

保益乐™(POLYOX™)分子量和渗透压助剂对推拉式渗透泵片性能的影响

Hua Deng, Scott Vass, Piyush Patel, Shahrzad Missaghi,
Thomas P. Farrell 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

海报重印
CRS 2013

摘要

在这一研究中使用 DOE 设计的方法评价了推动层配方中聚氧乙烯(保益乐™(POLYOX™)水溶性树脂)分子量和渗透压助剂(氯化钠)对推拉式渗透泵性能的影响。结果表明渗透压助剂的用量和保益乐分子量的交互作用会影响药物从渗透泵片中的释放。

介绍

推拉式渗透泵(PPOP)已经成功地开发出来并且推上市场应用于各种不同的药物并遵循控释的释药行为(零级动力学)。推拉式渗透泵通常为被半透膜包裹的双层片芯,并在膜上打有释药孔。水通过膜扩散进去,与药物层和推动层中的聚合物水化,在药物层形成分散形式,并在推动层产生膨胀。推动层膨胀产生的压力推动药物分散物从释药孔释放出去。有研究报导,药物层配方和半透膜包衣是影响这一系统药物释放的主要因素¹⁻⁴。这一研究的目的是以茶碱为模型药物通过 DOE 设计的方法来确定推动层配方对渗透泵片的药物释放的影响。

实验方法

推动层配方的主要组成为保益乐 400 万分子量和 700 万分子量(保益乐 NF LEO301 和 303)以及氯化钠(10-40%w/w)⁵。茶碱双层片配方如表 1。药物层配方在研究过程中保持不变,推动层的配方的 PEO 分子量从 200 万到 700 万(保益乐 60K 到 303 规格),氯化钠的量为 10-55%w/w。实验采用 DOE 中的响应面设计,共评价 16 个配方。

采用直压的方式生产双层片,使用旋转式压片机(Piccola, Riva, 阿根廷)压片,冲模为 9.5mm 标准圆弧形,目标片重为 330mg(11.2mg 剂量,药物层:推动层比例约为 2:1w/w)。使用欧巴代® CA(Opadry® CA),全配方半透膜包衣系统,用 94:6w/w 丙酮:水做溶剂,固含量为 7%给双层片包衣,使用 15 英寸全打孔包衣机(O'Hara IIX, O'Hara, 加拿大)包衣,理论增重为 10.0%w/w。包衣后的片剂使用真空干燥箱于 40°C 干燥 24 小时。使用激光打孔机(Cobalt 250, InkCupsNow, 美国)于渗透泵片的药物层的一侧打孔,孔径为 0.5mm。使用去离子水,采用美国药典装置 II 进行溶出检测,加沉降篮,转速为 50 转,使用紫外-可见分光光度计检测药物释放(安捷伦,美国)。用相似因子(f_2)比较溶出曲线。药物的释放速率通过溶出曲线中 5-80%的线性部分的斜率获得。三个溶出时间点($t_{10\%}$, $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, 药物释放 10, 50, 80%的时间)用来绘图并使用 Minitab16 软件进行数据分析。

表 1. 茶碱推拉式渗透泵片配方组成

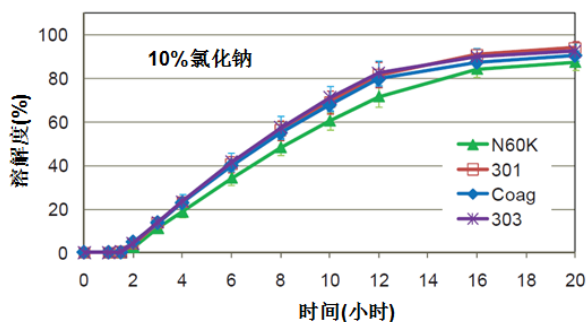
药物层组成	质量(%w/w)
茶碱	5.6
聚氧乙烯 (保益乐 WSR N-80)	93.9
硬脂酸镁	0.5
合计	100
推动层组成	质量(%w/w)
聚氧乙烯 (保益乐 N60K, 301 Coagulant,303)	88.5, 73.5, 58.5, 43.5
氯化钠	10, 25, 40, 55
红色氧化铁	1.0
硬脂酸镁	0.5
合计	100

