

难溶性药物推拉型渗透泵片的开发

摘要

开发难溶性模型药物推拉型渗透泵片(PPOP)，并和市售产品进行比较。结果表明，无论这种剂型制作时是否涉及到多个步骤的情况，所开发的片剂在物理、化学性质、药物释放和推拉模式上都和市售片剂具有相同的性能。所开发的系统可以作为平台，使得开发类似的备选药物取得令人满意的结果。

简介

过去十年中，口服渗透性装置的开发受到越来越多的关注。在这些装置上，通过渗透压，活性药物成分可以在长时间内进行持续释放。渗透剂型提供了零级药物释放，同时通常不受到胃肠道的pH、离子强度和其它生理因素的影响。这些特性最大限度地减少了患者之间的差异，并可以通过体外溶出度曲线准确地预测体内的表现情况。这些系统的主要临床优势，是提高了治疗的耐受性和患者的依从性。然而，现有的和未来的制造难题以及专利前景^{1, 2}的原因，使得这些技术还难以实现。这项研究的目的是开发难溶性模型药物(药物X)的PPOP片，而且它的性能不亚于PPOP市售片。

实验方法

PPOP片的制造涉及到不同的工艺步骤，包括通过水-酒精湿法造粒过程制备各自的推动层和药物层(见表1)、干燥颗粒、压缩双层片、制备和应用半透膜包衣、干燥包衣片、激光制作药层释放孔。

水-酒精湿法造粒和干燥

采用高剪切造粒机(Diosna P/VAC 10、批量为1公斤)分别进行推动层和药物层的造粒过程。在每一层上，除了硬脂酸镁以外的所有成分，均添加到造粒机中，通过搅拌桨和切刀(转速分别为200和1000转/分钟)予以干燥混合，时间为3分钟。测定和记录干燥混合物中的水分含量。将粘合剂、乙醇和去离子水(85:15w/w)喷到混合物上，其中，药物层和推动层的喷雾速率分别为30克/分钟以及20克/分钟。搅拌桨和切刀的转速分别为200和2000转/分钟。在添加液体后，进行1分钟的批混合。造粒终点可由手动方式(传统的雪球试验)予以确定。所获得的颗粒在真空干燥箱上在40℃情况下干燥16小时，使干燥混合物(~0.5%w/w)含水量达到初始平衡。将干燥后的颗粒进行整粒(Quadro Comil1.18mm固定筛)，然后加入硬脂酸镁混合1分钟。

表 1 模型药物 XPPOP 片配方

药物层-成分	供应商	数量(%w/w)
模型药物 x		3.3
聚氧乙烯 (保益乐™(POLYOX™) WSR N-80)	IFF公司	96.2
硬脂酸镁(MgSt)	Mallinckrodt, USA	0.5
总计		100
推动层-成分	供应商	数量(%w/w)
聚氧乙烯 (保益乐 WSR Coagulant)	IFF公司	64.0
氯化钠	Mallinckrodt, USA	35
氧化铁红	Rockwood Plgments, Italy	0.5
硬脂酸镁 (MgSt)	Mallinckrodt, USA	0.5
总计		100

双层片的压制

在双层旋转式压片机(Piccola, Riva)上制作片剂。使用标准凹的圆形模具(11mm)，目标重量为500mg。药物层和推动层的重量比约为2:1。0.5kN(5MPa)的压力用来压制药物层，然后使用8kN(83MPa)压力压制双层片。

半透性包衣和释放孔制备

表2概括了有机包衣溶液的组成。制备包衣溶液时，让PEG溶于水，然后向该溶液添加丙酮。之后，让醋酸纤维素添加到上述混合物中，并进行搅拌，以获得清澈的溶液。使用Vector Hi-Coater LDCS包衣机(批量为1.5公斤，包括空白片)进行包衣作业。产品温度为28℃，喷枪到流化床的距离为6cm。包衣片在不同的增重条件下取样，即5%、8%和10%w/w，以便进行评估。包衣片在40℃真空干燥烘箱上干燥24小时，除去残留的溶剂和水分。使用激光打孔机(钴250, InkCupsNow)在包衣片药层上制作释放孔。

表 2 半透性包衣的组成

成分	供应商	数量 (%w/w)
醋酸纤维素CA-398-10	美国伊士曼化工公司	6.3
聚乙二醇PEG 3350	IFF 公司	0.7
丙酮	Spectrum Chemical, USA	89
去离子水	-	4
总计		100

片剂的评价

片剂用于评价药物检测和含量均匀度、重量差异、厚度、机械强度和药物的体外释放情况，同时评价的过程以该药物的药典专著为基础。药物释放曲线在进行比较时，将采用相似因子法(f_2)³。此外，在不同时间上检查推拉模式的情况。方法是让片剂在溶出介质中水化，然后在不同的时间点上进行物理性和重量评价。所进行的这种检查，可以保证推动层向药物层提供一致的推动模式。

结果和讨论

结果表明，PPOP片的药物检测值为 $100.7\% \pm 1.8\%$ ，表明良好的含量均匀度。表3为片剂的物理性质。包衣增重值为 $8\% w/w$ 的PPOP片，证实具有和市售产品类似的性质。

表 3 PPOP 片的物理性质

参数	无包衣片剂	带包衣片剂 (8%增重)
片剂重量(mg)	502±3.3	540±3.1
片剂厚度(mm)	5.7±0.0	6.0±0.0
片剂硬度(kp) (拉伸强度(Mpa))	14.6±0.9 (1.6)	43.4±2.5 (4.4)
片剂脆碎度(%)	0	—

