

关于雷贝拉唑钠肠溶片的处方和分析难点的调查研究

A. McHugh, J. Henry, J. Horan, M. Vander Fliet, D. To, 和 A. Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA
www.colorcon.com

CRS
海报重印 2020

目的

雷贝拉唑钠是一种质子泵抑制剂(PPI)，可用于治疗胃食管反流性疾病。由于对酸、湿、热和光敏感，因此，雷贝拉唑钠是一种极具挑战性的药物。本项研究旨在调查使用羟丙甲纤维素酞酸酯(HPMCP)肠溶系统包衣的雷贝拉唑钠(Na)片的处方开发，稳定性研究以及肠溶性能。

方法

首先，在P/VAC-10高剪切制粒机(Diosna Dierks & Söhne GmbH, DE)中，将雷贝拉唑钠，甘露醇，氧化镁(MgO)-重质，L-HPC和HPC进行干混，然后在150rpm搅拌速度和1500rpm剪切速度条件下，加入乙醇制粒，得到雷贝拉唑钠颗粒(1.5kg)。湿颗粒在真空烘箱中烘干12小时。利用Comil(Quadro Engineering Corp, CA)将两批烘干的颗粒进行整粒，在V型混合机(Patterson Kelley)中与L-HPC混合5分钟，然后再与硬脂酸镁混合3分钟。最后，利用Piccola 10冲旋式压片机(Specialty Measurements Inc, USA)将最终的混合物压制成146mg(包含20mg雷贝拉唑钠)的圆形深弧形片芯(直径6mm)。片芯处方的组成如表1所示。

表 1. 未包衣的雷贝拉唑钠片的片芯处方

成分	数量 (%w/w)	数量 (mg/tablet)
雷贝拉唑钠	13.70	20.00
粉状甘露醇(Mannogem)	24.45	35.70
氧化镁 USP, 重质	42.46	61.99
L-HPC	13.36	19.51
HPC	5.00	7.3
硬脂酸镁	1.03	1.50
总计	100	146

乙基纤维素(爱多秀™20)和重质氧化镁按50:50% w/w的比例，用乙醇配制10% w/w固含量的包衣液，使用Vector LDCS容积为2.5L的全打孔包衣锅，给雷贝拉唑钠片(1kg)进行打底包衣，增重1.37% w/w。肠溶包衣材料用乙醇：水（80:20% w/w）的溶剂配制10% w/w固含量的包衣液，在打好底的片芯上进行肠溶包衣，增重8.1% w/w。肠溶材料可以和市售产品一样，使用黄色HPMCP外加双乙酰单甘酯(HPMCP+DM)增塑剂配制包衣液，也可以使用包含HPMCP和增塑剂柠檬酸三乙酯的黄色欧巴代®肠溶(Opadry® Enteric)全配方包衣系统。包衣工艺条件如表2所示。

表 2. 密封包衣和肠溶包衣的包衣工艺条件

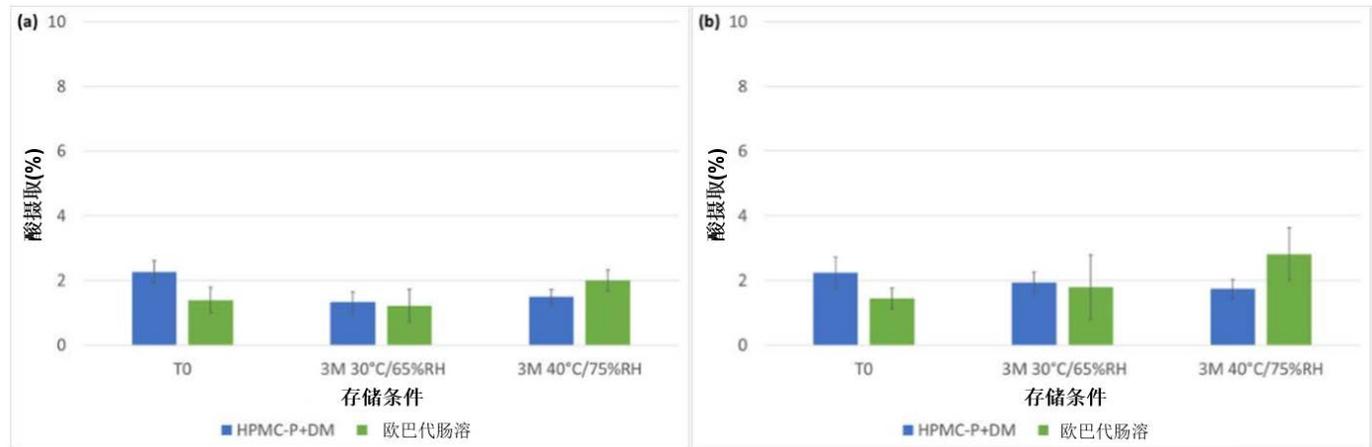
参数	打底包衣	HPMCP肠溶包衣
批次大小(kg)	1.0	1.0
溶剂(%w/w)	100% 乙醇	80%乙醇: 20%水
固含量(%)	10	10
进风温度(°C)	37	40
片床温度(°C)	30	30
喷液速率(g/min)	10	15
风量(cfm/m ³ /hr)	75 / 127.4	75 / 127.4
包衣增重(%w/w)	1.37	8.1

