

采用 USP 装置 III, 在生物相关溶出介质中对 240mg 盐酸维拉帕米缓释骨架配方的评价

目的:

本项工作的目的是采用 USP 装置 III 和生物相关介质对两种盐酸维拉帕米的缓释骨架配方的性能进行评估, 并与 Calan SR, 一种市售 240mg 盐酸维拉帕米缓释胶囊形片剂进行比较。

简介

基于羟丙甲纤维素的骨架是实现缓释最常见的剂型。制药行业内采用美国药典的装置 I 或装置 II 可以很好的建立起特定的羟丙甲纤维素的溶出度曲线。而且, 已作为配方开发和优化的工具对这些方法的关联性进行了研究¹。尽管这些方法是用于质量控制目的的极好工具, 但是用它们来预测正在开发产品的体内性能还有些不足。

采用生物相关介质的 USP 装置 III(往复筒法)可以提供与体内性能相关联的条件和信息。USP 装置 III 设计用于模拟当制剂通过人体消化道时的不同生理条件。制剂被暴露在一系列代表生理体液的溶出介质中, 并且模拟人体消化道内通过胃肠道时的转运过程。可以选择往复运动的频率和筛网大小以实现近似的水动力学条件。含有生物相关介质的装置 III 可以在禁食或进食条件下对所研究的剂型进行基于生理条件的溶出度测试。

禁食的胃肠道条件以胃部 pH(~1.8)低和十二指肠(pH~6)和空肠(pH~6.5-6.8)的 pH 条件较高为特征²。健康受试者的胃肠道区域的禁食滞留时间受到转运周期等多种因素的影响³。健康人群的进食状态条件通常以胃部滞留时间较长、pH (~4)较高和十二指肠(pH~5)和空肠(pH~5.5 - 6.5)的 pH 条件较低为特征²。在进食状态下, 胃排空和滞留时间也受膳食因素(比如脂肪和碳水化合物含量)、渗透压和 pH 的影响。³

根据口服固体制剂初始配方库™服务(HyperStart®)提供的两个初始配方, 使用装置 III 和生物相关介质对两种缓释盐酸维拉帕米骨架配方进行研究。在零时间时在和 40°C/75%RH 条件下保存 3 个月后, 在模拟的正餐前和正餐后条件下生成释放曲线, 并与 Calan SR 进行比较。

方法

配方和片剂制备

根据卡乐康初始配方库配方服务制备盐酸维拉帕米的缓释骨架配方。配方 I 和 II 含有盐酸维拉帕米(USP)、羟丙甲纤维素(美多秀™(METHOCEL™)), 药用纤维素醚, K100LV 和 E5LV)、喷雾干燥乳糖(Fastflo)、微粉硅胶(CaB-O-Sil M5)和硬脂酸镁(USP)。

配方 II 还包含微晶纤维素(Emcocel 90M)。对于配方 I, 使用 2%的 E5LV 水溶液, 在 Hobart 混合器中对盐酸维拉帕米和乳糖进行湿法造粒。在对流烘箱干燥和筛分后, 将混料加入到一个盛有 Cab-O-Sil 和 K100LV 的预混和筛分混料的双壳混合机中。首先混合 10 分钟, 加入润滑剂后再混合 3 分钟。对于配方 II, 将 MCC 与药物和乳糖一起进行湿法造粒。片剂组成成分如表 1 所示。

表 1. 盐酸维拉帕米缓释骨架片的组成

组成	配方 I (mg)	配方 II (mg)
盐酸维拉帕米	240	240
美多秀 K100 LV CR	150	180
美多秀 E5LV	2	2.5
微晶纤维素	-	50
乳糖	105	25
微粉硅胶	2.5	2.5
硬脂酸镁	2.5	2.5
合计	502.0	502.0

