速释/缓释固定剂量组合(FDC)的剂量-重量成比例配方研究

Manish Rane* 和 **Ali Rajabi-Siahboomi**

卡乐康, Inc. Harleysville, PA, 19438

CRS
海报重印 2017

目的

固定剂量组合（FDC）通过简化给药方案为患者提供独一无二的便利，并凭借知识产权及市场排他性为制药产业带来无与伦比的价值。[1-2]两种不同药物的FDC具有一定的释放曲线，可进行多剂量研发；然而，研发具有不同释放曲线的多剂量强度的FDC极具挑战，而剂量-重量成比例配方概念可以帮助缩短剂型预制和剂型研发时间表。本项研究旨在评估两种具有恒量速释（IR）剂量和变量缓释（SR）剂量或变量速释剂量和恒量缓释（SR）剂量的模型药物（水溶性）FDC剂量-重量成比例配方；同时维持相似的药物释放曲线以及了解双层FDC片剂直径的变化对提供最理想的片剂厚度所产生的影响。

实验方法

双层片剂内含高可溶性模型药物盐酸二甲双胍（MF）速释层和可溶性模型药物盐酸普萘洛尔 (PPL)缓释层，利用手动压片机(MTCM-1,Globe Pharma, USA)，在3000 psi和2秒保压时间条件下，直接压片制备双层片剂。目前，这两种模型药物的FDC市面上暂无可售。用于研究的剂量分别为：(A) 恒量二甲双胍速释剂量，变量普萘洛尔缓释剂量（40/80mg, 40/120mg, 40/160mg强度）；(B)变量二甲双胍速释剂量，恒量普萘洛尔缓释剂量（20/160mg, 30/160mg, 40/160mg）。表1和表2分别显示不同FDC配方的成分。为了便于视觉识别，速释层着色为氧化铁红。根据先前的研究，普萘洛尔缓释层选择片剂压印，[3]同时研究较大的片剂压印（改良压印）以获得最理想的片剂厚度。然后，将沉降篮置于1000ml 的37°C的去离子水中，100rpm下，利用美国药典装置II（桨法），进行溶出度研究。在233和289nm，采用分光光度法分别分析二甲双胍和普萘洛尔，应用联立方程式(Vierordt法)测量释放曲线[4]。最后比较普萘洛尔溶出曲线相似因子(f_2)。

表1：具有恒量二甲双胍（MF）速释剂量和变量普萘洛尔（PPL）缓释剂量的FDC片剂成分（剂量-重量成比例）

成分		MF40/PPL80	MF40/PPL120	MF40/PPL160
IR Layer	% w/w	Constant IR Dose (mg/tablet)		
Metformin HCl (MF)	20.0	40.0	40.0	40.0
Pregelatinized starch (Starch 1500®)	30.0	60.0	60.0	60.0
MCC (50 micron)	44.0	88.0	88.0	88.0
Magnesium stearate	0.5	1.0	1.0	1.0
Iron oxide red	0.5	1.0	1.0	1.0
Weight of IR Layer	**100.0**	**200.0**	**200.0**	**200.0**
SR Layer	% w/w	Different SR Doses (mg/tablet)		
Propranolol HCl (PPL)	25.0	80.0	120.0	160.0
METHOCEL™ K4M Premium CR	30.0	96.0	144.0	192.0
Pregelatinized starch (Starch 1500®)	44.5	142.4	213.6	284.8
Magnesium stearate	0.5	1.6	2.4	3.2
Weight of SR Layer	**100.0**	**320.0**	**480.0**	**640.0**
Total Tablet Weight		**520.0**	**680.0**	**840.0**

表2：具有变量二甲双胍（MF）速释剂量和恒量普萘洛尔（PPL）缓释剂量的FDC片剂成分（剂量-重量成比例）

成分		MF20/PPL160	MF30/PPL160	MT40/PPL160
IR Layer	% w/w	Different IR Doses (mg/tablet)		
Metformin HCl (MF)	20.0	20.0	30.0	40.0
Pregelatinized starch (Starch 1500®)	30.0	30.0	45.0	60.0
MCC 50 micron	44.0	44.0	66.0	88.0
Magnesium stearate	0.5	0.5	0.75	1.0
Iron oxide red	0.5	0.5	0.75	1.0
Weight of IR Layer	**100.0**	**100.0**	**150.0**	**200.0**
SR Layer	% w/w	Constant SR Dose (mg/tablet)		
Propranolol HCl (PPL)	25.0	160.0	160.0	160.0
METHOCEL™ K4M Premium CR	30.0	192.0	192.0	192.0
Pregelatinized starch (Starch 1500®)	44.5	284.8	284.8	284.8
Magnesium stearate	0.5	3.2	3.2	3.2
Weight of SR Layer	**100.0**	**640.0**	**640.0**	**640.0**
Total Tablet Weight		**740.0**	**790.0**	**840.0**

