

不需辅助下料装置即可顺利填充,并可获得与湿法制粒同样理想的压力值和压片速度,制备的片剂有较好的硬度和崩解度。与湿法制粒工艺相比,溶出度的稳定性得到极大改善。实验中发现,虽然卡氏指数通常用于评价粉体的可压缩性,但舒必利原料和湿法制得的颗粒比较,其卡氏指数相同,原料加直压辅料并不具可压性,而湿法制得的颗粒可压性则较好。因此,粉体的可压性尚需结合其他指标,如粒度进行综合评判。

目前,全球仍有约 70%的片剂制粒工艺采用湿法制粒^[10],其主要原因是不易解决高 API 片剂原料结晶的流动性、可压性等技术问题,而采用结晶粉体修饰方法,可使这些粉体学性质得到改善。因此,该方法有望进一步拓展直接压片工艺在片剂生产中的实际应用。

REFERENCES

- [1] DU Y, FENG Y, XU D S, et al. Advances in compression and binding characteristics of pharmaceutical powders [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(1): 24-30.

- [2] 黄朝霞. 粉末直接压片工艺的进展[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(5): 34.
- [3] 张孝仁. 改变晶型改善布洛芬理化性质的研究[J]. 中国制药信息, 2006, 22(8): 16-19.
- [4] 尹辉, 胡容峰, 高宇等. 球晶造粒技术制备药用可直压微粒的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(1): 3-6.
- [5] GAO S, HU R F, BAI Z W, et al. Adaptability of ethylcellulose for direct compression by spherical crystallization technique [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2011, 15(7): 809-811.
- [6] SHEN R F, SHAN L, GAO C S. Advance on crystallo-co-agglomeration based particle engineering technique [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2014, 49(17): 1481-1485.
- [7] ICH. Q3C(R5) IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS [EB/OL]. 2011: 6 [2015-07-31]. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf)
- [8] JIANG L B. Research on the correlation between the dissolution change of sulphiride tablet and its material [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(8): 957-960.
- [9] 郑俊民. 主译. 药用辅料手册[M]. 第四版. 北京: 化学工业出版社, 2004: 343.
- [10] WU S G, HUANG W J. Technical study of preparation of pressed tablets [J]. Pharm Eng Design(医药工程设计), 2011, 32 (2): 38-40.

收稿日期: 2015-08-09

沉降篮对盐酸罗匹尼罗缓释片释放度的影响

金婧¹, 刘雪松²(1.浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024; 2.浙江大学药学院, 杭州 310058)

摘要: 目的 研究沉降篮对盐酸罗匹尼罗缓释片释放度的影响。方法 在 FDA 推荐的释放度检测方法基础上, 比较增加沉降篮前后, 盐酸罗匹尼罗缓释片在各取样时间点释放度的变化情况。结果 增加沉降篮后, 盐酸罗匹尼罗缓释片释放度结果没有明显变化, 但相同时间点不同片之间 RSD 明显变小。结论 沉降篮可以有效控制盐酸罗匹尼罗缓释片位置, 得到稳定的结果, 更有利于产品质量控制。

关键词: 盐酸罗匹尼罗缓释片; 释放度; 沉降篮

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)02-0190-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.014

Effect of Sinkers on Dissolution Release of Ropinirole Hydrochloride Extended-release Tablet

JIN Jing¹, LIU Xuesong²(1.Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., Ltd., Linhai 317024, China; 2.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To research the effect of sinker on dissolution of Ropinirole Hydrochloride Extended-release tablet. **METHODS** According to the dissolution method from FDA, the release of Ropinirole Hydrochloride Extended-release tablet at each time point was compared between without and with sinker. **RESULTS** Adding sinkers could efficiently improve the RSD, but less affect the product whole dissolution rate. **CONCLUSION** Sinkers can control the position of tablet sinking in the vessel. Data are more stable. It is suitable for the product.

KEY WORDS: Ropinirole Hydrochloride Extended-release tablet; dissolution; sinker

作者简介: 金婧, 女, 工程师 Tel: 13515863225 E-mail: jinjing@huahaipharma.com

罗匹尼罗缓释片是葛兰素史克公司(GSK)研发的首个 1 日 1 次口服治疗帕金森病的非麦角多巴胺激动剂。盐酸罗匹尼罗, 化学名为 4-2-二正丙基胺乙基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮盐酸盐, 1997 年首次被批准用于帕金森病, 后被批准用于治疗中度到重度的不宁腿(多动腿)综合症。FDA 溶出数据库推荐使用桨法测定(不加沉降篮)^[1], 但在实验中发现, 片与片之间结果差异较大, 即 RSD 偏高, 这一现象与药片在溶出杯中位置有关。本实验考察增加沉降篮对盐酸罗匹尼罗缓释片释放度的影响。

