

## 体外溶出方法对兰索拉唑从肠溶迷你片释放的影响

### 摘要

本文研究了不同的溶出方法对兰索拉唑从雅克宜® (Acryl-EZE®) 包衣的水性丙烯酸类肠溶包衣系统体外释放的影响。其中一种方法采用专门设计的新型沉降篮，以防止迷你片相互粘结。与美国药典1法（转篮法）、美国药典2法（浆法）或美国药典2法与传统沉降篮法结合的方法相比，本方法药物在缓冲液中的释放最快，重现性最佳。

### 前言

多微粒 (MP) 缓释 (MR) 药物传送系统越来越受到关注。服药后，多微粒剂型在胃部从胶囊中释放，再通过小肠[1]，然后在胃肠道扩散，药物释放稳定，减少了局部刺激的危险。与单元制剂相比，多微粒剂型体内的溶出特性更加可靠，生物利用度更加均衡，临床疗效更好。[2]迷你片结合了多微粒剂型和成熟片剂生产工艺的优势，与挤出滚圆法[3]相比，局限性更少。迷你片的直接压片技术避免了使用液体的缺点，成为了微丸的替代方法。与其它多微粒技术一样，迷你片既可以填充至硬胶囊中，也可以压制成较大的片剂，在崩解后，释放出多微粒的亚单位。[4]迷你片的另一个优点是基片大小均一，形状规则，表面光滑，易于使用多聚物进行包衣，达到缓释的目的。多微粒系统的生产、包衣、胶囊填充和测定过程也存在许多技术难题。邓等人[5]在溶出度测定时发现，上药小丸和肠溶包衣小丸相互粘结。在我们前期报道的肠溶丙烯酸类系统包衣迷你片的研究中也出现过类似的问题[6]，导致药物在缓冲液中的释放更为缓慢，而且更不稳定。因此，本文的目的旨在研究不同的溶出方法对兰索拉唑从肠溶包衣迷你片释放的影响，并找出可以消除迷你片结块的方法，保证结果具有最佳的可重复性。溶出度测试是缓释研究的重要指导，配方人员必须对通过这些方法得到的结果有信心。

### 实验方法

实验采用的迷你片组成：12% w/w 兰索拉唑，61.4% w/w 乳糖 (Fast Flo, Kerry Bio-Science 公司)，13% w/w 碳酸镁 (VWR)，13% w/w 淀粉辅料缮流1500™ (StarCap 1500®)，0.1% w/w 气相二氧化硅 (Aerosil 200, 德国Evonik 公司)，0.5% w/w 硬脂酸镁 (Peter Greven 公司)。采用改良的10冲旋转式压片机 (Piccola, Riva 公司) 直接压片，(转速35rpm, 压片力1.2kN)，配有2毫米的标准弧度冲膜。目标重量8.2毫克。迷你片 (每批0.5千克) 先用质量分数8%的透明欧巴代® (Opadry®) YS-1-7006水分散体密封包衣，增重5%。然后用质量分数20%的全配方肠溶丙烯酸体系的水分散体白色雅克宜 93A18597包衣，聚乙二醇800 (Whyte 化工有限公司) 作为增塑剂，增重10-60%。在Labcoat II-X 包衣

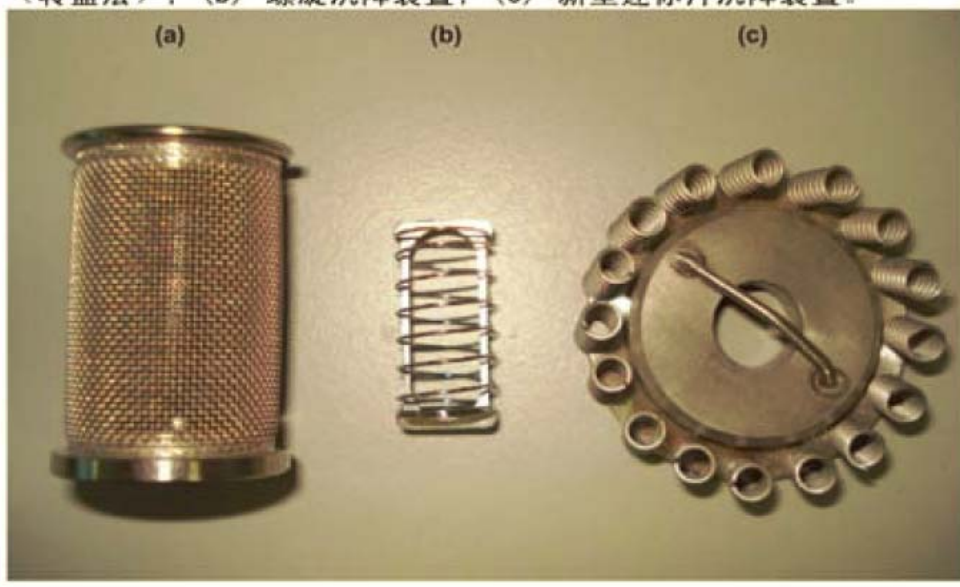
机（加拿大O'Hara 公司）上进行包衣。该机器装有定制式的10 英寸包衣锅、400微米插筛、1 毫米喷嘴的ABC 喷枪（德国Schlick 公司）和Perspex 挡板。其中，Perspex 挡板位于包衣锅前面，以防止包衣时迷你片掉失。包衣工艺参数见表1。250微米（60目）筛网。

