

基于聚氧乙烯的直压型推动层在渗透泵片制备中的应用

Norman Coyle, Jeffrey Gimbel, Lawrence Martin, David Ferrizzi, and Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2023

简介

本项目旨在研究可直接进料的推动层混合物在直接压片法制备推拉式渗透泵(PPOP)片中的应用。相比于其他固体制剂, 渗透泵剂型旨在实现药物的零级释放, 并在安全性、有效性和便利性方面为患者提供益处(图 1)。

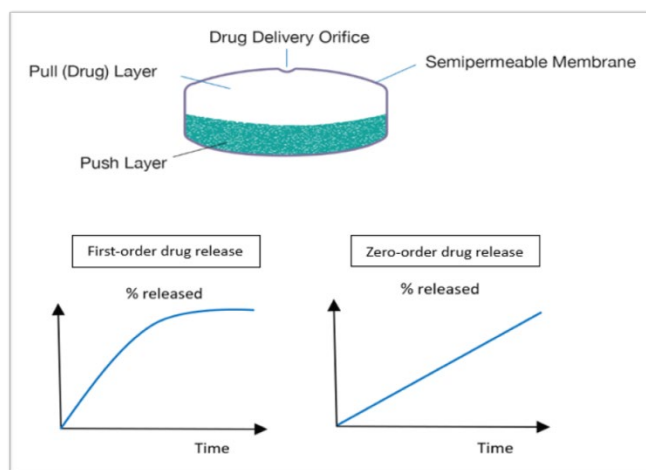
PPOP 通常含有聚氧乙烯(PEO), 这使得制造过程中需要进行多个加工和清洁步骤, 这些步骤既耗时又复杂, 甚至可能造成安全隐患。使用基于 PEO 的全配方推动层混合物能够简化多个加工步骤(例如, 研磨和搅拌操作), 并减少与 PEO 相关的清洁负担。这种推动层混合物包含用作溶胀剂的高粘度 PEO、用作渗透剂的氯化钠、用于识别推动层的氧化铁颜料以及用作润滑剂的硬脂酸镁。

利用有序混合 (ordered mixing) 方法制备药物层配方能够进一步简化 PPOP 的生产工艺, 该方法主要是使用静电力将细颗粒粘附到粗颗粒的表面上来产生均匀一致的混合物。

方法

使用高粘度等级的 PEO (POLYOX™ 促凝剂, IFF73.5-74.0% w/w)、氯化钠(25% w/w)、氧化铁(1% w/w)和硬脂酸镁(可添加或不添加, 0.5% w/w), 在双筒搅拌机中使用干混工艺制备推动层混合物。使用低粘度等级的 PEO(POLYOX N80, IFF94.4% w/w)和微粉化格列吡嗪(5.6% w/w; d₉₀~4 μm), 在 Turbula 搅拌机中使用有序混合工艺制备药物层混合物。评估药物层混合物的含量均匀度。使用 Piccola 旋转式双层压片机将 11.2mg 格列吡嗪双层片直接压片成 330mg, 3/8"(9.5mm)圆形标准双凹片剂, 硬度约为 9kp。

图 1. PPOP片剂图解和示例药物释放曲线



用全配方渗透泵包衣系统欧巴代®CA(Opadry® CA)将片剂包衣至增重 10%, 然后通过激光打孔在药物层片剂表面打下一个 0.5mm 的释药孔。在 pH 7.5 的肠液模拟环境中, 测量 24 小时内格列吡嗪 PPOP 的释放曲线。

结果

利用有序混合法制备药物层混合物的主要步骤是筛分微粉化格列吡嗪 API 和 PEO N80，然后在 Turbula 搅拌机中将这些材料混合在一起。搅拌机的三维作用使微粉化格列吡嗪颗粒在较粗的 PEO 颗粒表面上完全层积。使用扫描电子显微镜(SEM)观察分散和层积过程，结果显示 API 颗粒均粘附到了载体颗粒的表面(图 2)。这种技术能够在较短的加工时间内使药物层混合物达到良好的混合均匀度(n=6; 通过 HPLC 分析证实为 95.3% +/- 3.5%)。

在实验室/小试规模的药物层混合物制备中，通过有序混合方法代替溶剂湿法制粒方法，能够大大缩减生产步骤、设备数量和加工时间(图 3)。如图 4 所示，观察安慰组 PPOP 片剂在水中溶出的可视化时间轴，发现白色挤出层 24 小时内完全被挤出并溶解。两种（推动层含与不含硬脂酸镁）11.2mg 的格列吡嗪 PPOP 片的药物释放曲线相似 ($f_2=71$)。两种推动层配方均能提供 2 小时的相等滞后时间，同时显示零级释放曲线(图 5)。

