

关于西格列汀在空白片上药物包衣制备固定剂量复方制剂产品的考虑因素

Authors - Plinio Sandoval, Juan Galeano, Charlie Cunningham, David Ferrizzi, Daniel To, and Ali Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS 海报重印 2024

简介

长期以来，使用薄膜包衣工艺对片剂进行药物包衣一直被用于制备固定剂量复方制剂产品(FDC)。在大规模制备药物的FDC产品的过程中，由于最终剂型含量均匀性的潜在变化，使用高固含量的药物分散体可能有一定的挑战难度。随着分散体中药物含量的增加，通常会提高包衣锅转速来确保包衣时间不会增加。在较高的转速下，片剂更频繁地通过喷雾区，片剂受到较高的机械应力，这可能导致药物层的边缘碎裂或开裂。因此，需要优化薄膜包衣配方使其同时兼备优异的粘附性、高API负载能力和高拉伸强度。

目的

本研究旨在评估小试规模(24"包衣锅)和生产规模(48"包衣锅)下包衣参数对片剂外观和含量均匀度的影响，其中磷酸西格列汀一水合物(PM)采用药物与欧巴代比例为1:1进行药物层包衣，欧巴代配方作为粘合剂。

方法

药物层分散体制备:

西格列汀PM USP(阜新龙瑞药业有限责任公司)药物层使用基于HPMC的全配方速释薄膜包衣系统(欧巴代®)。将药物层分散体涂敷于空白片上。按照1:1的西格列汀PM与欧巴代的比例进行药物层包衣，理论增重14.28% w/w，西格列汀PM剂量达到64.25mg(相当于50mg游离碱形式的西格列汀)。

制备西格列汀PM药物层积分散体，首先将药物加入到常温水中，使用变速混合器混合30分钟，直到得到API半透明溶液。然后加入欧巴代并混合45分钟，将其脱气过夜后过60目筛。

包衣工艺参数和设备:

通过两台包衣设备中进行三次包衣操作，如下所示:

- 使用O'Hara Lab coat II 24"包衣锅、带有4个犁铧挡板和2个Schlick 930-7-1- S35喷枪，进行一次包衣，包衣锅装载15kg空白片。
- 然后再使用O'Hara Fast coat II 48"包衣锅、带有4个犁铧挡板和3个Schlick 930-7-1- S37喷枪，进行两次包衣，包衣锅装载120kg空白片。
- 调节扇面气压，达到完全覆盖片床和均匀的喷雾形状，从而实现均匀包衣。
- 挡板设计、包衣锅转速和喷枪数量是影响固含量均匀分布的关键因素；在48"包衣锅上，这些因素保持不变。

包衣工艺参数如表1所示

表 1. 包衣工艺参数

Parameter	units	24"	48"	
Batch size	Kg	15	120	120
Inlet air volume	cfm	276	2000	2000
Inlet air temperature	(°C)	66	60	55
Pan differential pressure	"w.c.	-0.15	-0.15	-0.15
Spray rate	g/min	60	350	350
Solids	(%)	12	12	15
Tablet bed temperature	(°C)	41.0	42.0	38.5
Pan speed (angular velocity)	RPMs	14	8	8
Pan speed (linear velocity)	ft/min	88	101	101
Number of guns	#	2	3	3
Gun to bed distance	inches	6.0	7.5	6.5
Atomizing air pressure	psi	25	25	20
Pattern air pressure	psi	25	30	30
Total drug layering dispersion	Kg	17.9	142.8	114.2
Process time	hours	5.0	6.8	5.4
EEF – Environmental Equivalency Factor	-NA	3.0	3.2	2.9

分析方法:

参照USPNF 2022 (第2期)西格列汀速释(片专论, 采用液相色谱法对西格列汀PM进行定量。片剂含量均匀度测试根据USP通则:< 905 >剂量单位均匀度进行, 其中接受值大于15.0不符合USP标准。在以下增重时: 5、7.5、10、12、5和14.3%, 从包衣机中取出药物层包衣片剂, 测定API含量均匀度。

结果

在24"包衣锅规模下进行包衣试验, 旨在确定药物与欧巴代比例为1:1时, 优化后的欧巴代配方是否能够承受包衣锅转速线速度 $\geq 88\text{ft}/\text{min}$ 时的机械应力(表1), 当API在48"包衣锅进行药物层包衣时, 预计会产生可接受的含量均匀度结果。之前的包衣试验表明, 拉伸强度是薄膜包衣配方的一个关键属性, 当存在高API负载量时, 需要优化以防止缺陷。

所有三次包衣操作, 均未发现边缘剥落或破裂, 并且在所有情况下都能够实现光滑均匀的包衣。

药物含量均匀度测试:

