

欧巴代®CA，一种基于醋酸纤维素的全配方的渗透泵包衣系统的应用

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

海报重印
AAPS2012

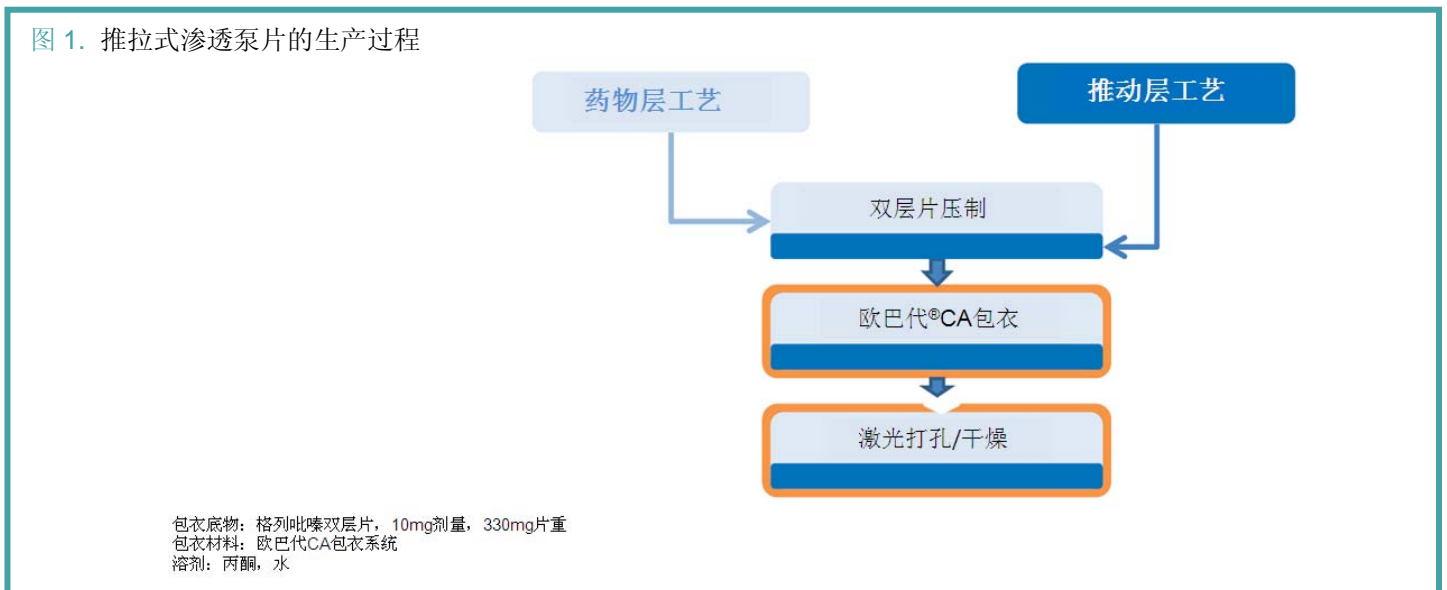
目的

在固体制剂研究中渗透泵制剂获得了更多的关注，主要是因为渗透泵制剂能以恒定的速度释放药物(零级释药)，且与介质的pH和介质的水动力学无关。通常药物从渗透泵中的释放速率受片芯中的可溶性成分及周围介质和半透膜包衣产生的渗透压的影响。本研究的目的是研究欧巴代®CA(Opadry®CA)与传统的应用于推拉式渗透泵片(PPOP)包衣的多步制备方式和性能的比较。此外，还评价了欧巴代CA配方的稳定性和推拉式渗透泵片的包衣结果。

方法

片剂制备

推拉式渗透泵片的生产过程如图1所示



包衣溶液的制备

- 一步方式: 欧巴代CA直接加入到丙酮-水的混合溶剂中混合45分钟(见图2)
- 多步方式: 醋酸纤维素(CA)溶解于丙酮中, 同时PEG溶解于水中, 接着把PEG水溶液加入到CA的有机溶液中(图3)。溶液混合75-110分钟, 视CA/PEG和丙酮/水的比例, 时间有所不同。