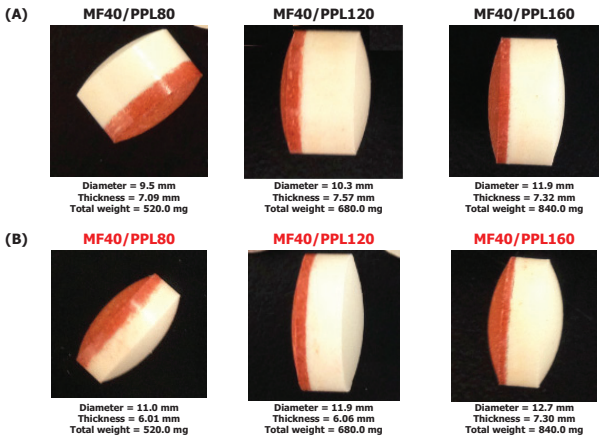
This document is valid at the time of distribution. Distributed 30-Oct-2017 (UTC)

结果

(A) 具有恒量速释剂量和变量缓释剂量的FDC片剂

根据我们之前的研究，在FDC片剂中，剂量-重量成比例的普萘洛尔缓释亲水骨架配方可能载药25% w/w。3 将恒量二甲双胍速释剂量（40mg）和变量普萘洛尔缓释剂量（80, 120, 160 mg）压缩成FDC双层片剂（图1A）。将二甲双胍速释层并入普萘洛尔缓释层不会影响二甲双胍的释放曲线（图2A），如图所示，15分钟内>90%二甲双胍速释。同样地，由于二甲双胍速释层的存在，普萘洛尔的释放曲线（图2B）也不会受到明显影响。原因可能是由于速释层的快速溶出和释放，不会对缓释层中聚合物的水合作用产生限制。因此，所有具有恒量速释剂量和变量缓释剂量的配方实现剂量-重量成比例(f2 值介于 55.2 至 84.3)。与此同时，速释层和缓释层的合并增加了片剂厚度，需要进一步研究来增加片剂直径，从而降低片剂厚度，同时保持每个速释层和缓释层的重量以及双层片剂的总重量（图1B）。研究结果发现，二甲双胍速释层的释放曲线十分相似（图3A）；然而，随着片剂直径的增加，80mg和120mg普萘洛尔缓释层的药物释放（图3B）相比于原始片剂直径时的药物释放（图2B）变得缓慢。原因可能在于表面积体积比发生较低或中等强度的变化。但是，改良压印后的160毫克普萘洛尔缓释层的药物释放完全不受影响。

图1：具有恒量二甲双胍速释剂量，变量普萘洛尔缓释剂量的FDC片剂经(A)原始片剂压印[3]和(B)改良片剂压印后的图像



*图像未按比例

图2：原始压印后的FDC片剂（恒量速释剂量，变量缓释剂量）（A）二甲双胍速释层和（B）普萘洛尔缓释层的溶出曲线

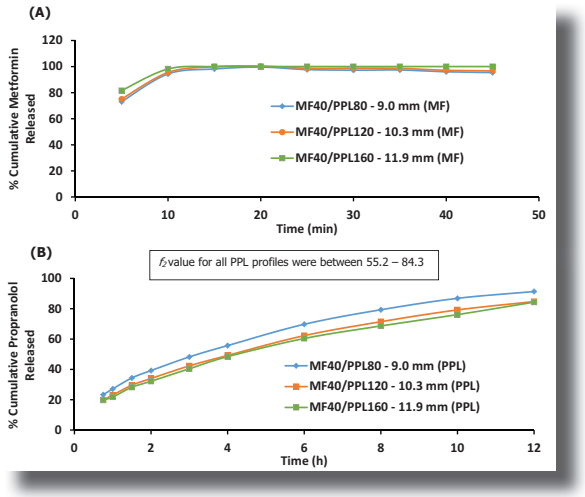
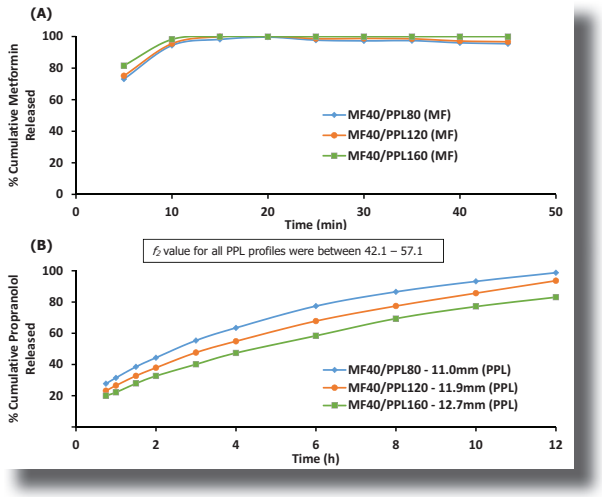


