

## 过渡PH胃介质（体外）对质子泵抑制剂延迟释放剂型的影响

### 简介

已知质子泵抑制剂（PPI's）医药治疗类型的药理学作用是提高胃部环境 PH。体内 PH 浓度高于延迟释放剂型体外官方专著的代表性的详细说明。

该研究的目的是调查在生物相关介质中包含质子泵抑制剂（PPI's）的水溶性肠溶包衣片剂处方的肠溶性能，该介质可以更好的模拟 PPI's。倍剂量给药方案患者的胃部环境。

### 方法和材料

#### 片剂处方

制备的两种常用的 PPT's(处方 1,奥美拉唑和处方 2,潘妥拉唑钠)的直接压片法处方列于表 1 和 2

表 1 处方 1-奥美拉唑

原料	供应商	%W/W	片
奥美拉唑	Mediom	1739	20000
(Advantose™100)晶状麦芽	SPI Pharma	6661	76600
善达™(Starch 1500®)预胶化淀粉	Colorcon	1500	17250
二氧化硅胶体 (CAB-O-SIL®M5)	Cabot Corp.	050	0575
硬脂酸镁	Mallinckrodt	050	0575
	总计	10000	11500

表 2 处方 2-潘妥拉唑钠

原料	供应商	%W/W	片
潘妥拉唑钠	Cadila Pharma	25.00	45.00
晶状麦芽糖	SPI Pharma	23.00	41.40
预胶化淀粉	Colorcon	40.00	72.00
碳酸氢钠	Church and Dwight	5.50	9.90
交聚维酮	ISP Corporation	4.00	7.20
(CAB-O-SIL®M5)二氧化硅胶体	Cabot Corp	1.00	1.80
硬脂酸镁	CK Witco	1.00	1.80
Magnesium stearate	Mallinckrodt	0.50	0.90
	总计	100.00	180.00

## 混合和压片

在放入 8 夸脱 V 型混合器前,二硅胶体和善达手动过 25 目筛 (0.17 mm)。剩余原料 (不包括硬酯酸镁) 装入混合器并混合 10 分钟。最后加入硬酯酸镁再混合 3 分钟。

使用装有 10 位旋转压片机 (Piccola,Riva,Argentina),合适的 1/4 英寸 (6.35 mm, Formulation 1) 或 (7.14mm, 处方 2)标准凹面模,在转头速度为 30rpm 而压片力为 10kN 的仪器上生产 115mg 片剂(处方 1)或 180mg 片剂(处方 2)。

## 水溶性包衣试验

使用表 3 列出的低剪切力混合制备打底包衣(欧巴代® (Opadry®) 03K19229)和水溶性包衣(雅克宜® (Acryl-EZE®)93F19255)的包衣分散相

表 3 分散相制备参数

参数	欧巴代	雅克宜
分散相固体含量 1(%)	12	20
理论重量增加(%)	4	12
粉末重(g)	40	120
去离子水重(g)	293	480
总分散相重(g)	333	600
分散相混合时间(分钟)(minutes)	60	25

在侧通风包衣锅中,利用 15"锅配件和 (1) JAU 喷雾嘴对片剂 (2.5kg) 进行(Compu-Lab,Thomas Engineering, USA)

使密封层(欧巴代 03K19229)理论增(wg)为 4%,在使用密封层后,12%增的雅克宜 93F19255 用作肠溶包衣。12%增重样品进行崩解和溶出分析,两个包衣步骤使用的工艺参数列于表 4。

表 4 包衣工艺参数

参数	密封层	肠溶层
包衣锅装料量(kg)	1.0	1.0
入口温度(°C)	75	55
出口温度(°C)	51	40
产品床温度(°C)	44	33
液体输入速度(g/min 分钟)	18	18
工艺空气流速(cfm/cmh)	125/213	125/213
包衣锅旋转速度(rpm)	20	20
雾化空气压(psi/bar)	20/1.4	20/1.4
扇面空气压力(psi/bar)	20/1.4	20/1.4

## 崩解试验-酸摄取百分率

肠溶包衣片剂分别称重(n=6)并在符合 USP 的崩解仪中,在 0.1N HCl 或 4.5 醋酸缓冲液中交换放置 2 小时。按照公式 1 计算每个片剂的酸摄取百分率

### 公式 1

酸摄取百分率  $= [(Tf - Ti) / Ti] \times 100$

Tf=最终片重 (mg)

Ti=初始片重 (mg)

## 溶出度试验

在符合 USP 的溶出槽中 (Varian,USA) 使用仪器 (篮法) 在 100rpm.测定药物释放。

酸相-六片药片中溶出吊篮中暴露两小时。到时间后,取出片剂并分析剩余药物百分率。再将六片药片放入 n 0.1N HCl 或 pH 4.5 的醋酸盐缓冲液中两小时,随后立即转移到装有磷酸缓液, pH 7.8 中的溶出篮中 (卡乐康方法)。药物释放的标准是浸入 0.1NHCl 或 pH 4.5 醋酸缓冲液中 2 小时后,不超过药物损失的 10%。

缓冲相-在 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 和 45 分钟时间点从溶出管中取样。使用高效液相 (Waters Symmetry C18, 75×4.6mm, 3.5 毫米柱) 测定药物释放百分率,紫外检测波长为 280nm。在 pH 7.8 磷酸缓冲液中放置 45 分钟后(卡乐康方法)药物释放标准不少于 80%药物溶出。

