

推拉式渗透泵片的生产规模半透膜包衣

Lawrence Martin, Hua Deng, Thomas P. Farrell and Ali R. Rajabi-Siahboomi

海报重印

CRS 2013

摘要

利用不同比例的水和丙酮共溶剂混合物将全配方半透膜(SPM)包衣系统——欧巴代®CA(Opadry® CA)70kg 批量大小的包衣格列吡嗪双层片剂。不管包衣溶液中的水浓度如何，半透膜包衣系统都具有优异的薄膜透明度和致密的薄膜结构。推拉式渗透泵(PPOP)能够提供一致的零级药物释放。药物释放速率随着欧巴代 CA 包衣增重(膜厚度)的渐增而递减。

简介

在PPOP工艺中，双层芯被半透膜所包围，其渗透性影响着介质流入丸芯的速率。半透膜的质量对于渗透泵的性能极其重要，因为半透膜控制着介质吸收和渗透压力梯度以及聚合物的水合速率，从而控制着渗透剂的药物释放速率。¹在渗透泵片生产过程期间，全配方半透膜包衣系统欧巴代CA能够简化半透膜包衣的制备和应用方法。欧巴代CA包衣参数一般推荐为：较短的喷枪到片床距离、较低的雾化压力、较低的产品温度以及相对较高的喷雾率。²先前研究已经证实，在不同实验室规模(1-14kg载药量)下应用这些工艺条件可以实现透明而致密的半透膜包衣。^{2,3}本项研究旨在论证在生产规模(70kg批量大小)下成功应用欧巴代CA，同时，就共溶剂比例对半透膜质量以及在不同增重下渗透泵片药物释放的影响进行评估。

实验方法

利用配置 36 英寸，110 升全穿孔包衣锅的 LDCS Pro Hi-Coater 系统设备(Freund-Vector Corporation, USA)进行两项包衣试验。在 7% w/w 固含量下，采用两个丙酮和水共溶剂比例(90:10 和 94:6 w/w)，制备欧巴代 CA 溶液。通过剧烈搅拌共溶剂混合物制备包衣溶液，同时，将欧巴代 CA 粉末缓慢倒入液体涡旋，然后连续搅拌 45 分钟直至完全溶解。利用欧巴代 CA 溶液包衣 9.5mm 直径的格列吡嗪双层片剂(11.2mg 剂量&330mg 片重)至 6-10% w/w 理论增重。使用配置 1.5mm 喷嘴和气孔的 Vector AT 喷枪的 3-喷枪歧管系统进行喷雾(图 1)。包衣参数如表 1 所示。包衣完成后，将片剂置于真空干燥箱，在 40°C 下进行 24 小时烘干。最后，在每个半透膜包衣的渗透泵片药物层积侧面激光钻孔(Cobalt 250, InkCupsNow, USA)一个 0.5mm 的给药孔。

图 1. 3-喷枪歧管系统和喷雾模式(距离表面 4.0")