表1. 包衣工艺参数

工艺参数	底衣	肠溶包衣
空气流量(立方米/小时)	200	200
进风温度(°C)	60 - 63	47 - 50
排风温度(°C)	49 - 50	40 - 43
产品温度(°C)	45 - 46	33 - 37
雾化空气压力(bar)	0.8	0.8
喷速(g/min)	3 - 6	8 - 12
工艺时间(min)	66	64

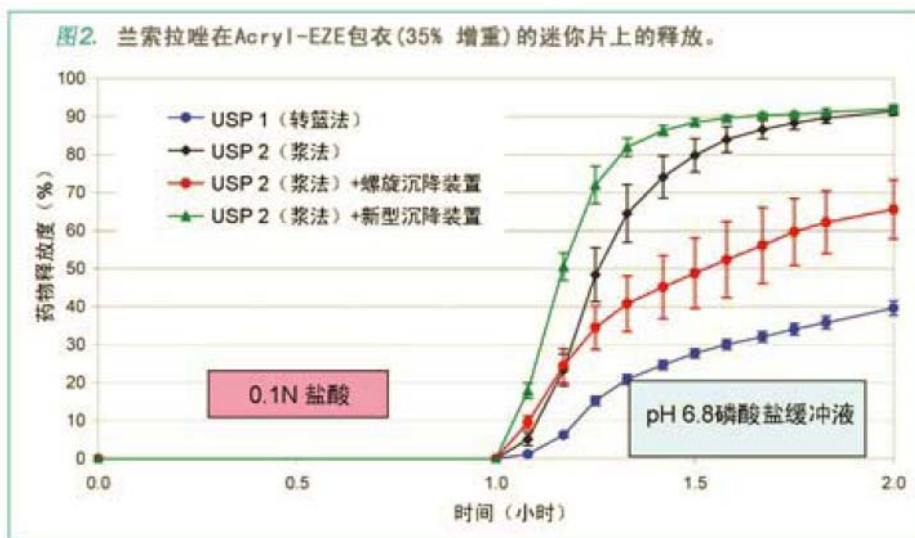
根据美国药典“兰索拉唑缓释胶囊”的方法，雅克宜肠溶包衣迷你片用Sotax 溶出仪（瑞士）测定溶出度，转速75rpm。[7]溶出条件包括：放入0.1N 盐酸（酸阶段）1 小时，然后放入pH 值6.8 磷酸盐和十二烷基硫酸钠缓冲液（缓冲阶段），温度控制在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。用双光束紫外/可见分光光度计（英国Lambda 25/Perkin Elmer Instruments 公司）检测兰索拉唑，酸液检测波长为306nm，而缓冲液为285nm。测试3 个迷你片，并计算均值和标准偏差(SD)。用剂量15 毫克兰索拉唑测试药物释放，也即15 个迷你片。采用如下溶出方法（图1）：美国药典1法（转篮法），美国药典2 法（浆法），配有螺旋沉降装置(11 x 31 mm, Sotax)的美国药典2 法，以及配有新型迷你片沉降装置的美国药典2 法。该新型不锈钢迷你片沉降装置由卡乐康公司开发和生产。每个迷你螺旋沉降片可容纳三个迷你片，但是，理想的情况下，一个螺旋沉降片应该只放入一个迷你片。

