

速缓释固定剂量组合(FDC)的剂量-重量成比例配方的研究

Manish Rane* and Ali Rajabi-Siahboomi

Colorcon, 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可以开发出多个剂量与释放曲线; 然而, 研发具有相同释放曲线的多个剂量的FDC极具挑战, 而剂量-重量成比例配方概念可以帮助缩短配方前和配方过程中的研发时间。本项研究旨在评估两种模型药物(水溶性)FDC的剂量-重量成比例配方; 在这一配方中速释部分的药物剂量保持不变, 而只改变缓释部分的药物剂量, 同时维持相似的药物释放曲线, 反之亦然。同时了解在达到理想的片剂厚度时的双层FDC配方中片剂直径的变化的影响。

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配方市面上暂无可售。用于研究的剂量分别为: (A)二甲双胍速释剂量恒定, 普萘洛尔缓释剂量不同(40/80mg, 40/120mg, 40/160mg); (B)改变二甲双胍速释剂量, 普萘洛尔缓释剂量保持不变(20/160mg, 30/160mg, 40/160mg)。表1和表2分别显示不同FDC配方的组成。为了便于视觉识别, 速释层使用氧化铁红着色。根据先前的研究, 选择适合的片剂冲模来压制普萘洛尔缓释层,³同时研究了更大的片剂冲模(更换冲模)以获得最理想的片剂厚度。溶出度研究使用沉降篮, 于1000ml 37°C的去离子水中, 100rpm条件下, 采用美国药典装置II(桨法)进行检测。采用分光光度法分别于233和289nm条件下分别对二甲双胍和普萘洛尔进行定量分析并绘制释放曲线⁴。最后比较普萘洛尔溶出曲线的相似因子(f₂)。

表1: 二甲双胍(MF)速释剂量不变普萘洛尔(PPL)缓释剂量变化的FDC片剂组成(剂量-重量成比例)

成分		MF 40/PPL80	MF 40/PPL120	MF 40/PPL160
速释层	% w/w	恒定速释剂量(mg/片)		
盐酸二甲双胍	20.0	40.0	40.0	40.0
预胶化淀粉(善达™(Starch 1500®))	30.0	60.0	60.0	60.0
微晶纤维素(50 micron)	44.0	88.0	88.0	88.0
硬脂酸镁	0.5	1.0	1.0	1.0
三氧化二铁	0.5	1.0	1.0	1.0
速释层重量	100.0	200.0	200.0	200.0
缓释层	% w/w	不同的缓释剂量(mg/片)		
盐酸普萘洛尔	25.0	80.0	120.0	160.0
美多秀™(METHOCEL™) K4M Premium CR	30.0	96.0	144.0	192.0
预胶化淀粉(善达)	44.5	142.4	213.6	284.8
硬脂酸镁	0.5	1.6	2.4	3.2
缓释层重量	100.0	320.0	480.0	640.0
片剂总重量		520.0	680.0	840.0

表2: 二甲双胍(MF)速释剂量改变普萘洛尔(PPL)缓释剂量不变的FDC片剂组成(剂量-重量成比例)