1 仪器与试剂

VK7025/8000 溶出仪(美国 Varian); 2695/2489 高效液相色谱仪(美国 Waters); 盐酸罗匹尼罗对照品(浙江华海药业公司, 批号: 201102-5, 纯度: 99.6%); 盐酸罗匹尼罗缓释片(葛兰素史克公司, 批号: 2ZP9714, 规格: 6 mg; 批号: 1ZP4896, 规格: 8 mg; 批号: 2ZP9199, 规格: 12 mg); 沉降篮(日本药典规格, QLA 生产); HPLC 级乙腈(默克, 批号: I651130232), 色谱级四氢呋喃(美国 ROE, 批号: 2D1372); 三氟乙酸为分析纯(美国 ROE, 批号: 0K6307), 柠檬酸为分析纯(民丰试剂厂, 批号: 20100118), 氨基丁三醇为分析纯(Damas-beta, 批号: P12218), 水为脱气纯化水。

2 方法和结果

2.1 方法

2.1.1 供试品溶液制备 采用美国药典溶出度测定法第二法(桨法)^[2], 以 500 mL pH4.0 柠檬酸盐-氨基丁三醇缓冲液为溶出介质, 水浴温度:

(37±0.5)℃, 转速为 100 r·min⁻¹; A 组溶液, 直接 在每个溶出杯中投入 1 粒药片; B 组溶液, 药片装 入沉降篮中再投入溶出杯中; 在 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 h 各时间点, 取溶液 5 mL 过滤, 滤液作为供试品溶液。

2.1.2 对照品溶液制备 精密称取约 23 mg 盐酸 罗匹尼罗对照品至 100 mL 量瓶中, 加 80 mL 水 溶解, 并稀释至刻度, 混匀; 将该溶液分别稀释 到 0.012, 0.016, 0.024 mg·mL⁻¹, 即得到对应不 同规格的工作对照品溶液。

2.1.3 色谱条件 色谱柱为 Hypersil BDS C₁₈ (4.6 mm×50 mm, 3 μm), 以 0.5%的三氟乙酸水溶 液为流动相 A, 以 10%四氢呋喃乙腈溶液(含 0.5% 的三氟乙酸)为流动相 B, 以流动相 A-流动相 B(85:15)为流动相; 检测波长: 249 nm, 柱温: 35 ℃, 流速: 1.0 mL·min⁻¹。按中国药典 2010 年 版二部附录 V D 试验, 精密量取供试品溶液与对 照溶液各 40 μL, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱 图, 见图 1。按外标法计算释放量。

2.2 结果

对于 2 种实验方式结果的差异评估, 采用美国 FDA 关于仿制药指南中推荐的 f_2 (相似因子)与 50 比较。其中, 将 A 组的结果作为参比值(R_t), B 组的结果作为实验值(T_t), 按照如下公式计算:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

释放度及 f_2 测定结果见表 1。

表 1 释放度结果汇总

Tab. 1 Dissolution results

规格	取样时间	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	f_2
6 mg	A	平均	9%	15%	25%	34%	43%	59%	73%	83%	75.4
		RSD	12%	13%	13%	12%	13%	12%	11%	9%	
	B	平均	10%	16%	26%	35%	45%	62%	77%	89%	
		RSD	5%	3%	0%	1%	2%	3%	3%	3%	
8 mg	A	平均	9%	15%	25%	33%	42%	57%	71%	81%	68.8
		RSD	14%	14%	14%	13%	13%	12%	10%	9%	
	B	平均	10%	15%	25%	35%	43%	59%	73%	84%	
		RSD	12%	8%	8%	7%	7%	6%	6%	6%	
12 mg	A	平均	10%	16%	26%	36%	45%	61%	76%	88%	84.0
		RSD	14%	12%	13%	12%	12%	11%	9%	8%	
	B	平均	11%	17%	28%	38%	47%	64%	78%	88%	
		RSD	6%	3%	4%	3%	3%	3%	3%	2%	

