

醋酸纤维素增重和溶剂比例对推拉式渗透泵片剂性能的影响

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

海报重印
CRS 2012

摘要

本研究是评价欧巴代®CA(Opadry®CA)(用于渗透泵包衣系统的配方)的增重和溶剂比例对推拉式渗透泵(PPOP)性能的影响。本研究所用的欧巴代 CA 是一个含有醋酸纤维素和聚乙二醇 3350(PEG)的半透膜包衣系统。并将该半透膜包衣系统应用于含有难溶于水的低剂量(10mg)的活性成分制成的双层渗透泵片剂。研究结果表明增加包衣膜的增重会显著地影响衣膜的厚度和药物的释放曲线。然而，混合溶剂的比例的变化对推拉式渗透泵片的性能没有显著影响。

介绍

醋酸纤维素(CA-398-10 伊斯曼化学公司, 美国)是水不溶性膜，它和聚乙二醇 3350(最常用的增塑剂和/或致孔剂)在渗透泵制剂中形成半透膜。这两个成分以不同的固含量溶解在丙酮和水的混合溶剂中。醋酸纤维素膜的渗透性会影响溶出介质进入到片芯，导致释放速度的变化¹。

这一研究的目的是研究欧巴代 CA—全配方的醋酸纤维素包衣系统的制备和增重对推拉式渗透泵片的性能的影响。同时该本文还研究了对药物的释放曲线和膜的特性的影响。

实验方法

直接将欧巴代 CA 溶解于丙酮—水比例分别为 94:6 或 90:10w/w 的混合溶剂中，搅拌 45 分钟得到透明或半透明的溶液。药物层和推动层配方(表 1)使用高剪切方法生产(1.5kg 批量)，醇—水做为润湿剂制粒²(Diona P/VAC 10, Diosna, 德国)。颗粒加入润滑剂后使用旋转式压片机(Piccola, Riva, Argentina)压成双层片。使用标准圆弧形冲(9.5mm)，目标片重为 330mg(药物层：推动层比约为 2:1w/w)。用固含量为 7%的包衣溶液为双层片包衣，包衣锅为 2.5L 侧通风包衣锅(Cector Hi-Coater LDCS, Vector, 美国)，增重范围为 5.5-14%w/w，包衣参数见表 2。包衣片随后放入 40°C 真空干燥烘箱中干燥 24 小时。用激光打孔机(Cobalt 250, InkCupsNow, 美国)在渗透泵片的药物层的一侧打一个 0.5mm 的释药孔。

百分收率依据下式计算：

$$\%收率 = 100 \times (\text{增重}_{\text{实际}} / \text{增重}_{\text{理论}})$$

其中增重_{实际}是实际增重，增重_{理论}是理论增重。

溶出度研究采用美国药典 II 法，带沉降篮，转速为 50 转，于无酶的 pH7.5 的模拟肠液(SIF)条件下检测。药物释放采用配有 10mm 长的石英池的紫外可见检测仪器(安捷伦，美国)检测。用 f₂ 因子比较二者的溶出曲线。药物释放常数(k, %/小时)通过溶出范围在 5-80%的药物溶出曲线的线性斜率计算获得。包衣厚度使用日立场发射电子扫描显微镜(FE-SEM vs4300, Hitachi High-Tech, 日本)测量半透膜的横截面获得。

表 1 模型药物 Y 推拉式渗透泵药物层和推动层配方

药物层组分	供应商	数量 (%w/w)
药物 Y	-	5.6
保益乐™(POLYOX™)WSR N80	IFF公司	93.9
硬镁	Mallinckrodt, 美国	0.5
合计		100
推动层组分	供应商	数量 (%w/w)
保益乐 WSR Coagulant	IFF公司	64.0
氯化钠	Mallinckrodt, 美国	35.0
氧化铁红	Rockwood Pigments, 意大利	0.5
硬镁	Mallinckrodt, 美国	0.5
合计		100

表 2 包衣工艺参数

参数	
进风温度(°C)	41-43
出风温度(°C)	30-33
片床温度(°C)	26-29
风量(cfm/ m³/hr)	80/136
喷液速度(g/min)	29-30
雾化压力(psi)	21.0/1.4
扇面压力(psi)	7.5/0.5
锅转速(rpm)	18
装量(kg)	1.5

结果和溶出

包衣收率

图 1 表明当包衣增重在 7.5%以上时有很好的包衣收率(收率 >90%)。从包衣工艺参数如图 2 中可以看出, 当使用丙酮:水比例为 94:6 时可以得到更好的收率。

