

直压型泮托拉唑钠缓释配方的研究

Vaibhav Ambudkar¹, Neha Velingkar¹, Nitin Tayade¹, Prashant Thakker¹, Shantanu Damle¹, Manish Rane, Ali Rajabi-Siahboomi²

¹Colorcon, Asia Pvt. Limited, Goa, India, ²Colorcon, Inc. Harleysville, PA
19438, USA

AAPS
Poster Reprint 2021

简介

泮托拉唑钠是一种质子泵抑制剂(PPI)，用于治疗胃酸倒流和胃溃疡。泮托拉唑钠制备为缓释片剂型，利用pH依赖型聚合物包衣来保护药物不受胃内强酸性环境的影响，从而避免药物在体内吸收之前发生降解。PPI还需要保护药物不受轻微升高的酸性胃环境(pH 4.5)的影响，模拟了正处于多剂量给药方案或进食状态条件下患者的胃环境。

由于流动性和可压性较差，通常使用有机溶剂对基于泮托拉唑钠的配方进行制粒，然后进行干燥、研磨，最后压制成片剂。配方一般含有超级崩解剂，以确保药物在肠道内能够快速释放。这些工艺条件，例如API在制粒阶段暴露于溶剂中、在干燥/研磨阶段暴露于高温下，以及存在诸如超级崩解剂等配方成分，都可能会影响配方稳定性，包括外观、含量、杂质和溶出度等。

本项研究旨在设计一种稳健的、肠溶包衣的、直压型泮托拉唑钠片配方，这种配方能够抵抗胃的酸性环境，包括增高的pH 4.5，而且能够在肠道环境(pH 6.8)中完全释放。

方法

片剂配方

如表1所示，泮托拉唑钠肠溶衣片的组成成分，相当于40mg泮托拉唑。所有成分通过40#筛进行筛分，接着在圆筒搅拌机中搅拌10分钟，再用硬脂酸镁(之前通过60#筛筛分)润滑2分钟，然后使用配备7.0mm圆弧形标准D-模具的单冲旋转式压片机(Karnavati)以175mg的片芯重量进行压片。

表1. 泮托拉唑钠配方

| 片芯成分 | %w/w | mg/片量 |
|----------------------|------|-------|
| 泮托拉唑钠 (相当于40mg泮托拉唑) | 25.7 | 45.0 |
| 善捷®(StarTab®), 直压型淀粉 | 68.1 | 119.1 |
| 碳酸氢钠 | 5.7 | 10.0 |
| 硬脂酸镁 | 0.5 | 0.9 |
| 总计 | 100 | 175.0 |

片剂的物理属性测试

利用Sotex片剂测试仪测试片剂的物理属性，例如片剂重量和抗碎强度等。然后利用Electrolab Friabilator脆碎度测定仪测定25rpm转速时100转下的片剂脆碎度。

片剂的包衣

采用基于HPMC的透明型配方的完整薄膜包衣系统欧巴代®(Opadry®)对泮托拉唑片进行隔离层包衣, 水为溶剂, 12% w/w的固含量, 增重为2.5%。随后利用水性丙烯酸肠溶包衣系统雅克宜®(Acryl-EZE®)对隔离层包衣的片剂进行肠溶包衣, 水为溶剂, 20%w/w的固含量, 增重为11%。在8.5英寸的有孔包衣锅(O' HARA Labcoat M5)中进行片剂包衣, 包衣工艺参数如表2所示。

表 2. 包衣工艺参数

| 参数 | 隔离层包衣 | 肠溶包衣 |
|--------------------------|-----------|-----------|
| 片剂载重(g) | 300 | 300 |
| 增重(%w/w) | 2.5 | 11 |
| 雾化气压(bar) | 1.2 – 1.3 | 0.8 – 0.9 |
| 扇面气压(bar) | 1.2 – 1.3 | 0.8 – 0.9 |
| 包衣锅转速(rpm) | 10 | 11 |
| 进风温度(°C) | 61 – 63 | 39 – 41 |
| 排风温度(°C) | 44 – 47 | 33 – 3 |
| 床温(°C) | 43 – 45 | 32 – 34 |
| 空气体积(m ³ /hr) | 114 | 108 |
| 喷液速率(gm/min) | 2 – 3 | 2 – 3 |

肠溶性能测试

通过将包衣片剂放置在装有0.1N HCl或pH 4.5醋酸盐缓冲液的37±2°C的USP崩解仪(Electrolab, ED-2L)中2小时, 对包衣片剂(n=6)的肠溶保护性能进行评估。在测试结束时检查片剂是否存在任何缺陷(膨胀或溶胀)。用纸巾轻轻抹干任何多余的表面水分, 然后重新称量单个片剂。计算片剂的液体摄入百分比。同时, 记录所有片剂在37.0°C的pH 6.8磷酸盐缓冲液中完全崩解所需的时间。

