

质量源于设计(QbD)原理在盐酸普萘洛尔亲水骨架缓释片中的应用

Hua Deng[†], Scott Vass[†], Sandip Tiwari[†], Thomas P. Farrell[†], Amina Faham[†], Tim Cabelka[†]和 Ali Rajabi-Siahboomi[†]

[†] The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674 USA; [†] Colorcon Inc., Global Headquarters, 275 Ruth Road, Harleysville, PA 19438 USA; www.colorcon.com/about/contact

目的

质量源于设计(QbD)是一种系统性药物开发方法,旨在通过设计和开发配方和生产工艺来确保预先规定的产品质量。¹对于亲水骨架片,除 API 性质和工艺条件的改变外,还应考虑速率控制聚合物性质的变异性,这一点也至关重要²。本研究的目的是根据 QbD 原理,研究羟丙甲纤维素理化性质改变对缓释亲水骨架片中粉末流动性、片剂物理性质和体外释药曲线的影响。盐酸普萘洛尔是一种可溶性药物(水中溶解度约为 50mg/mL),将该药物作为一种模型 API,并将美多秀™(METHOCEL™)羟丙甲纤维素, K15M Premium CR 用作速率控制聚合物。

方法

材料

选择多批羟丙甲纤维素(美多秀 K15M Premium CR; The Dow Chemical Company),其中 3 个性质参数(羟丙氧基取代% [% HP]、粒度和聚合物粘度)中的 2 个参数接近正常生产值,第 3 个性质参数处于正常生产范围的“上限”或“下限”(表 1)。应用上述 7 个批次的羟丙甲纤维素,共计制备 14 种缓释(ER)配方(在 15%和 30% w/w 聚合物水平时各 7 种)。通过表 1 中列出的“批名称”引用本研究中使用的不同批次的美多秀 K15M Premium CR。

表 1. 美多秀 K15M Premium CR 批次的理化性质

羟丙甲纤维素批名称	2%粘度 ^a (mPa.s)	通过230目筛的 % ^b	% HP ^c	% MeO ^d
高粘度	24865	57.7	9.0	23.1
低粘度	13462	55.0	9.6	22.9
230目筛的高通过%	17054	62.8	9.5	22.4
230目筛的低通过%	20156	52.6	9.4	23.1
高% HP	16698	56.2	10.5	22.5
低% HP	16833	56.2	8.4**	22.8
中心点	19036	57.5	9.4	22.6

^a USP 质量标准最大值 / 标称值 / 最小值(mPa.s): 24780/17788/13275

^b 典型生产范围的最大值 / 标称值 / 最小值(通过 230 目筛的%): 70.0/60.0/50.0

^c 典型生产范围的最大值 / 标称值 / 最小值(% HP): 10.5/9.5/8.5

^d 甲氧基含量,仅供参考;不是实验设计中的独立变量。

备注: *在大多数情况下,在极端生产条件下选择的批次均符合所有质量标准;但在高粘度条件下,选择的批次与质量标准存在少量差异,但与被视为本研究合格基准的限值非常接近。**对于低% HP,选择的批次与正常的生产范围存在少量差异,但仍符合 USP 质量标准(4%至 12%)。

配方和片剂制备

表 2 中列明盐酸普萘洛尔制剂的组成。使药物、羟丙甲纤维素和 MCC 通过一个 30 目电子振荡筛(600µm),然后在一台 4-夸脱 V 型混合器(Patterson-Kelley Co., USA)中以 26 rpm 混合 10 min。将硬脂酸镁过 40 目筛(400µm),加至粉末混合物中,随后继续混合 3 min。应用 10 冲旋转式压片机(Piccola, RIVA, Argentina),在 20 rpm 转速和 5kN-20kN 压力(压片压力为 70 MPa 至 280 MPa)条件下,应用 9.52mm 标准圆弧形模具,对最终的粉末混合物进行压片,片重为 350mg。

表 2. 盐酸普萘洛尔配方的组成

成分	%组成 (% w/w)	
	低聚合物水平	高聚合物水平
盐酸普萘洛尔(Ipca Laboratories LTD., India)	45.7	45.7
美多秀 K15M CR(The Dow Chemical Company, USA)	15.0	30.0
微晶纤维素(MCC)(JRS Pharm, USA)	38.8	23.8
硬脂酸镁(Peter Greven, Germany)	0.5	0.5
总计	100.0	100.0