## 结果和讨论

### 片剂的物理性质

未包衣片剂的性质见表 5。处方具有良好的流动性因而产生较低的重量差异。生产具有适于再次包衣单元操作的机械强度 (断裂力) 的片剂。

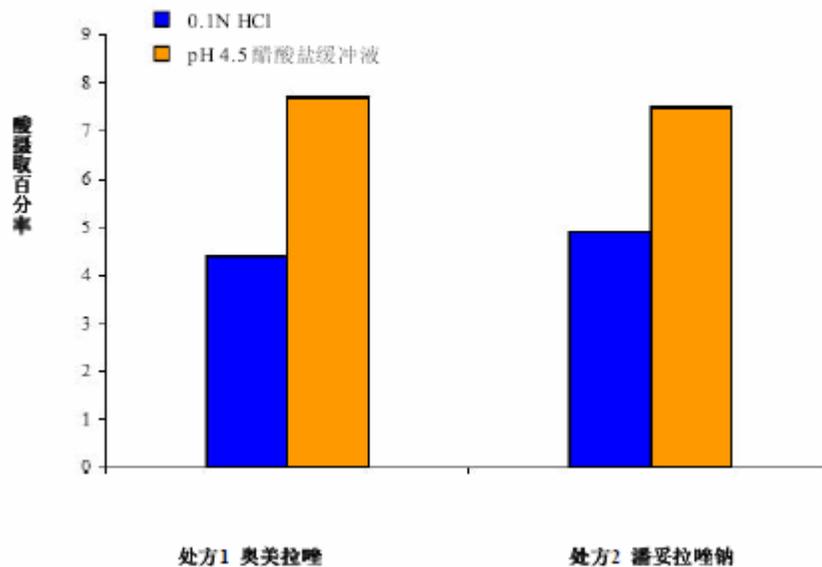
表 5 未包衣片剂的物理性质

片剂性质	处方 1 奥美拉唑	处方 2 潘妥拉唑钠
片重(mg)	1156±4.3	1751±4.2
断裂力(kp)	11.4±0.9	6.0±0.9
直径(mm)	6.04±0.02	6.81±0.02
厚度(mm)	3.34±0.09	4.12±0.69

### 肠溶包衣的酸摄取百分率

肠溶包衣片剂的酸摄取百分率见图 1。以往低于百分之十的酸摄取已经表现出可接受溶出性能的相关性。放入每种介质 2 小时后,肉眼观察片剂没有产生分散,裂,变软或分解的现象。

图1.酸摄取百分率



## 延迟释放溶出度

使用 0.1N HCl 或 pH4.5 醋酸缓冲液作为“酸相”时，肠溶包衣处方的药物释放曲线满足目标中所列出的标准(<10%释放或分解)。肉眼观察表明在溶出管中无降解现象而高效液相色谱分析的片剂产生降解峰。图 2 和 3 中的结果表明，肠溶包衣片剂的药物释放，这些片剂量首先在 0.1N HCl 放置 2 小时或在 PH4.5 的醋酸缓冲液中放置 2 小时,随后移入 PH7.8 的磷酸缓冲液中。

每个样品中的药物释放满足该研究中所列出的标准，比如在缓冲液 PH 7.8 放置 45 分钟后不低过 80%的溶出。

图2.处方1 奥美拉唑

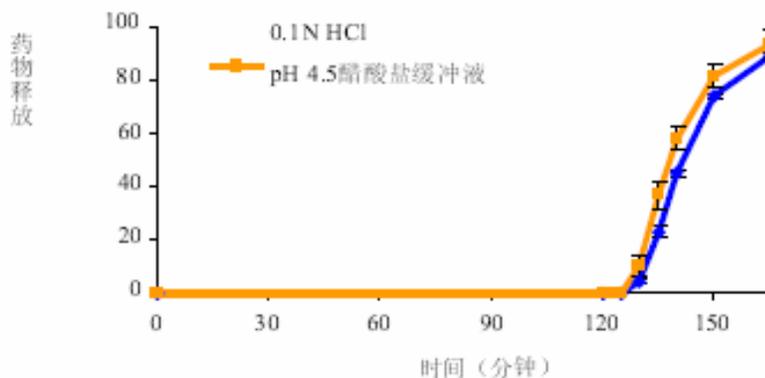
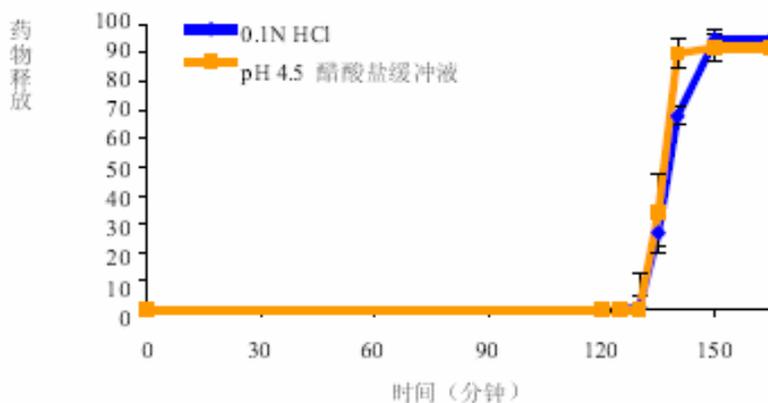


图3.处方2. 潘妥拉唑钠



## 结论

延迟释放直接压片处方可成功制备奥美拉唑和潘妥拉唑钠片剂。

利用模拟不同的胃部环境条件，可得到与介质（0.1N HCl 或醋酸缓冲液,pH4.5）无关的肠溶保护和适宜的药物释放。

## 参考文献

1) Bruley des Varannes S.et al, "Effect of low-dose rabeprazole and omeprazole on gastric acidity: results of a double blind, randomized, placebo-controlled, three way Cross over study in healthy subjects", Aliment Pharmacol Ther, 2004 Oct 15; 20(8)899-907.

---

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