

## 体外溶解参数对低剂量、低溶解度羟丙甲纤维素骨架缓释配方药物释放速率的影响

### 摘要

本文采用卡乐康初始配方服务系统™(HyperStart®)对非洛地平(5mg)羟丙甲纤维素亲水骨架缓释片剂进行了研究,该配方服务系统是基于预测模型而为辅助配方师开发骨架配方所设计的。在体外溶解参数对药物释放的影响方面,该配方完全可与市场上现有的主导参考产品相媲美。

### 前言

非洛地平是一种抗高血压的钙通道阻断剂<sup>[1]</sup>。非洛地平缓释片剂的配方研制是为了达到更稳定的血浆浓度,将产生副作用的药物峰浓度最小化,延长抗高血压的作用时间<sup>[2]</sup>。据报道,基于亲水性骨架的非洛地平配方无论是在体内还是在体外<sup>[3]</sup>,数小时后仍然保持几乎恒定的药物释放速率,其中药物吸收速率与骨架溶蚀速率具有一定的相关性<sup>[4]</sup>。

由于非洛地平的低溶解度(0.001毫克/毫升)和低剂量,它在配方中是一种具有挑战性的药物。本试验运用卡乐康的初始配方服务系统<sup>[5]</sup>,研制开发了一种使用羟丙甲纤维素(HPMC)缓释非洛地平5mg配方;同时,研制骨架的药物释放溶解参数效应完全可与参考产品相媲美。

### 实验方法

卡乐康的初始配方服务系统建议的非洛地平缓释骨架配方如表1所示。非洛地平(Spodefell公司,颗粒大小=9.2µm)、半乳糖((Fast Flo®, Foremost公司)和发烟二氧化硅(Aerosil® 200, Degussa公司)在Turbula混合器中混合5分钟。然后用500µm的筛子筛分该混合物,之后在筛分得到的混合物中加入羟丙甲纤维素(美多秀™(METHOCEL™) K100LV CR,陶氏化学品公司)和剩余的乳糖,再混合5分钟。最后加入硬脂酸镁(皮特·格莱汶公司),再混合2分钟。

表1 初始配方服务系统建议的配方

原料	质量比	片(毫克)	批(克)
非洛地平	2.50	5.0	12.5
美多秀K100LV CR	37.00	74.0	370.0
乳糖	59.50	119.0	297.5
煅制二氧化硅	0.50	1.0	2.5
硬脂酸镁	0.50	1.0	2.5
合计	100.00	200.0	500.0

选用10冲旋转式压片机（Piccola Riva 公司制造规格为200毫克的片剂，内装有7mm 标准凹面冲，在转速为20 转/分钟和20千牛的压力下工作。药片的机械强度使用硬度试验器（Schleuniger, 德国）和脆度测定器（Copley, 英国）进行检测。

均匀度分析按照美国药典<sup>[6]</sup>专论<905>.进行。

溶出度的测定使用符合美国药典的溶出槽（Sotax ， 英国）中装有500mLPH 值6.5， 0.1M磷酸盐缓冲液中和1% w/v 十二烷硫酸钠的方法测定，搅拌速度为50 转/分钟（美国药典方法<724>）和100 转/分钟（测试方法）。方形溶出杯中美国药典指定的无锈钢丝用小沉锤(Sotax公司)代替。使用紫外检测仪在波长362nm处测定药物的百分含量，样品进行24小时检测。

同一配方在不同介质搅拌速率的药物释放曲线使用 $f_2$ 公制检验<sup>[7]</sup>。 $f_2$ 值在50至100之间表明两条溶出曲线相似。

幂律模型方程 $Q = ktn^m$ <sup>[8]</sup>中的释放指数 $n$ 决定了开发配方和参考配方中药物的释放机制。该方程适用于5~60%的溶解度曲线。对于骨架片剂来说， $n$ 值接近0.5表示扩散， $n$ 值接近1.0表示溶蚀控制。

## 结果和讨论

按照初始配方服务系统提供的非洛地平缓释配方生产的片剂具有重量差异率低（0.8%）、破断力高（ $31.4 \pm 04$  kp）和易碎率低（少于0.01%）的特点。均匀度结果(99.4+1.0%) 很好的控制在美国药典的限制范围内，与对照产品相当(100.2+0.9%)。

对非洛地平参考片剂的释放曲线的分析表明其药物释放变动较大，在50转/分钟和100转/分钟的条件标准偏差分别为14.4%和20.0%（图1）。与50转/分钟的条件相比，在100转/分钟的条件下药物流放的速率较高。计算得出的 $f_2$ 值为52，这表明两条曲线的边界线具有相似性。

初始配方服务系统建议的片剂配方的药物释放变动这非常小。在50转/分钟和100转/分钟的条件标准偏差分别为2.9%和2.4%（图2）。此外，在50转/分钟和100转/分钟、 $f_2$ 值为67时水动力条件对配方的影响较小。因此，在测试条件下初始配方服务系统建议的配方与参考产品相比更加稳定。

