

兰索拉唑有孔锅包衣迷你片肠溶性能的评价

目的

人们越来越关注多颗粒（MP）缓控释（MR）给药系统，因为在体内药物释放过程中，这种系统具有一致性和可靠性，并可以减少胃肠道局部刺激的风险。（注1和2）

迷你片技术揉合了多颗粒剂型和现有片剂制药技术的优势。这种技术还有额外的优点，包括尺寸均匀、形状规则及表面光滑，从而为多颗粒聚合物包衣提供优良的基质材料。

本研究旨在研究兰索拉唑迷你片肠溶包衣及制造潜力。制造时,在多孔锅中采用甲基丙烯酸共聚合物（雅克宜®(Acryl-EZE®)水性丙烯酸肠溶包衣系统和EudragitL30D-55）。采用酸吸收测试和USP 药物释放标准，来评价所产生的肠道保护性能。兰索拉唑是一种质子泵抑制剂。因此，在酸吸收测试中，将研究0.1NHCl和中间pH 值条件（pH4.5 醋酸缓冲液）下的肠溶包衣迷你片的抗酸性。（注3）

方法

配方和迷你片制备

除硬脂酸镁以外的所有成分（表1），在35目（500µm）的筛上筛选，并加到Turbula 混合机中搅拌10分钟。然后加入硬脂酸镁，再搅拌1分钟。

迷你片的制作，经 10 冲Piccola 压片机（阿根廷Riva）直接压制而成。制作过程中，使用2mm 标准凹模（德国Notter 公司），转速35rpm 及和压片力1.2 kN。

表 1 兰索拉唑迷你片配方

材料	%w/w	mg/片
兰索拉唑(jenson Pharm.Services,UK)	12.0	0.98
乳糖(FastFlo,Kerry Bio-Science,Ireland)	61.4	5.03
碳酸镁(VWR International Ltd.,UK)	13.0	1.07
缮流1500™ (StarCap 1500®) 复合淀粉辅料	13.0	1.07
硬脂酸镁(Peter Greven,Holland)	0.5	0.04
微粉硅胶(Aerosil 200,Evonik,Germany)	0.1	0.01
共计	100	8.20

迷你片包衣

在 Labcoat II-X 机（加拿大 O'Hara）上进行包衣。该机器装有定制式的 10 英寸孔盘、400 mm 插筛、1mm 喷嘴的 ABC 喷枪（德国 Schlick）和 Perspex 挡板（Colorcon）。其中，该挡板位于多孔锅前面，以防止在包衣制作时迷你片掉落。迷你片（每批 500 克）的隔离层使用欧巴代®（Opadry®）全配方包衣系统。该系统为透明的 YS-1-7006，增重为 5%，这样在加入功能包衣材料前，可以提高片芯的机械强度。然后，迷你片进行肠溶包衣，材料是白色雅克宜(93A18597)或者 L30D-55（德国 Evonik）。增重为 35%。

兰索拉唑迷你片的测试

使用 Schleuniger-4M 硬度（瑞士 Schleuniger）和 Copley TA 脆碎度（德国 Erweka 公司）测试仪，确定未包衣及已包衣的迷你片的机械强度。

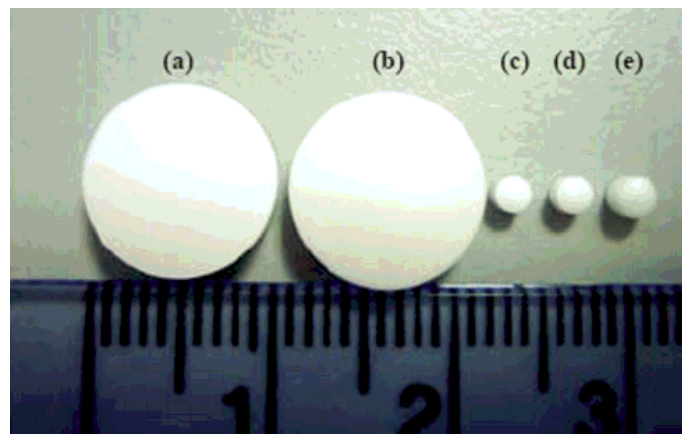
用酸吸收测试雅克宜包衣迷你片的肠道保护性能。肠溶包衣迷你片（n = 6）逐个称重，并放到 Copley ZT54（英国 Copley）崩解测定仪中。这个测定仪的测试管上装有 500 μ m 的圆筛。放在 37 \pm 1 $^{\circ}$ C 下 0.1N HCL 或 pH4.5 醋酸缓冲液 2 小时以后，迷你片从测试管中取出。用纸巾除去表面过多的水分，同时这些迷你片再次称重。前后称得的重量差别用酸吸收百分数表示。