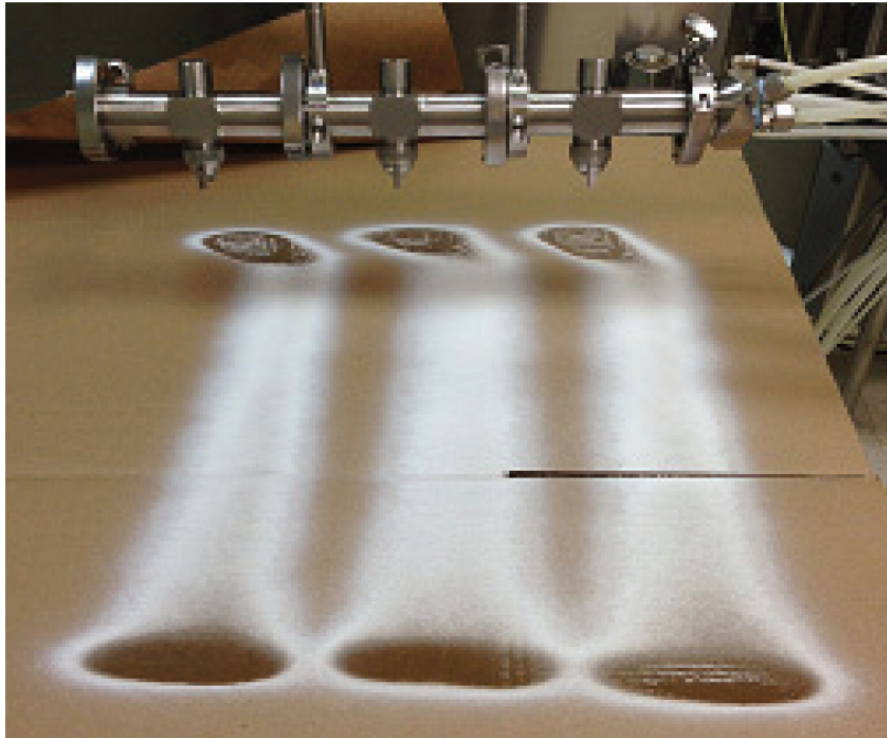


表 1. 欧巴代 CA 包衣参数

包衣机型号	Vector LDCS Pro
包衣锅尺寸	36", 110 L
固含量(%)	7
载药量(kg)	70
Vector AT 喷枪数量	3
进气温度(°C)	39 – 42
排气温度(°C)	27 – 29
雾化气压(Bar/psi)	1.5 / 21
扇面气压(Bar/psi)	1.0 / 15
产品温度(°C)	24 – 26
干燥空气量(CFM/m ³ /hr)	1000 / 1700
包衣锅转速(rpm)	10
喷雾率(g/min)	480 – 520
喷枪到片床距离(inch/cm)	4.0 / 10.2
包衣时间(min)	182 – 200

在不含酶的模拟肠液(SIF, pH7.5)中, 使用配置沉降篮的USP装置II, 在50rpm转速下, 进行溶出度研究。利用紫外分光光度计(Agilent Technologies, USA)测定药物释放曲线。计算三个时间点的溶出性能($t_{10\%}$, $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, 10, 50和80%药物分别溶出的时间点)。利用Hitachi场发射扫描电子显微镜(FE-SEM; vs4300, Hitachi High-Tech, Japan)检测膜厚度和膜形态。

结果与讨论

应用欧巴代CA在两种共溶剂比例下成功完成片剂包衣。在两次包衣试验期间，可以观察到最小的喷雾干燥量。欧巴代CA包衣具有优异的透明度和光泽度(图2)。共溶剂比例对片剂上的膜外观毫无影响。扫描电子显微镜(SEM)图像显示，膜结构致密且无孔隙(图3)，与所有样品的透明半透膜包衣外观相一致。随着包衣增重的递增，膜厚度也随之渐增，在6-10%增重下，膜厚度在70-120 μm 范围递增。

图 2. 10%增重下格列吡嗪渗透泵盘的外观: (a)未包衣丸芯; (b)已包衣片剂(丙酮:水, 90:10 w/w); (c)已包衣片剂(丙酮:水, 94:6 w/w) at 10% WG

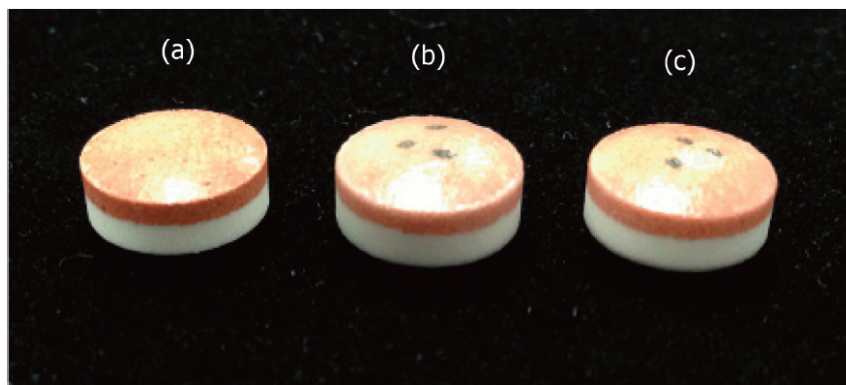
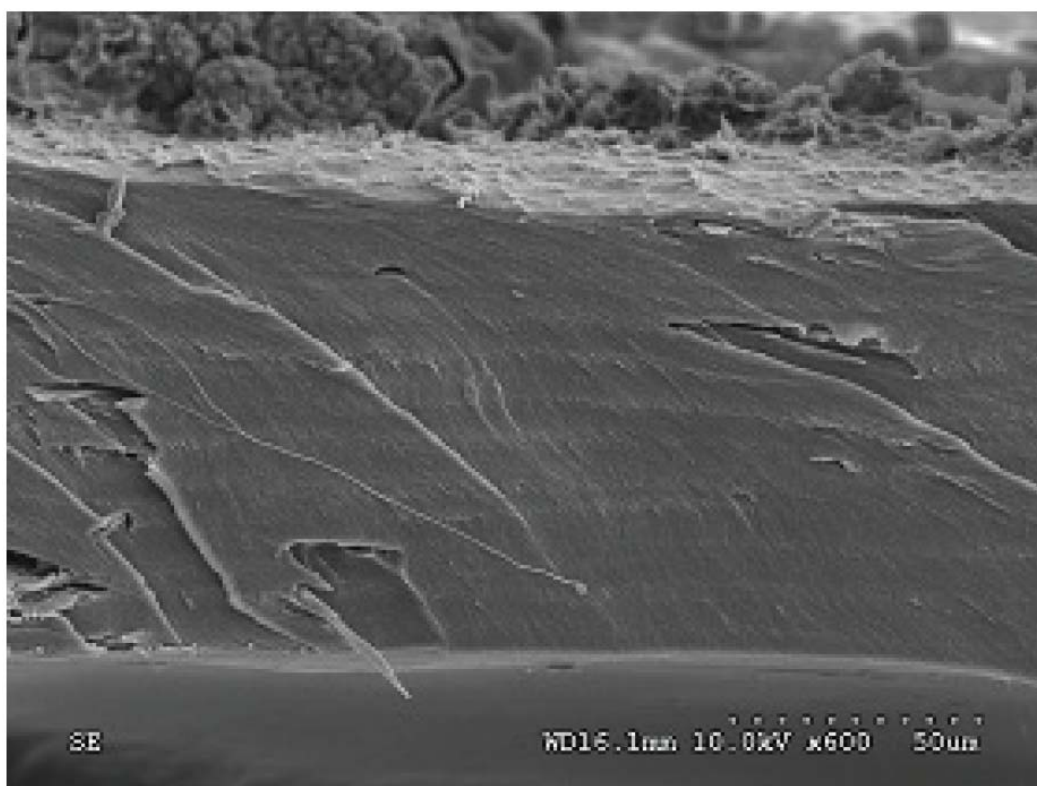


