

包衣参数对在盐酸二甲双胍缓释片芯上进行小剂量速释药物(利格列汀)上药包衣的含量均匀度及上药收率的影响

P. Xia, J. Yang, C. Zhu, S. Missaghi, A. Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2023

简介

固定剂量复方制剂(FDC)在同时含有高剂量和低剂量药物(API)时,通常高剂量药物作为缓释片芯而低剂量药物包被在外层。这种制剂的主要挑战是低剂量药物如何同时实现理想的含量均匀度和高收率的需求。提高这些性能的关键是优化包衣参数。本研究的目的是研究在盐酸二甲双胍(1000mg)缓释片芯外层进行利格列汀(5mg)包衣上药时关键包衣参数对利格列汀含量均匀度和上药收率的影响。此外,文中演示了可以同时满足利格列汀的含量均匀度和上药收率的适合的工艺条件。

方法

使用实验设计(DoE)软件中的工艺变量设计,获得 19 个实验(表 1),包括三个中心点。工艺过程中的风量、雾化压力、包衣增重和包衣液固含量为常量,保持不变。变量包括进风温度(55-65°C)、锅装量(600-1000g)、锅转速(15-25rpm)、喷枪到片床的距离(5-10cm)、扇面气压(1.0-2.0bar)和喷液速率(6-8g/min)。

所有包衣实验均使用 12 英寸全打孔的 O'Hara Labcoat M 型高效包衣锅(O'Hara Technologies, Canada)。在每个试验中,二甲双胍片芯外层使用 HPMC 的薄膜包衣系统作为打底层,然后使用利格列汀和欧巴代®(Opadry®)的混悬液进行包衣上药,增重至 8-9%(固含量为 7%)。缓释片芯、打底包衣层和 API 包衣层的组成如表 2 所示。使用 HPLC 测定每个试验的包衣片中利格列汀的药物含量,以评估利格列汀包衣片上药含量均匀度和上药收率。

结果

数据统计分析结果表明,在设计空间内,包衣上药时的装量、锅速、喷速等参数对上药的含量均匀度有显著性影响($p < 0.05$)。其中,随着装量和喷速的增加,RSD%值变大,上药的含量均匀度下降;而随着锅速、喷枪到片床的距离的增加,RSD%值变小,上药的含量均匀度提高。各变量对药物含量均匀度的影响趋势如图 1、2 所示。

在所有 19 个包衣试验中,利格列汀在缓释片芯上的上药收率在 54%-84%之间。除锅速外,各参数对收率均有显著影响。随着装量和喷速的增加,上药收率增加。而随着枪以片床距离、进风温度和扇面气压的增加,上药收率下降。图 3、4 显示了各变量对上药收率的影响趋势。

根据分析结果可以利用 DoE 软件确定得到理想结果的工作参数范围。在本案例研究中,药物含量的相对标准偏差(RSD)小于 6%被认为是可接受的。图 5 举例显示了进风温度和喷枪到片床距离的可接受范围,如果装量、锅速、扇面气压和喷速保持不变,使用分析软件即可模拟估算出实现药物含量 RSD 低于 6%和收率高于 70%时,进风温度和喷枪到片床距离的操作区间。图中未加阴影的区域显示了可接受的范围。同理可推算出其他包衣参数的可接受范围。

表 1. 上药包衣参数的实验设计

序号	装量 (g)	锅速 (rpm)	喷枪到片床距离(cm)	扇面气压 (bar)	喷速 (g/min)	进风温度 (°C)
1	600	15	10	2	8	55
2	600	25	10	2	6	65
3	600	15	5	2	6	65
4	1,000	15	10	1	6	65
5	1,000	15	5	2	8	65
6	1,000	15	5	1	8	55
7	1,000	25	5	2	6	55
8	1,000	25	10	1	8	55
9	800	20	7.5	1.5	7	60
10	800	20	7.5	1.5	7	60
11	1,000	25	10	2	8	65
12	600	25	10	1	6	55
13	1,000	25	5	1	6	65
14	600	25	5	1	8	65
15	600	25	5	2	8	55
16	800	20	7.5	1.5	7	60
17	600	15	10	1	8	65
18	600	15	5	1	6	55
19	1,000	15	10	2	6	55