肠溶包衣片放置于HDPE瓶中，分别加入2包干燥剂，盖好瓶盖，分别存放在在30°C/65%RH和40°C/75%RH条件下3个月，评估其外观和肠溶性能。使用Datacolor600设备测量包衣片的颜色变化。肠溶片在0.1N HCl或pH 5.0醋酸盐缓冲液中2小时后，测定其摄酸值（非药典方法）。使用HPLC-UV(Waters Alliance)测试稳定性期间片芯的含量和杂质。如美国FDA所述，先测在0.1N HCl中的药物溶出，然后测在pH 8.0Tris缓冲液中的药物溶出。

结果

所有包衣试验均已完成，没有任何粘片或粘锅壁的现象发生。如图1所示两种肠溶包衣片的摄酸值都很低，具有良好的肠溶保护作用。在30°C/65%RH或40°C/75%RH条件下存储3个月后，瓶中没有发生片剂粘连现象，而且摄酸值始终很低。

图 1. 存储前和存储后肠溶包衣的雷贝拉唑钠片在(a) 0.1N HCl 和 (b) pH 5.0 醋酸盐缓冲液中2小时后的摄酸值



雷贝拉唑钠的定量分析具有一定的挑战性，因为它对低pH和中性pH介质敏感，例如0.1N HCl，pH 5.0醋酸盐缓冲液，甚至在pH 8.0 tris缓冲液中会降解变成黄色。在HPLC收集瓶中加入30 µl 5N氢氧化钠(pH值提高至11)，可以使雷贝拉唑钠稳定，避免在HPLC分析过程中进一步降解。如果长时间连续使用高pH环境，可能会对HPLC色谱柱产生不利影响；然而，在本项研究中未观察到系统适用性问题。

无论是在0.1N HCl, 还是在pH 5.0醋酸盐缓冲液中, 抗酸后的雷贝拉唑含量在整个存储期间始终保持一致(图2)。同样, 抗酸后的包衣片在pH 8.0 tris缓冲液中的药物溶出曲线在3个月的存储期间也保持一致(图3)。