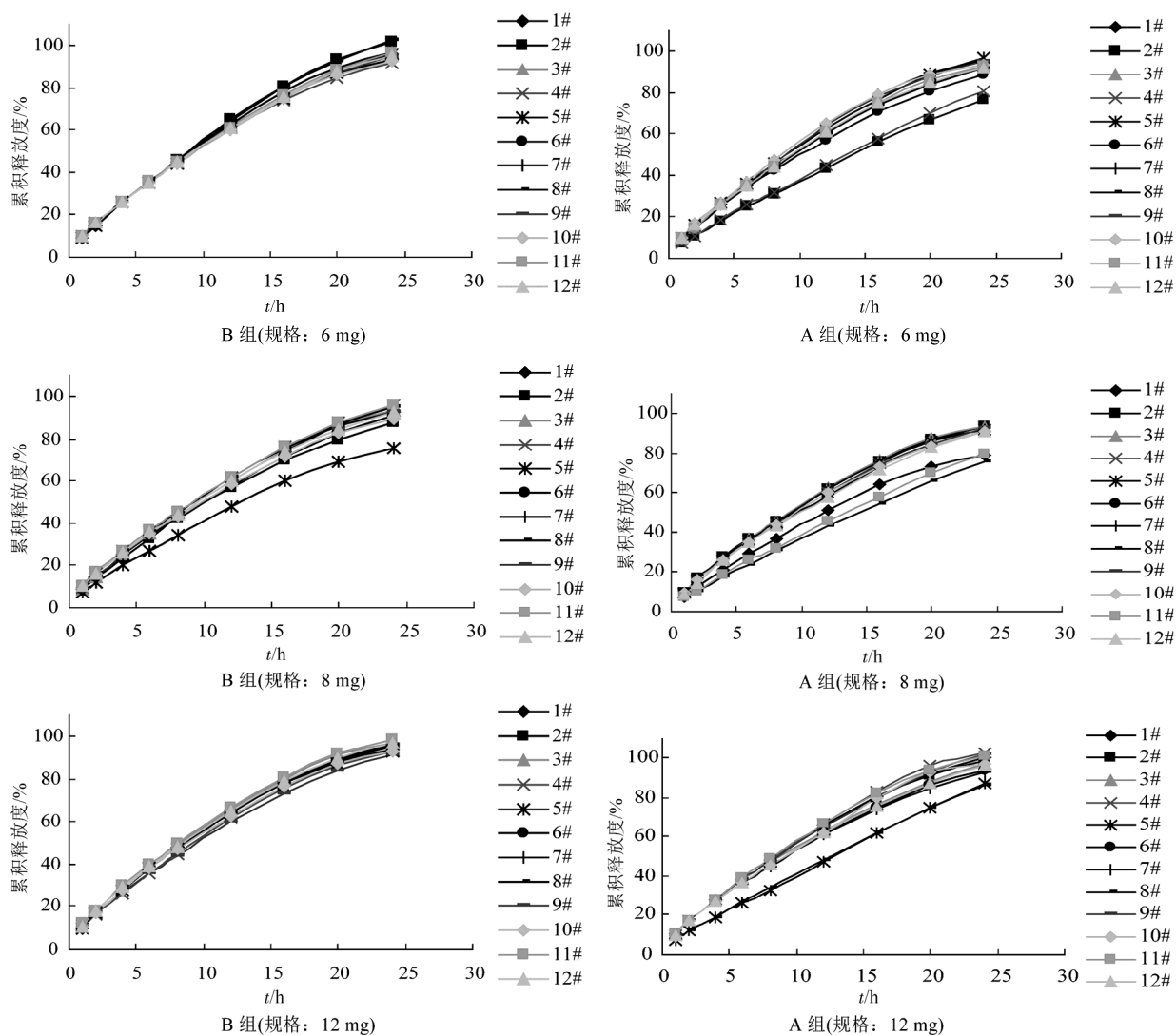


图 1 12 片结果对比曲线图

Fig. 1 Comparison of curves of dissolution results of 12 tablets

从图 1 可以看出, A 组与 B 组曲线图差异比较明显, 不加沉降篮的 12 片实验结果较为分散, 而增加沉降篮后 12 片的结果则趋于一致。从表 1 数据结果也可看出, A 组不加沉降篮, 释放开始阶段 RSD 在 9%~18% 左右, 结束阶段仍然 $\geq 5\%$; 而 B 组增加沉降篮后, RSD 在开始阶段接即明显降低, 起始点最低仅 5%, 结束阶段基本接近 5% 及以下, 最低仅 2%。而表 1 中计算 A 组与 B 组曲线的相似因子 f_2 , 皆 >50 , 说明 2 组实验释放度结果没明显差异。

3 讨论

GSK 生产的盐酸罗匹尼罗缓释片, 其结构类似于“汉堡”状, 分为上、中、下 3 层。其中上下两层为辅料层, 不含活性物质, 用于控制药物释放; 中间层为活性层, 为辅料与活性物质组成。

根据实验观察, 药片投入到溶出杯后, 会出现 3 种位置方向, 分别为: ①药片辅料层位于溶出杯中心, 以正常速率释放; ②药片辅料层位于溶出杯侧面, 增加释放速率; ③药片“立”于溶出杯中心或侧面, 即活性层黏于杯壁, 极大降低释放速率。

