

开发稳定可定制的零级释放推拉式渗透泵片

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

AAPS
海报重印 2024

简介

推拉式渗透泵(PPOP)片是一种能够实现零级药物释放的特殊制剂。相比于其他固体制剂，PPOP能在安全性、有效性和便利性方面为患者带来更多益处。这类剂型的药物释放通常不受限于胃肠道内的pH、离子强度、蠕动和其他生理因素的影响。PPOP的这些特点能够最大限度地减少患者之间的差异，并能更准确地根据体外溶出曲线预测其在体内的性能。然而，由于复杂的制剂体系和较大的生产难度，想使用这项技术仍然存在不少限制。

可丽释OPL™(Corelease OPL™)和可丽释CA™(Corelease CA™)是有助于简化稳定PPOP片生产的全配方产品，且能定制零级释放曲线以满足患者需求。可丽释OPL是直压型控释推动层产品，由聚氧乙烯(PEO)膨胀剂和氯化钠(NaCl)渗透剂组成。可丽释CA是一步式半透膜包衣系统，由醋酸纤维素(CA)聚合物和聚乙二醇(PEG)致孔剂组成。

目的

本研究旨在评估以下情况对PPOP片零级释放曲线的影响：

- 推动层中使用的PEO的分子量
- 推动层配方中的渗透原水平
- 可丽释CA的包衣增重和致孔剂水平

方法

使用含有不同规格的高粘度PEO(43.5-88.5% w/w)、氯化钠(10-55% w/w)、氧化铁(0.5-1.0% w/w)和硬脂酸镁(0.5% w/w)作为推动层，制备格列吡嗪 11.2mg PPOP片。推动层配方基于可丽释OPL直接压片(包装盒到料斗)概念，不需要用户在片剂制备前进行制粒或其他预加工或处理步骤。结合含有低分子量PEO的格列吡嗪药物层配方，使用Piccola旋转双层压片机将片剂以大约10kp的破裂力直接压制成330mg、9.5mm的圆形标准凹面双层片。使用不同致孔剂浓度(10-30% w/w)的可丽释CA配方对这些片剂进行包衣。对于在丙酮和水(94:6)的混合溶剂中制备的制剂，通过调整理论包衣增重(5.5-14% w/w)来改变薄膜厚度。对已包衣的PPOP片进行激光打孔，孔径0.5mm，同时使用USP的溶出装置II，转速50rpm，在pH 7.5的模拟肠液中进行溶出实验。

结果

当在2,000,000 – 7,000,000的分子量范围内改变推动层中的PEO规格时，能观察到格列吡嗪的释放速率或渗透泵激活所需的滞后时间几乎没有变化(图1)。这表明药物释放可能对PEO的粘度降低不那么敏感。同时也表明，除了改变推动层中PEO的分子量之外，按照配方因素使用可丽释OPL可以更好地调节PPOP药物释放。

改变推动层中的PEO与渗透剂比例，能够观察到二者对格列吡嗪PPOP片释放速率的改变都较小(图2)。只有在极端的评估比率下(即10%和55% NaCl)，格列吡嗪的释放曲线才会发生显著变化。

同时能够发现，改变半透膜包衣的组分和厚度是一种更可控的定制化调节PPOP片释放曲线的方法。在10%至30%的范围内改变可丽释CA的致孔剂浓度，能够带来广泛的释放速率范围(7.1-21.0%/小时)(图3)。事实证明，增加半透膜的厚度对于改变格列吡嗪的释放速率(5.4-14.2%/小时)同样有效(图4)。通过这些薄膜包衣方法的组合，配方设

