

流体动力条件对盐酸维拉帕米从使用离子和非离子聚合物的亲水骨架释放的影响

目的

羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 是口服缓释 (ER) 药物的亲水基质中使用最广泛的释放速度控制聚合物，它能组成稳定性高、适应性广的处方，能使生产简单化。^{1&2} HPMC 与处方中的一种或多种离子、非离子或不溶性聚合物合用，可具有更多功能，对 HPMC 骨架系统的性能加以补充。^{3&4} 使用共混聚合物可提高处方的稳定性，减少药物释放曲线对外部变量 (如机械应力、食物作用或胃肠道流体动力条件) 的依赖性。对于药物释放对这些变量的敏感性，在不同流体动力条件下药物从亲水骨架片释放的体外测定能提供重要的认识。

本研究的目的是用 HPMC 与离子聚合物聚邻苯二甲酸醋酸乙烯酯 (PVAP) 和卡波姆 [交联聚 (丙烯酸)] 的不同组合，研究流体动力条件对药物从可溶性活性成分盐酸维拉帕米的骨架片上释放速度的影响。

方法

用表 1 所示的两种粘度级 HPMC (美多秀™ (METHOCEL™) 药用级纤维素醚，K100LV 药用级 CR 和 K4M 药用级 CR)、两种聚合物水平 (15% 和 30% w/w) 以及两种共混聚合物比 (100% HPMC 和 50: 50 的 HPMC: 离子聚合物比) 配伍成 8 种盐酸维拉帕米 480mg 缓释骨架片组成。将粉末在 4 夸脱的 V 形混和器 (Patterson-Kelley, 美国) 中混合，并用带测量仪表，装有 19.0mm x 8.4mm 椭圆形模具的 Piccola 旋转式压片机 (Riva, 阿根廷)，直接压制成目标重量为 575mg (15% 聚合物) 或 701mg (30% 聚合物)，10kp±2kp 硬度的片剂。

表 1. 盐酸维拉帕米 480 mg 缓释骨架片处方

成分	%组成 不含离子聚合物的处方			
	F1	F2	F3	F4
盐酸维拉帕米 (Nicholas Piramal, 印度)	83.5	68.5	83.5	68.5
HPMC K100LV CR (IFF, 美国)	15.0	30.0		
HPMC K4M CR (IFF, 美国)			15.0	30.0
离子聚合物*				
CAB-O-SIL M5P 微粉硅胶 (Cabot Corporation, 美国)	1.0	1.0	1.0	1.0
硬脂酸镁 (Mallinckrodt, 美国)	0.5	0.5	0.5	0.5
总计	100.0	100.0	100.0	100.0

*(Phthalavin 肠溶包衣聚合物 (卡乐康) 和卡波姆 974P NF (Lubrizol Advanced Materials, 美国) 联合。

在盐酸维拉帕米缓释片USP31-NF26专论指定的介质中，用溶出法II，以50、100和150rpm的搅动速度进行溶出度试验12小时(试验1；不含酶的人工胃液测定1小时，随后是不含酶的人工肠液测定11小时)。用分光光度法在273nm波长测定药物释放曲线，并用 f_2 相似系数进行比较。⁵用质构仪(有探针TA-52R的TA.XT Plus, Stable Micro Systems Ltd., 英国)对HPMC K4M或共混聚合物组成的聚合物片进行结构分析，来确定共混聚合物对骨架凝胶强度的影响。如以前的报告一样，用力位移曲线来比较水合片剂的结构特性。⁶

结果

当聚合物浓度从15%增加到30%时，盐酸维拉帕米从仅含HPMC的骨架释放减慢。此外，当聚合物粘度级别从K100LV CR增加到K4M CR时，药物释放减慢(图1&2)。当桨速从50增加到150rpm时，仅含HPMC的骨架(F1-F4)的释放曲线显著增加(图1&2)。

