

# 使用盐酸普萘洛尔作为模型药物进行亲水凝胶骨架片中剂量—重量成比例的研究

AAPS 海报重印  
2014

Manish Rane and Ali Rajabi-Siahboomi  
Colorcon, Inc., Harlevsville, PA USA

## 目的

本研究旨在使用成比例的或相似尺寸的标准圆形凹面模具制备模型药物—盐酸普萘洛尔在 40、80、120 和 160mg 剂量的剂量-重量成比例配方，并获得相似的药物释放曲线。通常建议使用适当的薄膜包衣来增加机械强度、辅助包装、提高外观质量以及支持产品稳定性，同时改善患者依从性。在本项研究中，对未包衣的骨架片的表面积体积比(SA/V)进行了分析，以探讨获得剂量-重量成比例片剂的相似释放曲线的可行性。

## 方法

### 盐酸普萘洛尔亲水凝胶骨架片的制备

使用 30% w/w 美多秀™(METHOCEL™)K4M Premium CR(陶氏公司)，采用直接压片方式制备盐酸普萘洛尔缓释(ER)骨架片(40、80、120 和 160mg 剂量)。以 15%，25%和 35%w/w 载药量制备剂量-重量成比例配方(表 1)。使用 Turbula 混合机混合物料，接着使用标准圆形凹面模具(GlobePharma 压片机)，在 4000lb(17.8 kN)压力和 2 秒保压时间下压片。选择片剂模具来调整载药量，使总片剂重量和模具直径成线性，如图 1 所示。不同载药量的片剂的表面积体积比(SA/V)与不同的剂量成比例。这些片剂(含 25%载药量)的照片如图 2A 所示。根据载药量研究的结果，进行如下补充实验：

- (1) 使用 9.5mm 圆形模具，压制 40mg 剂量的片剂，使之与 80mg 剂量的含 25%载药量的片剂具有相似的重量和表面积体积比(SA/V)的比例。其他所有剂量的含 25%载药量的片剂仍保持为剂量—重量成比例(表 1)。这些片剂的照片如图 2B 所示。
- (2) 使用 11.00mm 圆形模具，在相同的重量和表面积体积比(SA/V)下，压制所有剂量的片剂(表 2)。这些片剂的照片如图 2C 所示。

表 1: 不同载药量下的盐酸普萘洛尔缓释骨架片的组成(剂量—重量成比例)

| 成分                 | 15%载药量  |       |       |        | 25%载药量 # |       |       |       | 35%载药量 |       |       |       |
|--------------------|---------|-------|-------|--------|----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
|                    | Mg / 片剂 |       |       |        |          |       |       |       |        |       |       |       |
| 盐酸普萘洛尔             | 40.0    | 80.0  | 120.0 | 160.0  | 40.0     | 80.0  | 120.0 | 160.0 | 40.0   | 80.0  | 120.0 | 160.0 |
| 美多秀 K4M Premium CR | 80.0    | 160.0 | 240.0 | 320.0  | 48.0     | 96.0  | 144.0 | 192.0 | 34.3   | 68.6  | 102.9 | 137.1 |
| 善达™(Starch 1500®)  | 145.3   | 290.7 | 436.0 | 581.3  | 71.2     | 142.4 | 213.6 | 284.8 | 39.4   | 78.9  | 118.3 | 157.7 |
| 硬脂酸镁               | 1.3     | 2.7   | 4.0   | 5.3    | 0.8      | 1.6   | 2.4   | 3.2   | 0.6    | 1.1   | 1.7   | 2.3   |
| 总体片剂重量(mg)         | 266.7   | 533.3 | 800.0 | 1066.7 | 160.0    | 320.0 | 480.0 | 640.0 | 114.3  | 228.6 | 342.9 | 457.1 |
| 模具尺寸(mm)           | 9.5     | 11.0  | 11.9  | 12.7   | 7.9      | 9.5   | 10.3  | 11.9  | 7.9    | 9.5   | 9.9   | 11.0  |

