

USP(美国药典)方法研制盐酸维拉帕米(240mg)缓释制剂的适用性研究

前言

在口服缓控释给药系统中亲水性骨架片的使用仍然呈现增长的态势。已有文献广泛概括过影响亲水性骨架片中药物释放的因素。常用基础药物盐酸维拉帕米(HCl)的缓释(ER)制剂业已上市。

现行 USP 专论(1)中列出 5 种不同的方法可用来测试研究中的缓释制剂中药物的释放,使其符合 USP 的标准。不同的测试方法介质的组成和 pH 值不同,溶出设备不同,有时还需要使用沉降篮,且有时使用的溶出介质数量也不一样。然而,针对某个具体的缓释技术并没有不同的测试方法。

本文针对使用 HPMC 骨架技术的盐酸维拉帕米(240mg)缓释配方,研究了 USP 规范中的相关部分的适用性。

实验方法

1. 药片的制备

表 1 中显示了一个典型的基于 HPMC 的亲水性骨架片配方。盐酸维拉帕米和喷雾干燥乳糖(Foremost)在 Hobart 搅拌器中混合 10 分钟,加入 2%w/w 的羟丙甲纤维素(美多秀™(METHOCEL™) E5)湿法制粒。然后在 40°C 下烘干 10 小时。最后经过一个振荡制粒机(12 目),并手工过 16 目筛,得到的颗粒与甲基纤维素 K100LV 在双壳搅拌机中混合 10 分钟。最后,加入硬脂酸镁再搅拌 3 分钟。

应用直接压片法,使用装有 11mm 标准凹形冲的十冲旋转压片机(Piccola,Riva)制备含药 240mg 的 500mg 盐酸维拉帕米片,压片压力为 10KN。

表 1 盐酸维拉帕米缓释骨架片—处方 1

原料	% w/w
盐酸维拉帕米	48.0
Fast Flo 乳糖	21.0
美多秀 K100LV	30.0
硬脂酸镁	0.5
微粉硅胶	0.5

2. 样品分析

测试片芯的硬度、片重差异和脆碎度。药品的释放是根据 USP28 方法 1、2 和 3[50rpm (USP 方法)与 100rpm (测试方法)],利用自动溶出仪(Varian)来测定的(n=6)。所有的方法都使用 900ml 不含酶的人工胃、肠液作为溶出介质,溶出温度为 37±0.5°C,并都采用方法 II(浆法)。方法 1 和 3 还都利用金属螺旋线阻止药片上浮。

药物释放采用紫外分光光度法测定{包括试样与对照制剂(IVAX)}, 测定波长为 278nm。人工胃液中的样品在 1 小时后取出, 人工肠液中的样品分别在 2、3.5、5 和 8 小时后取出。

3. 药物释放机制

公式 1 中的释放指数 n 用来表示药物的释放机制。

公式 1: $(Q=kt^n)$

其中药物释放量 Q 与时间“t”有关, “n”为释放指数, “k”是一个常量(与聚合物系统及药物性质有关)。这个公式仅仅适用于前 60%的溶出度曲线。

指数在 0.5 或以下表示 Fick 扩散, 1.0 或以上表示 Case II 转运, 指数介于 0.5 于 1.0 之间则表示药品释放为不规则转运过程(非 Fick 扩散), 表示药物释放的机制为扩散和溶胀/溶蚀[2]。

结果和讨论

表 2 提供了处方 1 的物理特性的数据。处方 1 的出片力较低, 且药片硬度和粉末流动性均较好。

表 2 药片的物理参数

药片性质	数值
压片压力(KN)	10.6
出片力(KN)	0.2
片重差异(%)	0.84
硬度(KP)	18.7
脆碎度(%)	0.00

为了作以简单的比较, 分别记录了以上处方在 60 和 300 分钟时的药物释放数值, 并和 USP 标准一起显示在表 3 中。可以看出, 数值并没有达到 USP 标准。卡乐康公司盐酸维拉帕米缓释片的释放指数经过计算最后得到的数值为 0.8 ($r^2=0.999$), 表示药物释放为不规则转运(non-Fickian), 是通过扩散和溶蚀机制来进行的。