图1: 用溶出II法在50、100和150 rpm时，含15%和30% 美多秀K100LVF处方的盐酸维拉帕米缓释骨架片的溶出曲线

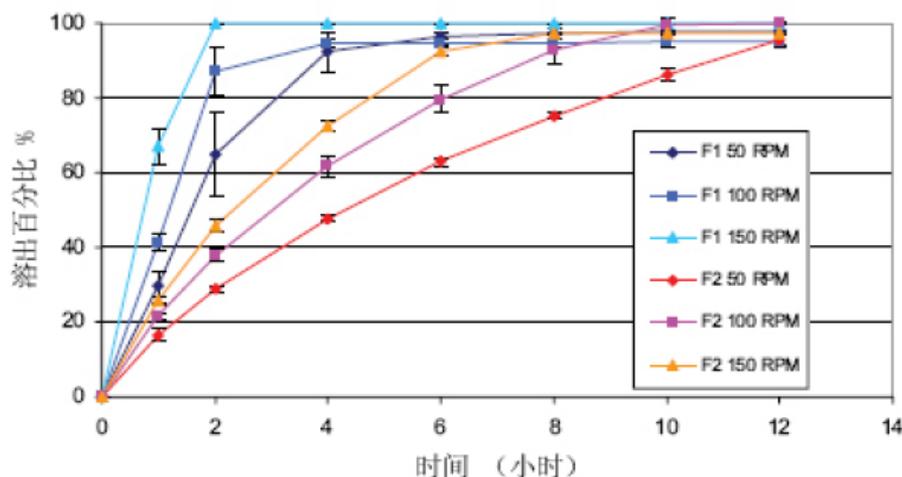
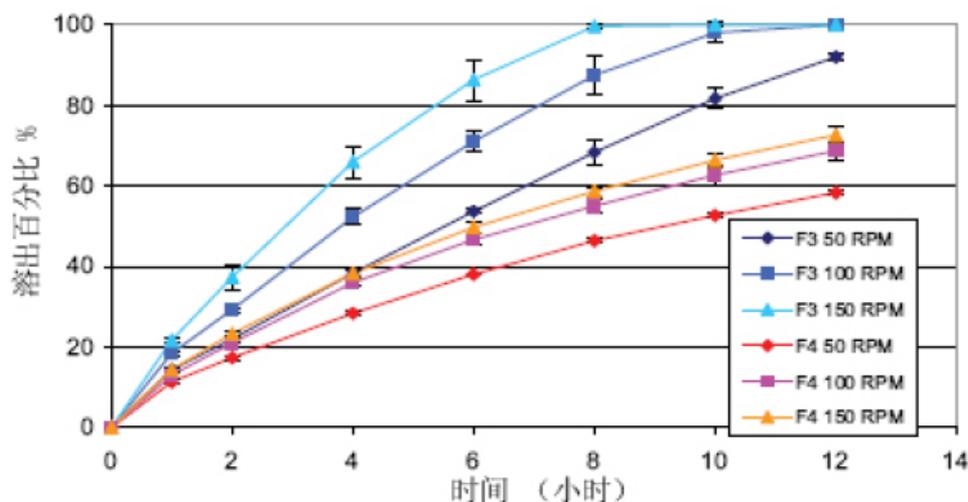


图2: 用溶出II法在50、100和150 rpm时，含15%和30% 美多秀K4M处方的盐酸维拉帕米缓释骨架片的溶出曲线



桨速增加引起水合HPMC骨架的流体动力效应增强，后者可能与搅拌速度增加时骨架外表面溶蚀以及药物释放增快有关。与仅含HPMC的处方在相同的聚合物浓度水平相比，在15%(F5、F7)或30%聚合物水平(F6、F8)使用羟丙甲基纤维素和离子聚合物50:50混合能导致药物释放显著减慢。(图3&4)。此外，使用