不同增重的药物释放曲线如图1所示。这表明半透膜的包衣重量的增加，将导致药物释放的速度变慢。图2比较了包衣增重值为 $8\% w/w$ 的药物XPPPOP片以及市售片剂在介质中水化时的溶出曲线和片剂重量百分比变化(包括介质吸收和药物/辅料的损失)。图3是在药层上的推层逐渐膨胀和推拉模式。结果表明在药物释放($f_2 = 79$)、介质吸收和推拉模式方面，药物X和市售PPOP片的性能类似。

图 1 药物 X 无包衣型和包衣型药物释放曲线(n=6)

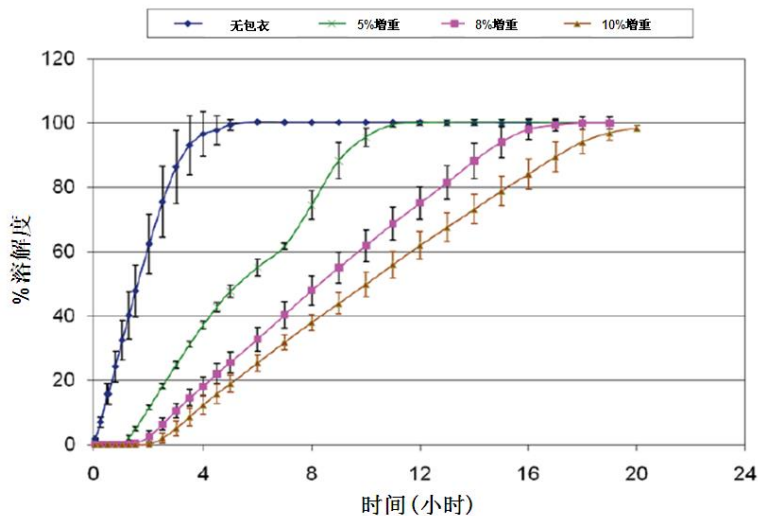


图 2 药物 X PPOP 片和市售片的药物释放和重量百分比变化

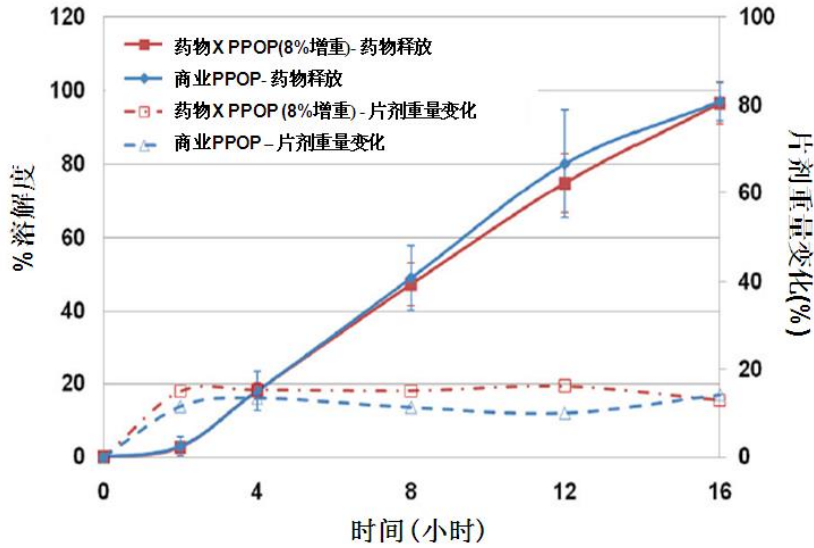
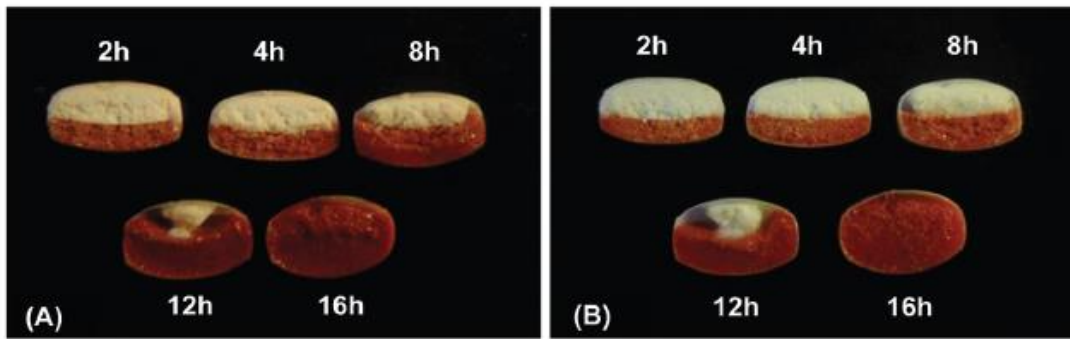


图 3 PPOP 片在溶出介质中随时间水化的推拉模式：(A)市售 PPOP；(B)药品 X PPOP



结论

难溶性模型药物PPOP片得到了成功的开发和评估。在物理性质、药物释放曲线、介质吸收和推拉模式方面，半透膜包衣增重8%w/w的片剂证实和市售产品具有同等的性能。如果包衣增重较高的话，将导致药物的释放速度放缓。结果表明，这种有前景的渗透系统可以作为平台，在提供类似剂量溶解度的药物替代物方面取得令人满意的结果。

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. Malaterre V et al, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009; 73, 311-323.
3. Moore JW, Flanner HH. Pharm. Tech. 1996; 20(6): 64-74.

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, 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公司注册商标。
* © 2021 IFF. 版权所有

ads_POLYOX_SCC_CHN_09/2011