

盐酸普萘洛尔亲水性缓释骨架片的关键物料属性考量

Hua Deng, Brad Prusak, Lawrence Martin, Scott Vass, Shahrzad Missaghi,
Thomas P. Farrell 和 Ali R.Rajabi-Siahboomi

海报重印
AAPS 2012

目的

羟丙甲纤维素在缓释(ER)亲水性骨架配方中是最常用的聚合物。我们先前的研究已表明羟丙甲纤维素的粘度、羟丙基含量(%HP)和粒度是可影响缓释骨架片性能的重要物料属性,影响程度取决于药物的溶解度和配方¹⁻²。本研究的目的是进一步探究羟丙甲纤维素的关键物料属性(CMA)对药片物理性质和含有盐酸普萘洛尔(作为可溶性模型药物)的缓释亲水性骨架片在体内的药物释放曲线的影响。美多秀™(METHOCEL™) K15M premium CR 的质量源于设计(QbD)的样品被用作不同水平的速率控制聚合物,并研究其对缓释骨架性能的影响。

方法

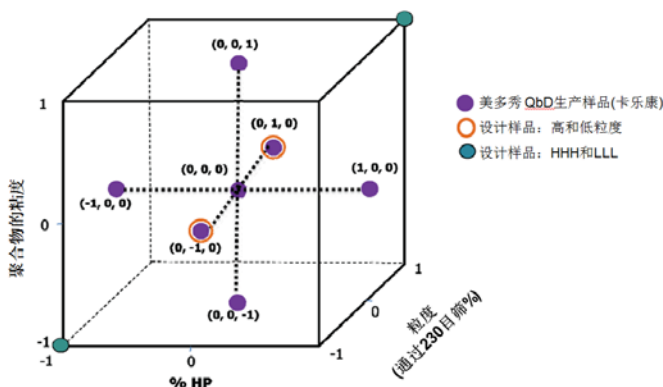
材料

模型药物: 盐酸普萘洛尔(印度, Ipca 实验室有限公司)

速率控制聚合物: 美多秀 K15M premium CR(美国, 陶氏化学公司)。QbD 样品来自卡乐康公司。结合标准美多秀等级, 在卡乐康实验室制备 QbD 设计样品。QbD 生产样品和 QbD 设计样品的理化特性提供在图 1 和表 1 中。

其他辅料: 微晶纤维素(MCC, Emcocel 90M, JRS Pharm, 美国)和硬脂酸镁(Peter Greven, 德国)。

图 1. 美多秀 K15M premium CR 的设计空间



注意: X、Y、Z 分别代表聚合物的粘度、HP%和粒度(通过 230 目筛%)
HHH 代表高粘度、高 HP%和高通过 230 目筛%的样品
LLL 代表低粘度、低 HP%和低通过 230 目筛%的样品

表 1. 美多秀 K15M premium CR 样品的理化特性

(7 个来自美多秀 QbD 生产样品和 4 个设计样品)

羟丙甲纤维素批次	2%粘度 ^a (mPa.s)	通过 230 目筛% ^b	HP% ^c
高粘度	24856	57.5	9.1
低粘度	13413	55.0	9.6
高通过 230 目筛%	17054	62.8	9.5
高通过 230 目筛%-E*	17800	63.6	9.5
低通过 230 目筛%	20156	52.6	9.4
低通过 230 目筛%-E*	21767	47.0	9.5
高 HP%	16698	56.2	10.5
低 HP%	16833	56.2	8.4
中心点	19036	57.5	9.4
设计样品 HHH*	24933	63.4	10.5
设计样品 LLL*	13833	48.5	8.4

^a 粘度规格范围(2%粘度): 13275-24780mPa.s

^b 粒度规格范围(通过 230 号目筛%): 50.0-80.0%

^c 羟丙氧基含量规格范围(HP%): 8.5-10.5%

* 表示该样品为设计样品

表 2. 盐酸普萘洛尔缓释配方的组成

组成	成分占比(%)
盐酸普萘洛尔(160mg)	45.7
美多秀 K15M premium CR*	15.0,20.0,25.0,30.0
MCC	适量
硬脂酸镁	0.5%
合计(350mg)	100.0

*案例研究 1 使用全部 11 个 QbD 样品对 15%和 30%w/w 聚合物水平进行了评估。
案例研究 2 使用 4 个设计样品对 20%和 25%w/w 聚合物水平进行了研究。