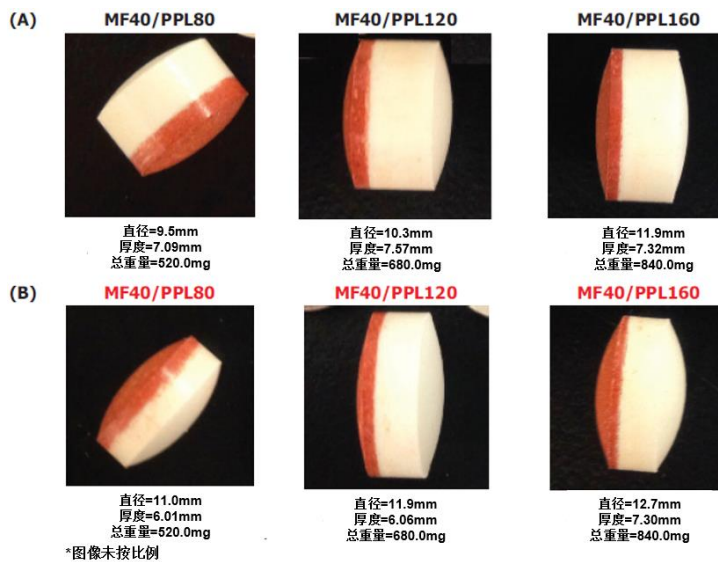
成分		MF20/PPL160	MF30/PPL160	MT40/PPL160
速释层	% w/w	不同的速释剂量(mg/片)		
盐酸二甲双胍	20.0	20.0	30.0	40.0
预胶化淀粉(善达™(Starch 1500®))	30.0	30.0	45.0	60.0
微晶纤维素(50 micron)	44.0	44.0	66.0	88.0
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.75	1.0
三氧化二铁	0.5	0.5	0.75	1.0
速释层重量	100.0	100.0	150.0	200.0
缓释层	% w/w	恒定缓释剂量(mg/片)		
盐酸普萘洛尔	25.0	160.0	160.0	160.0
美多秀™(METHOCEL™) K4M Premium CR	30.0	192.0	192.0	192.0
预胶化淀粉(善达)	44.5	284.8	284.8	284.8
硬脂酸镁	0.5	3.2	3.2	3.2
缓释层重量	100.0	640.0	640.0	640.0
片剂总重量		740.0	790.0	840.0

结果

(A)速释剂量不变缓释剂量改变的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载药量可以达到25%w/w³。将二甲双胍速释剂量不变(40mg)和普萘洛尔缓释剂量(80, 120, 160 mg)改变的FDC配方压成双层片剂(图1A)，二甲双胍速释层与普萘洛尔缓释层压制后不会影响二甲双胍的释放曲线(图2A)，如图所示，15分钟内二甲双胍速释部分释放超过90%。同样地，虽然有二甲双胍速释层的存在，普萘洛尔的缓释释放曲线(图2B)没有受到明显影响。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。所有速释剂量不变和缓释剂量变化的配方都实现了剂量-重量成比例(f_2 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，需要进一步研究增加片剂直径来降低片剂厚度，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不变(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。原因可能在于片剂的表面积体积比在中低剂量配方中发生变化的原因。但是，片剂直径改变后的160mg普萘洛尔缓释层的药物释放没有受到影响。