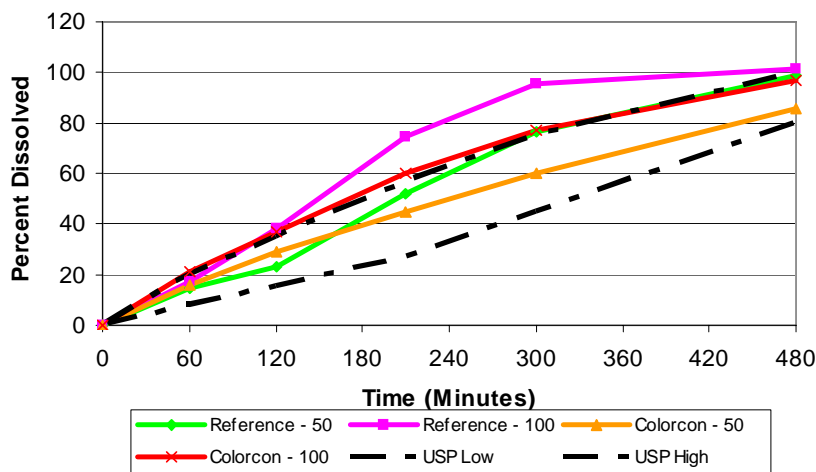
表 3 盐酸维拉帕米的溶出百分比

方法 1				
时间(分钟)	USP 低值	卡乐康	对照制剂	USP 高值
60	7	16	14	15
300	51	60	77	75
方法 2				
时间(分钟)	USP 低值	卡乐康	对照制剂	USP 高值
60	8	15	14	20
300	55	54	73	85
方法 3				
时间(分钟)	USP 低值	卡乐康	对照制剂	USP 高值
60	8	16	14	20
300	45	60	77	75

HPMC 骨架片中药物的释放是由药物的溶解、扩散和骨架片外层亲水性凝胶层的溶蚀程度决定的。对于盐酸维拉帕米这样的可溶性药物的骨架片，药物的溶解以及透过凝胶层的扩散是迅速的，溶蚀程度可能会在溶出试验中起主要作用。在这种情况下，应当考虑各种测试方法的水动力条件，以更好地模拟体内试验 (in-vivo) 的条件[3]，原因是：根据 USP 所提议的方法，使用一种在体外试验 (in-vitro) 条件下有可能导致“药物倾卸”的配方，也有可能达到 USP 的标准。

图 1 比较了在 50 和 100rpm 时对照制剂(市售盐酸维拉帕米 240mg 缓释制剂) 和处方 1 的释放， 并与 USP 方法 3 所规定的上限与下限值相比较。

图 1 盐酸维拉帕米药物释放—USP 28 方法 3 50 与 100RPM 比较



所有的处方的释放都随着搅拌速度的增加而提高，表现出对水动力条件敏感度，有文献表明，不适当的配方技术，例如骨架材料较少，能够导致在体内 (in-vivo) (4) 药物快速完全释放而使缓释制剂失败。

处方 1 针对方法 3 在 50rpm 的参数规定，做了进一步的修改，在 100 rpm. 进行溶出测试。增加聚合物浓度至 36%，把 15 份微晶纤维素替换成了乳糖至(2/1)得到处方 2 (表 5 处方 2)，该处方在更加活跃的水动力的条件下(100rpm) 仍能符合溶出释放标准。

表 4 盐酸维拉帕米缓释骨架片—处方 2

原料	% w/w
盐酸维拉帕米	48.0
Fast Flo 乳糖	5.0
Emocel 90M	10.0
美多秀 K100LV	36.0
硬脂酸镁	0.5
微粉硅胶	0.5

表 5 显示在 50 和 100rpm 时，处方 2 在 60 和 300 分钟时的释放量。

表 5 盐酸维拉帕米的释放百分比

时间 (分钟)	USP 低值	50 RPM	100 RPM	USP 高值
60	8	11	14	20
300	45	46	60	75

结论

自制的 HPMC 骨架片和市售产品通过 3 种 USP 方法对盐酸维拉帕米的释放进行评估，包括一种方法在不同水力情况下的实验。

结果显示，给药技术对药物制剂的释放有很大的影响。USP 中没有特别制定用来评估给药技术的方法。基于溶胀、溶蚀控释的制剂，当控释聚合物浓度很低的时候，骨架片对水动力的影响尤为敏感。处方中包含高浓度聚合物和非水溶性的赋形剂（表 4）可能更加适合于在 in-vivo 状态下传送高剂量可溶性的药物。原因在于此处方对于水动力条件表现出比较小的敏感性，更能符合 USP 溶出标准，无论在 50 或 100RPM 下。

此项研究表明 USP 应该在制定方法规范时，对其技术进行简要的说明，从而引导配方设计师在配方时，利用多种速率下的溶出实验作为筛选工具。

参考文献:

1. USP 28/NF 23 Online, "Verapamil HCL Extended Release Tablets Monograph", Official 1/105 to 3/31/05.
2. Peppas N.A., "Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymers", Pharm. Acta Helv., 1985, 60, 4, 110-111.
3. Abrahamsson B, Roos K, Sjogren J, "Investigation of Prandial Effects on Hydrophilic Matrix Tablets", Drug Dev Ind Pharm, 1999 Jun; 25(6): 765-71.
4. MacRae R; "Candidate and Technology Selection for Oral Controlled Release"; Proceedings from SMI Controlled Release Meeting 2004.

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 · 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



© 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_verapamil_usp_app_CHN_03_2
010