表 2. 缓释片芯、打底包衣层和上药包衣层的配方组成

Dose (1000 mg + 5 mg)	% w/w	mg/Tablet
Extended-Release Core		
Metformin	70.5	1000
HPMC E5 (binder)	2.4	34
Polyox 303	26.1	370
Mg-st	1.1	15
Subtotal	100	1419
Seal-Coating		
Opadry 40F18389-CN	100	85
Subtotal	100	85
Solid	20	—
API Coating		
Opadry 00F19246	47.6	40
Linagliptin	6	5
L-Arginine	23.8	20
PEG 6000	11.9	10
Talc	10.7	9
Subtotal	100	84
Total		1588

图 1: 含量均匀度帕累托图 (A: 装量 B: 锅速 C: 枪到片床的距离 D: 扇面气压 E: 喷速 F: 进风温度)

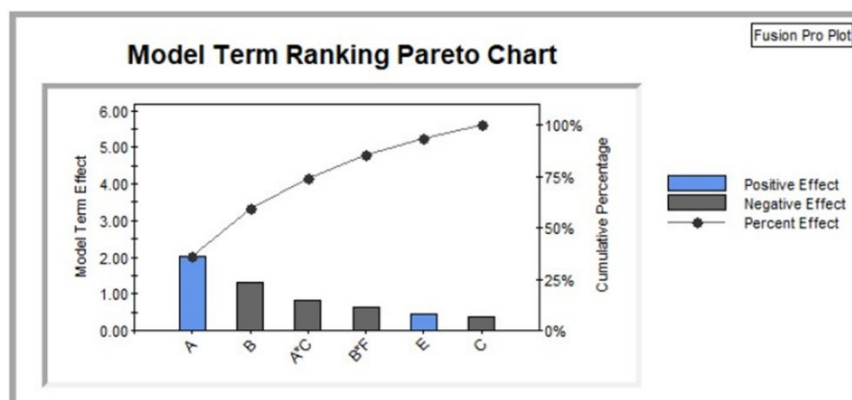


图 2：包衣参数对含量均匀度的影响

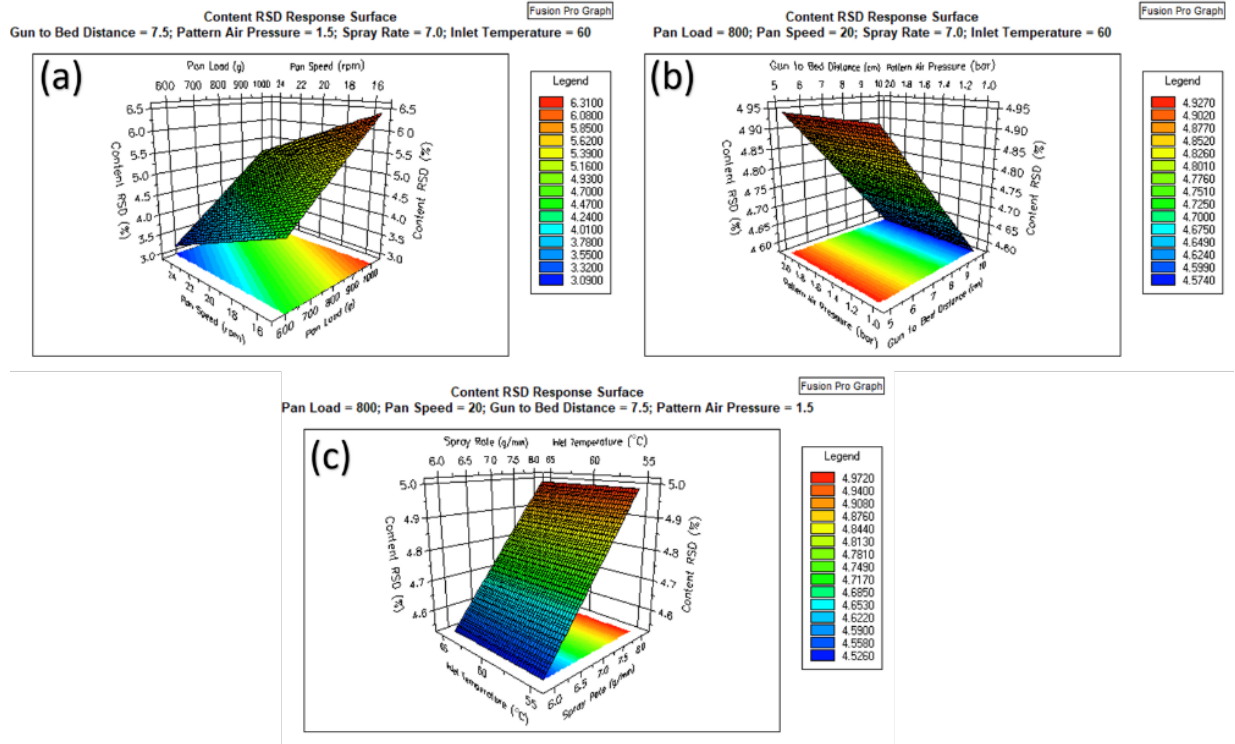


图 3：上药收率帕累托图 (A：装量 B：锅速 C：枪到片床的距离 D：扇面气压 E：喷速 F：进风温度)