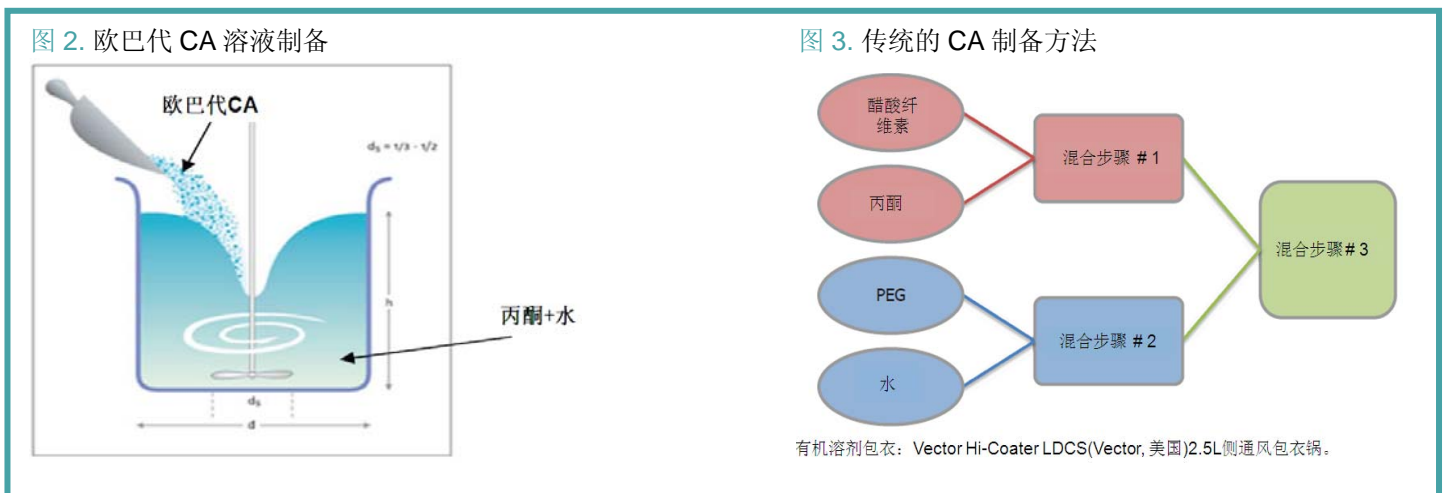


表 1. 包衣工艺参数

工艺参数	值
批量	1.5
枪到片床距离(inch/cm)	2.5 / 6.3
进风温度(°C)	41 - 43
出风温度(°C)	30 - 33
产品温度(°C)	26 - 29
空气量(cfm/m ³ /hr)	80 / 136
喷液速度(g/min)	29 - 30
雾化压力(psi/bar)	21.0 / 1.4
扇面压力(psi/bar)	7.5 / 0.5
锅转速(rpm)	18
理论增重(%)	10

干燥：置真空烘箱中，40°C 干燥 24 小时。

激光打孔：0.5mm 释药孔打在推拉式渗透泵片的药物层的一侧(Cobalt 250, InkCupsNow, 美国)

外层包衣：欧巴代®II(Opadry®II)，6%增重(6%用于遮盖激光打的孔)

特征及释药

记录每种方法的全部制备时间及浊度(紫外可见光度计，安捷伦，美国)。推拉式渗透泵片的结果以药物的释放结果来评价。此外，欧巴代 CA(CA: PEG3350=9: 1w/w)和包好的渗透泵片(欧巴代 CA10%增重，且没有外层包衣)贮存在 40°C/75%RH 条件下(加或不加干燥剂)6 个月。在每个时间间隔，检测混合配方的含水量，CA 含量和包衣评价。测定推拉式渗透泵片的药物含量及药物释放。溶出方法：美国药典装置 II，50 转，使用沉降篮，置于 900ml 不含酶的模拟肠液中(SIF pH7.5)，温度 37±0.5°C。

结果

溶液制备时间及浊度

不同的 CA: PEG 比例的欧巴代 CA 包衣系统可以轻易地在 45 分钟之内溶解在丙酮-水的混合溶剂中，与之相比，多步的方式则需要较长的制备时间(75-110 分钟)(表 2)。两种方法均可获得低浊度的透明包衣溶液(400nm 吸收，CA: PEG=9: 1w/w)，且在制备 4 小时后稳定(图 4)。

表 2. 溶液制备时间：欧巴代 CA 一步方式与传统多步方式(7.0%固含量)

CA:PEG	丙酮:水	溶液制备时间(分钟)	
		一步	多步
9:1	90:10	30	75
9:1	94:6	30	100
8:2	90:10	30	80
8:2	94:6	45	110
7:3	90:10	30	80
7:3	94:6	45	110

图 4. 7%固含量的 CA 溶液的紫外吸收：欧巴代 CA 溶液 1(丙酮:水=96:4 w/w);欧巴代 CA 溶液 2 (丙酮:水=90:10 w/w)