共混聚合物使药物释放曲线对桨速不敏感，在50、100和150 rpm时产生相似($f_2 > 50$)的药物释放曲线。共混聚合物中含K100LV CR或K4M CR的处方中都观察到这个特性。此外，共混聚合物中使用的HPMC粘度级别也不影响药物药物的释放曲线。但是，混合物处方中的总聚合物水平(15%比30%)显著影响药物释放速度。

图3: 用溶出II法在50、100和150 rpm时，含15%和30%美多秀K100LV共混聚合物处方的盐酸维拉帕米缓释骨架片的溶出曲线

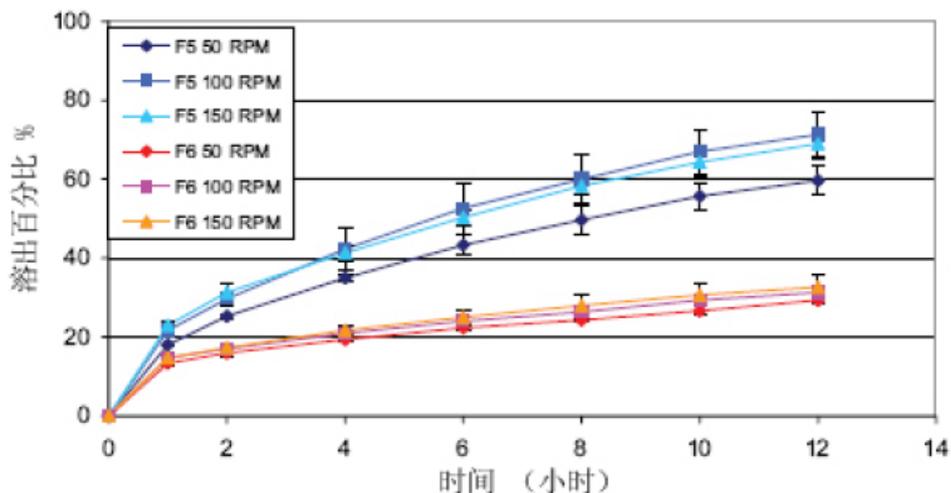
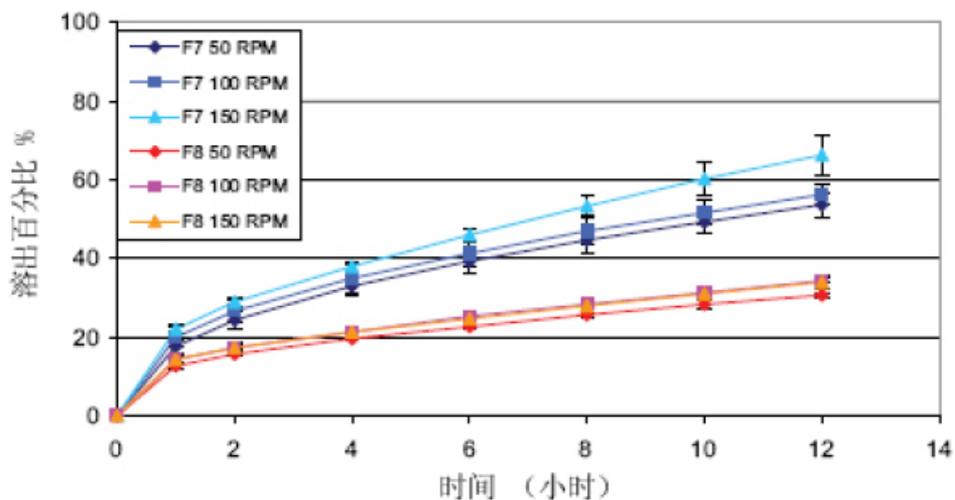
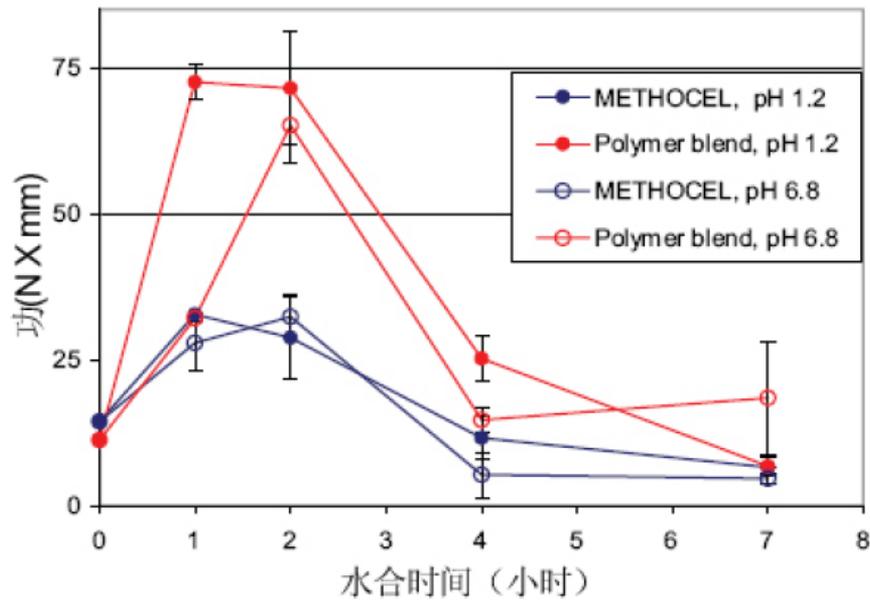