## 溶出测试

使用配有沉降篮的美国药典装置 II (100rpm)，在 900ml 的去离子水中，进行 12 小时的药物释放测试。然后使用在线检测系统，采用分光光度法，在 289nm 波长测定普萘洛尔释放量。最后对药物释放曲线相似因子(f<sub>2</sub>)进行比较。

图 1: 在(A)15%，(B)25%和(C)35%载药量下，盐酸普萘洛尔缓释骨架片剂量—重量成比例配方的模具的选择

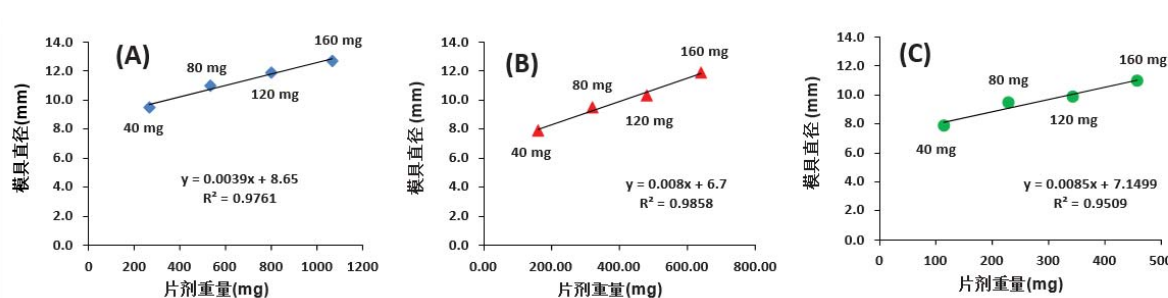


图 2: 盐酸普萘洛尔亲水凝胶缓释骨架片的照片(A)25%载药量下的剂量-重量成比例配方(不同尺寸的片剂); (B)剂量-重量成比例配方(除 40mg 剂量配方之外的所有片剂)以及(C)剂量成比例, 重量相近的配方(相同尺寸的片剂)  
照片未在同一尺度/变焦下拍摄



表 2: 盐酸普萘洛尔缓释亲水凝胶骨架片的组成(剂量成线性, 重量相近)

| 成分                 | Mg/ 片剂 |       |       |       |
|--------------------|--------|-------|-------|-------|
| 盐酸普萘洛尔             | 40.0   | 80.0  | 120.0 | 160.0 |
| 美多秀 K4M Premium CR | 137.1  | 137.1 | 137.1 | 137.1 |
| 善达 1500            | 277.7  | 237.7 | 197.7 | 157.7 |
| 硬脂酸镁               | 2.3    | 2.3   | 2.3   | 2.3   |
| 总片重                | 457.1  | 457.1 | 457.1 | 457.1 |
| 模具尺寸(mm)           | 11.0   | 11.0  | 11.0  | 11.0  |

## 结果

### 剂量—重量成比例配方 (不同载药量下)

由于不同的表面积体积比(SA/V)以及高度依赖于载药量, 导致盐酸普萘洛尔亲水骨架片剂量—重量成比例配方研发极具挑战性。片剂的各种物理性质如表 3 所示。含 15%, 25%和 35% w/w 载药量的盐酸普萘洛尔骨架片的药物释放曲线分别如图 3、图 4 和图 5 所示。含 15%和 35%载药量的配方显示在分别调整较高剂量 160mg 和较低剂量的 40mg 片剂重量配方时具有一定的挑战。在 15%载药量下, 120mg 和 160mg 的药物释放相对较慢(图 3), 反之, 在 35%载药量下, 40mg 和 80mg 的药物释放则较快(图 5)。而在 25%载药量下, 80mg, 120mg 和 160mg 剂量配方的药物释放曲线类似,  $f_2 > 50$ ; 然而, 由于较高的表面积体积比(SA/V), 40mg 剂量的药物溶出则更快速(图 4)。