使用 10 冲旋转式压片机(Piccola, Riva, Argentina), 采用 12 kN 力和直径为 11 mm 的标准弧形冲模压片。目标片重大约为 502mg。根据 USP <616>测定粉末混料的属性, 结果如表 2 所示。使用两种配方生产的片剂具有几乎相等的硬度。压片后, 在 40°C/75% RH 条件下, 在热封口的 HDPE 瓶中(不加干燥剂)储存 3 个月后, 立即对溶出度进行研究。

表 2. 盐酸维拉帕米缓释骨架片的混合粉末和片剂属性

粉末/片剂属性	配方 I	配方 II
堆积密度 (g/cm ³)	0.46	0.44
振实密度 (g/cm ³)	0.64	0.61
卡尔指数 (%)	28	28
压力 (kN)	12	12
硬度 (kP)	11.0	10.6
实际重量 (mg)	509	506
重量差异 (mg)	2.9	4.1
厚度 (mm)	6.2	6.4

溶出度测试

在采用装置 III 测试之前, 根据 USP 盐酸维拉帕米缓释片(试验 3)测试配方 I 和 II。装置 III 测试中进食和禁食状态的生物相关溶出介质是基于推荐文献提供的组成成分, 如表 3 所示^{2, 4}。选用代表固体剂型的典型胃肠道转运的滞留时间。将 pH 和胆汁盐(牛黄胆酸钠)浓度调节到反映生理条件并能主动再吸收来自回肠的胆汁盐的水平。²

采用一台 Logan 仪器公司的配有往复圆筒的自动 DissolIII 经典测试仪进行试验。容器填充体积为 250ml。往复频率为每分钟 5 次, 每次往复行程为 10cm。使用 Ensure plus, 由于其倾向于凝结, 所以无需进行 pH 调整。在预定的时间间隔收集样品, 并使用 HPLC (Alliance 2695, Waters Corp., Milford, MA)进行分析。进行 HPLC 分析的 Ensure Plus 样品要经过稀释、用离心机分离和过滤。

表 3. 生物相关溶出介质

胃肠道区域	禁食状态		进食状态	
	介质	时间(分钟)	介质	时间(分钟)
胃部	FaSSGF 1.8	60	Ensure Plus 6.4	120
空肠上段	FaSSIF 6.5	15	FeSSIF 5.0	45
空肠下段	FaSSIF 6.8	15	FeSSIF 6.5	45
回肠上段	FaSSIF 7.2**	30	FeSSIF 6.5**	45
回肠下段	空白 FaSSIF7.5	120	空白 FaSSIF7.5	45
结肠近端	空白 FaSSIF6.5	720	空白 FaSSIF6.5	45