图1. 溶出度研究中使用的不同装置 (a) 美国药典1法（转篮法）；(b) 螺旋沉降装置；(c) 新型迷你片沉降装置。

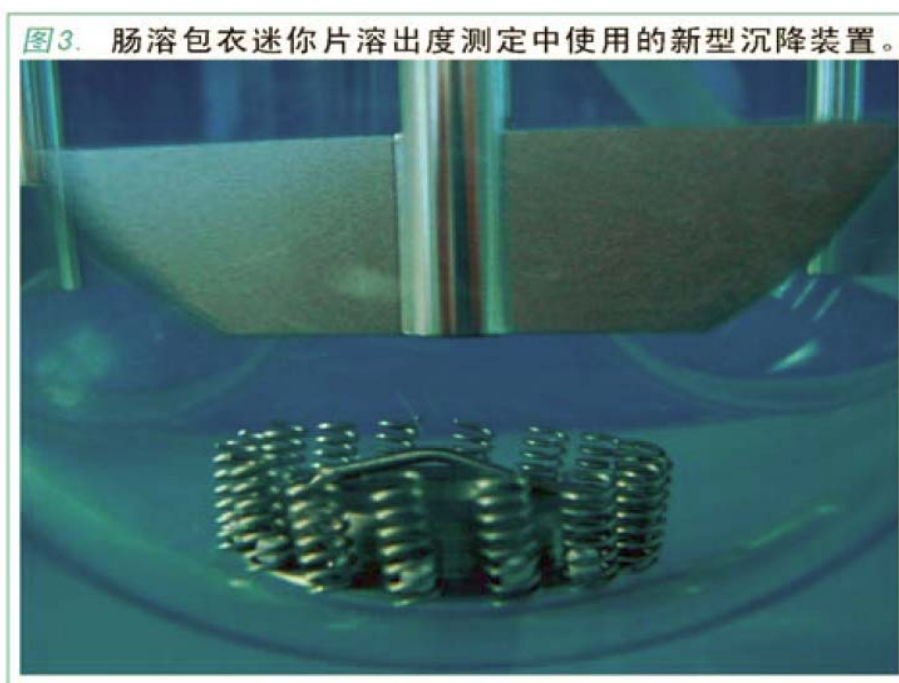


## 结果与讨论(续)

所需肠溶衣通常取决于片芯的大小、形状和表面积。前期的研究已表明，30至35%的肠溶衣增重就足够为兰索拉唑提供耐酸保护。[6] 因此，本研究中的迷你片采用35%的肠溶衣增重（图2）。标准方法和沉降装置的波动性和灵敏度都很大。卡乐康公司的沉降装置可以解决这个问题。



结果表明，美国药典1法转篮法药物释放最慢，迷你片结块严重。螺旋沉降装置限制了迷你片在介质中的流体性流动，因此药物在缓冲液中的释放较为缓慢和多变（标准偏差 $SD \leq 10\%$ ）。美国药典2法（浆法）出现和之前报道过的类似情况[6]，迷你片在溶出测试时出现粘结现象。但是，采用新型的迷你片沉降装置时，迷你片在装置中仍然保持较好的分离（图3），该装置消除了粘结的发生。因此，采用该方法时，药物在缓冲液中释放的最快，重现性最好，标准偏差小于4.5%。



## 结论

兰索拉唑从肠溶迷你片中的释放受溶出测试方法的影响很大。采用美国药典1法（转篮法）时，迷你片粘结严重；采用市场上的螺旋沉降装置时，药物释放有所加快，但变动很大；采用新型的沉降装置时效果最好，在酸介质中能消除迷你片的粘结，而且药物释放最快，重现性最高。

## 参考文献

1. Khosla R, Feely LC & Davis SS, Int. J. Pharm. 1989;53:107-117.
2. Riis T, Bauer-Brandl A, Wagner T, Kranz H. Eur. J. Pharm & Biopharm.2007;65:78-84.
3. Alderborn G, Tablets and compaction in pharmaceuticals, Churchill, UK,2002, pp. 397-440.
4. Lopes CM, Sousa Lobo JM, Pinto JF, Costa P. Int. J. Pharm.2006;323:93-100.
5. Deng H, Reyes G, Vass S, Rajabi-Siahboomi AR, In-vitro dissolution testing of delayed release multi-particulate systems, CRS 2008.
6. Vuong H, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR, Evaluation of the enteric performance of lansoprazole mini-tabs coated in a perforated pan,AAPS 2008.
7. USP 27-NF22, Lansoprazole delayed-release capsules; United States Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville, MD, USA, 2004, pp.1069-1070.

---

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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@color.com](mailto: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](http://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

ads\_influ\_invitro\_dissol\_CHN\_03\_2010