋转式压片机(Piccola, Riva, 阿根廷)压制, 标准圆弧形冲模(9.5mm), 目标片重为 330mg(药物层: 推动层, 约为 2:1w/w)。

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
合计		100
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
合计		100

所得片剂使用酸纤维素 CA-398-10(伊斯曼化学公司, 美国)和 PEG3350(IFF, 美国)(9:1w/w)溶解于丙酮-去离子水混合物(96:4w/w)制成的有机包衣溶剂中, 于 Vector Hi-Coater LDCS 包衣机中包衣, 包衣增重 8-12%。包衣后的片剂置于 40℃ 的真空干燥箱中干燥 24 小时, 去除残留和溶剂和水分。释药孔使用激光打孔机 (Cobalt250,InkCupsNow,美国)在药物层的一侧打孔。为评价氯化钠在推动层中的含量对渗透泵性能的影响, 设定了 0-35%的范围。保益乐水溶性树脂, Coagulant 的用量也相应做出调整。氯化钠位置的影响也同时进行评价, 包括只在推动层中(0-35%), 只在药物层中(22.8%)和同时在药物层和推动层中(分别为 11.4%和 17.5%)。在所有案例中, 双层片中氯化钠的用量保持恒定(45mg)。药物层加入氯化钠后, 降低配方中保益乐 N-80 的用量。根据美国药典的方法对所得片剂的物理特征和体外释放进行了评价。药物的释放速率从释药曲线的线性部分的斜率获得。据此计算相关系数(R²)。此外, 对释放曲线还进行了相似因子(f₂)的比较。

结果和讨论

表 2 展示未包衣双层片的物理特征。通常, 增加氯化钠用量同时降低保益乐 Coagulant 用量使用双层片的机械强度下降。图 1 表明推动层中含有不同用量的渗透压助剂的药物释放曲线。药物释放为线性(R²>0.99), 含有 10-35%w/w 的氯化钠的配方是相似的(f₂>55)。线性在不含盐的配方中发生变化, 和其他配方相比, 释放变慢。因此在这一配方系统中因渗透压助剂的缺少渗透压降低。图 2 表明当渗透压助剂的位置发生变化时, 推拉式渗透泵的释放曲线。药物层加入氯化钠和药物层与推动层都加入氯化钠会降低时滞(约 1.8 小时, 而只在推动层为 2.6 小时), 更快的的释放速率(11%/小时, 只在推动层时为 9%/小时)。氯化钠的加入使药物层中保益乐 N-80 的用量下降, 导致水进化的更快, 也使整个药物层的粘度降低。这会导致药物从系统中释放的开始。表 3 表明这一研究中所评价的渗透泵片的药物释放结果的比较。

表 2. 含有氯化钠不同用量及不同位置的未包衣双层片的物理特征(PL:推动层;DL:药物层)(n=10)

片剂	片重 (mg)	厚度 (mm)	片剂硬度(kp) (拉伸强度(MPa))
无氯化钠	328 ± 2.2	5.1 ± 0.0	11.3 ± 0.9 (1.61)
只推动层 10%	331 ± 3.8	5.1 ± 0.0	12.6 ± 0.6 (1.81)
只推动层 20%	331 ± 2.7	5.0 ± 0.0	10.1 ± 1.4 (1.49)
只推动层 35%	332 ± 4.1	5.0 ± 0.1	9.4 ± 1.2 (1.37)
只药物层 22.8%	329 ± 3.0	5.0 ± 0.0	8.6 ± 1.2 (1.25)
药物层和推动层分别为 11.4%和 17.5%	329 ± 3.4	4.9 ± 0.0	10.1 ± 0.7 (1.51)

图 1. 推动层中含有不同用量的渗透压助剂的模型药物 Y 的推拉式渗透泵片的释放曲线(半透膜包衣增重: 8%w/w)(n=6)