盐酸罗匹尼罗缓释片黏性极强, 一旦落入溶出杯后, 其位置方向不会发生变化, 因此极大影响到释放速率, 产生片与片之间的结果差异, 即使在释放结束阶段, 这种差异也仍然存在。

溶出中使用沉降篮, 一般是在浆法中为避免胶囊或比较小的片剂漂浮, 有时也用于避免药片黏壁。在本实验中, 增加沉降篮后, 将药片与溶出杯壁隔离, 药片无法黏附在杯壁上, 受重力带动, 沉降篮在溶出杯中基本位于中心, 同时其位

置方向为①药片辅料层位于溶出杯中心。因此,在这种状态下,药片可以以正常速率释放,而不会出现偏高或偏低的结果。但体外实验增加沉降篮,对于患者用药方式不产生影响。因为药物进入体内后,随着胃肠道的蠕动,其位置会不断变化,不会如试验中黏附在溶出杯壁上而影响释放速率。

仿制药,主要是固体制剂,申报时一般需要进行人体生物等效性实验,来比较仿制药与原研药(即参比制剂)的生物利用度的一致性,即BE实验。实验需要招募受试者、有资质的临床研究医院、设计方案,以及符合相关法律法规要求等,成本较高。因此,研究部门一般会在申请BE实验前,进行体外溶出曲线匹配实验,当体外匹配时,体内生物等效性通过的几率相应比较大^[3]。

根据实验,使用FDA推荐的盐酸罗匹尼罗缓释片释放度方法,会导致结果差异较大,从而影响对BE实验结果的预测。因此,建议在FDA推荐的盐酸罗匹尼罗缓释片释放度方法中增加沉降篮,这样精密度更高,RSD降低,更有利于产品检测结果的稳定性。

REFERENCES

- [1] FDA Dissolution Methods [DB/OL]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>.
- [2] USP 36-NF 31 [S]. 711: Dissolution General Chapter.
- [3] HU G Y, PENG J Q, YU H. Study on the relativity of bioavailability and dissolution profile of Irbesartan-Hydrochlorothiazide tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(7): 659-661.

收稿日期: 2015-07-29

顶空气相色谱法测定聚普瑞锌中的残留溶剂

刘峰^{1,2}, 赵荣丽³, 袁军^{2*} (1.四川大学生物治疗国家重点实验室, 成都 610041; 2.四川省食品药品检验检测院, 成都 610097; 3.成都生物制品研究所, 成都 610023)

摘要: 目的 建立以顶空气相色谱法测定聚普瑞锌原料药中甲醇、乙醇、三氯甲烷和甲苯4种有机溶剂残留量的方法。方法 以1 mol·L⁻¹硫酸溶液为溶剂, 采用Agilent DB-FFAP(30 m×0.32 mm, 0.5 μm)毛细管柱, 载气为氮气, 柱流速为2 mL·min⁻¹; 柱温为程序升温, 氢火焰离子化检测器(FID), 检测器温度为250℃; 进样口温度为200℃; 顶空瓶平衡温度为80℃。结果 甲醇、乙醇、三氯甲烷和甲苯均能较好的分离, 呈现良好的线性关系, 平均回收率分别为102.9%, 105.4%, 93.8%, 95.7%, RSD分别为2.9%, 2.1%, 3.3%, 3.5%(n=9)。结论 本方法简便快速, 准确性好, 灵敏度高, 可用于聚普瑞锌原料药中残留溶剂的测定, 同时也为难溶性原料药中的残留溶剂测定提供一个思路。

关键词: 顶空气相色谱法; 聚普瑞锌; 残留溶剂

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)02-0193-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.015

Determination of Residual Organic Solvents in Sevelamer Hydrochloride Drug Substance by Headspace Gas Chromatography

LIU Feng^{1,2}, ZHAO Rongli³, YUAN Jun^{2*} (1.State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Sichuan Institute for Food and Drug Control, Chengdu 610097, China; 3.Chengdu Institute of Biological Products, Chengdu 610023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HS-GC method for the determination of residual organic solvents including menthanol, alcohol, trichloromethane and toluene in polaprezinc. **METHODS** The samples were dissolved in 1 mol·L⁻¹ sulfuric acid solution, and this method utilized an Agilent DB-FFAP GC column, nitrogen as carrier gas. FID was used as detector with the temperature of 250℃, and the inlet temperature was 200℃. This method used temperature program. **RESULTS** The four residual organic solvents menthanol, alcohol, trichloromethane and toluene were completely separated, the

作者简介: 刘峰, 男, 硕士生, 主管药师 Tel: (028)87877145
Tel: (028)87877175 E-mail: 52986758@qq.com

E-mail: lfeng0514@163.com *通信作者: 袁军, 女, 硕士, 主任药师