

薄膜包衣对盐酸二甲双胍保益乐™(POLYOX™)缓释骨架片释放的影响

Hua Deng, Scott Vass, Sandip Tiwari, Thomas P. Farrell and Ali Rajabi-Siahboomi

海报重印
欧巴代® II/保益乐™

目的

聚氧乙烯易于在高温下氧化降解，导致在存贮期间聚合物粘度的下降和聚合物链的断裂¹。聚氧乙烯的降解可采用隔氧，去除氧氧和/或其他文献提到的方式¹⁻³来控制。这一研究的目的是探讨在加速条件下(40°C/75%RH)欧巴代®II(Opadry® II)型薄膜包衣系统对盐酸二甲双胍聚氧乙烯(保益乐™(POLYOX™))缓释骨架片的稳定性的影响。在预设的检测时间点对片剂取样，评价片剂的物理特性和药物释放。研究还同时考查了填充剂和加入干燥剂的影响。

方法

材料和配方

盐酸二甲双胍的配方组成如图 1 所示⁴。盐酸二甲双胍做为模型药物，研究中使用保益乐 Coagulant 做为速率控制剂，善流®(StarCap1500®)或微晶纤维素(MCC)用来做为填充剂。

表 1. 盐酸二甲双胍的缓释配方组成

组成	百分组成(w/w)		
	F1	F2	F3
盐酸二甲双胍(Wanbury 公司, 印度)	50.0	50.0	50.0
保益乐 Coagulant (IFF., 美国)	20.0	20.0	20.0
善流(卡乐康, 美国)	29.0	-	14.5
微晶纤维素(Microcel 102SP, Blanver, 巴西)	-	29.0	14.5
微粉硅胶(Aerosil200, 赢创, 德国)	0.5	0.5	0.5
硬脂酸镁(Akros Chemicals, 荷兰)	0.5	0.5	0.5
总计	100.0	100.0	100.0

片剂制备和薄膜包衣

药物、保益乐 Coagulant，填充剂和微粉硅胶通过 30 目筛振荡筛(600 微米)，然后在 4 夸脱的 V 型混合机(Patterson-Kelley 公司, 美国)中以 25 转混合 10 分钟。硬脂酸镁过 40 目筛(400 微米)，然后加入到混合粉末中，再混合 3 分钟。

1000mg 的骨架片使用旋转式压片机(Piccola, RIVA, 阿根廷)压制。冲模为胶囊型(19.1mmX9.3mm)，压片力为 30kN(压力为 190MPa)⁴。然后使用 PVA 材料的欧巴代 II 型薄膜包衣系统于无搅拌桨的安装有 10 英寸锅的全打孔的包衣锅(Labcoat I, O'Hara, 加拿大)中包衣，理论增重为 4%。薄膜包衣的参数如表 2 所示。包衣和未包衣的骨架片包装于高密度聚乙烯瓶中，加或不加干燥剂，存贮于 40°C/75%RH 条件下 6 个月。

表 2. 包衣工艺参数

工艺参数	值
喷嘴尺寸(mm)	1.2
锅装量(g)	600
锅转速(rpm)	20
进风温度(°C)	65-69
出风温度(°C)	48-53
空气流量[cfm/(m ³ /hr)]	130/218
雾化压力(psi/bar)	15/1.0
扇面压力(psi/bar)	20/1.4
喷速(g/min)	12-13
包衣时间(min)	10

片剂特征和药物释放

在每一个预设的时间间隔：片重、硬度、直径和厚度使用自动多功能片剂检测仪检测(Erweka, 德国)。片剂脆碎度使用 VanKel 脆碎度仪检测，条件为 100 转，每分钟 25 转(Varian, 美国)。药物的释放使用美国药典装置 II(VK7000, Varian, 美国)，加沉降篮，于 100 转 1000mL 去离子(37±0.5°C)中检测。采用装用 1.0mm 宽度的石英流动吸收池的紫外可见分光光度仪(Aglient8453, 安捷伦, 美国)于 233 波长处检测。