图 1 欧巴代 CA 包衣的收率(n=18)

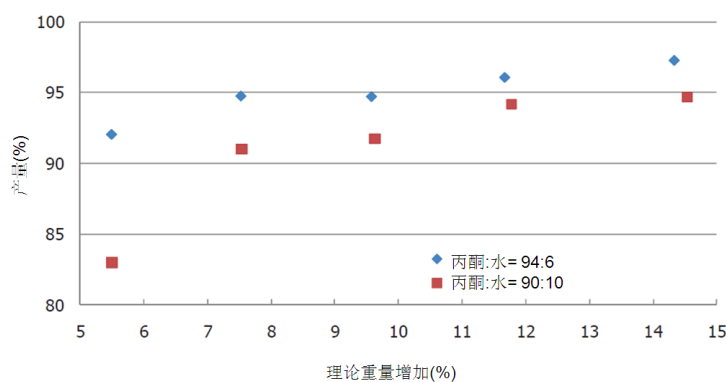
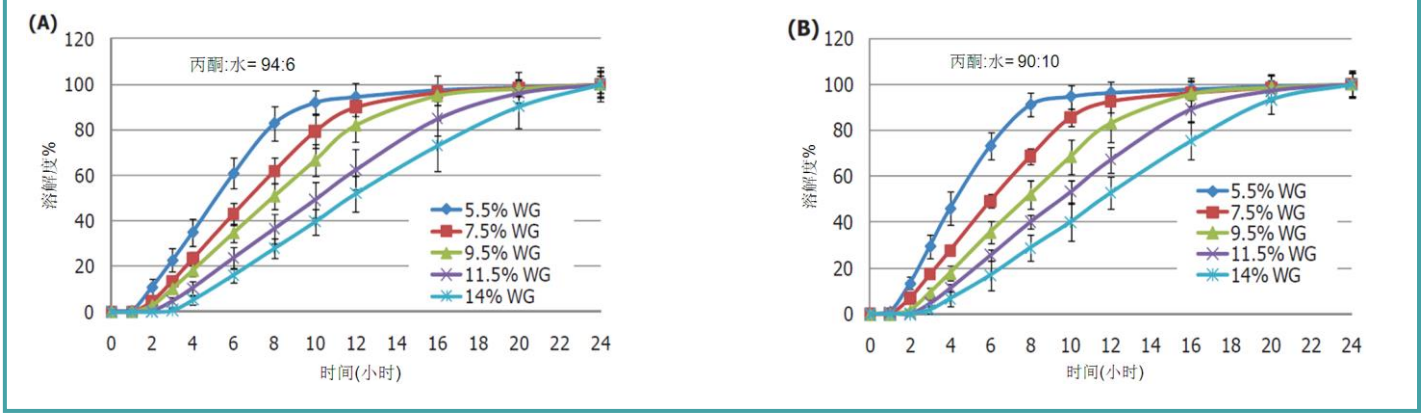


图 2 不同比例的丙酮:水比例时药物的释放。(A) 94:6;(B) 90:10 (n=6)



药物释放曲线

推拉式渗透泵片的药物释放曲线如图 2 中(A)和(B)所示。所有的推拉式渗透泵片都表现为先是一段时滞，接下来是零级的药物释放，依包衣增重的不同而变化。随着包衣增重的增加，药物释放越慢，时滞越长(1-3 小时)。在相同的增重条件下，丙酮与水的比例对药物的释放没有显著影响，相似因子为 $f_2=64-85$ 。然而包衣增重的增加会得到更高的 f_2 值，可以解释为在高增重的条件下，会得到更好的收率。图 3 表明随着包衣增重的增加释药速度常数(k)($R^2=1.00$)增加。更高的包衣增重会导致 20%($t_{20\%}$)、50%($t_{50\%}$)、80%($t_{80\%}$)药物的释放时间更长。如图 4 所示。