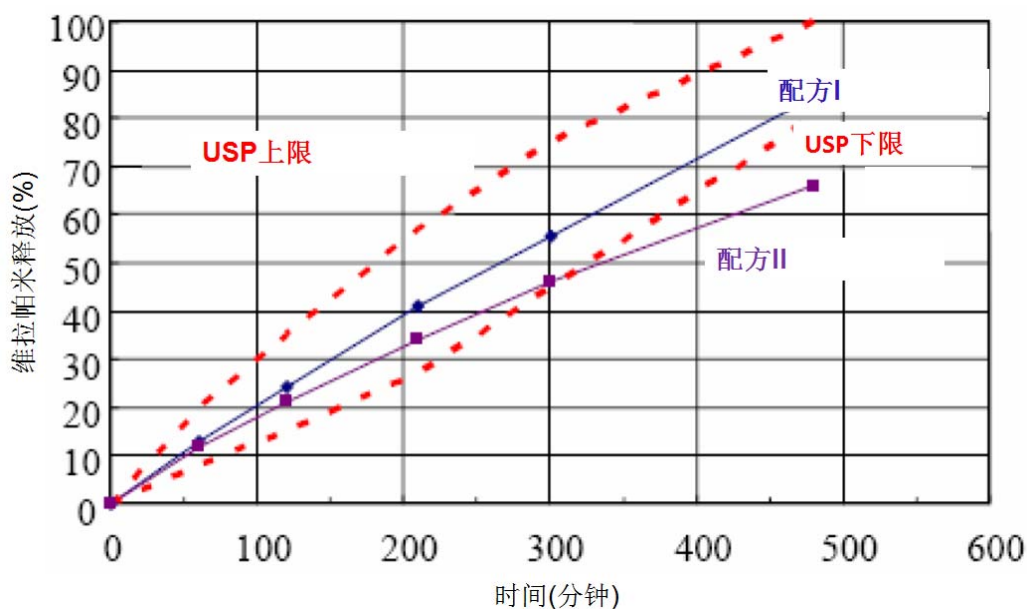
**胆汁盐减半

结果

采用 USP 装置 II 和试验 3 测试配方 I 和 II

配方 I 的缓释片符合 USP 溶出度试验 3 的要求，但配方 II 不符合(图 1)。配方 II 显示其缓释速度比配方 I 慢。

图 1. 采用 USP 装置 II 和试验 3 的接受标准做出的配方 I 和配方 II 的溶出度



采用装置 III 比较配方 I 和 II 与 Calan SR (240 mg)