数据分析和模型拟合

释放指数(n)和释放速度常数(k)通过拟合释放数据和幂律方程计算而得⁶：

$$Q=kxt^n \quad \text{公式(1)}$$

其中 Q 是在时间点 t 的释放量，k 是动力学常数，n 是释放指数。此外，计算相似因子(f₂)用来比较在给定的时间间隔与零时间点的释放曲线⁵。

结果

骨架片的物理特征

在零时间点的盐酸二甲双胍缓释骨架片的物理特征列于表 3。所有片剂都表现出可接受的硬度和低的片重差异以及低的脆碎度值。

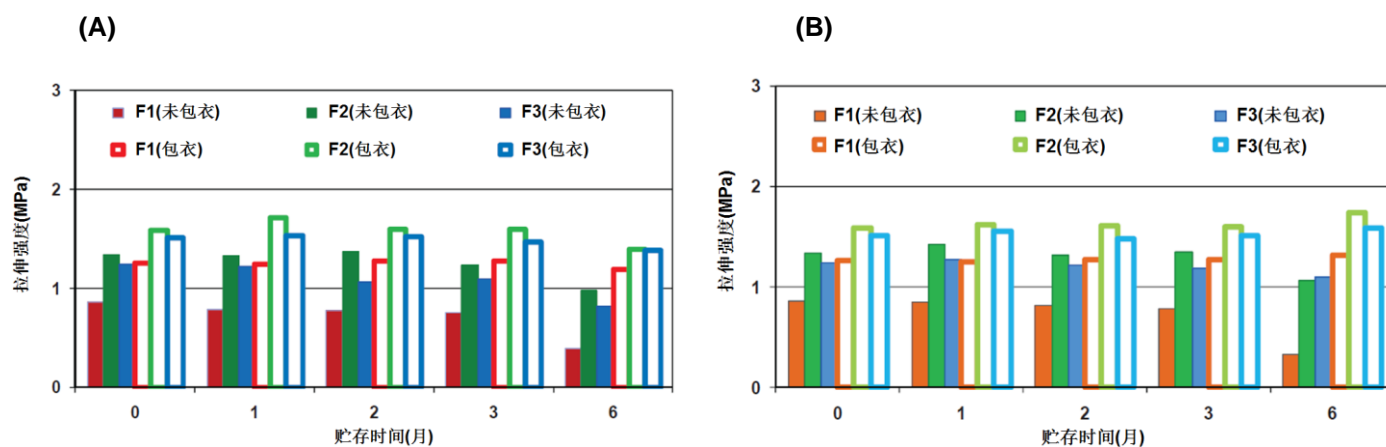
盐酸二甲双胍缓释骨架片的拉伸强度如图 1 所示。在零时间点，片剂的硬度在 0.86-1.34MPa(未包衣)或 1.26-1.59(已包衣)的范围内。在 6 个月的时间点上，未包衣的片剂表现出硬度的减少(0.40-0.98MPa)，而加入干燥剂包装后的包衣片的变化很小(1.32-1.73MPa)。硬度的增加和包衣片的稳定是由于欧巴代 II 型薄膜包衣的结果，它有非常出色的隔离湿和氧气的作用。未包衣片的硬度的减少可以解释为保益乐的弹性松弛和少量的湿的摄入。在片重或厚度上没观察到未包衣片与包衣后的保益乐骨架片有显著的不同。

表 3. 盐酸二甲双胍保益乐缓释骨架片在零时间点的物理特征(压片力/压力为 30kN/190MPa)(n=20)

配方(填充剂)	欧巴代 II 型包衣	硬度 (kp)	拉伸强度 (MPa)	片剂厚度 (mm)	重量差异 (%)	脆碎度* (%)
F1(善流)	No	10.40±0.75	0.86±0.07	6.76±0.02	0.44	0.49
F2(微晶)	No	15.70±0.56	1.34±0.05	6.56±0.02	0.36	0.30
F3(善流+微晶)	No	14.30±0.53	1.24±0.05	6.47±0.02	0.48	0.49
F1(善流)	Yes	15.90±1.30	1.26±0.10	7.03±0.04	0.71	0.00
F2(微晶)	Yes	19.50±1.00	1.59±0.08	6.85±0.04	0.70	0.00
F3(善流+微晶)	Yes	18.30±1.10	1.51±0.09	6.94±0.02	0.45	0.00

*注: 脆碎度检测 n=10

图 1. 盐酸二甲双胍缓释骨架片的机械强度(n=20): (A)无干燥剂; (B)有干燥剂



药物释放曲线

未包衣和包衣的盐酸二甲双胍缓释片的释放曲线分别如图 2-4 所示。在零时间点和 6 个月后的药物释放曲线相似($f_2 > 50$), 与填充剂和选择和薄膜包衣无关。欧巴代 II 型薄膜包衣系统对药物的释放曲线没有影响($f_2 > 65$)。所有配方数据都可以很好地拟合幂律公式($R^2 > 0.99$), 且释放指数(n)的范围在 0.59-0.61, 表明药物释放主要是以扩散为主⁶。