图 3 释药速度常数(k)与增重

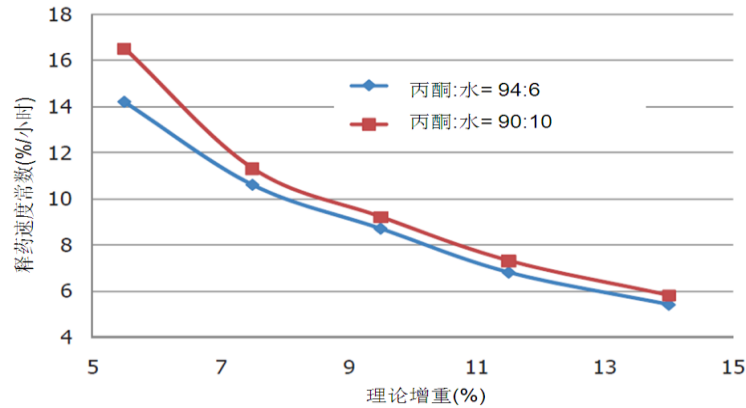
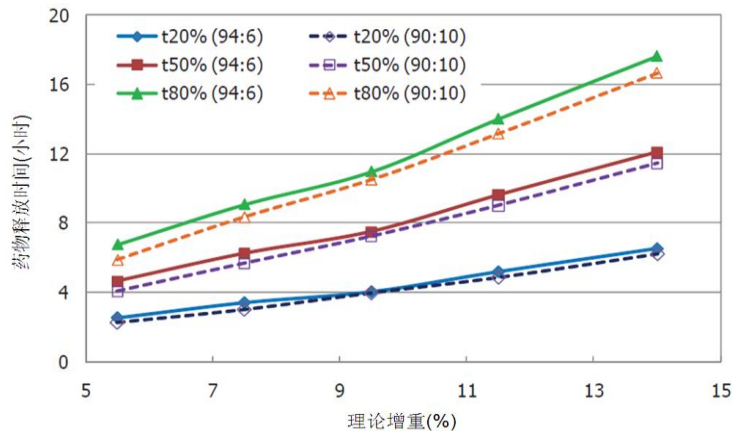


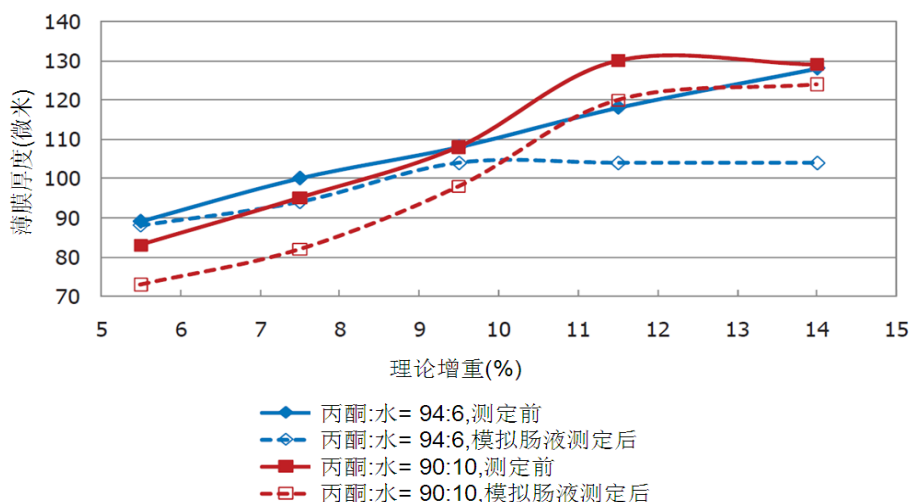
图 4 药物释放时间 $t_{20\%}$ 、 $t_{50\%}$ 、 $t_{80\%}$



包衣性能

随包衣增重的增加或含水比例的增加，欧巴代 CA 包衣膜会变得轻微不透明，包衣膜的厚度随着包衣增重的增加而增加(图 5)。在溶出测定后，干燥后(40℃真空干燥烘箱干燥 24 小时)的衣膜比干燥前的厚度稍低，可能是 PEG 从半透膜中溶出导致的。

图 5 溶出测定前后的包衣膜厚度



结论

欧巴代 CA 包衣膜的增重变化对药物从渗透泵中的释放有显著的影响。因此，包衣增重和包衣效率是渗透泵制剂设计中需要考虑的主要因素。不同的混合溶剂比例对药物的释放曲线没有显著影响($f_2 > 50$)。然而，当包衣增重比较高时，混合溶剂的比例会影响整个最终产品的外观。

参考文献

1. Jinghua Yuan, et al. 配方对游离膜及包衣膜的热力学特性和渗透性的影响。欧洲制药技术 2009.6.26 ;22 (6)。
2. Patel P, et al. AAPS 年会暨展览会, 2011。

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

CRS_2012_Mehta_PPOP_WG_OYCA_CN