

质量源于设计(QbD)原则在茶碱缓释亲水骨架片配方上的应用

摘要

本研究的目的是探讨羟丙甲纤维素理化性质对粉末流动性、片剂物理性质和缓释亲水性骨架片体外药物释放的影响。其中，使用了 QbD 原则。茶碱是微溶于水的药物(溶解度大约 8.3 毫克/毫升)可用作模型药物活性成分，同时药用级美多秀™ (METHOCEL™) K15M CR 用作速率控制聚合物。研究表明，粘度、%HP（羟丙基含量）和药用级美多秀 K15M CR 的粒径对粉末混合物的物理性质、片剂的物理性质以及药物释放性质没有显著的影响。

简介

在药物开发的过程中，质量源于设计(QbD)是一个系统化的方法。这意味着设计、开发配方以及制造工艺，以确保特定产品的质量。在亲水性骨架片的情况下，关键是考虑除了活性药物成分性质和工艺条件的变化外，还应考虑速率控制聚合物性质的变化情况。

已有报道涉及到羟丙甲纤维素的理化性质对水溶性药物的缓释亲水性骨架物理性质和药物释放曲线的影响。本研究的目的是探讨在正常生产范围内羟丙甲纤维素理化性质的变化对片剂的物理性质和缓释亲水性骨架上微溶于水药物茶碱释放曲线的影响。

实验方法

材料

选择多批的羟丙甲纤维素(药用级美多秀 K15M CR, 陶氏化学公司)。7 批材料中，从三种性质(%HP、颗粒大小和聚合物粘度)选择二个性性质以近似的名义生产值表示，同时第三种性质以正常生产范围内的“高”或“低”端表示。1 批的三种性质接近名义生产值，并记为“中心点”(见表 1)。使用 7 批次的羟丙甲纤维素，制备共 14 个缓释配方(在 7 个配方上每个为 15%和 30%w/w 的聚合物水平)。本研究所用的药用级美多秀 K15M CR 批次名称见表 1。在实验设计中，甲氧基含量(22.4-23.1%)为非独立变量。

配方和片剂的制备

茶碱配方的组成如表 2 所示。茶碱、羟丙甲纤维素、乳糖和 CAB - O - SIL 通过 ASTM# 30 筛(600 微米)，然后在 4 夸脱的 V 搅拌机(Patterson-Kelley 公司，美国)上混合 10 分钟(转速 26rpm)。加入粉末混合物之前，硬脂酸镁通过 ASTM# 40 筛(400 微米)，然后再混合 3 分钟。最后的粉末混合物在 10 冲旋转式压片机(PICCOLA, 里瓦, 阿根廷)上压片，并使用标准浅凹圆形冲。参数包括压缩力 15 千牛(210 兆帕)、转速 20rpm 和片剂增重 350 毫克。

表 1 药用级美多秀 K15M CR 批次的理化性质

羟丙甲纤维素批次名	2%粘度 ^a (mPa's)	%通过 230 目 ^b	%HP ^c
高粘度	24865	57.7	9.1
低粘度	13462	55.0	9.6
高值%通过 230 目	17054	62.8	9.5
低值%通过 230 目	20156	52.6	9.4
高%HP	16698	56.2	10.5
低%HP	16833	56.2	8.4
中心点	19036	57.5	9.4

- a. 最大/平均/最低美国药典规格(mPa'S): 24780/17788/13275
 b. 典型最大/平均/最低生产范围(通过230目的%): 70.0/60.0/50.0
 c. 典型最大/平均/最小生产范围(%HP): 10.5/9.5/8.5

表 2 茶碱骨架配方的组成

成分	%组成 (w/w)	
	低聚合物水平 (15%w/w)	高聚合物水平 (30%w/w)
茶碱 (Medilom Co., Belgium)	45.5	45.5
美多秀™K15M Premium CR (美国陶氏化学公司)	15.0	30.0
FastFlo 乳糖 (Foremost, 美国)	38.5	23.5
Cab-O-Sil M-5P (Cabot Co., 美国)	0.5	0.5
硬脂酸镁 (Peter Greven, 德国)	0.5	0.5
总计	100.0	100.0