药物层包衣片剂的含量均匀度如表2所示; 采用西格列汀PM含量计算接受值。

在24"和48"包衣锅中, 固含量为12%的包衣试验中, 对单个药物层包衣片剂进行的药物含量分析, 符合USP对含量均匀度的要求; 在所有增重下, 接受值均低于15, 并且在接近工艺结束, 最终增重接近(14.3%)时, 趋于下降。

在48"包衣锅中, 固含量为15%的包衣试验中, 在所有增重下, 固含量越高接受值就越高(相比于12%固含量); 在包衣结束时, 接受值不符合规格。

正如所预期的, 固含量增加会降低包括API在内的分散液中的固体在单个片剂上分布的均匀度, 这主要是由于片剂在整个过程中通过喷雾区的总次数减少。换句话说, 在350g/min的恒定喷雾率下, 药物层分散体总量从142.8kg减少到114.2kg, 从而工艺时间从6.8小时减少到5.4小时。此外, 必须强调, 没有对包衣锅转速进行调整来弥补工艺时间的减少, 因为先前试验表明, 药物层易受边缘碎片的影响。

工艺效率:

所有三次包衣试验的工艺效率如表3所示。在所有三个包衣试验案例中, 均可观察到不同数量级的喷雾干燥, 这取决于所采用的规模和参数。

可以通过优化影响工艺热力学、液滴尺寸和喷枪到片床的距离的参数来降低喷雾干燥的发生率：

- 12%固含量/ 48"包衣锅进行的包衣试验显示出最高程度的喷雾干燥；在这种情况下，3.2的EEF热力学因子与7.5英寸喷枪到片床的距离和25psi的雾化气压相结合，达到85.9%的工艺效率。
- 对15%固含量/ 48"包衣锅进行的包衣试验进行一些调整：(i)降低进气温度使得EEF降至2.9，这与两者的降低相结合，(ii)喷枪到片床的距离和(iii)雾化气压，使得工艺效率提高至94.2%。由于对工艺参数的这些调整，可以观察到喷雾干燥显著减少。

表 2. 含量均匀度结果

	24" pan/Solids: 12%				
WG (%)	5.0	7.5	10	12.5	14.3
Process time (hr.)	1.7	2.6	3.6	4.3	5.0
RSD (%)	5.2	4.3	4.0	3.9	2.3
Acceptance value	12.5	10.2	9.6	9.3	5.5
Meets specification?	PASS	PASS	PASS	PASS	PASS

48" pan/Solids: 12%					48" pan/Solids: 15%				
5.0	7.5	10	12.5	14.3	5.0	7.5	10	12.5	14.3
2.4	3.6	4.8	6.0	6.8	1.9	2.9	3.8	4.8	5.4
5.9	5.5	5.5	4.2	4.4	7.6	7.5	6.1	5.0	8.1
14.0	13.1	13.3	10.1	10.6	18.3	18.1	14.6	12.0	19.4
PASS	PASS	PASS	PASS	PASS	FAIL	FAIL	PASS	PASS	FAIL

表 3. 包衣工艺效率

	units	24"		48"
Solids	(%)	12		15
Theoretical content	mg	64.4		64.4
Measured content	mg	59.5		60.7
Process efficiency	%	92.4		94.2
RSD	%	2.3		8.1

结论

本项薄膜包衣研究旨在生成实验数据，作为优化生产规模的药物层包衣工艺的起点。

12%固含量(药物:欧巴代比例为1:1)符合USP对药物层西格列汀PM含量均匀度的要求。这些结果可以在相似的设置下进行复制，即：具有相似尺寸、挡板设计和数量的穿孔侧通风包衣锅；喷枪的数量和型号；以及包衣锅转速。但是，同时也建议验证并采用对工艺热力学参数进行一些调整，提高工艺效率，减少喷雾干燥。

参考文献

1. Kim J, Kim D, Kuk Y, Park C, Rhee Y, Oh T, Weon K, Park E. Investigation of an active film coating to prepare new fixed-dose combination tablets for treatment of diabetes. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012; volume 427, Issue 2, Pages 201-208.
2. Vaibhav Ambudkar, Shantanu Damle, Hemant Bankhede, Nitin Tayade, Prashant Thakker, Manish Ghimire, Ali Rajabi-Siahboomi. Impact of Coating Process Parameters on Drug Layering of Sitagliptin Over Metformin HCl ER Tablets. Poster Reprint 2022

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

卡乐康是一家全球公司分布在北美、欧洲、中东、非洲、拉丁美洲、印度和中国。
www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2024

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

AAPS_2024_Sandoval_Opadry_CHN