表 3: 含不同载药量的盐酸普萘洛尔亲水凝胶骨架片的物理性质(剂量-重量成比例配方)

| 剂型(mg)                          | 15%载药量 |       |        |        | 25%载药量 |       |        |        | 35%载药量 |       |        |        |
|---------------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
|                                 | 40 mg  | 80 mg | 120 mg | 160 mg | 40 mg  | 80 mg | 120 mg | 160 mg | 40 mg  | 80 mg | 120 mg | 160 mg |
| 直径(mm)                          | 9.50   | 11.00 | 11.90  | 12.70  | 7.90   | 9.50  | 10.30  | 11.90  | 7.90   | 9.50  | 9.90   | 11.00  |
| 膜厚度(mm)                         | 4.1    | 6.07  | 7.06   | 8.71   | 3.70   | 4.80  | 5.82   | 5.93   | 2.92   | 3.74  | 4.75   | 5.52   |
| 表面积, SA (cm <sup>2</sup> )      | 2.16   | 3.36  | 4.16   | 5.21   | 1.53   | 2.37  | 2.99   | 3.73   | 1.33   | 2.05  | 2.53   | 3.17   |
| 体积, V (CM <sup>3</sup> )        | 0.23   | 0.48  | 0.67   | 0.97   | 0.14   | 0.28  | 0.41   | 0.55   | 0.10   | 0.20  | 0.30   | 0.43   |
| 表面积/体积, SA/V(CM <sup>-1</sup> ) | 9.43   | 6.98  | 6.19   | 5.39   | 10.83  | 8.52  | 7.35   | 6.84   | 13.02  | 10.14 | 8.42   | 7.39   |

图 3: 含 15%载药量的剂量—重量成比例配方盐酸普萘洛尔的溶出曲线

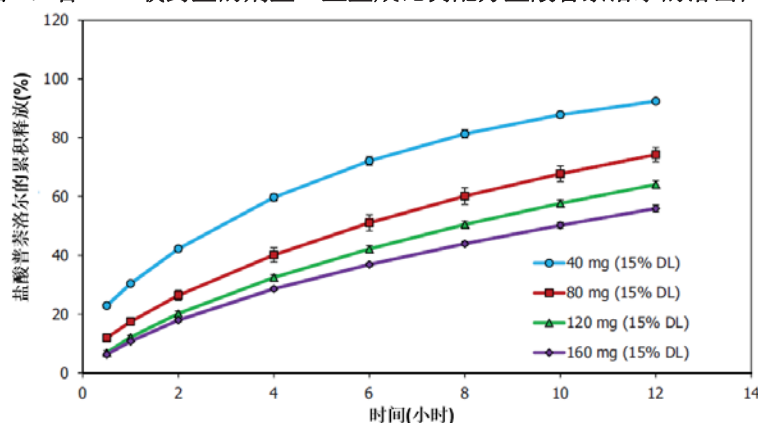


图 4: 含 25%载药量的剂量—重量成比例片剂配方盐酸普萘洛尔的溶出曲线

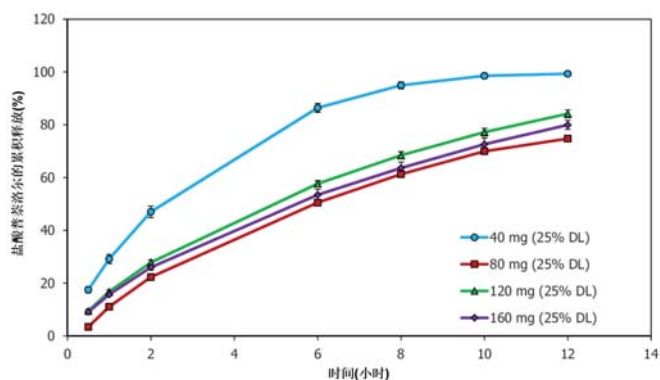
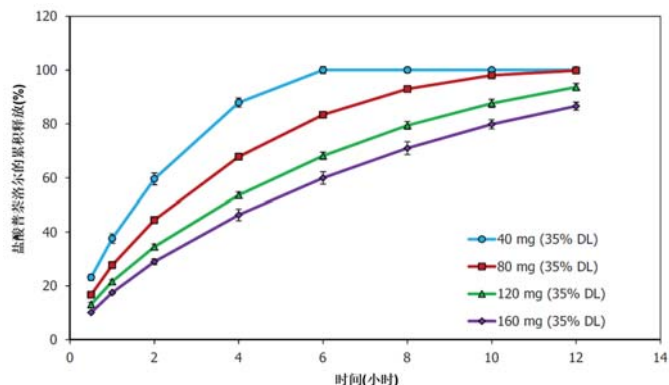