图 2. 有序混合工艺和药物层混合物的 SEM 图像

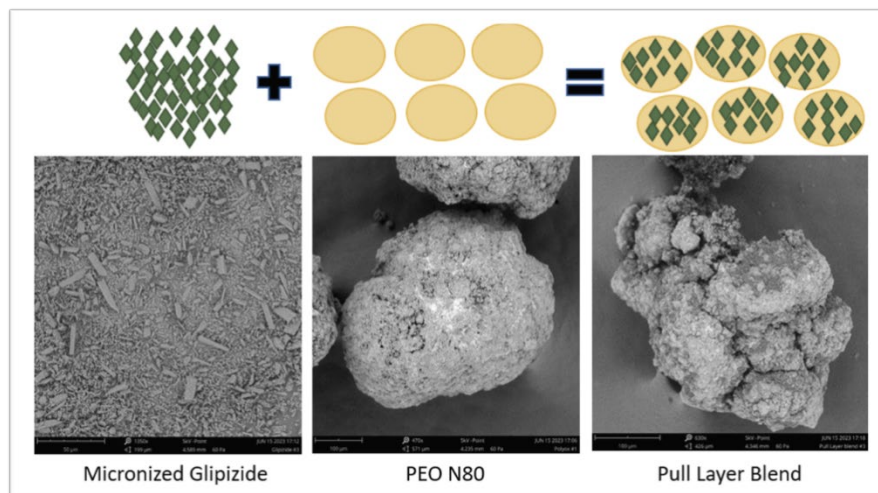


图 3. 挤出层制备所需时间和步骤的比较：有序混合工艺 vs.溶剂制粒工艺

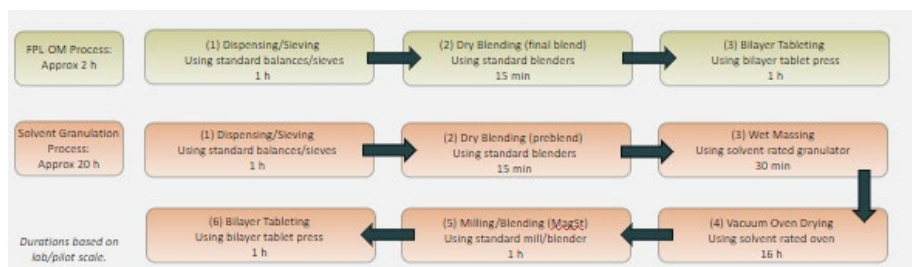


图 4. 含有推动层(红色)和挤出层(白色)的安慰剂 PPOP 片的溶出

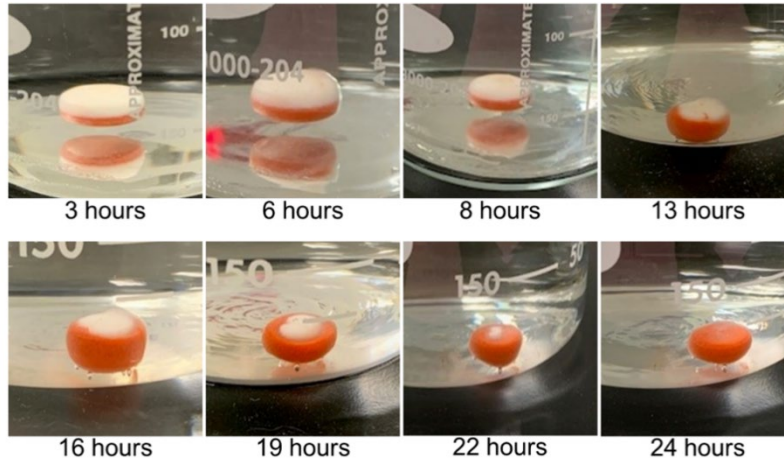
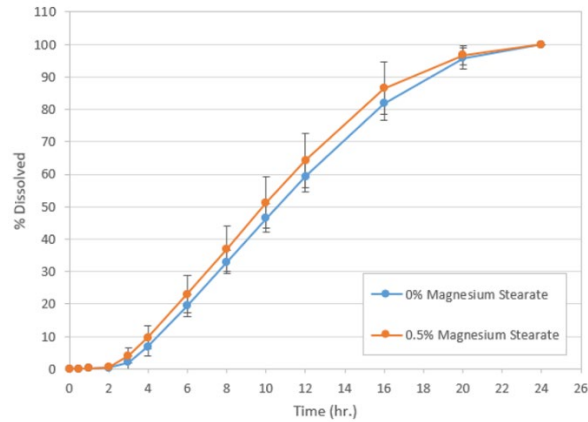


图 5. 10 % WG 欧巴代 CA 包衣格列吡嗪11.2mg PPOP片的药物释放曲线



结论

利用可直压的混合物作为推动层、有序混合物的产物作为药物层，制备得到了双层 PPOP 片剂。所制得的片剂（经过欧巴代 CA 包衣和激光打孔后）显示出良好的零级溶出结果。即用型推动层使用便捷，且能减少与 PEO 相关的清洁负担。此外，采用直接进料的方法能够提供更安全的工作环境以及更高的渗透泵片制备效率。

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。

卡乐康是一家全球公司分布在北美、欧洲、中东、非洲、拉丁美洲、印度和中国。

更多信息请浏览网站：www.colorcon.com.cn



© BPSI Holdings LLC, 2023.
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

AAPS_2023_Coyle_Opadry CA_CHN