图1：二甲双胍速释剂量不变，普萘洛尔缓释剂量改变的FDC片剂(A)原始片剂直径³和(B)片剂直径增加后



*图像未按比例

图2：原始冲模压制的FDC片剂(速释剂量不变，缓释剂量变化)(A)二甲双胍速释层和(B)普萘洛尔缓释层的溶出曲线

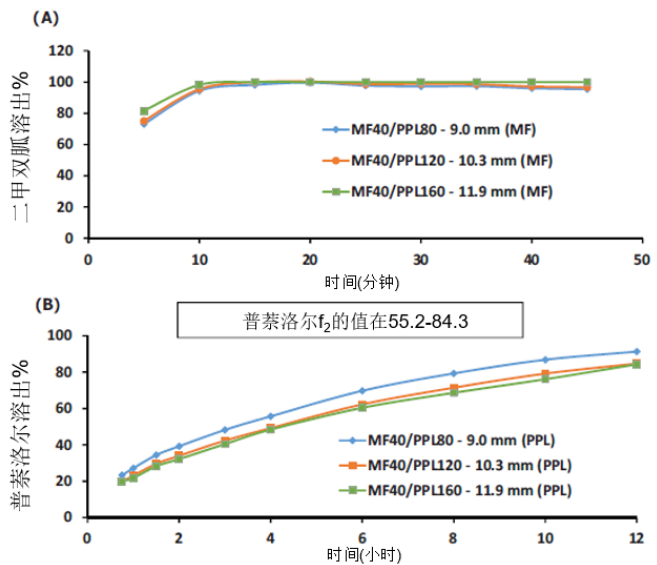
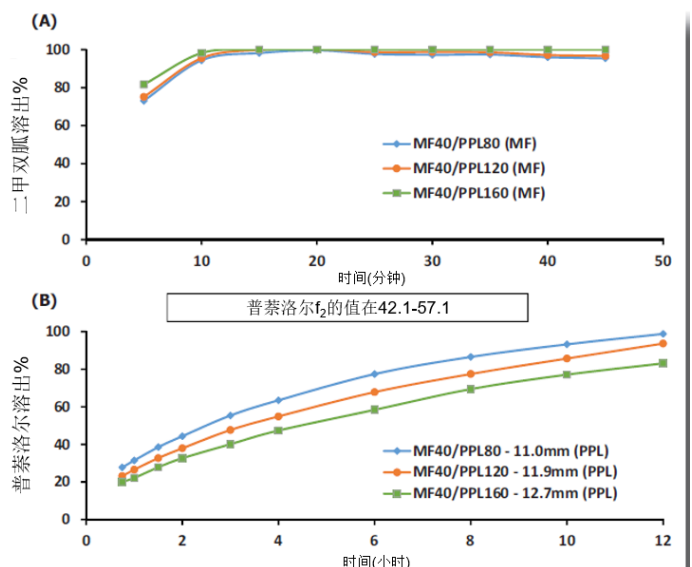


图3：冲模直径增加后的FDC片剂(速释剂量不变，缓释剂量变化)(A)二甲双胍速释层和(B)普萘洛尔缓释层的溶出曲线



(B)速释剂量变化和缓释剂量不变的FDC片剂

二甲双胍速释剂量(20, 30, 40mg)变化和普萘洛尔缓释剂量(160mg)不变的配方经11.9mm直径冲模压制后, 形成不同大小的片剂(图4A)。二甲双胍速释层与普萘洛尔缓释层压制后不会影响二甲双胍的释放曲线(图5A)。同样地, 虽然有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, 所有速释剂量变化而缓释剂量不变的配方均可以实现剂量-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, 进一步研究通过增加片剂直径从11.9mm至12.7mm来降低片剂厚度, 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不变(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)。片剂冲模直径的变化未对普萘洛尔的释放曲线产生重要影响。