图 2. 存储前和存储后肠溶包衣的雷贝拉唑钠片在(a) 0.1N HCl 和 (b) pH 5.0 醋酸盐缓冲液中2小时后的含量

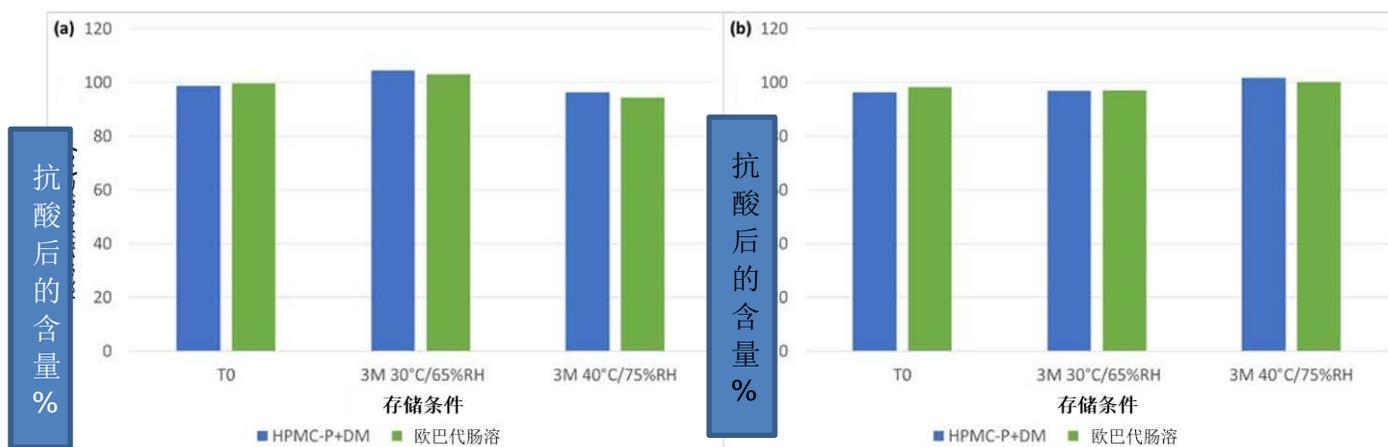
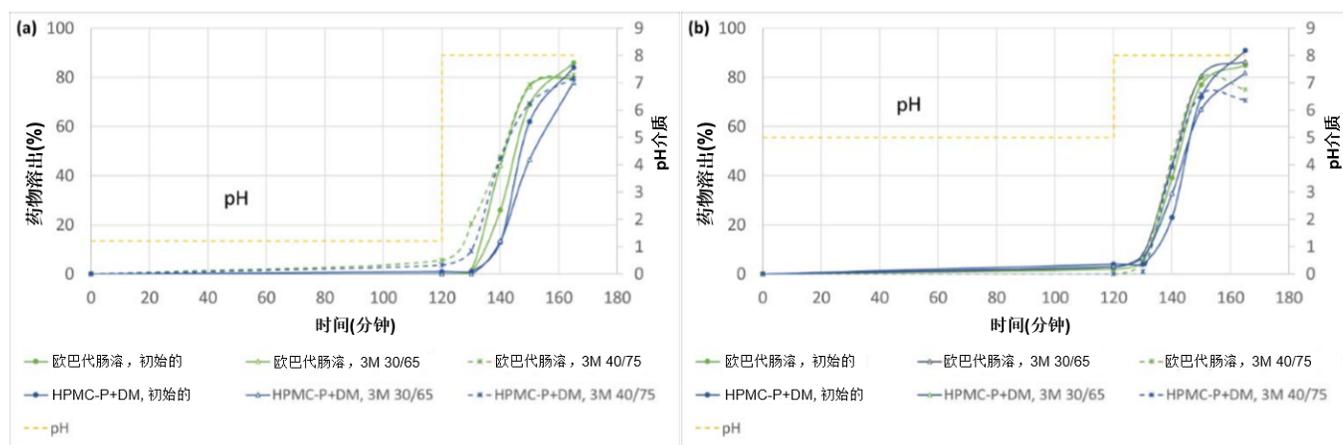
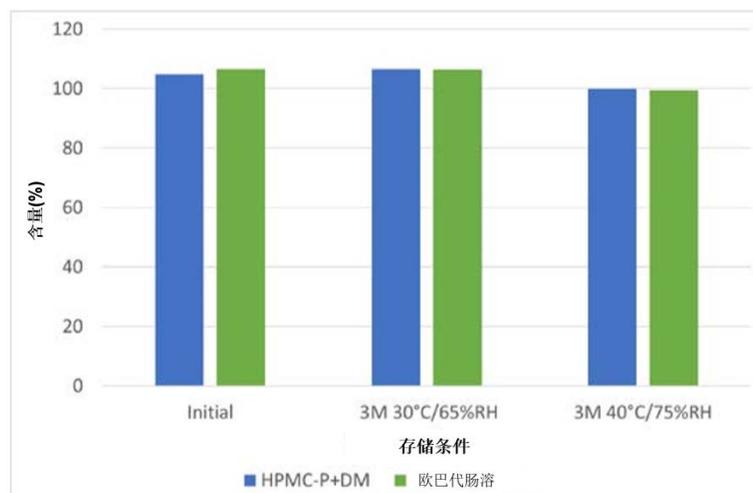