装入硬胶囊的肠溶包衣迷你片的溶出度测试，在溶出仪（瑞士 SOTAX）上进行。测试应符合美国药典“兰索拉唑缓释胶囊”专论要求（4），使用 Apparatus II 装置（桨式），转速 75rpm。用剂量 15 毫克兰索拉唑测试药物释放，即把 15 个迷你片放入 3 号硬胶囊中。溶解条件包括放入 0.1N 盐酸（酸阶段）1 小时，然后放入 pH 值 6.8 磷酸盐+十二烷基硫酸钠缓冲液（缓冲阶段），温度控制在 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C。用双光束紫外/可见分光光度计（英国 Lambda 25/Perkin Elmer Instruments）检测兰索拉唑，酸液检测波长为 306nm，而缓冲液为 285nm。（注 4）每个时间点检测三次，然后计算均值和标准偏差。

结果

包衣迷你片具有良好的外观，同时包衣层没有外观缺陷（图 1）。

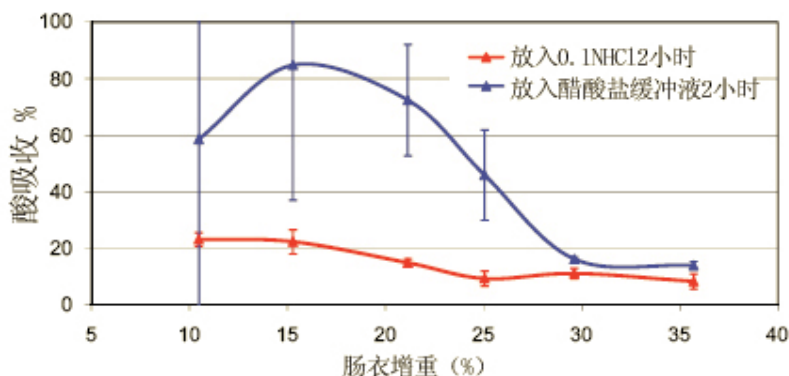
图 1 迷你片和直径 10mm 圆片剂的外观比较[(a)无包衣的 10mm 片剂;(b)有肠溶包衣的 10mm 片剂 +10%WG;(c) 无包衣的 2mm 迷你片;(e)有肠溶包衣的 2mm 迷你片 +30%WG]



加有隔离包衣以后，迷你片的机械强度显着提高。折断力从1.1kp（无包衣）增加到3.3kp（有包衣）。脆碎度从0.24%降低到0.01%以下。

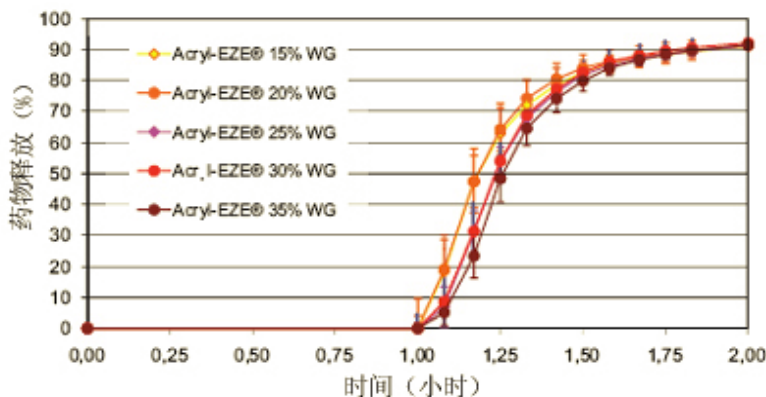
酸吸收的结果表明，雅克宜肠溶包衣增重比例要求为30-35%，这样才能在0.1N 盐酸（pH1.2）和醋酸缓冲液（pH4.5）介质中获得（图2）足够的抗酸性。此外，磷酸盐缓冲液（pH6.8）中的药物释放也符合美国药典的要求。

图 2 醋酸盐缓冲液和0.1N HCl(n=6)中雅克宜®包衣迷你片的酸吸收



即使增重比例低到 15%时，兰索拉唑从雅克宜包衣迷你片中的释放也是符合美国药典规定的。这个规定是，放入0.1N 盐酸1 小时后，药物释放低于10%；放入pH6.8 磷酸盐缓冲液1 小时后，则大于80%（图3）。