图3：改良压印后的FDC片剂（恒量速释剂量，变量缓释剂量）（A）二甲双胍速释层和（B）普萘洛尔缓释层的溶出曲线

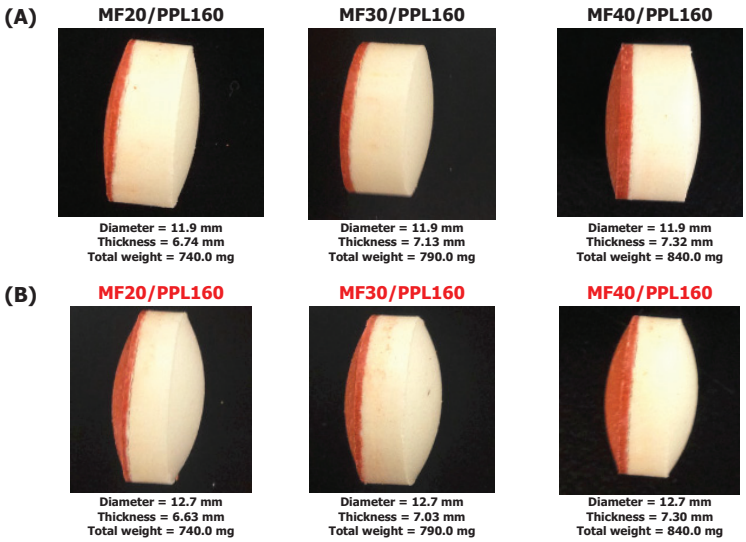


This document is valid at the time of distribution. Distributed 30-Oct-2017 (UTC)

(B) 具有变量速释剂量和恒量缓释剂量的FDC片剂

变量二甲双胍速释剂量（20，30，40mg）和恒量普萘洛尔缓释剂量（160mg）经压印11.9mm直径后，形成不同大小的片剂（图4A）。将二甲双胍速释层并入普萘洛尔缓释层不会影响二甲双胍的释放曲线（图5A）。同样地，由于二甲双胍速释层的存在，普萘洛尔的释放曲线（图5B）也不会受到影响。因此，所有具有变量速释剂量和恒量缓释剂量的配方实现剂量-重量成比例。与此同时，速释层和缓释层的合并增加了片剂厚度，需要进一步研究来增加片剂直径从11.9mm至12.7mm，从而降低片剂厚度，同时保持每个速释层和缓释层的重量以及双层片剂的总重量（图4B）。研究结果发现，二甲双胍速释层的释放曲线十分相似（图6A）；普萘洛尔缓释层的释放曲线同样十分相似（图6B）。片剂压印直径的变化未对普萘洛尔的释放曲线产生重要影响。