采用装置 III，在禁食和进食状态下测定的配方 I 和 II 与 Calan SR 的比较释放曲线分别如图 2 和图 3 所示。在禁食状态下，配方 II 与 Calan SR 更匹配($f_2=59$)；而在进食状态下，配方 I 与 Calan SR 更匹配($f_2=81$)。在禁食和进食两种状态下，配方 I 都比配方 II 释放速度快。在两种状态下，Calan SR 都产生一个几乎零级的释放曲线。

图 2. 在禁食状态下盐酸维拉帕米的溶出度

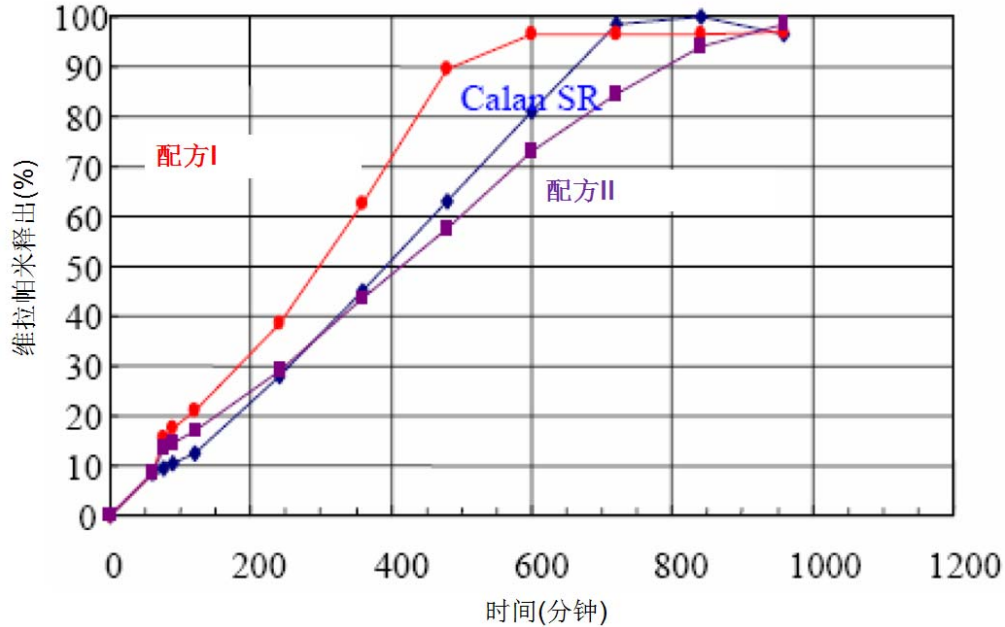
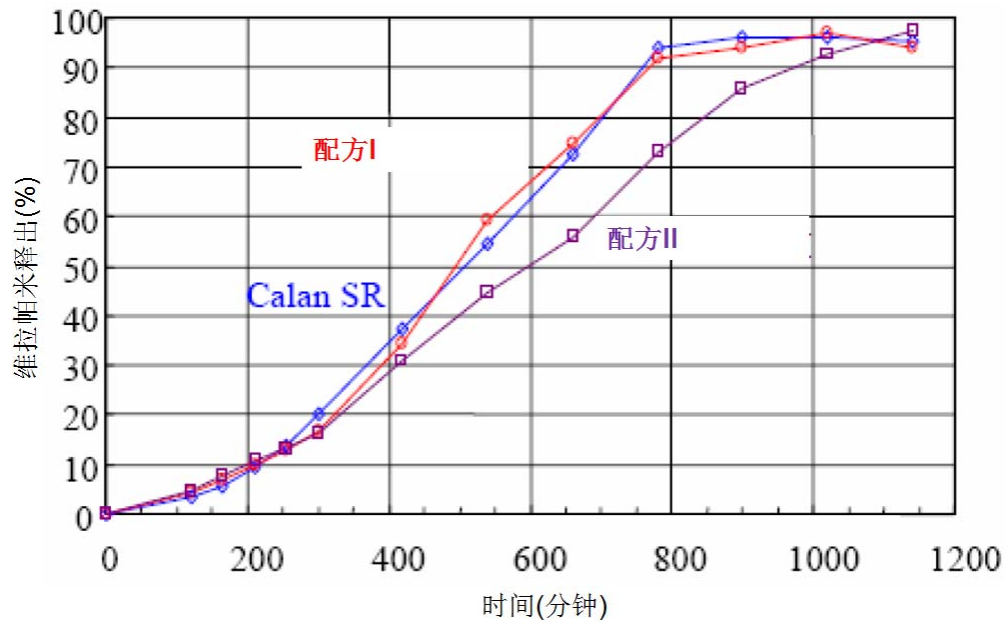