结果和讨论

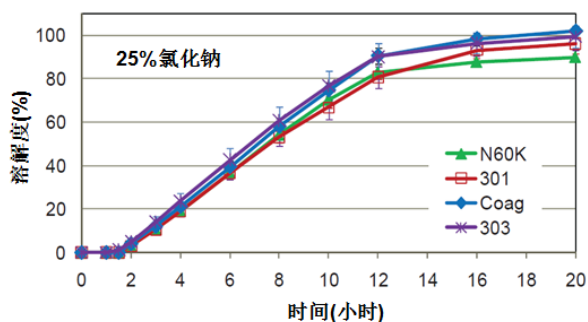
茶碱渗透泵片的药物释放曲线请见图 1(A-D)。所有的曲线都相似($f_2 > 50$)，在 2 小时的时滞后是零级的药物释放(直到 12 小时)。虽然推动层的配方有差异，但是都没有达到完全的释放，这可能是由于药物被包裹在辅料中。在氯化钠用量于低(10%)或高(50%)的用量中，药物在 24 小时的溶出检测后有 5-10%仍留在渗透泵片中。16 个样品(图 2)的药物释放速率为每小时 6.9-8.8%。 $t_{10\%}$ 、 $t_{50\%}$ 和 $t_{80\%}$ 数值分别为 2.4-2.9, 7.0-8.8, 10.5-13.2 小时。图 3 表明氯化钠对 $t_{80\%}$ (终点释放有 3 个小时的差异)比 $t_{10\%}$ (时滞有 0.5 小时差异)的影响更大。

图 1. 茶碱渗透泵片的药物释放曲线(n=6)