含量, 杂质和溶出度

根据USP NF 37评估片剂的含量和有机杂质, 并在USP溶出仪(Electrolab, EDT-08LX)中测定药物释放:

酸化阶段: 1000mL 0.1M HCl(或pH 4.5醋酸盐缓冲液), 37.0±0.5°C, 装置II, 100rpm。

缓冲阶段: 1000mL pH6.8 磷酸盐缓冲液, 37.0±0.5°C, 装置II, 100 rpm。

在酸化阶段结束时(120分钟), 继续在缓冲阶段进行溶出度试验, 并在第10、20、30、45和60分钟时抽取样品, 然后分析泮托拉唑的释放量。

稳定性测试

包衣片剂包装在配备干燥剂、感应密封和螺旋盖的75cc HDPE瓶(Shriji Polymers, India)中。然后在30°C/65%RH和 40°C /75%RH储存条件下, 对包装在HDPE瓶中的片剂进行3个月的稳定性评估。通过如上所述的药物释放、含量、杂质和肠溶性能测试来对肠溶衣片的稳定性进行监测。

包衣片剂的显微评估

利用药丸分离器将包衣片剂一分为二, 通过显微镜(Leica, S8APO)放大80倍来测量肠溶包衣的薄膜厚度。

结果

粉末混合物和片芯的物理属性的测试

泮托拉唑钠的流动性非常差(卡尔指数: 41.176%), 但是, 我们发现, 利用善捷制备的泮托拉唑粉末混合物的流动性明显改善(卡尔指数: 29.412%)。所制备的粉末混合物在旋转式压片机上进一步显示出良好的流动性, 因为压制出的片剂的重量、硬度和厚度差异均不大。单独的API、粉末混合物(API+善捷)以及片剂的物理参数如表3总结所示。

表3. 粉末混合物和丸芯片剂的物理属性

| 参数 | API | API + 善捷 |
|----------------|--------|-------------|
| 物理属性 | | |
| 堆积密度 (g/ml) | 0.490 | 0.588 |
| 振实密度 (g/ml) | 0.833 | 0.833 |
| 可压性指数 (%) | 41.176 | 29.412 |
| 豪斯纳比 | 1.700 | 1.417 |
| 片剂性能 | | |
| 片重差异 (mg) | - | 175 ± 5.00 |
| 厚度 (mm) | - | 4.20 ± 0.05 |
| 硬度 (kP) | - | 4.5 ± 1.00 |
| 100 转下的脆碎度 (%) | - | 0.34 |
| 200 转下的脆碎度 (%) | - | 0.66 |
| 在水中的崩解时间 (秒) | - | 40 to 45 |

肠溶性能, 溶出度, 含量, 杂质检测

在每次持续长达120分钟的酸化阶段(0.1M HCl和pH 4.5醋酸盐缓冲液), 泮托拉唑钠肠溶衣片保持完整(酸摄入< 10%), 随后在缓冲阶段(pH 6.8磷酸盐缓冲液)快速崩解(<9分钟)。长达3个月的加速稳定性研究结果表明, 肠溶性能没有发生明显变化(表4)。肠溶衣片进行溶出度试验时获得了类似的性能。在长达120分钟的酸化阶段(0.1N HCl和pH 4.5 醋酸盐缓冲液), 药物释放少于10%, 而在缓冲阶段(pH 6.8磷酸盐缓冲液), 在45分钟溶出时间内 药物释放超过80%(图1和2)。泮托拉唑钠片的含量测定和总杂分别为107.9%和0.5%。在加速稳定性储存条件下, 配方较为稳定, 如表5所示。

表4. 在 40°C/75% RH和30°C/65% RH 条件下3个月后的肠溶性能

| 测试 | 初始 | 40°C/75%RH | 30°C/65%RH |
|---------------------------|----------|------------|------------|
| pH 1.2 (酸化阶段) | | | |
| 酸摄入 (0.1M HCL) /2小时 | 4.8至7.0% | 4.5至5.3% | 5.1至7.0% |
| 在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的崩解测试 (USP) | 8至10min | 7至11min | 7至10min |
| pH 2.5 (中间阶段) | | | |
| 酸摄入(4.5 pH 醋酸盐缓冲液) / 2小时 | 9.2至9.6% | 9.3至10.0% | 4.9至11.8% |
| 在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的崩解测试 (USP) | 6至9min | 8至13min | 8至12min |