图 3. 欧巴代 CA 包衣(丙酮:水, 90:10 w/w, 10%增重)横截面图(600X)



无论用于制备欧巴代 CA 溶液的共溶剂比例如何($f_2 = 81$)，格列吡嗪渗透泵片都可获得相似的零级药物释放曲线(图 4)。图 5 显示，随着半透膜包衣增重的渐增，药物释放速率递减，同时，共溶剂中的水浓度对药物释放速率几乎毫无影响。

图 4. 推拉式格列吡嗪渗透泵片的药物释放曲线(10%增重欧巴代 CA)

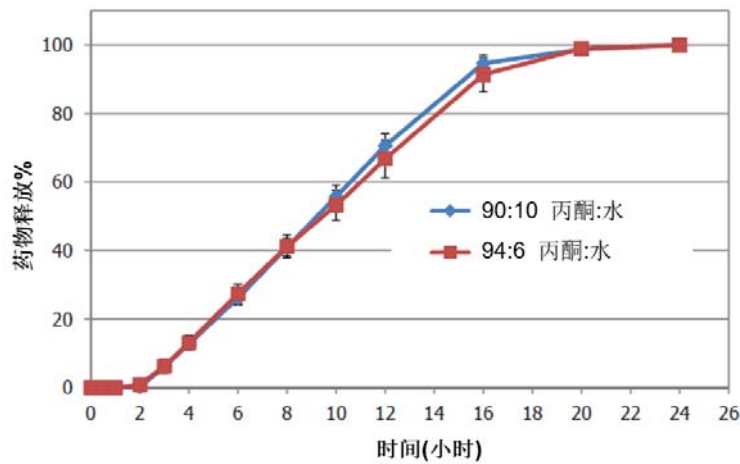
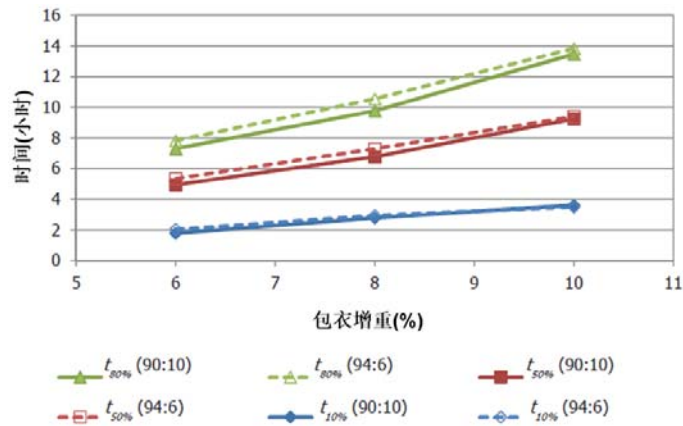


图 5. 格列吡嗪渗透泵片三个时间点的溶出度数据比较



结论

欧巴代CA已经成功应用于70kg批量大小的生产规模的包衣设备。在放大试验中，较短的喷枪到片床的距离，低气压到中等气压，较低的产品床温和较高的喷雾率等包衣工艺条件都已得到证实。无论共溶剂比例如何，渗透泵片都展现出优异的薄膜透明度和稳定的药物释放。

参考文献

1. S.L. Shamblin, Controlled release using bilayer osmotic tablet technology: reducing theory to practice, In: H. Wen, K. Park, Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Deliver: Theory to Practice. 2010; John Wiley & Sons, Inc., 129-153.
2. Martin L, et al. Investigation of Critical Process Parameters for Coating Push-Pull Osmotic Pump Tablets with Opadry CA. AAPS Annual Meeting and Exposition, 2012.
3. Deng H, et al. The Influence of Opadry® CA Weight Gain and Solvent Ratio on Performance of Push-Pull Osmotic Pump Tablets. 39th Annual Meeting and Exposition of Controlled Release Society, 2012.

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

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, 2018. 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

CRS_2013_Martin_PPOP_OYCA_CHN