药片制备

骨架片的制备如图 2 所示。使用旋转式压片机(Piccola, RIVA, 阿根廷)在 5-20 kN 压力(相当于 70-280 MPa)下压制骨架片。

图 2. 采用直接压片的方法制备盐酸普萘洛尔



药片的特征和药物释放

在一台多功能自动片剂测试仪上测定片剂的物理性质(片重、硬度和尺寸)(德国艾维卡)。采用 VanKel 脆碎度测试仪, 以 25 rpm 转速, 100 转数下测定片剂的脆碎度。采用 USP 装置 II(美国, 瓦里安, VK 7000), 以 100 rpm 转速, 1000 mL、pH 6.8 的磷酸盐缓冲液, 在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 条件下进行药物释放测试。采用紫外可见分光光度计(美国, 安捷伦科技公司, 安捷伦 8453)在 289 nm 波长处检测药物释放。

数据分析和模型拟合

通过拟合幂律方程的溶出度数据计算药物释放速度常数(k)和指数(n):³

$$Q = k \times t^n$$

其中 Q 为在时间 t 时释放的分数量, k 为动力学常数, n 为释放指数。使用中心点样品作为对照计算相似因子(f_2)。使用 Minitab 16 软件进一步分析溶出度曲线。

结果

案例研究 1:

本部分研究考察了盐酸普萘洛尔骨架片的聚合物水平为 15%和 30% w/w 时的性能。图 3(A)和 3(B)显示在相同的聚合物水平, 片剂具有同等的机械强度。图 4(A)表明三个粗颗粒羟丙甲纤维素样品(低通过 230 号目筛%, 低通过 230 号目筛%-E, LLL)显示相似的释放曲线($f_2=70-88$), 但当与本研究使用的其他样品相比较时, 释放速度更快($f_2=44-52$)。图 4(B)中提示含有 30%w/w 的聚合物水平的片剂, 不管羟丙甲纤维素样品如何变化, 药物释放更稳健, ($f_2=67-94$)。因此, 在低聚合物水平时, 羟丙甲纤维素的粒度是影响药物释放的关键因素。在聚合物水平为 15% w/w 时, 粒度的影响更显著, 它低于骨架片中最小 20%w/w 美多秀用量的底限⁴。此外, 当使用具有相似 HP%、粒度和粘度的美多秀样品时, 缓释骨架的性能没有差

异。因此，研究结果表明：不论美多秀的 QbD 样品是使用生产样品或经由实验室混合的设计样品其结果都是相似的。

图 3. 盐酸普洛萘尔骨架片的拉伸强度(n=20)

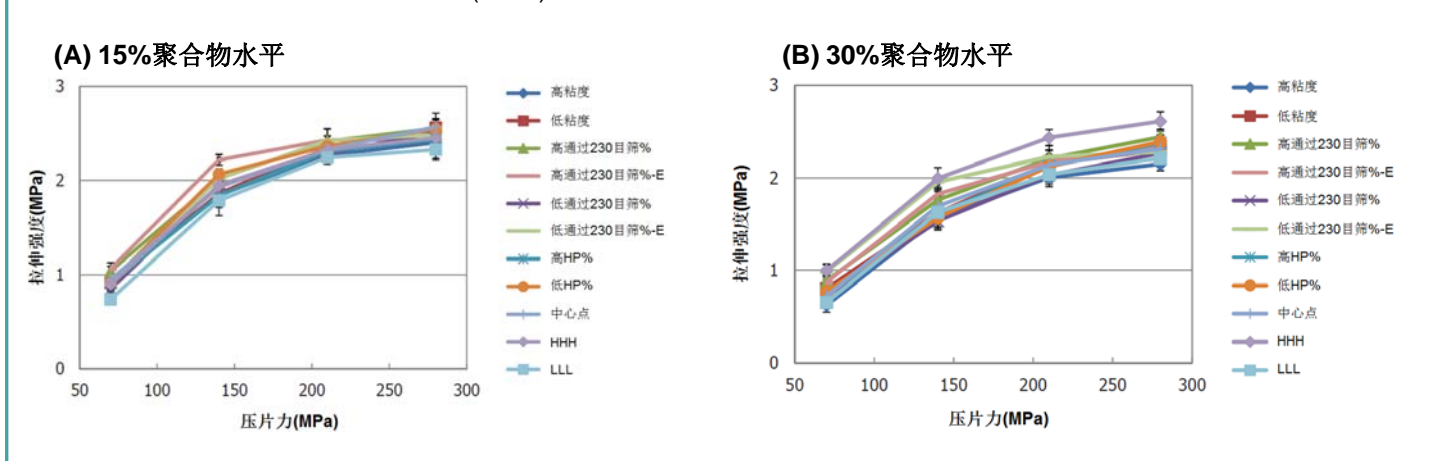
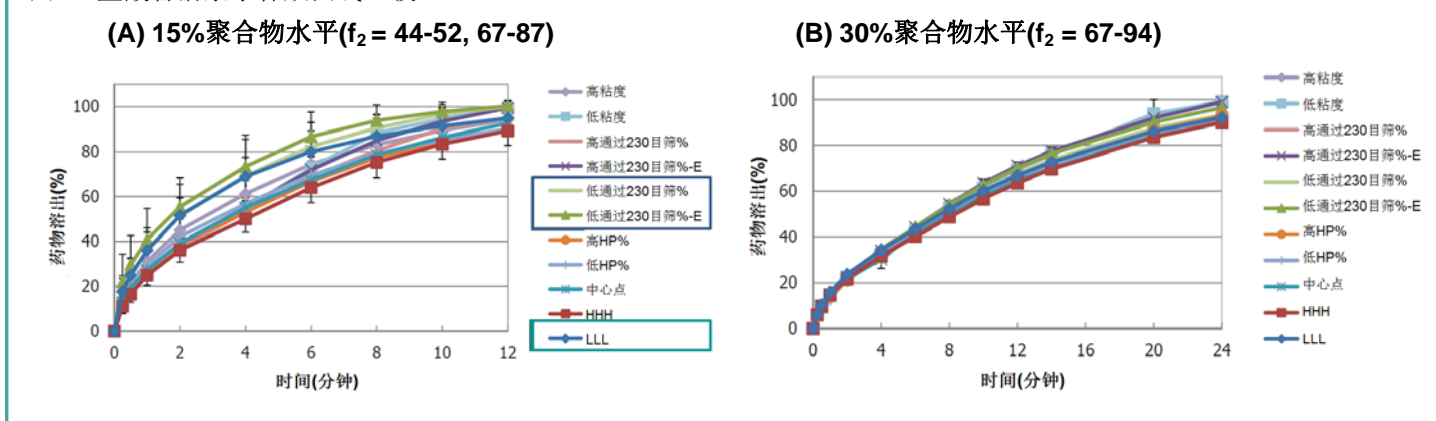