粉末和片剂特性

分析所制备的粉末混合物。用 VanKel 密度测试仪(美国 Varian Inc.)测定松密度和振实密度,同时测定干燥失重(型号 IR-200, Denver Instrument, 美国)。检查所有片剂的物理性质,包括重量变化、厚度、硬度(Multicheck, Erweka, 德国)和脆碎度(VanKel 工业, 美国)。在 272 纳米波长时,使用紫外可见分光光度计(安捷伦 8453, 美国安捷伦科技公司)测定药物释放的情况,其中配备了 2 毫米光程的石英比色皿,参数包括转速 100rpm、去离子水 1000mL 以及温度 37±0.5°C。通过比较所选理化性质的高低,以计算相似因子(f_2)。此外,通过溶出度数据和幂律公式 $^3(M_t / M_{inf}) = k t^n$ 的拟合,计算释放指数(n)和释放速率常数(k)

结果与讨论

粉末混合物和片剂的物理性质

茶碱粉末混合物和压缩片剂在 30%聚合物水平下的物理性质见表 3 和 4 所示。研究结果表明，在 15%和 30%的聚合物水平下，所配制的粉末混合物和压缩片剂具有类似的物理性质。所有骨架证实具有低片剂重量差异(1.0-1.9%)、低脆碎度($\leq 0.14\%$)和一致的含量均匀度(94.8-100.0%)。

表 3 含 30%w /w 美多秀 K15M Premium CR 的茶碱配方物理性质

羟丙甲纤维素批次名	密度(g/mL)		卡尔指数(%)	LOD(%)
	松密度	振实密度		
高粘度	0.38	0.62	39	1.0
低粘度	0.40	0.63	37.0	1.1
高值%通过 230 目	0.39	0.63	38	1.1
低值%通过 230 目	0.38	0.62	39	1.1
高%HP	0.40	0.63	37	1.8
低%HP	0.38	0.61	38	1.0
中心点	0.38	0.62	39	1.0

表 4 含 30%w /w 美多秀 K15M Premium CR 的茶碱骨架片剂物理性质(n=20)

羟丙甲纤维素批次名	硬度 (kp)	拉伸强度 (MPa)	脆碎度(%)	含量均匀度 (%)
高粘度	21.0 \pm 5.2	4.6 \pm 1.2	0.1	96.8 \pm 1.6
低粘度	19.0 \pm 4.3	4.1 \pm 0.9	0.0	96.2 \pm 0.8
高值%通过 230 目	20.4 \pm 3.7	4.6 \pm 0.8	0	94.8 \pm 1.5
低值%通过 230 目	20.1 \pm 4.1	4.2 \pm 0.9	0.1	98.0 \pm 1.6
高%HP	20.0 \pm 2.6	4.5 \pm 0.6	0.1	96.2 \pm 0.8
低%HP	21.3 \pm 4.5	4.5 \pm 1.0	0.0	97.0 \pm 2.5
中心点	19.8 \pm 4.3	4.3 \pm 0.9	0.0	96.1 \pm 1.5

药物释放曲线

如图 1-3 所示，当聚合物浓度从 15%增加至 30%(w/w)时，茶碱的释放速率降低。在 15%和 30%的二个聚合物水平，药物释放曲线相似($f_2 > 50$)，且和羟丙甲纤维素粘度、HP%取代和颗粒大小的变化无关。所有的配方表明，数据和幂律公式($R^2 > 0.99$)具有良好的拟合性。对于 30%w/w 的聚合物配方，释放指数(n)在 0.50-0.62 范围内，对于 15%w/w 的聚合物配方，则在 0.39-0.48 范围内，表明扩散是药物释放的主要机制。

另外，通过线性回归模型，研究因素之间的关系：一方面是释放常数(k)、释放指数(n)或 80%的药物释放(T80%)时间的响应，另一方面是预测变量(粘度、%HP 和通过 230 目%)。但是，结果表明这种关系没有统计学意义($p > 0.1$)。应该指出，在这项研究中所使用的羟丙甲纤维素是由陶氏化学公司在正常的生产范围基础上收集的。理想的正交实验设计难以实现，因为在羟丙甲纤维素样品的制造和可用性方面存在限制。

图 1 茶碱释放曲线：粘度的影响 (n = 6)

