

重酒石酸卡巴拉汀片处方工艺及溶出曲线研究

冯伟

(金陵药业南京金陵制药厂 江苏南京 210038)

摘要:目的:重酒石酸卡巴拉汀片的处方及工艺研究,并以 Exelon 胶囊为参比,评价自制片在四种介质中溶出曲线与 Exelon 胶囊的相似性。方法:采用单因素考察法,以休止角、卡尔指数、崩解时限、含量均匀度等为指标进行处方及工艺的优化,采用高效液相法测定自制片与 Exelon 胶囊的溶出曲线,并采用 f_2 相似因子法评价两者的相似性。结果:自制片工艺简单可行,在四种介质中与 Exelon 胶囊的溶出行为相似。

关键词:重酒石酸卡巴拉汀片,处方工艺,Exelon,溶出曲线, f_2

重酒石酸卡巴拉汀是一种氨基甲酸类的乙酰胆碱酯酶抑制剂,通过延缓胆碱能神经元释放的乙酰胆碱的降解而促进胆碱能神经传导。动物试验数据表明,重酒石酸卡巴拉汀可增强脑胶质和海马区乙酰胆碱的可用性,故本品可以改善阿尔茨海默病患者的认知功能障碍。美国、欧洲及中国的临床结果证明,重酒石酸卡巴拉汀对阿尔茨海默病的治疗在日常生活、总体功能(包括行为)与认知三个主要症状层面均显示出了临床疗效,对阿尔茨海默病主要症状的治疗方面有明显优势。接受卡巴拉汀治疗的患者大脑半球功能有明显改善。

重酒石酸卡巴拉汀由瑞士诺华制药公司独家研制开发,商品名:艾斯能,于1997年在瑞士首先上市,后在美国、加拿大、中国等许多国家先后上市。现已成为治疗老年痴呆的主要药物之一。

本文进行了片剂的处方工艺研究,并且评价了与市售 Exelon 胶囊体外溶出曲线的相似性,本品片剂的处方工艺简单可行,与市售 Exelon 胶囊在四种介质中的溶出行为较为相似,提供了新剂型可能。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

岛津岛津 LC-20T 系列高效液相色谱仪,岛津 UV-2450 紫外分光光度计,安捷伦 1200 高效液相色谱仪,塞多利斯 BS210S 型电子天平,塞多利斯 BS21S 型电子天平,天大天发 RC806 智能溶出仪,天大天发 ZB-1E 智能崩解仪,天大天发 YD-35 智能崩解仪,上海信源 ZP8 压片机,浙江明天 HLSC-10P 自动高效混合制粒机

1.2 试剂与药品

甲醇(HPLC 江苏汉邦科技有限公司);磷酸氢二铵(AR 上海化学试剂厂);磷酸(AR 上海化学试剂厂);盐酸(AR 上海化学试剂有限公司);冰醋酸(AR 南京化学试剂一厂);磷酸二氢钾(AR 南京化学试剂一厂);氢氧化钠(AR 南京化学试剂一厂);水为实验室自制双蒸水

重酒石酸卡巴拉汀对照品,企业自制(批号:RTR2010-001);杂质 802-95 对照品, Siopharma Analytics & Synthetics Ltd (批号: SIO/RSTN/13122603)

重酒石酸卡巴拉汀原料,(企业自制);羟丙甲纤维素(上海卡乐康包衣技术有限公司);乳糖(江苏道宁药业有限公司),微晶纤维素(安徽山河药用辅料股份有限公司)二氧化硅(安徽山河药用辅料股份有限公司);硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司);艾斯能(Exelon)(Novartis Farmaceutica S.A.)

2 方法与结果

2.1 片剂的制备

向湿法混合制粒机内依次加入处方量的重酒石酸卡巴拉汀、羟丙甲纤维素、乳糖,搅拌混合 20min;加入处方量微晶纤维素,搅拌混合 10min;加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁,搅拌混合 10min,压片。

2.2 酒石酸卡巴拉汀片溶出曲线测定方法^[1]

2.2.1 测定方法

2.2.1.1 色谱条件

色谱柱:填充剂为十八烷基硅烷键和硅胶

流动相:0.05mol/l 磷酸氢二铵溶液:甲醇(42:58)(用磷酸调节 pH 至 8.45)

检测波长:214nm,流速:1.0ml/min,柱温 40℃,进样量:20μl

2.2.1.2 系统适用性及专属性试验

取重酒石酸卡巴拉汀和杂质 802-95 各适量,用甲醇-水(60:40)稀释制成每 1ml 含重酒石酸卡巴拉汀和杂质 802-95 为 16.0mg、0.05mg 的溶液,作为系统适用性试验储备液;量取系统适用性试验储备液 200μl,用流动相稀释成 10ml,取该液 20μl 注入液相色谱仪,记录色谱图,杂质 802-95 与重酒石酸卡巴拉汀的分离度应不小于 3.5,理论板数按卡巴拉汀峰计算不低于 3000,拖尾因子应小于 4.0。