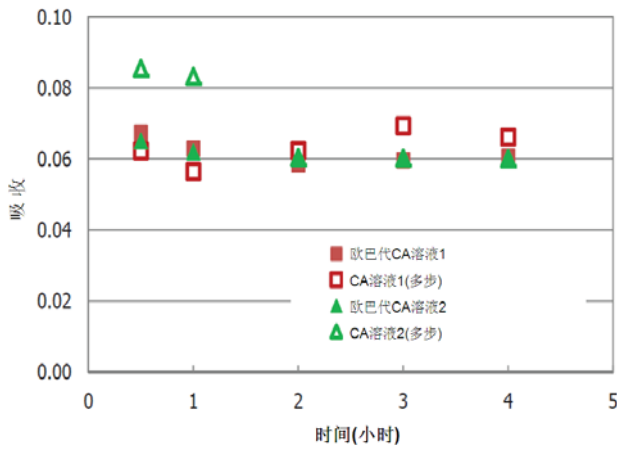


图 5. 包有 CA 溶液的格列吡嗪推拉式渗透泵片药物释放曲线:(CA:PEG 3350=9:1 w/w, 丙酮:水=90:10 w/w)通过一步(欧巴代 CA)或多步方式制备(n=6, $f_2=87$)

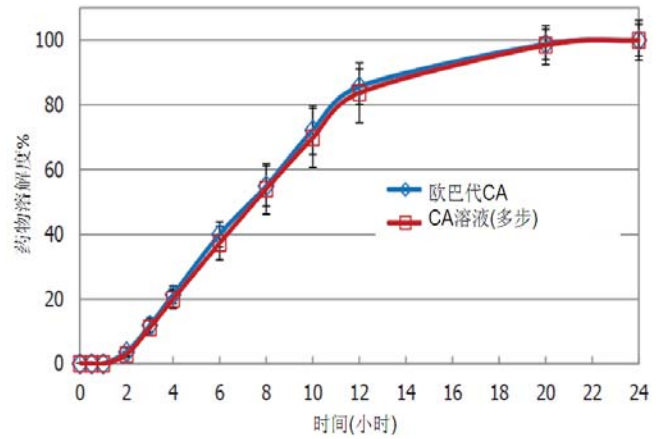


图 5 表明醋酸纤维素包衣后的格列吡嗪推拉式渗透泵片有相似的药物释放曲线，与制备方式无关，两种方式有相近的半透膜质量及渗透泵性能。

欧巴代 CA 粉末的稳定性

在 40°C/75%RH 条件下 6 个月(图 6)欧巴代 CA(CA: PEG3350=9: 1w/w)粉末样品的含水量仍然很低。所有样品中 CA 的含量没有明显变化(RSD<0.5%)。图 7 表明欧巴代 CA 包衣系统在格列吡嗪渗透泵片上有极好的稳定性和相似的药物释放曲线($f_2=67-90$)。此外，干燥剂的应用可以增加欧巴代 CA 和渗透泵片的释放性能的稳定性的($f_2=90$ 与 $f_2=67$)。

图 6. 欧巴代 CA 粉末的含水量

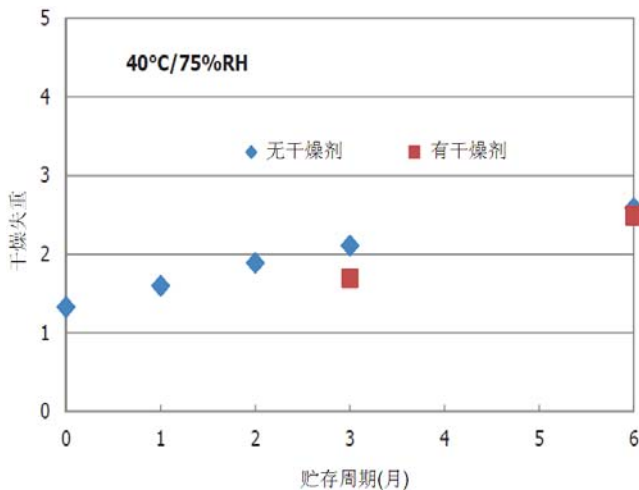
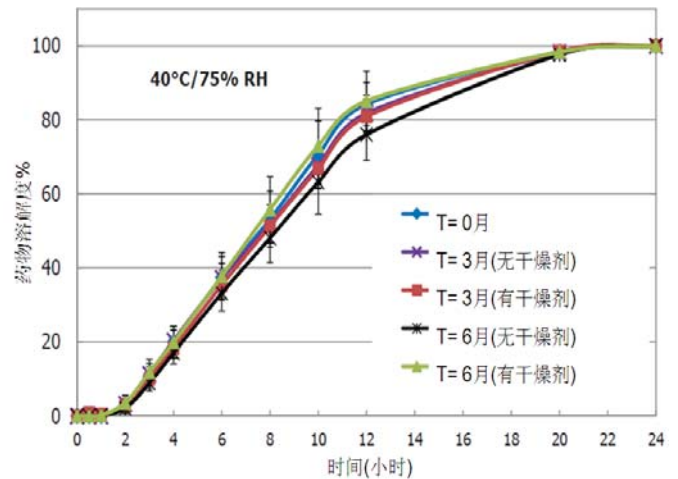