(药品溶出度使用带沉降篮的 USP II(桨法)装置、转速 100rpm 和 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 1000mL 去离子水)

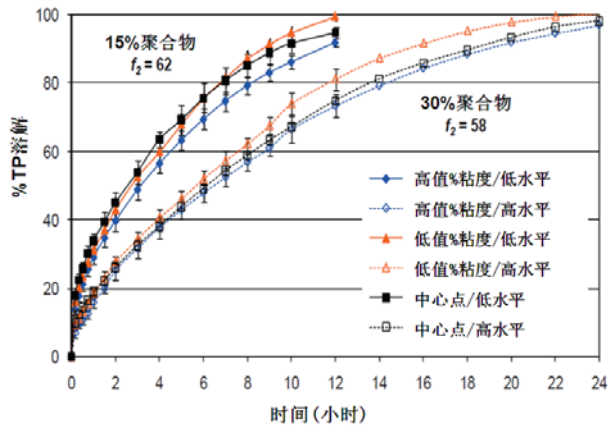


图 2 茶碱释放曲线：%HP 含量的影响 (n = 6)

(药品溶出度使用带沉降篮的 USP II(桨法)装置、转速 100rpm 和 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 1000mL 去离子水)

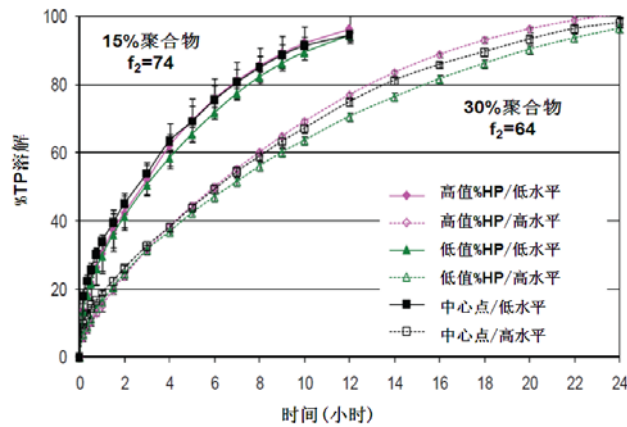
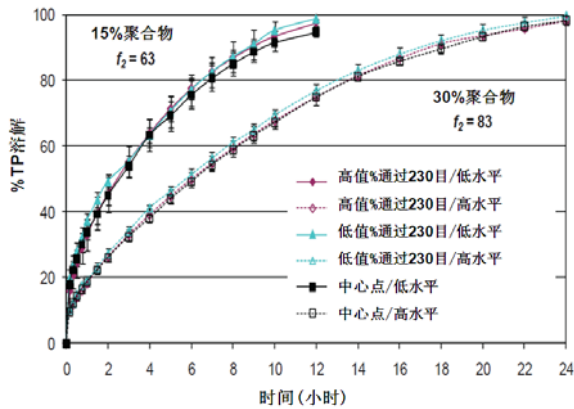


图 3 茶碱释放曲线：粘度的影响 (n = 6)

(药品溶出度使用带沉降篮的 USP II(桨法)装置、转速 100rpm 和 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 1000mL 去离子水)



结论

研究表明，美多秀 K15M Premium CR 的粘度、%HP（羟丙基含量）和粒径范围对茶碱配方混合物和片剂的物理性质没有显著的影响。当聚合物浓度从 15%增加至 30%(w/w)时，羟丙甲纤维素骨架的药物释放速率降低。在正常制造的范围内，且在 15%和 30%的二个聚合物水平上，药物释放曲线相似 ($f_2 > 50$)，且和粘度、HP%取代和颗粒大小的变化无关。由于美多秀 Premium CR 制造控制情况不断改善，结果证实当采用具有不同的物理性质的美多秀 K15M Premium CR 制作时，微溶性药物茶碱亲水凝胶骨架配方具有良好的可靠性。

参考文献

1. Cabelka, T., et al, 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.
2. Deng, H., et al, 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.
3. Kormsmeier, R.W., et al, Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. Int J Pharm 1983;15: 25-35.

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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-4552-1565

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。
* 美多秀™, METHOCEL™ 系陶氏化学公司(DOW)的商标。
* 除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有

ads_METHOCEL_QbD_CHN_06/2013

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