2.2.2 对照品溶液制备

取重酒石酸卡巴拉汀对照品约 48mg,适量,精密称定,置 100ml 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀;精密量取 1.0ml 置 50ml 量瓶中,加水稀释至刻度,作为对照品溶液。

2.2.3 溶出曲线的测定方法

取本品,照溶出度测定法(中国药典 2010 年版二部附录 X C 第二法^[2]),分别以 0.1mol/L 盐酸溶液(9→1000)、水、pH4.5 醋酸盐缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液 500ml 为溶剂,转速每分钟 50 转,依法操作,分别于 5、10、20、30、45 分钟取样 10ml,同步补液,滤过,精密量取续滤液,作为供试品溶液;取对照品溶液和供试品溶液各 100μl,注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算每片的溶出量,绘制溶出曲线,比较 f_2 因子。

2.2.4 溶出曲线相似性评价方法^[3]

溶出曲线的相似性评价采用相似因子(f_2)法,该法溶出曲线相似性的比较是将受试样品的平均溶出量与参比样品的平均溶出量进行比较。平均溶出量应为 12 片(粒)的均值,计算公式:

$$f_2 = 50 \cdot \lg \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

R_t 为 t 时间参比样品平均溶出量;

T_t 为 t 时间受试样品平均溶出量;

n 为取样时间点的个数。

2.2.5 溶出曲线相似性判定标准

采用相似因子(f_2)法比较溶出曲线相似性时,一般情况下,当两条溶出曲线相似因子(f_2)数值不小于 50 时,可认为溶出曲线相似。

当受试样品和参比样品在 15 分钟的平均溶出量均不低于 85% 时,可认为溶出曲线相似。

根据上述方法及评价标准,重酒石酸卡巴拉汀片自制片与艾斯能(Exelon)胶囊的溶出曲线相比,评价两者的相似性。

2.3 处方工艺优化

2.3.1 填充剂的选择及比例

设定乳糖和微晶纤维素比例为(2:8; 5:5; 8:2),考察休止角,卡尔指数,崩解时限。

表 1 不同比例填充剂的比较

处方编号	处方描述	休止角	卡尔指数	崩解时限
1-1	乳糖:微晶纤维素 (2:8)	36.4	13.5	2.5-3.0min
1-2	乳糖:微晶纤维素 (5:5)	36.2	13.3	3.0-3.5min
1-3	乳糖:微晶纤维素 (8:2)	36.1	13.2	5.0-6.0min

由上述结果可以看出不同比例乳糖和微晶纤维素混合后休止角与卡尔指数相差不大,乳糖和微晶纤维素比例在 2:8 时,崩解时限最短,后期固定乳糖和微晶纤维素比例为 2:8,考察其他指标。

2.3.2 粘合剂用量筛选

固定填充剂重量为 150mg,酒石酸卡巴拉汀 4.8mg,乳糖和微

晶纤维素比例为 2:8,固定硬脂酸镁、二氧化硅的用量为填充剂的 0.5%,用崩解时限及 15min 时的溶出度,筛选羟丙甲纤维素(HPMC)的用量(以占填充剂百分比计算)。

表 2 不同处方量粘合剂的比较-1

处方编号	处方描述	崩解时限	15min 溶出度 (n=6)	f2 因子(水)
2-1	0.75%HPM C E5	2.5-3.0min	86.1%	78.2
2-2	1.00%HPM C E5	3.0-3.5min	83.3%	69.5
2-3	1.25%HPM C E5	3.0-3.5min	85.9%	73.2
2-4	1.50%HPM C E5	4.0-5.5min	78.2%	57.1

表 3 不同处方量粘合剂的比较-2 (介质:水)

处方编号	5min	10min	15min	30min	45min	f2
市售	75.8%	81.7%	89.9%	91.7%	92.1%	—
2-1	77.5%	81.7%	86.1%	91.5%	95.9%	78.3
2-2	70.7%	79.7%	83.3%	92.4%	96.3%	69.4
2-3	72.3%	80.7%	85.9%	86.7%	92.5%	73.1
2-4	66.5%	77.1%	78.2%	88.6%	93.7%	57.0

由上述数据可知,羟丙甲纤维素在 0.75%-1.25%用量范围内片剂与艾斯能(Exelon)胶囊在水介质中的溶出曲线均相似,且差别不大,最后选择最少粘合剂量作为最终的处方量。

2.3.3 混合时间的筛选

步骤 1: 向湿法混合制粒机内,依次加入处方量的重酒石酸卡巴拉汀、羟丙甲纤维素、乳糖,转速 15rpm,搅拌混合 10、20min

分别取样,锅内 3 个不同的点各取样 1 份,共取样 6 份。

步骤 2: 加入处方量微晶纤维素,转速 15rpm,搅拌混合 10、20min 分别取样,锅内 3 个不同的点各取样 1 份,共取样 6 份。

步骤 3: 加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁,搅拌混合 10、20min 分别取样,转速 15rpm,锅内 3 个不同的点各取样 1 份,共取样 6 份,计算 RSD,考察混合均匀度,具体结果见下表:

表 4 不同混合时间对主药均匀度的影响

步骤	主药含量			含量 RSD%
步骤 1-10min	14.59%	11.60%	12.61%	11.8%
步骤 1-20min	13.12%	12.81%	13.35%	2.1%
步骤 2-10min	3.07%	3.12%	2.98%	2.3%
步骤 2-20min	3.15%	3.19%	3.23%	1.3%
步骤 3-10min	1.52%	1.57%	1.49%	2.6%
步骤 3-20min	1.51%	1.47%	1.53%	2.0%

总结: 由上面结果可见,三批中试放大过程中,除步骤 1 混合 10min 时, RSD 相对较高,超过 10%,其它均在 3%以下,达到混合均匀的目的。

因此确定混合工艺如下:

步骤 1: 向湿法混合制粒机内,依次加入处方量的重酒石酸卡巴拉汀、羟丙甲纤维素、乳糖,转速 15rpm,搅拌混合 20min。

步骤 2: 加入处方量微晶纤维素,转速 15rpm,搅拌混合 10min。
步骤 3: 加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁,搅拌混合 10min。

2.3.4 片剂硬度范围的考察

片剂要具备一定的硬度才能满足包装、运输等环节的要求,所以本品在工艺研究中对在满足上述环节的要求下,考察了硬度与崩解的关系,用来指导生产中对硬度参数的控制。

表 5 片剂不同硬度的影响

片剂硬度 (N)	40	60	80	100	120
崩解时限	43	45	45	46	47

总结: 由上表可知:随着硬度的增加崩解时限延长,在硬度 40~120N 范围内,崩解时限在 40s~50s 之间,无明显变化,能够满足质量上的要求,所以在压片过程中,片剂硬度控制在 40~120N 之间。

2.4 重酒石酸卡巴拉汀片自制制剂与 Exelon 制剂溶出曲线比较

按上述确定的处方以及工艺制备一批重酒石酸卡巴拉汀片剂,测定其在 0.1M 盐酸、水、pH4.5 缓冲液、pH6.8 缓冲液中的溶出曲线,并与 Exelon 相比,计算 f2 因子,结果见图 1-图 4,表 6。

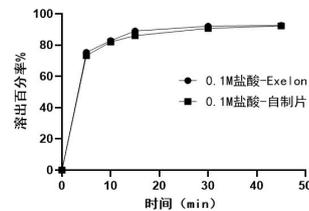


图 1 Exelon 与自制片在 0.1M 盐酸介质中的溶出曲线

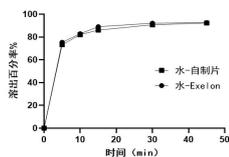


图 2 Exelon 与自制片在水介质中的溶出曲线

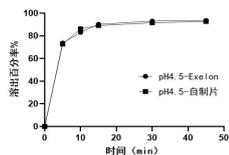


图 3 Exelon 与自制片在 pH4.5 介质中的溶出曲线

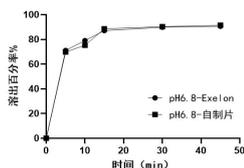


图 4 Exelon 与自制片在 pH6.8 介质中的溶出曲线

表 6 自制片与 Exelon 在不同介质中溶出曲线的 f2 因子

介质	f2 因子
0.1M 盐酸	80.7
水	84.2

pH4.5 缓冲液	86.0
pH6.8 缓冲液	83.5

3.讨论

3.1 处方及工艺的筛选

本文作者对重酒石酸卡巴拉汀片的处方以及工艺进行了筛选以及优化,通过考察填充剂的种类及比例,粘合剂的用量确定了最终处方。由于重酒石酸卡巴拉汀片中主药占比约为 3%,是否能混合均匀是制剂工艺的关键,经考察采取多步骤分批混合的方法可以达到混合均匀的目的,且本方法在生产中简便易行。

通过与 Exelon 在不同介质中溶出曲线的对比, f2 因子均超过 50,说明自制片与 EXelon 体外溶出行为相似。

3.2 溶出条件的筛选

参考重酒石酸卡巴拉汀胶囊进口标准 (JX20000173) 中的溶出度的试验条件,筛选了不同取样时间点,结果发现在四种介质中,15min 时的溶出接近 85%,30 分钟及 45 分钟的溶出度差别不大,基本已经达到平台,因此确定的溶出取样时间点为 5,10,15,30 及 45 分钟。

参考文献

- [1] 重酒石酸卡巴拉汀胶囊进口标准及复核说明 (JX20000173)
- [2] 中国药典 [S] .2010 年版.二部.附录 85
- [3] 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等 3 个技术指导原则的通告 (2016 年第 61 号),附件 2 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则