图 3. 存储前和存储后肠溶包衣的雷贝拉唑钠片分别在(a) 0.1N HCl和 (b) pH 5.0 醋酸盐缓冲液中抗酸后转入pH 8.0 Tris缓冲液中的溶出曲线



存储前和存储后的雷贝拉唑钠含量在标准范围内(90-110%)(图4); 然而, 在40°C/75%RH条件下存储3个月后片剂的含量略有减少。

图 4. 存储前和存储后的肠溶包衣的雷贝拉唑钠片含量



含量减少的同时, 杂质相应地增加(图5)。虽然两种肠溶片均能观察到杂质增加, 但是使用双乙酰单甘酯增塑剂的肠溶包衣片杂质增加得更多。图6中相应的颜色变化明显增加。欧巴代®肠溶的包衣片杂质更少, 颜色变化更小, 色差值保持在合格范围内($DE < 3.0$)。

图5. 存储前和存储后肠溶包衣的雷贝拉唑钠片中的总杂质

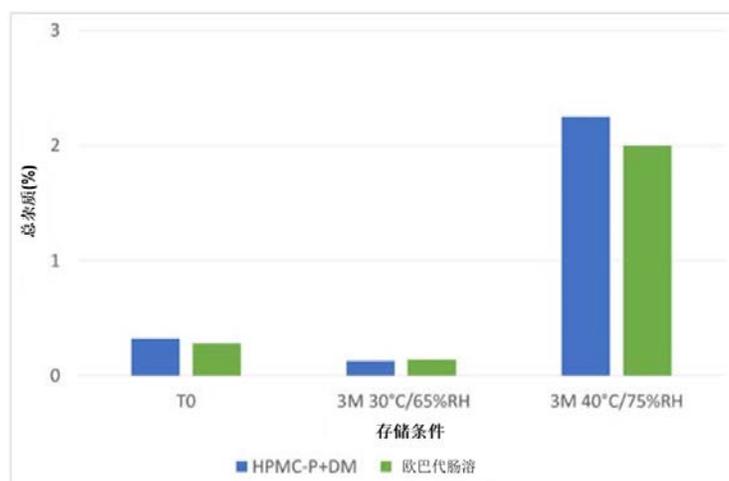
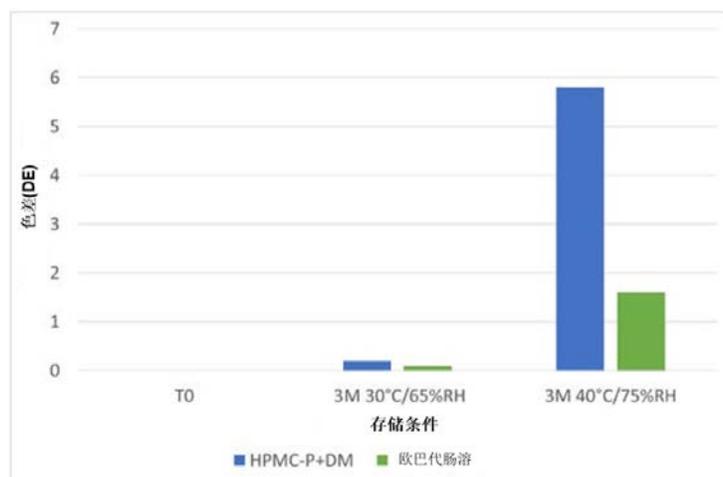


图 6. 存储前和存储后肠溶包衣的雷贝拉唑钠片的颜色变化



结论

HPMCP外加DM的包衣系统能够为在加速条件下存储前和存储后的雷贝拉唑钠片提供良好的肠溶保护。如同市售产品所使用的，利用双乙酰单甘酯增塑剂的肠溶包衣展现出显著的颜色变化和较高含量的总杂质，但是肠溶性能还算合格。这种颜色变化被认为是由于双乙酰单甘酯的不稳定性造成的。基于HPMCP和柠檬酸三乙酯的欧巴代®肠溶全配方包衣系统，其展示出卓越的肠溶性能，且不会发生颜色变化，能够成功应用于极具挑战性的质子泵抑制剂的处方。

参考文献

1. US Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. "Dissolution Methods". https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm. Accessed Jan 17, 2020.

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。我司对意外的利润损失、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。即不承担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, 2020. 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公司所有

CRS_2020_TO_OY ENTERIC_CHN