

粉末上药技术的应用和15mg兰索拉唑小丸的水性肠溶包衣

目标

研究表明，兰索拉唑肠溶小丸剂比片剂具有更好的吸收特性(1)。然而，用于溶液上药和挤出滚圆法制备的黏合剂溶液的辅料与兰索拉唑之间难以相容(2)。与此相反，研究表明粉末上药技术能为易受酸影响的药物提供一种更为稳定的生产方法(3)。本研究的目标是对各种介质中完全配方水性肠溶系统(雅克宜®(Acryl-EZE®)93F19255)包衣的兰索拉唑粉末上药小丸的特性进行评估。

方法论

粉末上药

在离心流化床造粒机(Glatt, GPCG-1)上利用干燥粉末上药技术将兰索拉唑喷上糖丸(840-1000微米)。大约1340克3% HPC黏合剂溶液和660g干粉分别喷入(表1)。在小丸上加入第二层粉衣层能够提高对药物的保护。在此采用的工艺参数如表2所示。

水性肠溶包衣

上药小球在采用Strea-1 Aeromatic流化床包衣设备(Schlick枪)包衣之前先进行干燥(40°C)和筛分(1190微米)，包衣过程中雅克宜-93F19255理论增重为26%。包衣分散体在低剪切混合条件下(表3)制备，筛分(250微米)，并使用表4列出的工艺参数。

溶出测试

溶出测试在美国药典的设备2(VanKel VK7000溶出仪)中进行，测试条件为转速75转/分钟，温度 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。溶出测试(n=6)在500毫升0.1N的盐酸溶液或者0.05M的醋酸钠缓冲溶液(pH 4.5)中进行，接着使用磷酸盐缓冲溶液(pH 6.8)。兰索拉唑的吸光度用安捷伦8453型分光光度计在波长306纳米下测定。

酸性阶段

将六份胶囊或小丸样品(15毫克/253毫克小丸)置于0.1N盐酸或醋酸盐缓冲溶液(pH4.5)中60分钟。随后取出25毫升的样品进行扫描测定确定酸性阶段的药物释放量。标准 requirements 是60分钟后药物溶出不超过10%。

缓冲阶段

从各容器中取出25毫升0.1N盐酸并加入425毫升0.05M的磷酸盐缓冲溶液(pH6.8)形成900毫升pH值为6.8的介质，或者将所有0.5M醋酸盐缓冲溶液倒出然后加入900mL0.05M磷酸盐缓冲溶液(pH6.8)以得到最终pH为6.8的缓冲溶液。在第5、10、15、30、45和60分钟分别从溶出容器中取出等量样品并对药物溶出量进行分析。缓冲阶段的标准 requirements 是60分钟后药物溶出不低于80%。

稳定性评估

将Hand-filled胶囊(Capsugel硬胶囊，15毫克/253毫克的小丸)储存(高密度聚乙烯瓶)在温度30°C/相对湿度60%和温度40°C/相对湿度75%的环境条件下1个月。

表1 兰索拉唑粉末上药配方(4)

步骤 # 1: 上药层	功能	生产商	% 质量分数
兰索拉唑	活性成分	Cadila 公司, 艾哈迈达巴德, 印度	13.0
碳酸镁	稳定剂	EDM 化学品公司, 新泽西州, 美国 新泽西州, 美国	13.0
蔗糖	填充物	Domino 制糖厂, 纽约州, 美国 纽约, 美国	13.0
玉米淀粉	填充物	Staley Starch, 伊利诺斯州, 美国 Decatur, IL	13.0
低取代-羟丙纤维素	崩解型黏合剂	Biddle Sawyer 公司, 纽约州, 美国	13.0
步骤 # 2: 上药层			
蔗糖	填充物	Domino 制糖厂, 纽约州, 美国 纽约, 美国	12.2
玉米淀粉	填充物	Staley Starch, 伊利诺斯州, 美国	10.4
低取代-羟丙纤维素	崩解型黏合剂	Biddle Sawyer 公司, 纽约, 美国 纽约, 美国	10.4
步骤 # 1 和 2: 黏合剂溶液			
HPC 和水	黏合剂	Shin Etsu 公司, 东京, 日本	3.0
总量 (固体):	-	-	100

表2 粉末上药参数

参数	数值
批次大小(克), 840-1000 微米糖丸	2250
转子速度(转/分钟)	200
粘合溶液喷雾速率(克/分钟)	20
粉末添加速率(克/分钟)	15
进口空气温度(°C)	55
出口空气温度 (°C)	45
片床温度 (°C)	45
空气雾化压力 (bar)	1.5
风门大小(%)	20
空气流量 (立方米/小时)	68-80
总加工时间 (分钟)	113

表3 分散液的制备

参数	雅克宜 93F19255
分散液固体含量(%)	20
理论增重量 (%)	26
粉末重量 (克)	130
去离子水重量 (克)	520
总的分散液重量 (克)	650
分散液混合时间 (分钟)	30