图 4. 盐酸普洛萘尔释放曲线比较



案例研究 2:

本部分研究进一步研究了在聚合物水平为 20%或 25%w/w 时,羟丙甲纤维素的粒度对盐酸普洛萘尔骨架片性能的影响。图 5(A)和 5(B)显示在 20-25%w/w 聚合物水平时,片剂具有相近的机械强度。图 6(A)和 6(B)证明含有 20 或 25%w/w 聚合物水平的片剂,不管羟丙甲纤维素样品如何变化,都具有相似的药物释放曲线($f_2=66-83$)。因此,案例研究 2 的结果显示在聚合物水平等于或高于 20% w/w 美多秀的用量的底限时,羟丙甲纤维素的粒度对药物释放具有极小影响。

图 5. 盐酸普洛萘尔骨架片的拉伸强度(n=20)

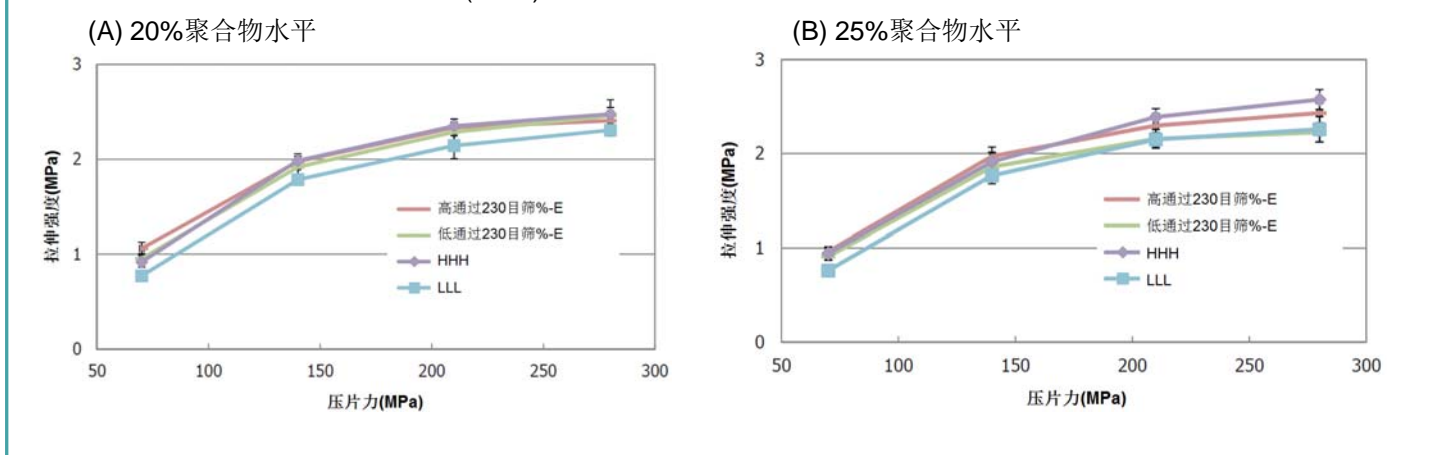
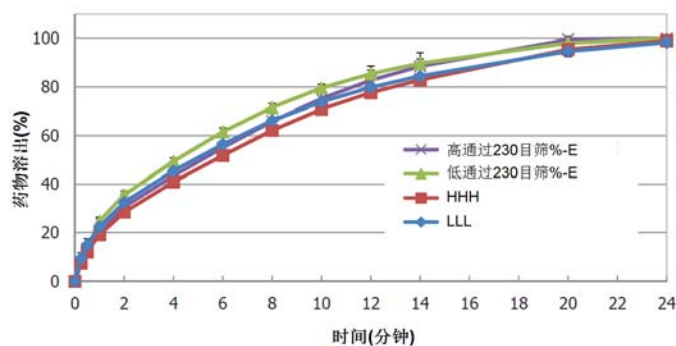
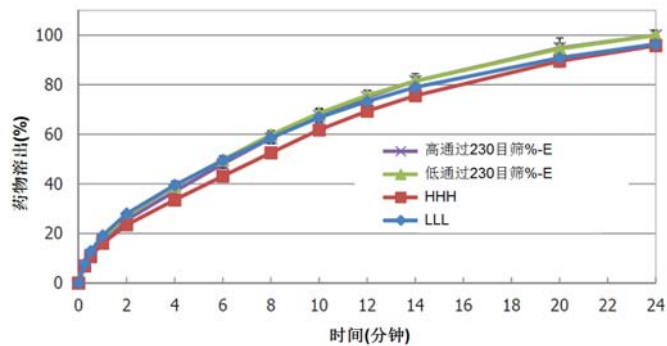