图 5: 含 35%载药量的剂量—重量成比例片剂配方盐酸普萘洛尔的溶出曲线



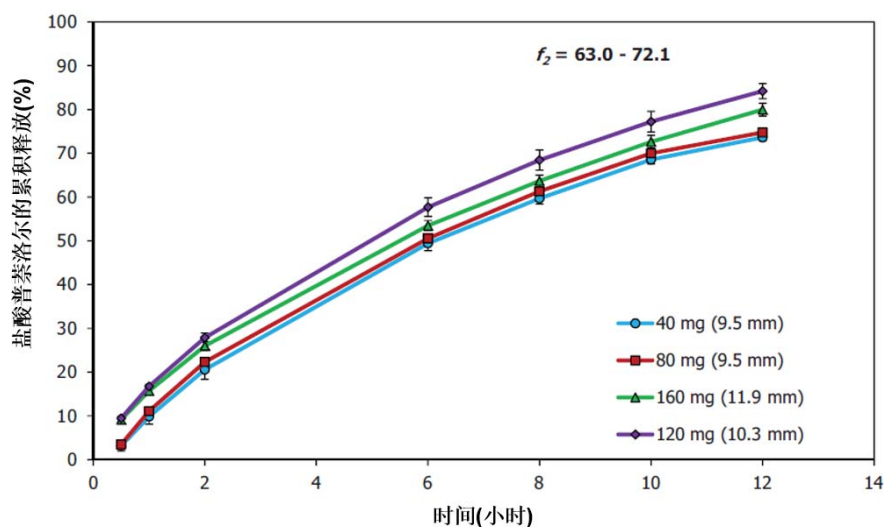
### 剂量-重量成比例配方, (40mg 剂量配方除外)

在 25%载药量下, 成比例重量成 80mg, 120mg 和 160mg 剂量的配方显示出相似的释放曲线, 40mg 剂量的配方除外(图 4)。因此, 在这项实验中, 将 40mg 剂量配方的片剂以一个类似于 80mg 强度的表面积体积比进行压片, 同时保持聚合物含量在 30% w/w。片剂的物理性质如表 4 所示。由此可见, 所有剂量的药物释放曲线相似(图 6),  $f_2$  值的范围在 63.0 – 72.1 之间。

表 4: 含不同载药量的盐酸普萘洛尔亲水凝胶骨架片的物理性质(剂量—重量成比例配方, 40mg 剂量配方除外)

| 剂量(mg)                          | 40 mg | 80 mg | 120 mg | 160 mg |
|---------------------------------|-------|-------|--------|--------|
| 直径(mm)                          | 9.50  | 9.50  | 10.30  | 11.90  |
| 厚度(mm)                          | 4.80  | 4.80  | 5.82   | 5.93   |
| 表面积, SA(cm <sup>2</sup> )       | 2.37  | 2.37  | 2.99   | 3.73   |
| 体积, V(CM <sup>3</sup> )         | 0.28  | 0.28  | 0.41   | 0.55   |
| 表面积/体积, SA/V(cm <sup>-1</sup> ) | 8.52  | 8.52  | 7.35   | 6.84   |