粉末和片剂特征

使用 VanKel 密度测试仪(Varian Inc., USA), 分析配制粉末混合物的堆密度和振实密度, 使用 SOTAX FT300 流动性测试仪(SOTAX, USA)分析流动性, 并使用红外水分测定仪(Denver Instrument, 型号: IR-200, USA)测定干燥失重(LOD)。使用 Multicheck 自动片剂测试仪(Erweka, Germany)测定片重、硬度、直径和厚度。使用 VanKel 脆碎度测试仪(Varian Inc., USA), 以 25 rpm 转速旋转 100 次, 测定片剂脆碎度。应用 USP 装置 II(VK 7000, Varian, USA), 在转速为 100 rpm 且应用沉降篮子的条件下, 测定药物在 1000 mL pH 6.8 磷酸盐缓冲液(37°C±0.5°C)中的溶出度。使用配有 2 mm 光路长石英流通池的 UV 可见分光光度计(Agilent 8453, Agilent Technologies, USA), 在 289 nm 波长处, 检测普萘洛尔的释放。

数据分析和模型拟合

将溶出度数据拟合至幂律方程中, 计算释放指数(n)和释放速率常数(k): 3

$$Q = k \times t^n \quad \text{方程 1}$$

式中, Q 是时间 t 时的释放量, k 是动力学常数, n 是释放指数。此外, 计算相似系数(f₂)来比较选定理化性质的上限和下限配方的释放结果。

结果

配制方中粉末混合物和骨架的物理性质

表 3 和表 4 中描述了在 30%聚合物水平时制剂和骨架的物理性质。结果表明, 在 30%聚合物水平时, 所有配制方的普萘洛尔混合物均存在相近的堆密度 / 振实密度、粉末流动性和含水量(表 3)。此外, 所有骨架均存在相近的片剂硬度、抗拉强度和脆碎度值(表 4)。对于所有 15% w/w 聚合物水平的制剂配方, 观察到相似的结果, 表明美多秀 K15M CR(% HP、粒度和粘度)的理化性质对配制方粉末混合物或片剂的物理性质无影响或存在极小的影响。所有骨架均存在较低的脆碎度(≤0.06%), 且存在一致的含量均匀度(97.8%至 101.5%)。

表 3. 配制盐酸普萘洛尔混合物(30%美多秀 K15M Premium CR)的物理性质

羟丙甲纤维素批次	密度 (g/mL)		Carr指数 (%)	Sotax流速 (g/sec)	LOD (%)
	堆密度	振实密度			
高粘度	0.44	0.64	31	5.2	1.8
低粘度	0.45	0.66	32	4.8	1.7
230目筛的高通过%	0.44	0.65	32	5.9	1.8
230目筛的低通过%	0.43	0.63	32	5.0	2.0
高% HP	0.45	0.64	30	4.8	1.8
低% HP	0.44	0.64	31	5.2	2.4
中心点	0.43	0.65	34	5.0	1.7

表 4. 盐酸普萘洛尔骨架片的物理性质(30%美多秀 K15M Premium CR)

羟丙甲纤维素批次	硬度 (kp)	抗拉强度 (Mpa)	脆碎度 (%)	含量均匀度 (%)
高粘度	14.3 ± 0.7	2.81 ± 0.14	0.00	101.1 ± 0.8
低粘度	15.4 ± 0.7	3.02 ± 0.14	0.01	100.9 ± 0.7
230目筛的高通过%	15.5 ± 0.1	3.11 ± 0.20	0.00	100.4 ± 0.8
230目筛的低通过%	14.4 ± 0.7	2.85 ± 0.14	0.03	100.8 ± 0.9
高% HP	15.0 ± 0.7	2.99 ± 0.14	0.00	100.7 ± 0.8
低% HP	15.0 ± 1.2	2.99 ± 0.24	0.00	99.2 ± 1.3
中心点	15.4 ± 0.5	3.00 ± 0.10	0.00	100.7 ± 1.0