图 3. 在进食状态下盐酸维拉帕米的溶出度



禁食与进食状态和在 40°C/75%RH 条件下储存 3 个月的影响

配方 I 显示禁食状态比进食状态的释放速度要快得多(图 4)。因此,可以预料配方 I 在禁食和进食状态下存在生物利用度差异。在 40°C/75%RH 条件下储存 3 个月,对配方 I 在禁食($f_2=77$)和进食($f_2=58$)状态下的性能具有较小影响。配方 II 在禁食状态下的释放速度也加快(图 5),但比配方 I 的差异小。这个配方在禁食($f_2=72$)和进食($f_2=68$)状态试验条件下的测试结果表明,其在 40°C/75%RH 条件下储存 3 个月期间同样保持稳定。Calan SR 与配方 I 和 II 相似,它们的释放速度在禁食状态下都比进食状态下快(图 6)。在 40°C/75%RH 条件下储存 3 个月期间,Calan SR 在禁食($f_2=47$)和进食($f_2=62$)状态下的释放速度都加快。这表明 Calan SR 比单纯的 HPMC 骨架配方的稳定性差。

图 4. 禁食与进食状态和在 40°C/75%RH 条件下储存 3 个月的影响下，盐酸维拉帕米的溶出度

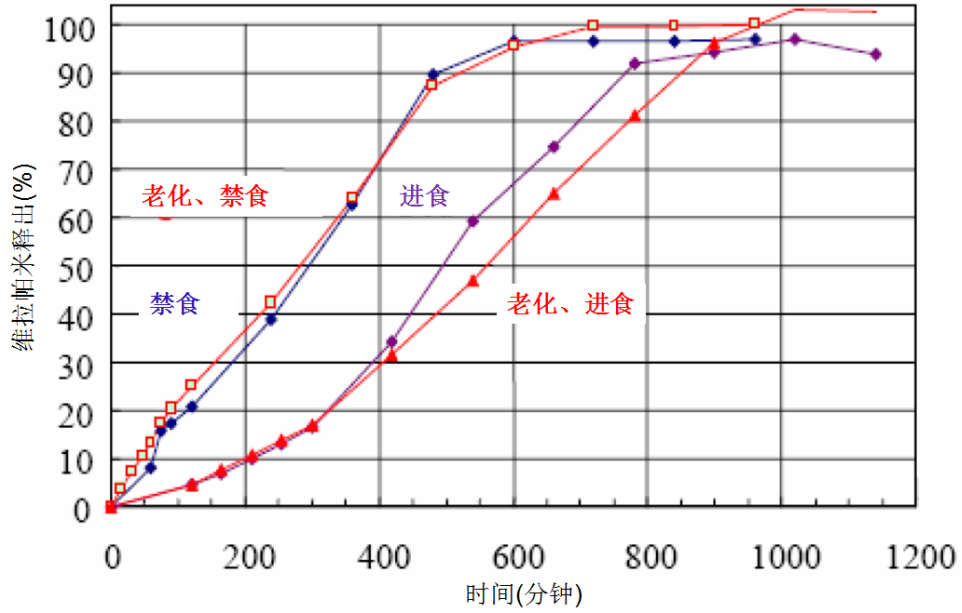


图 5. 禁食与进食状态和在 40°C/75%RH 条件下储存 3 个月的影响下，配方 II 的溶出度

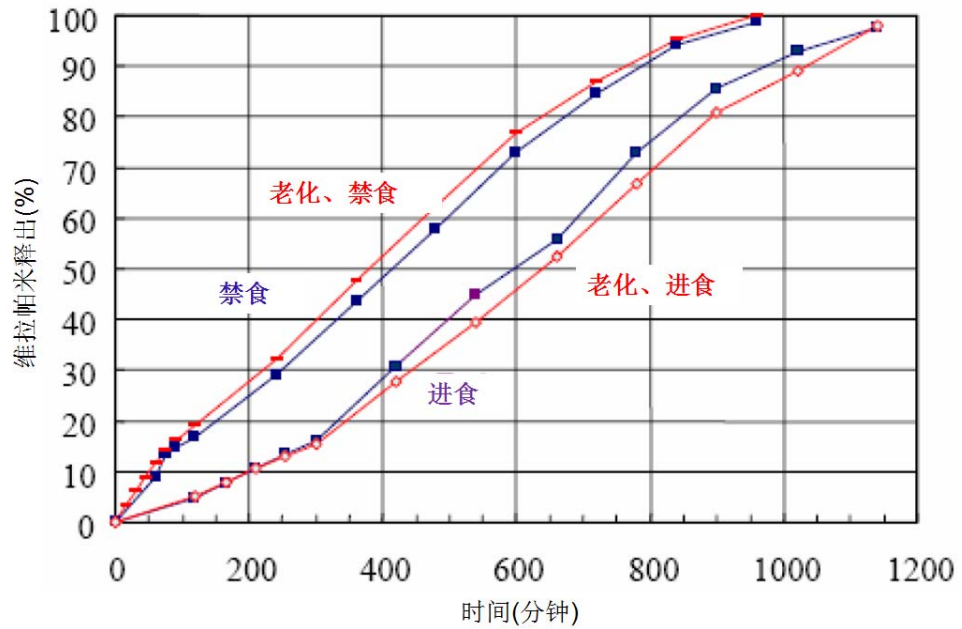
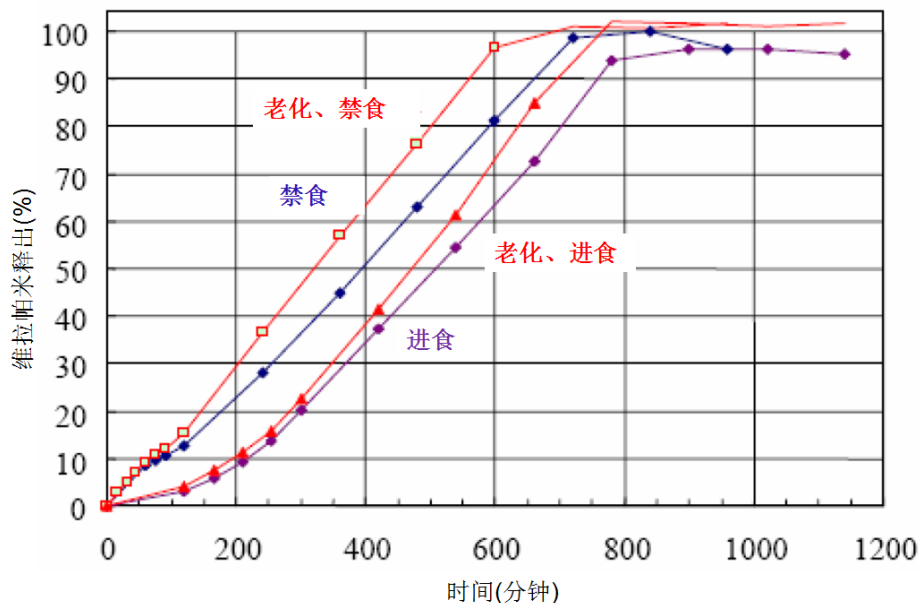