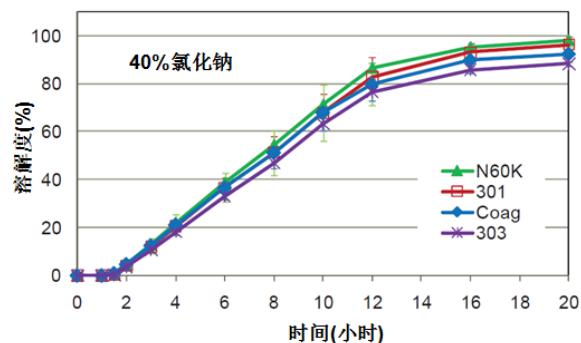
(A) 10%氯化钠



(B) 25%氯化钠



(C) 40%氯化钠



(D) 55%的氯化钠在推动层

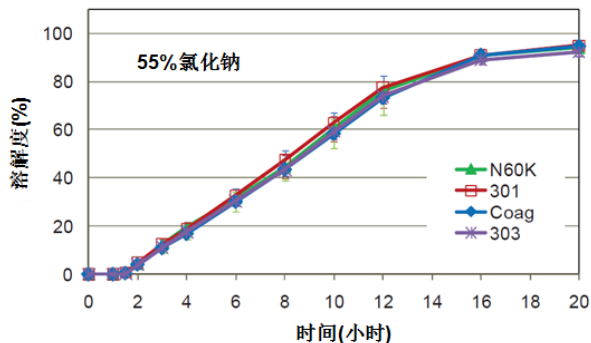


图 2. 氯化钠含量和保益乐分子量对茶碱渗透泵片药物释放速率的影响

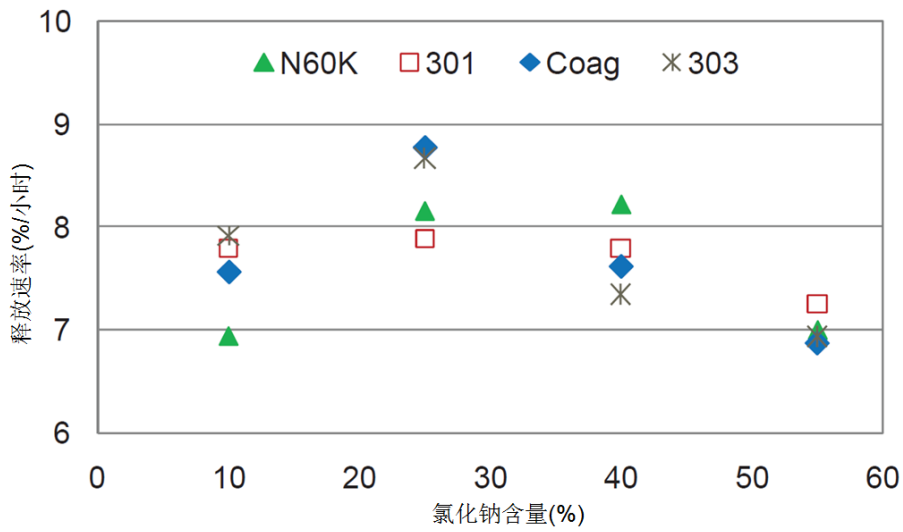


图 3. 茶碱渗透泵片剂的溶出性能: $t_{10\%}$ 和 $t_{80\%}$

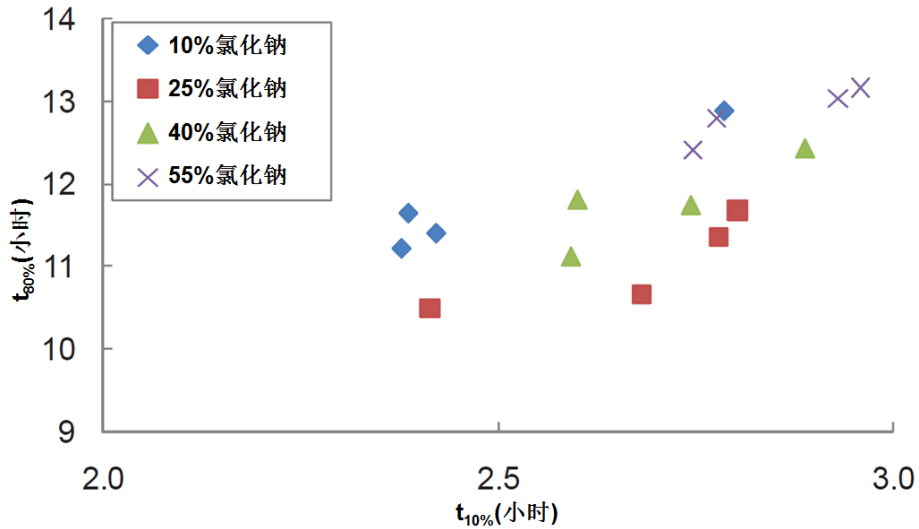


图 4. 保益乐分子量和氯化钠含量的 $t_{50\%}$ 函数的曲面图

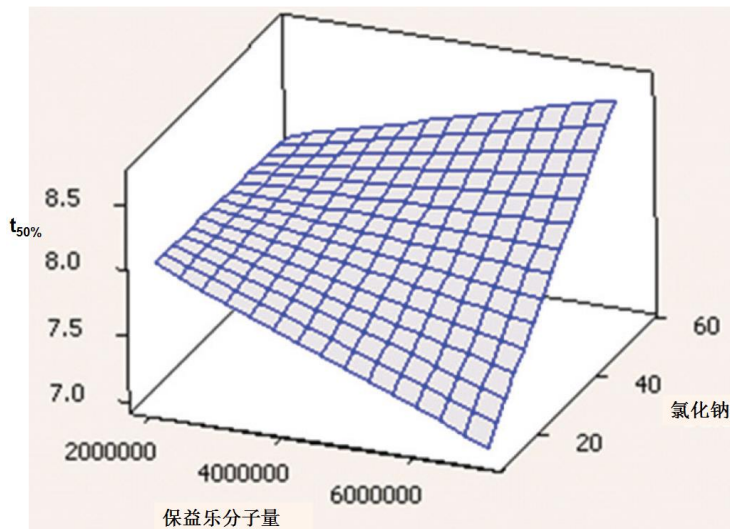


图 2 到 4 表明氯化钠含量对药物释放速率(k)的影响和 $t_{10\%}$, $t_{50\%}$ 和 $t_{80\%}$ 的数值。进一步的统计分析结果表明响应(释放速率, $t_{10\%}$, $t_{50\%}$, $t_{80\%}$)和变量(保益乐分子量, 氯化钠含量)之间有显著的关系。例如, 图 4 中氯化钠和保益乐分子量对 $t_{50\%}$ 的影响。

结论

成功地开发了推动层的配方中使用不同保益乐级别和氯化钠用量茶碱推拉式渗透泵片。研究结果表明氯化钠用量和保益乐级别与氯化钠用量间的交互作用会影响药物释放; 当保益乐的分子量(粘度级别)改变时, 对药物释放没有显著影响。推动层配方的优化对微调渗透泵片的药物释放行为和进一步地提高配方稳健性是一个非常有效的途径。

参考文献

1. Malaterre V., et al. Approach to design push-pull osmotic pumps. Int. J. Pharm. 2009, 376(1/2): 56-62.
2. Malaterre V., et al. Evaluation of the tablet core factors influencing the release kinetics and the loadability of push-pull osmotic systems. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2009, 35: 433-439.
3. Patel P., et al. 39th CRS Annual Meeting and Exposition. 2012.
4. Deng H., et al. 39th CRS Annual Meeting & Exposition. 2012.
5. Shamblin SL, In: Wen H, Park K, Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to practice. John Wiley & Sons, Inc., 129-153 (2010).

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。即不承担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



I 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_2013_Deng_PPOP_POLYOX_CHN