表5. 泮托拉唑钠缓释片的含量和有机杂质测定结果

| 测试 | 限值 | 初始 | 40°C/75% RH | 30°C/65% RH) |
|----------|----------|--------|-------------|--------------|
| 本身含量 (%) | 90 – 110 | 107.90 | 101.50 | 107.20 |
| 总杂质 (%) | NMT 1.0 | 0.05 | 0.38 | 0.20 |

图1: 泮托拉唑钠缓释片的溶出曲线(酸化阶段: 0.1M HCl)

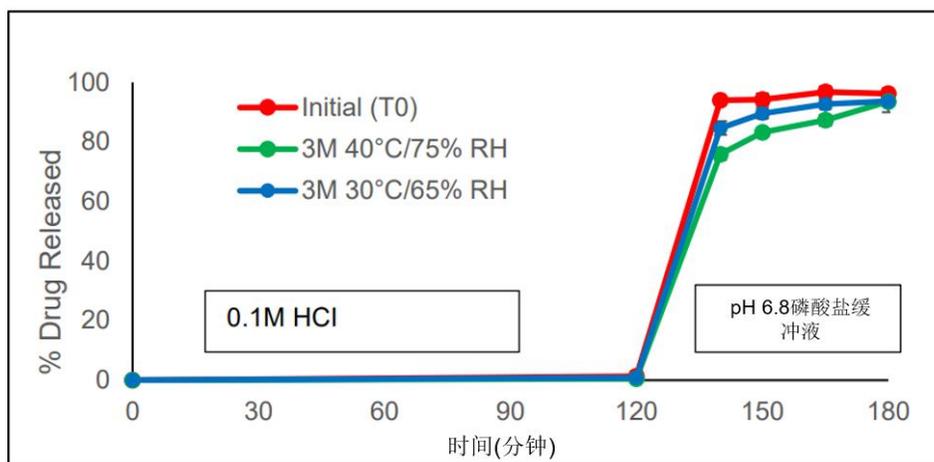
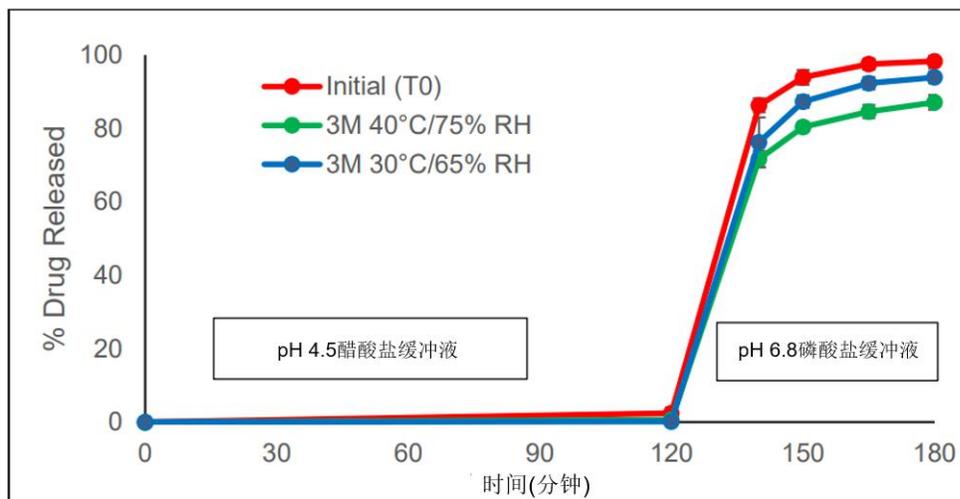


图2. 泮托拉唑钠缓释片的溶出曲线(酸化阶段: pH 4.5醋酸盐缓冲液)



包衣片剂的显微评估

包衣片剂的显微评估表明，肠溶衣膜厚度在650至1000 μm 的范围之内。相比于片剂的边缘部分(~743.3 μm)和末端部分(~649.8 μm)，片剂表面部分的肠溶衣膜厚度(~1002.2 μm)更高。这个范围的肠溶衣膜厚度能够均匀覆盖不同部分的片剂表面，从而帮助片剂抵抗酸性介质。

结论

研究表明，善捷的独特性能与颗粒形态和卓越的流动性相关联，对泮托拉唑钠的直压配方有所帮助，而且能够满足粉末混合物和被压制片剂所有的所需质量属性。随后，利用欧巴代包衣系统和肠溶包衣系统雅克宜对这些片剂进行隔离层包衣和肠溶包衣，获得毫无瑕疵的片剂。这些片剂符合USP药物释放要求，包括中间级pH保护，以及在加速储存条件下表现出合格的稳定性和性能。使用直压方法成功开发出泮托拉唑钠缓释配方，配方包含片芯中的善捷和作为肠溶包衣的雅克宜II。

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。即不担保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, 2021. 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

AAPS_2021_Damle_Pantoprazole_CN