释药曲线分析

在将聚合物浓度从 15%增加至 30% w/w 时, 盐酸普萘洛尔的释放减慢(图 1 至图 3)。图 1 中显示了羟丙甲纤维素粘度对释药曲线的影响。在 15%和 30%聚合物水平时, 尽管粘度改变, 但释药曲线相似(f_2 分别为 63 和 68)。根据误差线所示, 使用更高水平的聚合物(30% w/w)可得到更低的变异性。图 2 中提供了羟丙甲纤维素羟丙氧基取代对释药曲线的影响。在 15%和 30%聚合物水平时, 尽管羟丙氧基含量改变, 但释药曲线相似(f_2 分别为 82 和 91)。图 3 中提供了羟丙甲纤维素粒度对释药曲线的影响。在 30%聚合物水平时, 尽管粒度改变, 但释药特性相似($f_2 = 95$)。在 15%聚合物水平时, 与细粒度聚合物(230 目筛的高通过%)相比, 使用大粒度聚合物(230 目筛的低通过%)可得到更快速且不同的释药曲线($f_2 = 46$)。所有制剂的数据均与幂律方程表现出良好的拟合($R^2 > 0.99$)。30% w/w 聚合物制剂和 15% w/w 聚合物制剂的释放指数(n)分别在 0.59 至 0.63 和 0.48 至 0.56 范围内, 表明药物主要通过扩散机制释放。³

图 1. 盐酸普萘洛尔释放曲线: 粘度影响(n = 6)

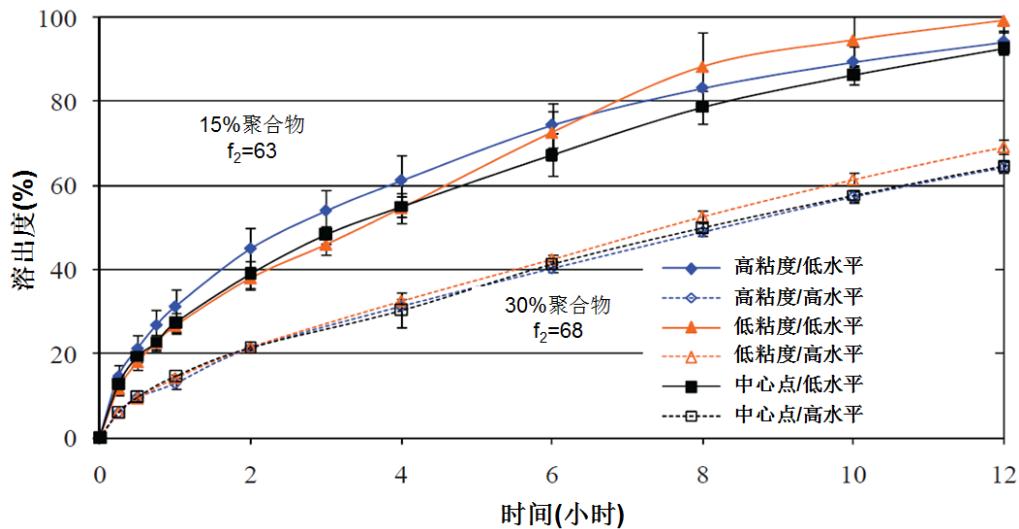


图 2. 盐酸普萘洛尔释放曲线：羟丙氧基含量%影响(n = 6)