图 2. 盐酸二甲双胍从保益乐和善流做为填充剂的骨架片中的释放曲线(n=6): (A)未包衣, 无干燥剂($f_2=65-85$); (B)包衣片, 无干燥剂($f_2=72-73$)

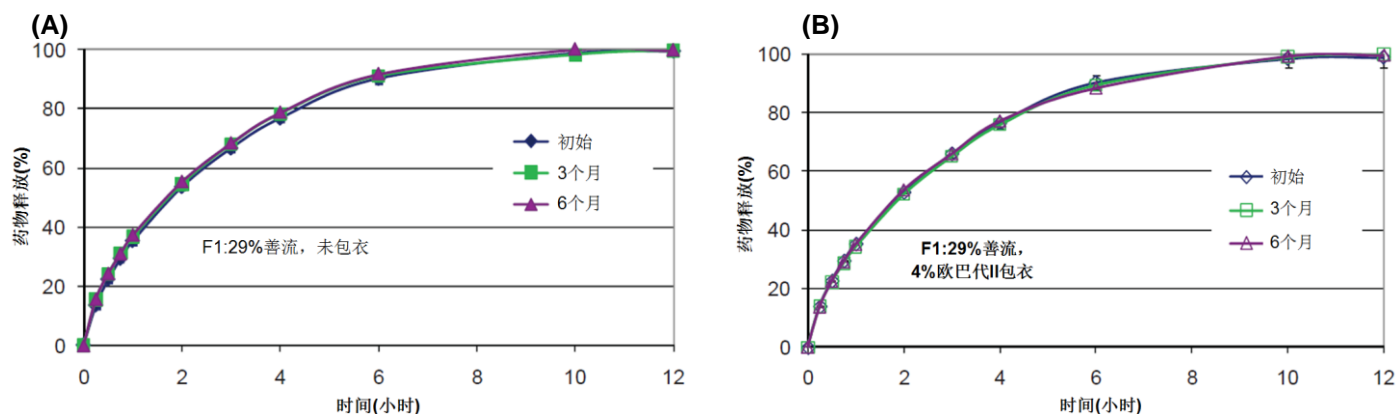


图 3. 盐酸二甲双胍从保益乐和微晶做为填充剂的骨架片中的释放曲线(n=6): (A)未包衣, 无干燥剂(f₂=67-78); (B)包衣片, 无干燥剂(f₂=53-79)

