

### 美国药典修订版关于肠溶包衣片剂崩解试验方法的研究

#### 介绍

质子泵抑制剂为苯并咪唑类衍生物，通常采用肠溶包衣片剂或多颗粒服用。质子泵抑制剂可完整迅速地穿过胃壁并在近侧小肠内被人体吸收。当质子泵抑制剂穿过胃壁时，肠溶包衣为对酸不稳定的质子泵抑制剂提供保护；并开始在近侧小肠内 pH 值较高的介质中溶解。

在肠溶包衣剂型的配制和开发期间，通常使用标准美国药典标准崩解试验 2 对肠溶性能进行测试。美国药典崩解试验通过将片剂暴露在 0.1N 盐酸介质(pH 1.2, 被认为与健康受试者体内的胃部 pH 值相似)中来测量肠溶包衣所提供的保护。当本试验方法可能适合于普通肠溶性能时，患者体内胃部 pH 值或许会明显不同。对于服用多剂量质子泵抑制剂的患者尤其如此。由于药物的作用，胃酸分泌物减少，随后胃部 pH 值升高至 pH 3-5。Miner et al 6 曾报道过有患者胃部 pH 值高达 pH 6。另外，市场上的所有质子泵抑制剂在小于 pH 5 的介质中明显降解。因此，重要的是评估肠溶包衣质子泵抑制剂剂型在介质中的性能，类似于患者的胃部状况。

本次研究使用修改版美国药典崩解试验方法来研究 pH 值升高(使用各种缓冲液成分)对安慰剂和奥美拉唑(质子泵抑制剂)片剂、雅克宜<sup>®</sup>(Acryl-EZE<sup>®</sup>)水性丙烯酸类肠溶包衣系统或尤特奇 L30D-55 的影响。

#### 方法和材料

通过直接压片制备由乳糖(Fast-Flo)、微晶纤维素(Emcocel 90M)、善达<sup>™</sup>(Starch 1500<sup>®</sup>)、部分预胶化玉米淀粉、Mg-硬脂酸盐(Mallinckrodt)和 Cab-O-Sil M5 等组成的安慰剂片剂(0.95cm 直径、325mg 重量、标准凸面)。通过直接压片制备由奥美拉唑 20mg(Medelom)、麦芽糖(Advantose 100, SPI Pharma)、淀粉 1500、Mg-硬脂酸盐和 Cab-O-Sil 等组成的候选质子泵抑制剂片剂配方(0.64cm 直径、115mg 重量、标准凸面)。

在所有情况下，片剂硬度大于 10kP，脆碎度小于 0.1% w/w。在 4%增重(WG)下，安慰剂和奥美拉唑 20mg 片剂由全配方薄膜包衣系统 YS-1-7027 欧巴代<sup>®</sup>(Opadry<sup>®</sup>)隔离包衣。雅克宜 93F19255 粉末在水中配制(20% w/w 固含量)，并对 O'Hara LabCoat I 包衣锅中的 1kg 安慰剂或奥美拉唑 20mg 片剂上进行包衣，目标包衣重量增加为 12%。所使用的包衣工艺条件见表 1。

表 1. 雅克宜 93F19255 包衣参数

平均参数值	
进气温度(°C)	37-40
产品温度(°C)	30
排气温度(°C)	32
流体输送流量(g/min)	9-10
雾化空气压力(psi)	15
模式空气压力(psi)	15
进气量(cfm)	125
包衣锅速度(rpm)	20

采用德固赛(Degussa)公司推荐的程序和条件,使用尤特奇 L30D-55 对片剂进行包衣,目标包衣重量增加为 12% w/w。

### 吸酸性测试

对肠溶包衣片剂(n=6)单独称重,并在 37°C 温度下,将其放置于一个含有不同成分缓冲液和 pH 的美国药典崩解容器中持续 2 小时。在肠溶试验后,取出片剂,消除多余的表面水分,并对片剂重新称重。以酸液摄取百分比形式报告重量差异。

### 结果和讨论

在将肠溶包衣片剂直接暴露至 0.1N 盐酸(pH 1.2)、美国药典邻苯二甲酸酯(pH 3.0 和 pH 4.0)和美国药典醋酸(pH 3.0 和 pH 4.5)后,测量肠溶包衣片剂的摄酸值。安慰剂片剂的摄酸值结果见图 1,奥美拉唑 20mg 片剂的摄酸值结果见图 2。