图 6: 剂量-重量成比例配方的盐酸普萘洛尔缓释片剂的溶出曲线, 40mg 剂量配方除外



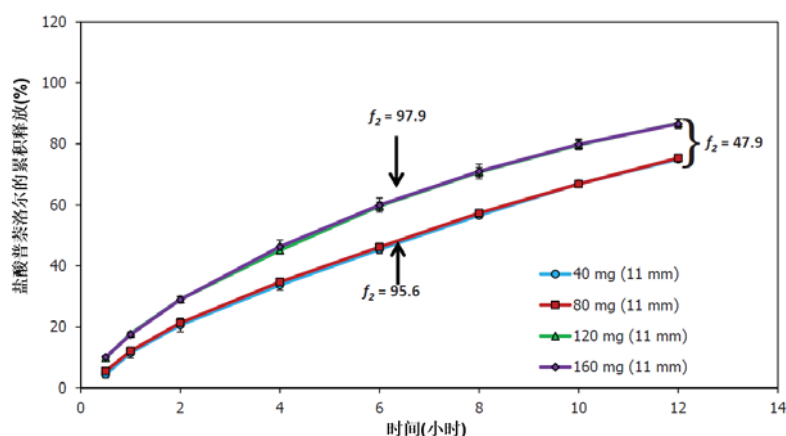
## 剂量成比例，重量相近(所有剂量具有相似的表面积体积比)

片剂的物理性质如表 5 所示。如图 7 所示，40mg 和 80mg 的释放曲线不同于 120mg 和 60mg 剂量配方的释放曲线( $f_2 = 47.9$ )。然而，120mg 和 160mg 剂量配方的释放曲线十分相似( $f_2$  值= 97.9)，而 40mg 和 80mg 剂量配方的释放曲线则相似( $f_2$  值= 95.6)。Palmer et al<sup>1</sup> 早期研究表明，由于不溶性辅料代替了药物，导致不溶性药物配方在不同载药量下压片出现差异。这或许会影响可溶性和不溶性成分之间的平衡影响凝胶骨架的膨胀和溶蚀特征。因此，要充分了解这一点需要做更充分的研究。

表 5: 含不同载药量的盐酸普萘洛尔亲水凝胶骨架片的物理性质(剂量—重量成比例配方，40mg 剂量配方除外)

| 剂量(mg)                          | 40 mg | 80 mg | 120 mg | 160 mg |
|---------------------------------|-------|-------|--------|--------|
| 直径(mm)                          | 11.00 | 11.00 | 11.00  | 11.00  |
| 厚度(mm)                          | 5.52  | 5.52  | 5.52   | 5.52   |
| 表面积, SA(cm <sup>2</sup> )       | 3.17  | 3.17  | 3.17   | 3.17   |
| 体积, V(CM <sup>3</sup> )         | 0.43  | 0.43  | 0.43   | 0.43   |
| 表面积/体积, SA/V(cm <sup>-1</sup> ) | 7.39  | 7.39  | 7.39   | 7.39   |

图 7: 剂量成比例，重量相近的盐酸普萘洛尔亲水凝胶骨架片的溶出曲线



## 结论

通过保持严格控制表面积体积比 SA/V，可以获得剂量—重量成比例亲水骨架片的配方。在剂量—重量成比例配方中，难以制成 40mg 的较低剂量的成比例配方。在 25%载药量下，80mg、120mg 和 160mg 的剂量—重量成比例配方的释放曲线十分相似。当保持与 80mg 剂量相同的表面积体积比 SA/V 时，较低剂量 40mg 也有可能获得相似的释放曲线(在 25%载药量下)。选择载药量水平来保持最佳的片剂尺寸，以便易于处理和吞咽。不同剂量片剂的薄膜包衣可以通过帮助患者轻易识别和提高可吞咽性来提高患者依从性<sup>2</sup>，而且不会影响药物释放曲线<sup>3</sup>。

## 参考文献

1. Palmer F, Jordan M and Rajabi-Siahboomi R, Maintaining similar drug release profiles from hydrophilic matrices having identical dimensions but different dose strengths, Controlled Release Society Annual Meeting, July 2004.
2. Wilson C, O' Mahony B, Farrell T, Friend, B and Taylor D, Modern tablet film coatings and influence on ease of swallowing, AAPS Annual Meeting and Exposition, October 2006.
3. Patel P, Missaghi S, Tiwari S, Farrell T and Rajabi-Siahboomi R, Investigation of the effect of variable surface area-to-volume ratios and film coating on drug release from hypromellose matrices, AAPS Annual Meeting and Exposition, November 2009.

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  
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2014. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用时。

\* 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\_meth\_prop\_matrix\_ver1\_10\_2014\_CHN