图4：具有变量二甲双胍（MF）速释剂量，恒量普萘洛尔缓释剂量的FDC片剂经（A）原始片剂压印3和（B）改良片剂压印后的图像



*图像未按比例

图5：原始压印后的FDC片剂（变量速释剂量，恒量缓释剂量）（A）二甲双胍速释层和（B）普萘洛尔缓释层的溶出曲线

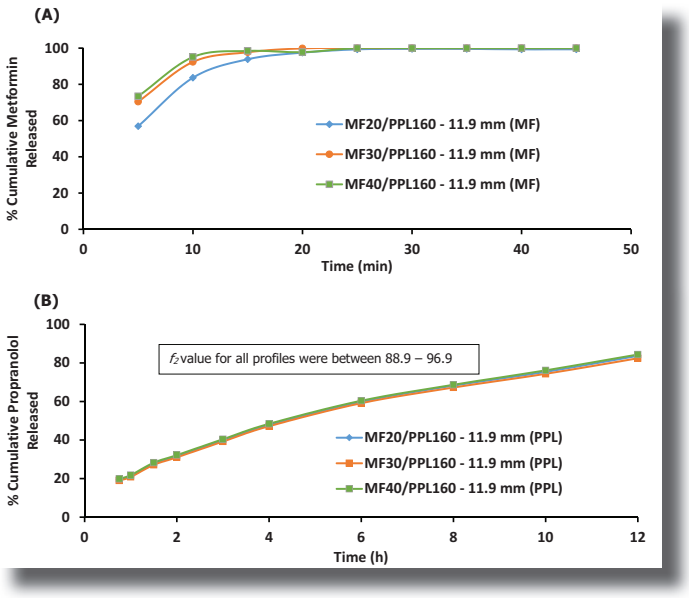
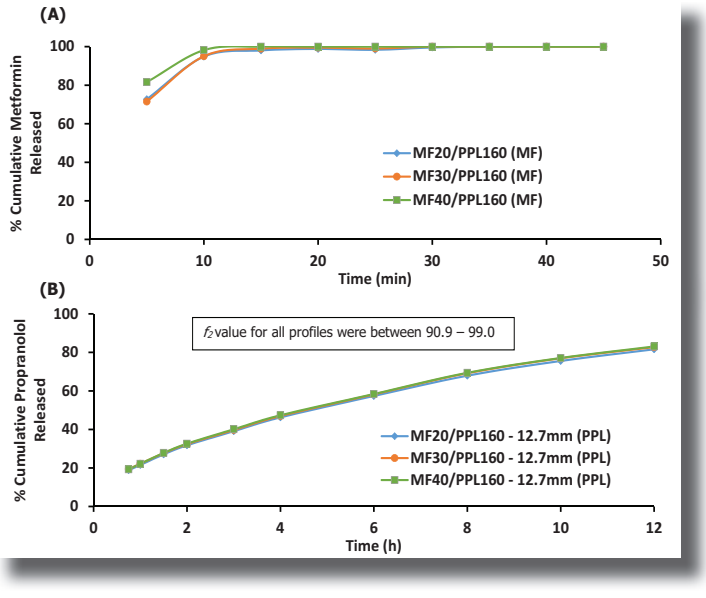


图6：改良压印后的FDC片剂（变量速释剂量，恒量缓释剂量）（A）二甲双胍速释层和（B）普萘洛尔缓释层的溶出曲线



This document is valid at the time of distribution. Distributed 30-Oct-2017 (UTC)

结论

使用两种不同的模型活性物，实现了具有恒量速释剂量和变量缓释剂量以及变量速释剂量和恒量缓释剂量的FDC双层片剂的剂量-重量成比例。不管片剂厚度，片剂直径如何变化或是否存在缓释层，所有配方的高可溶性模型药物二甲双胍（MF）的速释可以轻易实现。当利用改良压印获得低剂量强度时，可溶性模型药物普萘洛尔（PPL）的缓释只对片剂厚度和直径变化敏感；然而，其高剂量强度完全不受片剂厚度和直径变化的影响。因此建议对固定剂量组合进行薄膜包衣，这样可以增加机械强度，便于包装，提高吞咽度以及降低片剂脱层或顶裂风险。透明型薄膜包衣同样有助于显示不同的双分子层。

参考文献

1. http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/FIXEDDOSE-COMBINATIONS-FixedDose-Combination-Produ-661.aspx (accessed on 08 May2016)
2. https://www.pharmacircle.com/presentations/Fixed_Dose.pdf (accessed on 08 May 2016)
3. Rane M and Rajabi-Siahboomi A, Study of dose-proportionality in hydrophilic matrix tablets using propranolol HCl as a model drug, AAPS Annual Meeting and Exposition, 2014.
4. Kamal A, El-Malla S and Hammad S, A review on UV spectrophotometric methods for simultaneous multicomponent analysis, *EJPMR*, 2016, 3(2), 348-360.

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 · 传真:+86-21-54422229
www.colorcon.com/cn · marketing_cn@colorcon.com

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

北美	欧洲/中东/非洲	拉丁美洲	印度	中国
+1-215-699-7733	+44-(0)-1322-293000	+54-1-5556-7700	+91-832-672373	+86-21-61982300

CRS_2017_Rane_dosewt_fdc_CN