图 3 雅克宜包衣迷你片中药物的释放



另外还发现，在暴露于酸性介质以后，雅克宜包衣迷你片出现相互粘结的情况（图4），因而在缓冲液中测试时药物释放不稳定，速度慢（图3）。这些结果证实了Deng 等人的发现。(5)他们报告说甲基丙烯酸共聚物肠溶迷你片也有类似现象。

为了进一步研究迷你片在溶解装置中的粘结问题，兰索拉唑迷你片采用雅克宜或Eudragit L30D-55 作为肠溶包衣。放入0.1NHCl 液1 小时后，这2 种包衣迷你片也发现粘结，因而影响它们在缓冲液中的溶出度（图5）。进一步的工作正在进行，以研究在酸液中防止迷你片出现聚集的可能方法。

图 4 溶出度测试时肠溶包衣迷你片的聚集

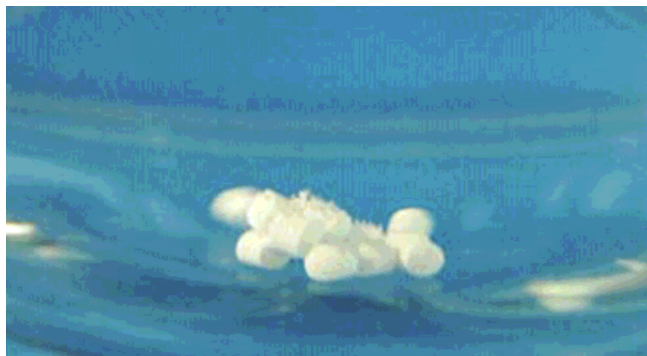
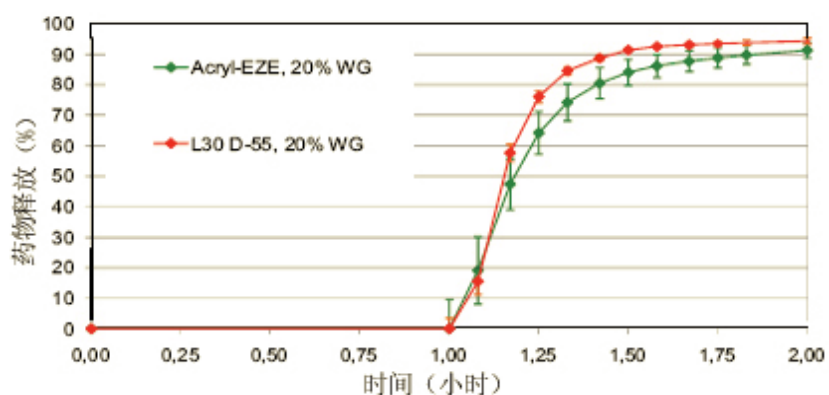


图5 Eudragit L30D-55 或雅克宜®包衣迷你片中药物的释放



结论

用定制 10 英寸多孔包衣锅，兰索拉唑迷你片（2 mm 直径）成功地压制并进行肠溶包衣。这种产品具有良好的包衣外观。增加隔离包衣以后，机械强度显著提高。肠溶包衣迷你片在 pH1.2HCL 和 pH4.5 醋酸盐缓冲液中，酸吸收低。在符合美国药典的 pH6.8 磷酸盐缓冲液中，该迷你片的药物释放稳定。将来的工作将研究肠溶丙烯酸迷你片在溶出度测试中的聚集问题，及其相关问题的潜在解决方案。

参考文献

1. Khosla R., Feely L.C., Davis S.S., Gastrointestinal transit of non-disintegration tablets in fed subjects. Int. J. Pharm., 53 (1989)107-117.
2. Riis T., Bauer-Brandl A., Wagner T., Kranz H., pH-independent drug release of an extremely poorly soluble weakly acidic drug from multiparticulate extended release formulations. Eur. J. Pharm/ Biopharm., 65 (2007) 78-84.
3. Rohss K., Lind T., Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. Eur. J. Clin. Pharmacol., 60 (2004) 531-9.
4. USP 27-NF22 (2004), Lansoprazole Delayed-Release Capsules, pp. 1069-1070.
5. Deng H., Reyes G., Vass S., Rajabi-Siahboomi A.R., In-vitro dissolution testing of delayed release multi-particulate systems, CRS 2008.

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	欧洲/中东/非洲	亚太区	拉丁美洲
+1-215-699-7733	+44-(0)-1322-293000	+65-6438-0318	+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

poster_2008_mini-tabs_CHN_07_2010