计师能够更加广泛地定制 PPOP 剂型的释放曲线。这进一步表明，设计片芯配方首先考虑的应该是稳定性和可压性等性质，而非调节释放曲线。

图 1. 推动层 PEO 规格对格列吡嗪溶出度的影响

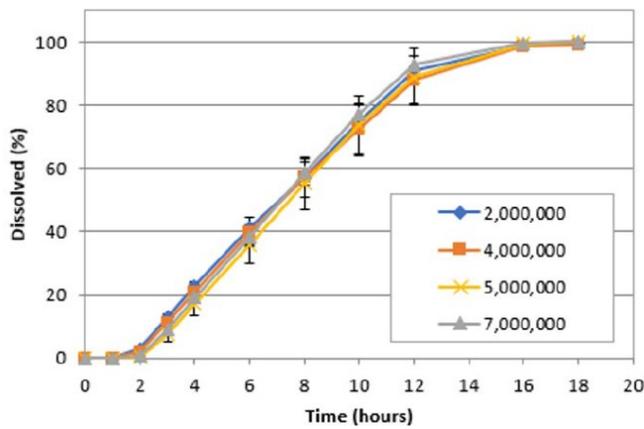


图 2. 渗透原水平对格列吡嗪溶出度的影响

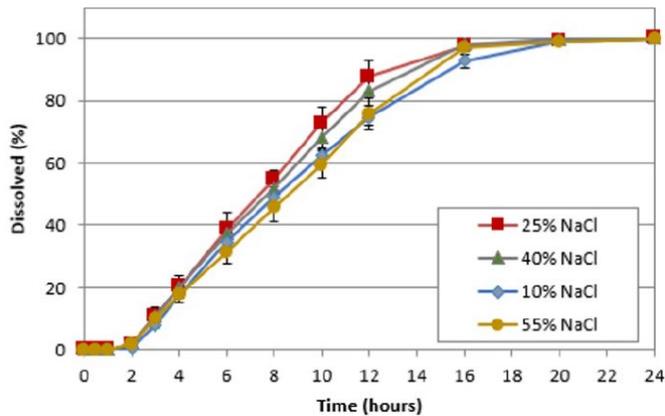


图 3. 致孔剂水平对格列吡嗪 PPOP 片药物释放速率的影响

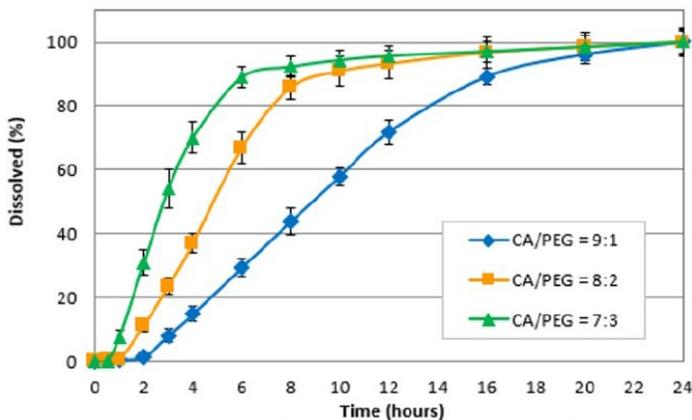
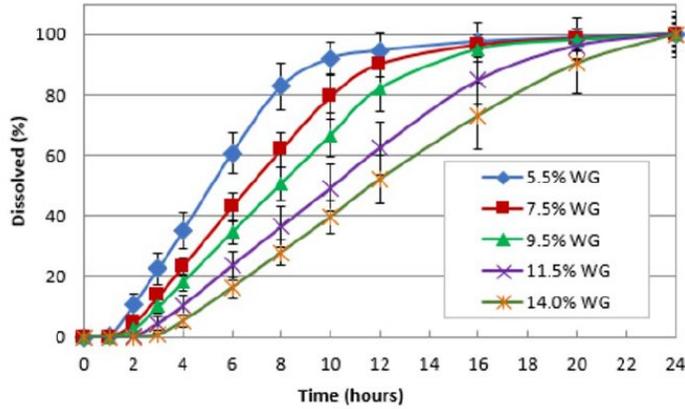


图 4. 包衣增重对格列吡嗪 PPOP 片药物释放速率的影响



结论

可丽释 OPL 和可丽释 CA 的使用能够为 PPOP 片提供稳定可定制的释放曲线。双层片芯能够在较大范围的推动层聚合物粘度和渗透剂水平下保持一定的功能，而各种释放速率则能够通过调整包衣增重和致孔剂水平来实现。

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。

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

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。
www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2024.

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_2024_Gimbel_Corelease OPL_CHN