表4 肠溶包衣参数

参数	数值
批次大小 (克), 1190 μ m 含药小球	500
包衣液喷雾速率 (克/分钟)	4.5
进口空气温度 ($^{\circ}$ C)	44
出口空气温度 ($^{\circ}$ C)	33
片床温度($^{\circ}$ C)	32
空气雾化压力 (bar)	1.2
总包衣时间 (分钟)	144

结果

采用离心流化床造粒机制备的兰索拉唑粉末上药小丸大小可从840-1000微米的糖丸增加到1190-1410微米。产品中未观察到紫色或棕色斑点（降解的标志）。丸剂通常呈球形，密实，细屑较少，因此适用于水性肠溶包衣。

图1. 上药和包衣小丸



840-1000微米
糖丸
(18-20目)



上药小丸
1190微米小丸剂
(16目)



肠溶包衣小丸
28%增重
雅克宜93F19255

雅克宜93F19255（理论增重为26%）包衣的兰索拉唑小丸在酸性介质（pH 1.2 和4.5）中具有非常好的肠溶保护特性。试验结果表明，在0.1N 盐酸中没有任何药物释放，而在随后的磷酸盐缓冲溶液（pH 6.8）中15 分钟内药物释放量为80%；在醋酸盐缓冲溶液（pH 4.5）中60 分钟后没有任何药物释放，而在随后的磷酸盐缓冲溶液（pH 6.8）中20 分钟内药物释放量为80%。

图 2. 兰索拉唑溶出曲线

置于0.1N盐酸或醋酸盐缓冲液 (pH4.5) 1小时后再放入缓冲溶液 (pH 6.8) 中, n=6, 明胶胶囊

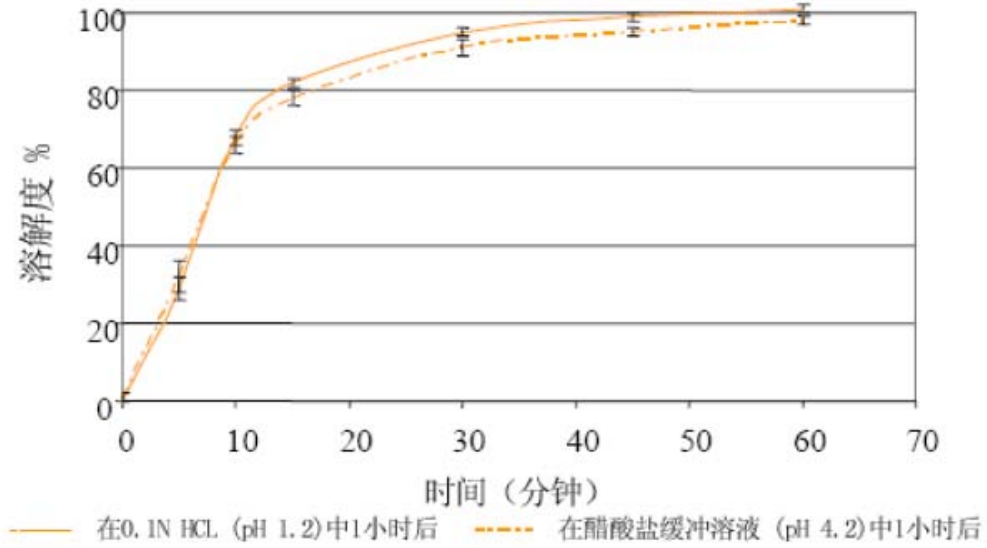


表5 稳定性评估

兰索拉唑小丸含量测定	%标示量
带有干燥剂, 温度30 °C/相对湿度60%下1个月	97.2
无干燥剂, 温度30 °C/相对湿度60%下1个月	97.2
带有干燥剂, 温度40 °C/相对湿度75%下1个月	96.0
无干燥剂, 温度40 °C/相对湿度75%下1个月	96.2

结论

本文采用干燥粉末上药技术制备酸性不稳定药物兰索拉唑小丸(15 毫克), 它适用于水性肠溶包衣。在0.1N 盐酸和醋酸钠缓冲溶液 (pH 4.5) 中, 雅克宜93F19255 可提供肠溶保护, 并能使药物在磷酸盐缓冲溶液 (pH 6.8) 中快速释放。

参考文献

1. Tabata, T., et al., Journal of Biopharmaceutical Sciences, 2 (4), 319-328 (1991)
2. Tabata, T., et al., Drug Development, Industrial Pharmacy, 18 (13), 1437-1447 (1992)
3. Tabata, T., et al., Drug Development, Industrial Pharmacy, 20 (9), 1661-1672 (1994)
4. United States Patent 5,045,321

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

+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



© 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

app_powd_lay_CHN_03_2010