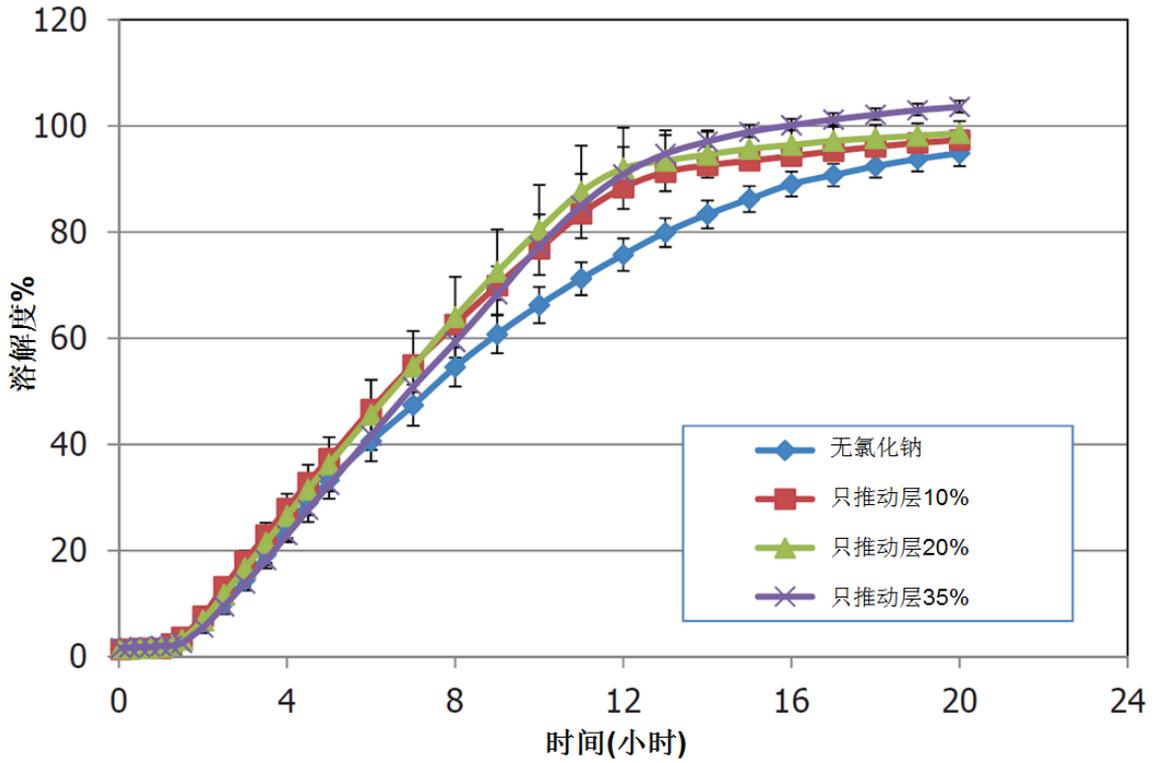


图 2. 在不同位置含有恒定用量的渗透压助剂的药物 Y 的推拉式渗透泵片的药物释放曲线(半透膜包衣增重 8%w/w)(n=6)

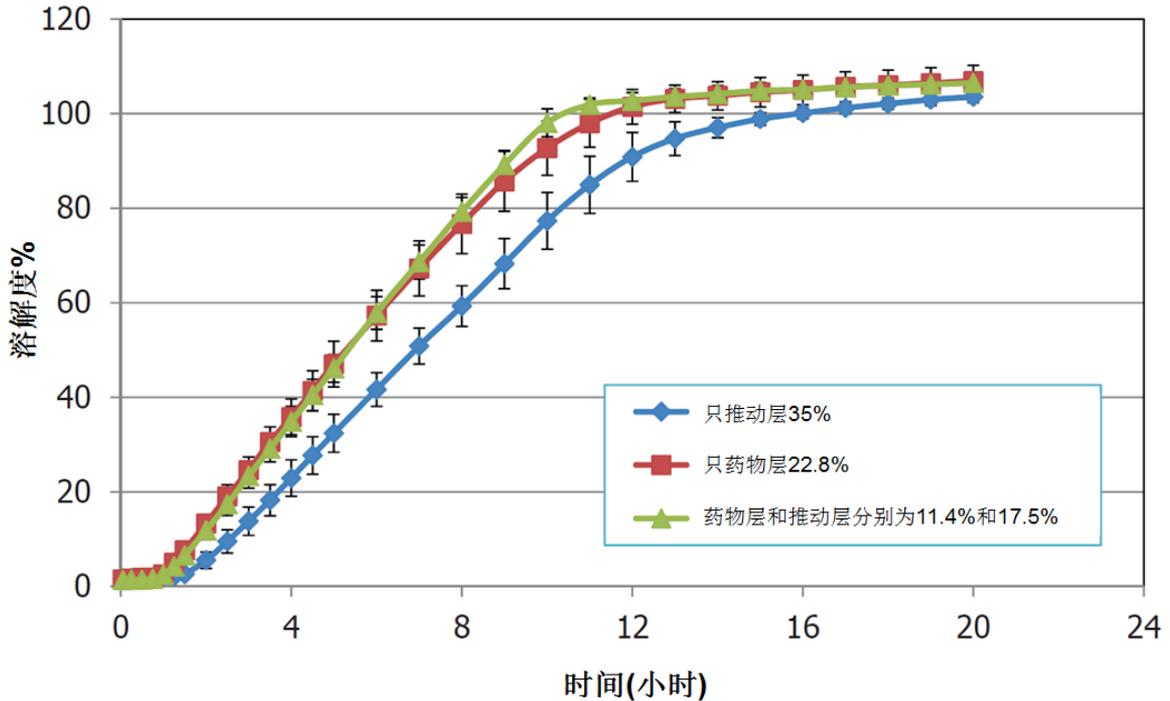


表 3. 渗透压助剂不同用量和位置的模型药物 Y 的推拉式渗透泵片的药物释放曲线的比较

渗透泵片	t10% (hr)*	t50% (hr)	t90% (hr)	释放速率 (%/hr)	R ²	f ₂ 值
无氯化钠	2.5	7.4	16.5	5.9**	0.9736	55
只推动层 10%	2.2	6.4	12.7	8.2	0.9927	66
只推动层 20%	2.3	6.5	11.5	8.8	0.9984	69
只推动层 35%	2.6	6.9	11.8	8.8	0.9985	对照
只药物层 22.8%	1.7	5.3	9.6	10.5	0.9983	39
药物层和推动层 11.4 和 17.5%	1.8	5.3	9.2	11.2	0.9996	37

结论

采用不同用量和位置的氯化钠做为渗透压助剂制备了几乎不溶于水的模型药物的渗透泵片。结果表明所开发的推拉式渗透泵片在渗透压助剂用量在 10-35%w/w 的范围内，性能没有受到影响。药物层中加入渗透压助剂可以缩短时滞，增加药物释放速率。这一研究的结果表明稳健并且复杂的推拉式渗透泵系统的开发满足 ICH Q8 中药品开发的规定。

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 Petal, AAPS annual meeting and exposition, Washington, DC, 2011.
3. Malaterre V et al, Int. J. Pharm. 2009; 376, 56-62.

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



© RPSI 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_Deng_osmogen_PEO_CHN