图4: 二甲双胍(MF)速释剂量变化, 普萘洛尔缓释剂量不变的FDC片剂(A)原始冲模压制的片剂³和(B)冲模直径增加后的片剂

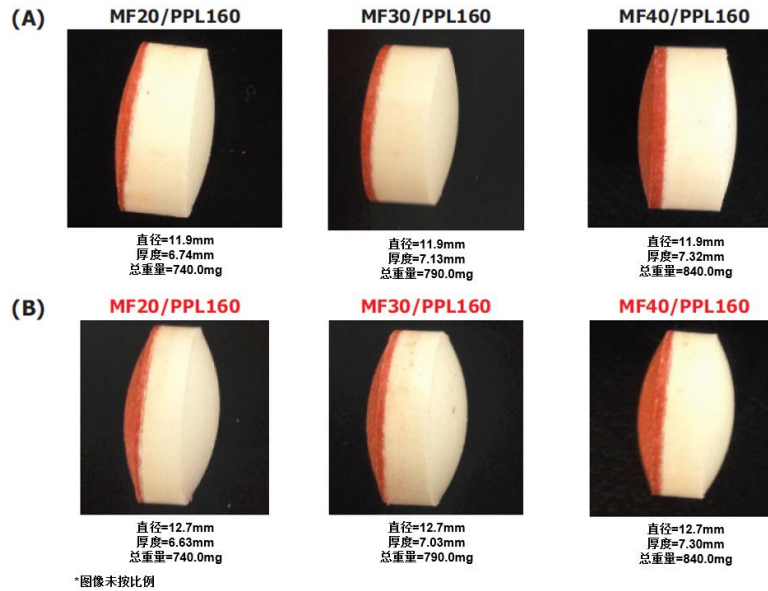


图5: 原始冲模压制的FDC片剂(速释剂量变化, 缓释剂量不变)(A)二甲双胍速释层和(B)普萘洛尔缓释层的溶出曲线

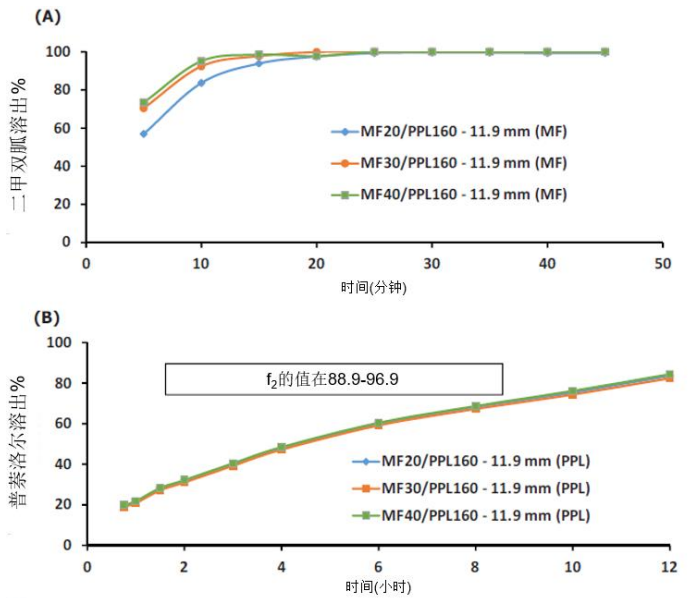
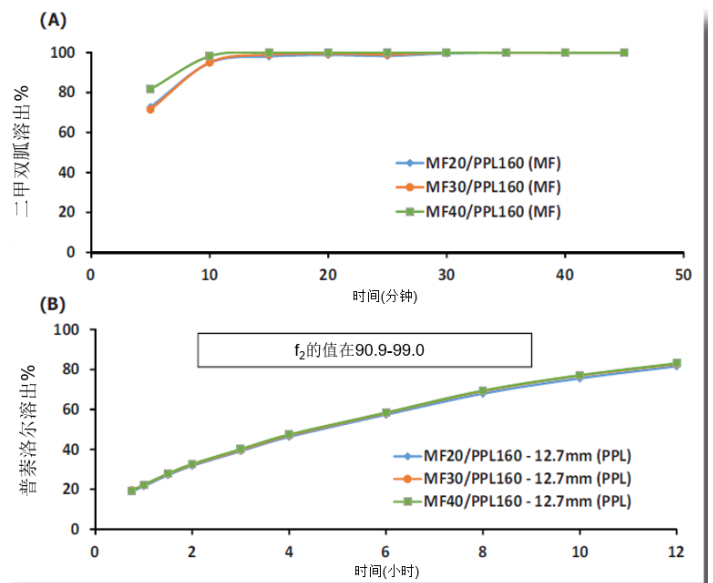


图6: 冲模直径增加后的FDC片剂(速释剂量变化, 缓释剂量不变)(A)二甲双胍速释层和(B)普萘洛尔缓释层的溶出曲线



结论

使用两种不同的模型药物，实现了速释剂量不变和缓释剂量变化以及速释剂量变化和缓释剂量不变的FDC双层片剂的剂量-重量成比例配方。不管片剂厚度、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。而可溶性模型药物普萘洛尔(PPL)的缓释在增加冲模直径后，只有中、低剂量对片剂厚度和直径变化敏感；而在其高剂量时不受片剂厚度和直径变化的影响。建议对固定剂量组合配方进行薄膜包衣，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层裂或顶裂风险。透明型薄膜包衣有助于显示出的双层片外观。

参考文献

1. <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/FIXEDDOSE-COMBINATIONS-FixedDose-Combination-Produ-661.aspx> (accessed on 08 May 2016)
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:+86-21-61982300/4001009611·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

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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IFF公司注册商标。
© 2021 IFF. 版权所有

CRS_2017_Rane_dosewt_fdc_CHN