图 6. 盐酸普洛萘尔释放曲线的比较(n=6)

(A) 20%聚合物水平($f_2 = 66-76$)



(B) 25%聚合物水平($f_2 = 66-83$)



统计分析

在 15%w/w 美多秀用量水平时, 响应($t_{20\%}$ 为 20%的药物释放的时间)与预测变量(HPMC 粘度、粒度、HP%和它们的相互作用(粘度与粒度, 粘度与 HP%, 粒度与 HP%))之间具有显著相关性(p 值 <0.1), 表明在低聚合物水平下, 药物释放初始阶段可能对 HPMC 的理化特性变化很敏感。在 30%w/w 美多秀用量水平时, 响应[释放常数(k), 20%和 50%药物释放的时间($t_{20\%}$, $t_{50\%}$)]与预测变量(粘度、HP%、粒度和它们的相互作用)之间的相关性为统计学显著(p 值 <0.1), 表明 HPMC 粘度、粒度和 HP% 是在整个配方设计过程中应仔细监测的亲水性骨架的关键物料属性(CMAs)。

结论

羟丙甲纤维素关键物料属性(CMA)对缓释骨架片的物理性质没有明显影响, 但当美多秀水平低时(15%w/w), 可能影响药物释放曲线。在低聚合物水平时, 美多秀的粒度是影响药物释放的主要因素。聚合物用量是影响药物释放速度的最显著因素。根据这些结果, 为了确保稳健的骨架性能, 推荐美多秀的用量为 20-30%w/w。此外, 研究结果还表明目前美多秀 K15M QbD 生产样品的设计空间足以绘制出药物释放与 CMA 之间的关系。本研究的结果表明, 在 QbD 方法研究中既要仔细考虑配方因素也要考虑关键成分的 CMA 的影响。

参考文献

1. H. Deng, S. Vass, S. Tiwari, T. Farrell, A. Faham, T. Cabelka and A. Rajabi-Siahboomi, Application of Quality by Design (QbD) Principles to the Formulation of Extended Release Propranolol Hydrochloride Hydrophilic Matrix Tablets. AAPS annual meeting and exposition, New Orleans, LA 2010.
2. H. Deng, S. Vass, S. Tiwari, A. Faham, T. Cabelka, T. Farrell and A. Rajabi-Siahboomi, Application of Quality by Design (QbD) Principles to the Formulation of Extended Release Theophylline Hydrophilic Matrix Tablets. 38th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, National Harbor, MD 2011.
3. Korsmeyer, R.W., et al., Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. Int J Pharm 1983;15: 25-35.
4. Goncalves-Araujo T, et al. Application of percolation theory in the study of an extended release verapamil hydrochloride formulation. Int. J. Pharm. 2008;361:112-7.

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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+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

pr_aaps2012_deng_cma_methocel_ver1_10_2012_CHN

This document is valid at the time of distribution. Distributed 21-?-2022 (UTC)