图 6. 禁食与进食状态和在 40°C/75%RH 条件下储存 3 个月的影响下, Calan SR 的溶出度



在包装说明书表明的药代动力学参数的定性协议中(表 4), Calan SR 在禁食状态下释放速度更快。在禁食状态下 Cmax 更高和 tmax 更短与体内禁食状态下的释放速度更快相一致, 并且 Calan SR 在禁食状态下具有更高的生物利用度。根据采用装置 II 和生物相关介质得到的溶出度曲线, 预期配方 I 和 II 相对于进食状态, 在禁食状态具有类似较高的生物利用度。这些数据表明, 禁食状态的介质可能对药物的溶解度/络合作用都会产生影响。

表 4. Calan SR 在随机、单剂量交叉研究 6 中的药代动力学数值

药物参数	禁食状态	进食状态
Cmax 峰值浓度, (ng/ml)	164	79
Tmax 达峰时间, (hr)	5.21	7.71
曲线下面积(0-24 hrs), (ng*hr/ml)	1478	841

结论

USP 装置 III 和生物相关介质比 USP 装置 I 或 II 能容许收集更多科学合理的用于理解体内性能的溶出度曲线。配方 I 符合盐酸维拉帕米缓释片进行试验 3 测试后的 UPS 验收标准, 但采用装置 III 测试表明, 在禁食状态下, 溶出速度比参照产品快得多。配方 II 不符合 USP 规格, 但装置 III 表明, 在禁食状态下, 它可能比参照产品的生物等效性高, 并高于配方 I。更科学合理的结论与来自单纯药典试验的结果不一致。这清楚表明装置 III 的溶出度曲线和生物相关介质在配方开发过程中可以提供有用信息。

美国药学家学会(AAPS)上提出海报重印— 2006 年 11 月。作者: Franklin J. Gulian, Sandip B. Tiwari, Budhi H. Simon, David Ferrizzi and Ali Rajabi-Siahboomi.

参考文献

1. Dressman, J., Amidon, G., Reppas, C., Shah, V., Pharmaceutical Research, Vol. 15, No. 1, 1998
2. Dressman, J., Kramer, J., ed, Pharmaceutical Dissolution Testing, (2005) Taylor & Francis Group LLC, p. 195-224
3. Shargel, L., Yu, A., Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 4th ed. (1999) McGraw Hill Medical Publishing Division, p. 114-116
4. Marques, M., Dissolution Technologies, Vol. 11 (2) 2004, p. 16
5. Burst, I., Ugwu, S., Beckett, A., Dissolution Technologies, Vol. 4 (1) 1997, p. 11 – 18
6. Calan SR (verapamil hydrochloride) Sustained-Release Oral Caplets, package insert, Pharmacia

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

亚太区

+65-6438-0318

拉丁美洲

+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2015. 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™系陶氏化学公司(DOW)的商标

ads_methocel_eval_verap_v2_07_2009_CHN