图 7. 包有加速条件贮存后的欧巴代 CA 的格列吡嗪渗透泵片的药物释放($f_2=67-90$)(n=6)

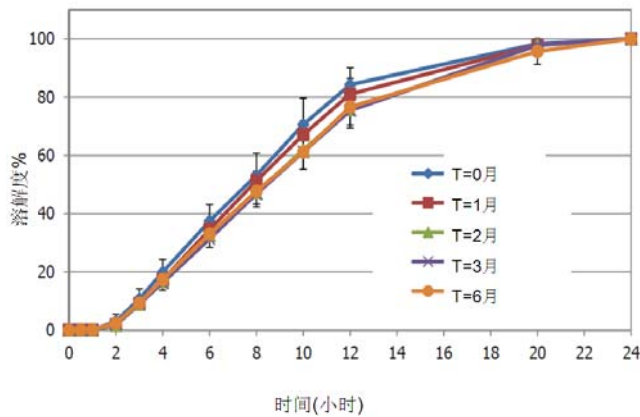


欧巴代 CA 包衣的渗透泵片的稳定性

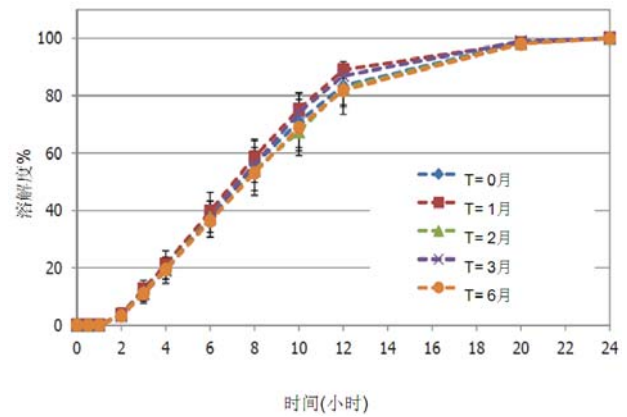
欧巴代 CA 包衣的渗透泵片在 6 个月加速贮存条件下,表现出极好的稳定性,见图 8(A)和 8(B)。外层包衣的应用使药物释放更接近($f_2=83-84$ 外层包衣与 $f_2=63-81$ 无外层包衣)。干燥剂的加入对药物的释放没什么影响。这些应该归功于欧巴代 85F 系列作为外层包衣应用的良好防潮性能。此外,全部的渗透泵片都有很好的含量均匀度($n=10, \%RCA=0.05-0.47\%$)。

图 8. 包有欧巴代 CA 的格列吡嗪渗透泵片在不含有干燥剂的 40°C/75%RH 加速条件下放置后的药物的释放($n=6$)

(A) 无外层包衣($f_2=63-81$)



(B) 有外层包衣($f_2=83-84$)



结论

欧巴代 CA, 一种全配方的半透膜包衣系统, 与传统系统相比表现出相似的性能, 但却可以显著地节省包衣溶液制备的时间。在 40°C/75%RH 条件下加速 6 个月的欧巴代 CA 粉末和渗透泵包衣片表现出非常好的稳定性。结果表明欧巴代 CA 是一种易用的稳定的包衣系统, 使用它包衣的渗透泵片可以达到理想的药物释放, 并有非常好的重现性。

参考文献

1. V. Malaterre, et al. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinic use, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 73 (2009) 311-323.
2. 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
3. P. Patel, S. Missaghi, T. Farrell and A. Rajabi-Siahboomi, Effect of Semipermeable Coating Composition and Opadry Top-Coating Systems on Performance of Push-Pull Osmotic Pump Tablets of a Practically Water Insoluble Model Drug. AAPS Annual Meeting and Exposition, Washington DC, USA, Oct. 2011.
4. L. Martin, H. Deng, S. Missaghi, T. Farrell and A. Rajabi-Siahboomi, Investigation of cellulose acetate polymer viscosity and coating solution concentration on performance of Opadry CA coated pushpull osmotic pump (PPOP) tablets, 39th CRS annual meeting and exposition, Quebec City, Canada, July 2012
5. H. Deng, L. Martin, S. Missaghi, T. Farrell and A. Rajabi-Siahboomi, The influence of Opadry CA weight gain and solvent ratio on performance of push-pull osmotic pump tablets, 39th CRS annual meeting and exposition, Quebec City, Canada, July 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 · 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 亚太区 +65-6438-0318 拉丁美洲 +54-11-4552-1565

欧巴代®CA(Opadry®CA) www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2013. 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

pr_aaps2012_deng_app_OpadryCA_CN_012013