图4: 用溶出II法在50、100和150 rpm时，含15%和30%美多秀K4M共混聚合物处方的盐酸维拉帕米缓释骨架片的溶出曲线



在共混聚合物处方中观察到的药物释放速度减慢，以及其对搅动速度不敏感，是由于HPMC与离子聚合物的协同相互作用导致水合骨架的凝胶强度增高。水合HPMC K4M或共混聚合物坯块的结构分析表明共混聚合物组成的凝胶强度在模拟胃液和肠液介质中均高于HPMC(图5)。

图5: 美多秀 K4M或50:50 美多秀-离子型聚合物混合物水合坯块的凝胶强度



结论

在不同流体动力条件下, 与仅含HPMC的骨架相比, HPMC与离子聚合物PVAP和卡波姆联合, 在盐酸维拉帕米缓释骨架中能提供更稳定的缓释骨架处方。药物从仅含HPMC的骨架释放高度依赖于所使用聚合物的粘度级、总水平, 以及搅动速度。但是, 使用共混聚合物使药物释放曲线在任何HPMC粘度级别都对搅动速度不敏感。在共混聚合物处方中观察到的药物释放曲线减慢可能是由于凝胶强度增高以及这些骨架中的溶蚀速度减慢。总之, HPMC与离子性聚合体在缓释骨架中的联合应用提供了对流体动力条件不敏感的稳定处方。

参考文献

1. Tiwari, S. B. and Rajabi-Siahboomi, A. R. (2008) In Drug Delivery Systems, Jain, K. K. (Ed), Humana Press, Totowa NJ, 217-243.
2. Rajabi-Siahboomi, A. R., and Jordan, M. P. (2000) European Pharm Rev 5(4), 21-23.
3. Tiwari, S. B. and Rajabi-Siahboomi, A. R. (2008) Pharm Technology Europe, September 2008.
4. Tataavarti, A. S., and Hoag, S. W. (2006) J Pharm Sci 95(7), 1459-1468.
5. Moore, J.W. and Flanner, H.H. (1996) Pharm Technology, June 1996, 64-74.
6. Tiwari, S.B, Martin, L., and Rajabi-Siahboomi, A. R., American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, San Diego, Nov. 11-15, 2007.

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

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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

*美多秀™/METHOCEL™是 IFF 公司注册商标

ads_METHOCEL_verapamil_hydroph_CN_03)2010