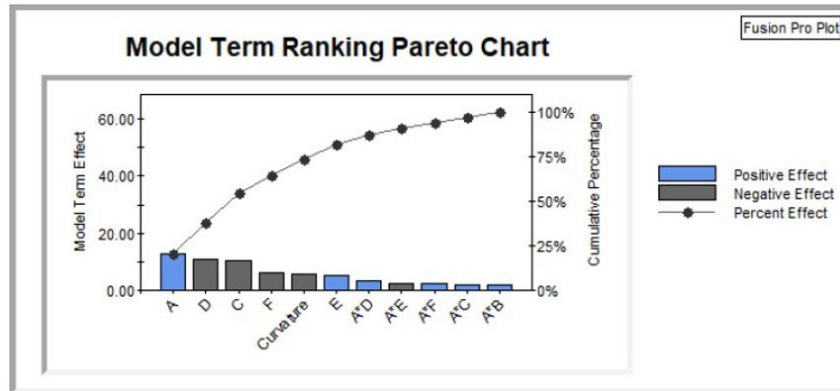


图 4: 包衣参数对上药收率的影响

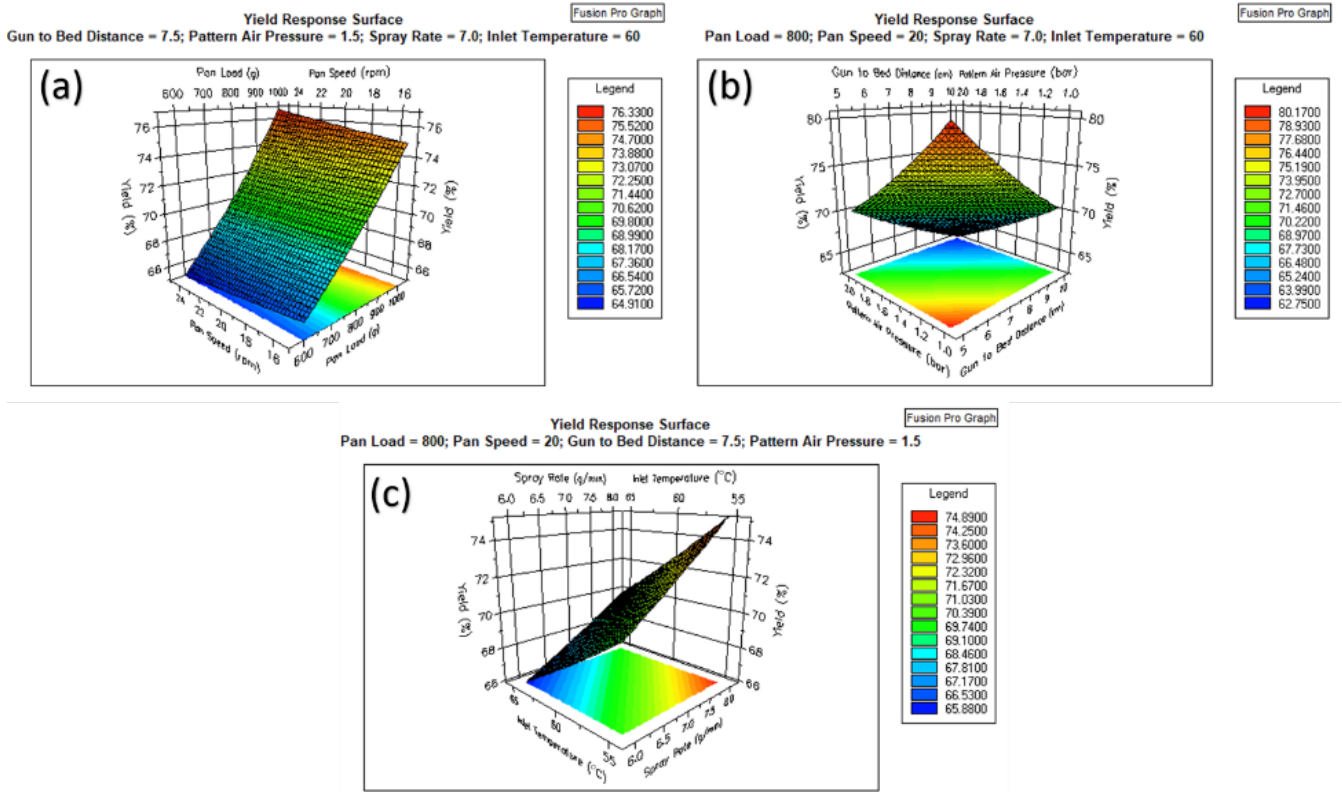
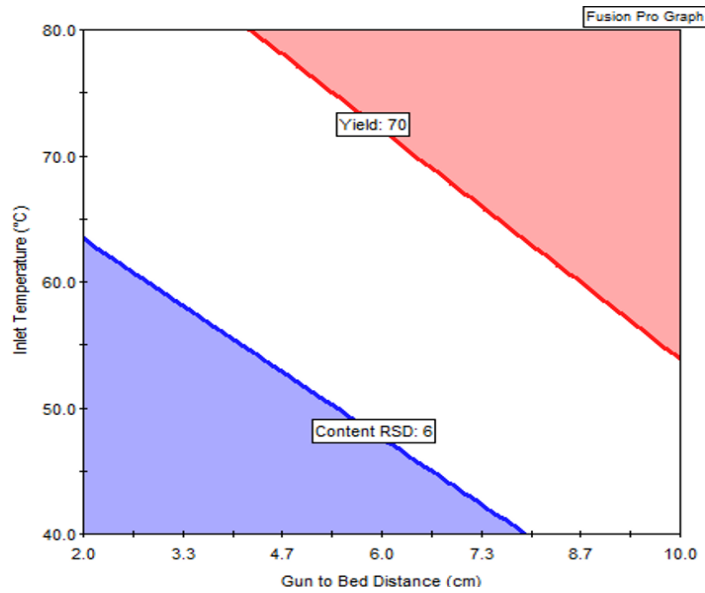


图 5: 可接受的工艺参数范围举例 (在锅载、锅速、扇面气压及喷液速率恒定的情况下)



结论

DoE 实验成功地用于研究和表征上药包衣的关键工艺参数对在盐酸二甲双胍缓释片芯外进行低剂量药物上药包衣的含量均匀度及上药收率的影响。通过这项研究，可以模拟推测出当使用小型包衣机时，获得产品性能在 RSD<6%，收率>70%时可接受的工艺参数范围。

参考文献

1. Uniformity of Dosage Units, Pharmacopoeia Europaea, seventh ed., vol. 7.6, 2013, pp. 4102–4103 (Chapter 2.9.40).
2. Uniformity of Dosage Units, United States Pharmacopoeia, thirty-first ed., vol. 31, Port City Press, Baltimore, 2008, pp. 363–369 (Chapter 905).
3. Uniformity of Dosage Units, Japanese Pharmacopoeia, vol. 16, 2011, pp. 127–129 (Chapter 6.02)

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。

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。

更多信息请浏览网站：www.colorcon.com.cn



© BPSI Holdings LLC, 2023. 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_2023_Xia_Metformin HCl ER_CHN