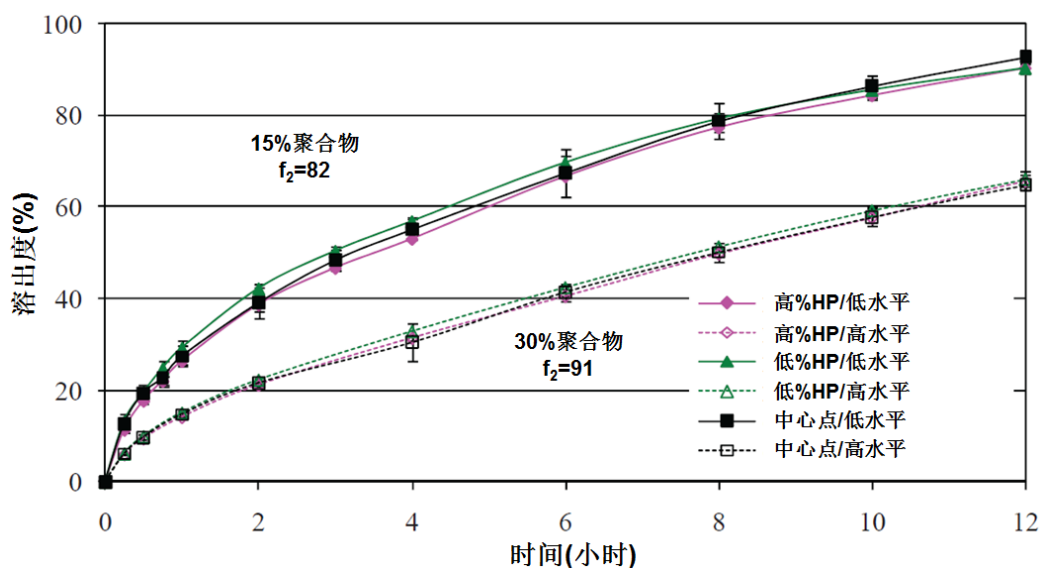
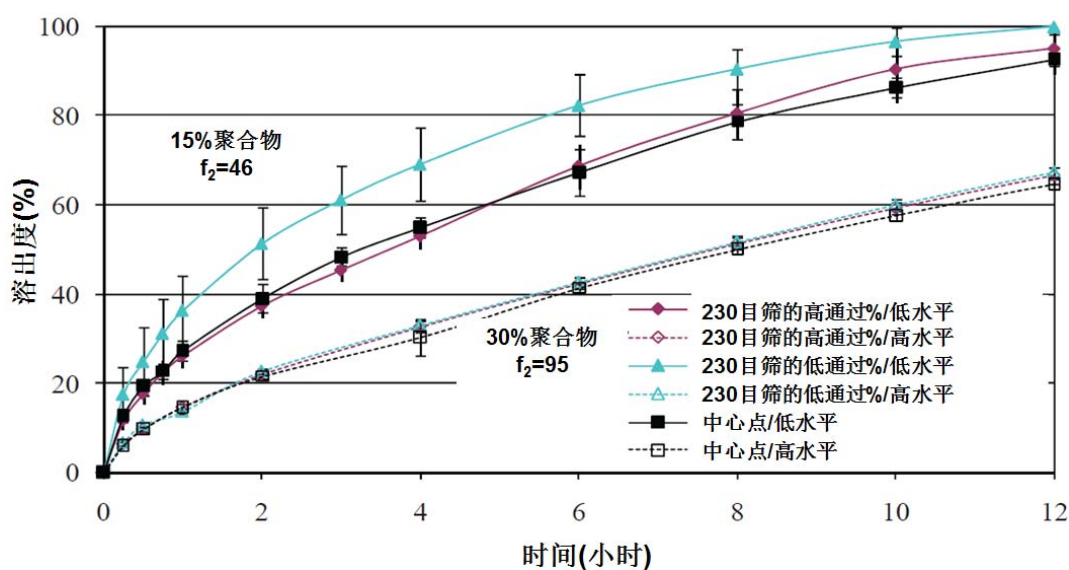


图 3. 盐酸普萘洛尔释放曲线：粒度影响(n = 6)



评价了 3 个变量(粘度、% HP 和通过 230 目筛的%)中的多变量相互关系，结果显示线性关系较弱($p > 0.1$)，由此说明上述变量的独立性。还应用线性回归模型检查响应，即释放常数(k)、释放指数(n)或 80%释药所需的时间($t_{80\%}$)与预测变量(粘度、% HP 和通过 230 目筛的%)之间的关系，但结果表明其间关系不具有统计学意义。

结论

研究结果表明，美多秀 K15M Premium CR 的粘度、% HP 和粒度范围对盐酸普萘洛尔制剂混合物和片剂的物理性质不存在显著影响。在将聚合物浓度从 15%升高至 30% w/w 时，羟丙甲纤维素骨架中的释药减慢。在 30% w/w 聚合物水平时，尽管粘度、% HP 和粒度改变，但释药曲线相似($f_2 > 68$)。在 15% w/w 聚合物水平时，尽管粘度和 HP 取代%改变，但释药曲线相似($f_2 > 63$)。但在应用较低水平的聚合物(15% w/w)时，聚合物粒度越大，释药也更快($f_2 = 46$)。本项 QbD 实例研究表明，在使用 $\geq 30\%$ w/w 聚合物时，可得到对聚合物粘度、% HP 和粒度改变不灵敏的稳健的缓释骨架制剂，以及一致的释药曲线。

参考文献

1. Yu, L. X., Pharmaceutical Quality by Design: product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical Research* 2008;25(4): 781-791.
2. Cabelka, T., Faham, A., Bernthal, H., Rajabi-Siahboomi, A., Application of Quality by Design (QbD) principles to the formulation of a hydrophilic matrix tablet of a high dose/high solubility drug. AAPS annual meeting and exposition, Los Angeles, CA 2009.
3. Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm* 1983;15: 25-35.

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	欧洲/中东/非洲	亚太区	拉丁美洲
+1-215-699-7733	+44-(0)-1322-293000	+65-6438-0318	+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2015. 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

*美多秀™/METHOCEL™是陶氏化学公司的商标

This document is valid at the time of distribution. Distributed 24-?-2020 (UTC)