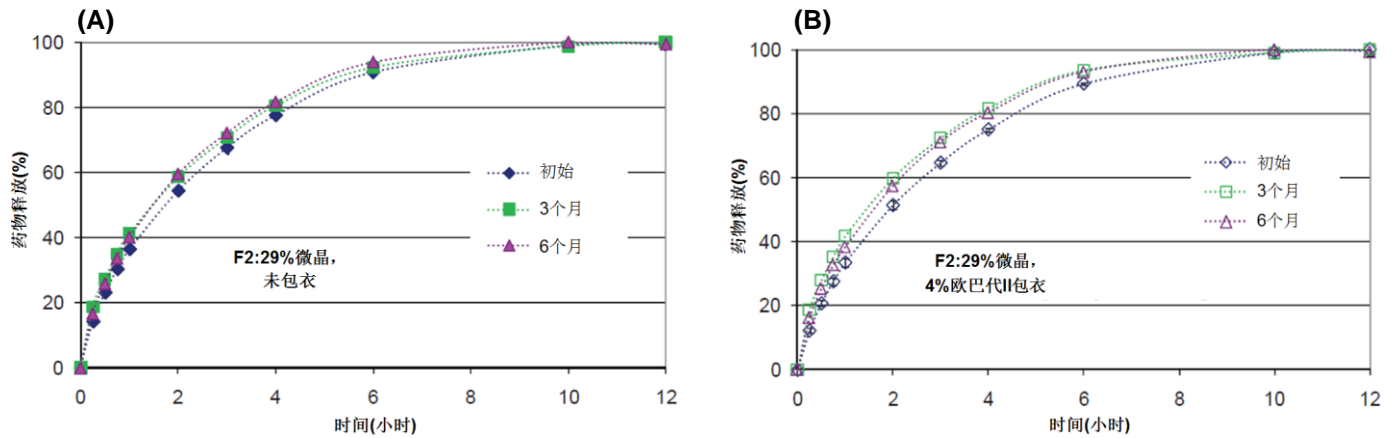
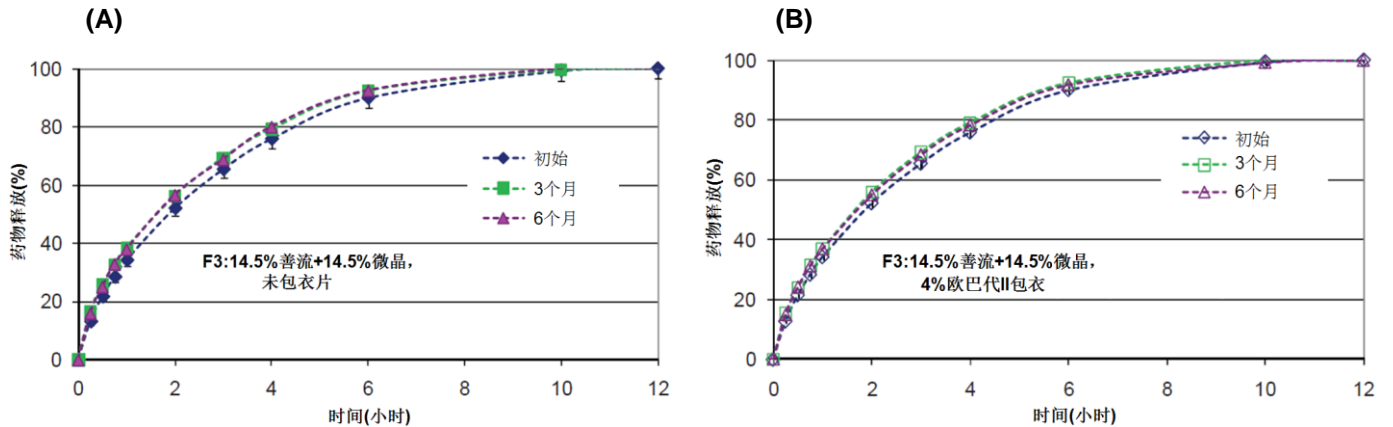


图 4. 盐酸二甲双胍从善流和微晶做为填充剂的保益乐缓释骨架片中的释放曲线(n=6): (A)未包衣片, 无干燥剂(f₂=79-82); (B)包衣片, 无干燥剂(f₂=78-83)



结论

PVA 材质的欧巴代 II 型薄膜包衣系统的应用, 4%增重的盐酸二甲双胍保益乐骨架片可以显著地增加片剂的稳定性, 防止在加速贮存条件下机械强度的减少。这是由于 PVA 材质的包衣系统可以有效地隔绝湿及氧气。包装中加入干燥剂可以提供额外的保护, 使贮存期间保持一致的机械强度数值。药物从骨架中的释放曲线并没有因为欧巴代 II 薄膜包衣或填充剂的变化而受到显著影响。所有评价的骨架配方在加速条件下 6 个月都获得了相似的药物释放曲线。

参考文献

1. Voorhees K.J., et al., An investigation of the thermal degradation of PEG, J. Anal. Appl. Pyrol. 1994;30 (1): 47-57.
2. Rajabi-Siahboomi A.R., & Farrell T.P., The applications of formulated systems for the aqueous film coating of pharmaceutical oral solid dosage forms, Editors: Linda Felton and James McGinity, Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, 3rd Edition (2008).
3. Palmer, D., et al., The Influence of Film Coating and Storage on Propranolol Hydrochloride Release from Polyethylene Oxide Extended Released Matrices. 38th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, National Harbor, MD, 2011.
4. Deng, H., et al., Evaluation of StarCap 1500® as an Excipient in Extended Release Hydrophilic Matrix Systems. AAPS annual meeting and exposition, New Orleans, LA, 2010.
5. Moore J.W., & Flanner H.H., Mathematical comparison of dissolution profile, Pharm. Tech. 1996;20: 64-74.
6. Korsmeyer, R.W., et al., Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. Int J Pharm

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公司所有

*保益乐™/ POLYOX™是 IFF 公司商标

aaps_2011_deng_eff_fc_er_met_peo_mat_CHN