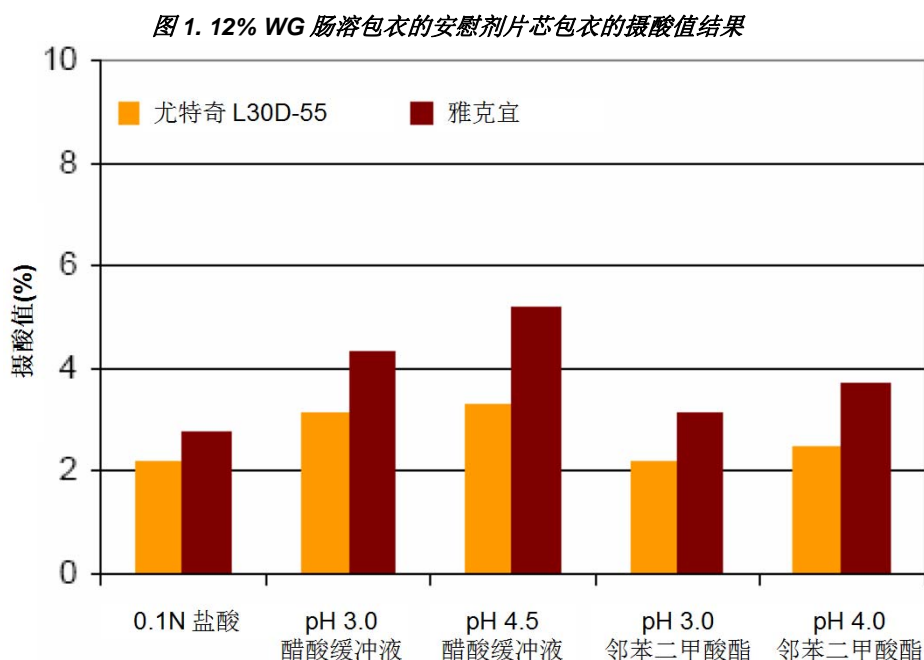
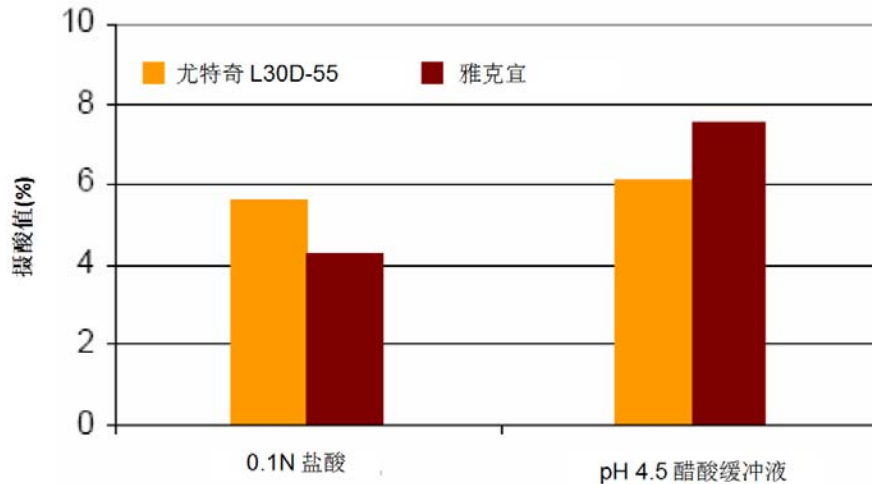


图 2. 12% WG 肠溶包衣的奥美拉唑 20mg 片剂包衣的摄酸值结果



以上数据表明，10%或小于 10%的摄酸值与药物充分的肠溶保护相互关联，片剂包衣没有任何膨胀或破裂的迹象。

雅克宜是以尤特奇 L100-55 聚合物(尤特奇 L30D-55 喷雾干燥粉)为基础的全配方包衣系统。两种聚合物(尤特奇 L30D-55 和 L100-55)的溶解 pH 值大约为 pH 5.5。

## 结论

在开发这些产品期间，可能需要修改美国药典崩解试验方法，以测试肠溶包衣质子泵抑制剂的性能。这类修改是为了评估介质 pH 值升高时肠溶的性能。在中等 pH 值下测试肠溶剂型也可以提供一些对实现生物等效性很重要的信息。反过来说，可通过减少实现生物等效配方所必需的反复临床测试来帮助控制成本。

在中等 pH 介质中，由雅克宜 93F19255 和尤特奇 L30D-55 包衣的安慰剂和奥美拉唑 20mg 片剂提供了良好的肠溶保护，从而实现较低的吸酸性百分比，以及在 pH 6.0 和 6.8 磷酸盐缓冲液中快速崩解。

重新印刷发布于 2005 年 11 月份 AAPS 杂志上的海报论文。作者: Pankaj R. Rege、Budhi H. Simon、Kurt A. Fegely 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

## 参考文献

1. Vanderhoff B.T., Tahboub R. M., Proton Pump Inhibitors: An Update, Am. Family Physician, 66(2): 273-280.
2. USP28-NF23 S2 Online, <701> Disintegration
3. Shimatani T. et al., Effect of Omeprazole 10 mg on intragastric pH in three different CYP2C19 genotypes, compared with Omeprazole 20 mg and famotidine 20 mg, a new H<sub>2</sub>-receptor antagonist. Aliment Pharmacol Ther., 2003 Dec.; 18(11-12):1149-57.
4. Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Capsules Prescribing Information Packet, (Nos. 1541, 1543, 1544, 3046, 7309, 7311) 03-5366-R24 Rev. July, 2004
5. Gardner J. D. et al., Frequency analyses of gastric pH in control and gastro-oesophageal reflux disease subjects treated with a proton- pump inhibitor, Aliment Pharmacol Ther., 2004, 20: 1381-1386.
6. Miner P. et al., Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study, Am. J. Gastroenterol., 2003 Dec; 98(12):2616-20.

---

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](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto:marketing_cn@colorcon.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  
**+54-11-5556-7700**

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2014. 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

ads\_acrlyeze\_inv\_mod\_usp\_v2\_06\_2009\_CHN