图1. 参考缓释片剂的药物释放

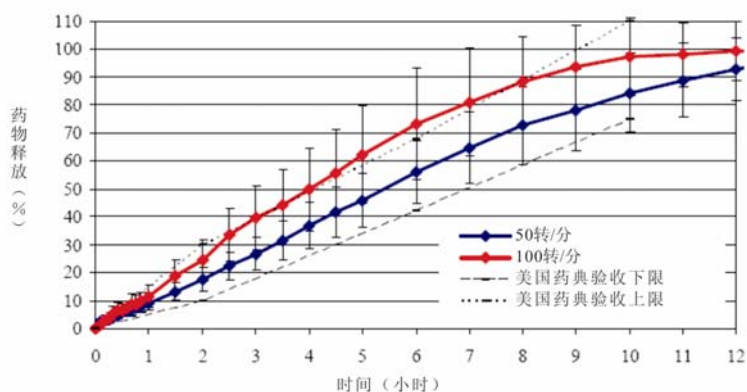
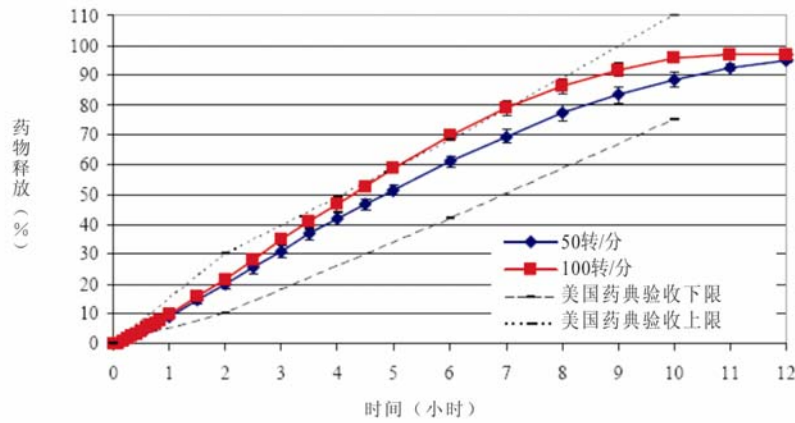


图2. 初始配方服务系统建议配方的药物释放



两种产品的释放指数 (n) 如下所示, 数据表明药物释放受溶蚀控制:

	参考产品	初始配方服务系统建议的配方
50转/分	0.9442	1.0957
100转/分	0.9572	1.1419

在确定亲水骨架的溶蚀率时骨架的搅动强度是一个关键参数<sup>[9]</sup>。目前的美国药典<724> 非洛地平每日单次型片剂的药物释放检测使用特制的溶出杯将溶媒的水流动力影响最小化。该研究阐明在产品研发阶段需要仔细考虑溶出参数的确定。

## 结论

采用卡乐康初始配方服务系统建议的 5mg 非洛地平缓释试剂配方生产的亲水性羟丙甲纤维素骨架片剂具有很好的物理性质, 在不同的水动力条件下药物释放曲线具有很好的重现性。

本试验进行的溶出度分析表明基于膨胀溶蚀骨架的配方对水动力条件是敏感的。在研制活体外的溶解方法时应该考虑不同的振荡率的影响, 以确保配方有足够的稳定性。在测定基于低粘度羟丙甲纤维素骨架的低剂量、低水溶性药物的溶蚀速率时, 水动力因素的影响是一个关键性参数。本研究表明在研制配方产品的过程中, 配方设计师应在不同的转速下进行溶出度测试, 以作为一种筛选工具。

## 参考文献

1. British National Formulary, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 2000, p. 102.
2. Hart W and Westberg B. Felodipine ER tablets once daily are equivalent to plain tablets twice daily in treating hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 15 (suppl. 4) (1990) S65-S69.
3. Wingstrand K, Abrahamsson B and Edgar B. Bioavailability from felodipine extended-release tablets with different dissolution properties. Int. J. Pharm. 60 (1990) 151-156.
4. Abrahamsson B, Alpsten M, Hugosson M, Jonsson UE, Sundgren M, Svenheden A and Tolli J. Absorption, Gastrointestinal transit, and tablet erosion of felodipine extended-release (ER) tablets. Pharm. Res. 10(5) (1993) 709-714.
5. Colorcon technical literature, 2004.
6. USP, The USP Convention, Inc., Rockville, MD, 2004, p. 778, pp. 2396-2397.
7. Federal Register, Food and Drug Administration, Volume 60, No.230, 1995, p.61642.
8. Spiepmann J and Peppas NA. Modelling of drug release from delivery systems based on HPMC. Adv. Drug Deliv. Rev. 48 (2001) 139-157.
9. Abrahamsson B, Roos K and Sjorgen J. Investigation of Prandial effects on hydrophilic matrix. Drug Dev Ind. Pharm. 25(6) (1999) 765-71.

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@color.com](mailto:marketing_cn@color.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

+54-11-4552-1565

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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 实公司所有  
\* METHOCEL™, 美多秀™, 是陶氏化学公司商标。

ads\_METHOCEL\_felodipine\_hpmc\_CN\_03\_2010