

# 关于pH依赖性美沙拉嗪迟释片结肠靶向递药系统的研究

Vaibhav Ambudkar<sup>1</sup>, Hemant Bankhede<sup>1</sup>, Shantanu Damle<sup>1</sup>, Daniel To<sup>2</sup>, Ali Rajabi Siahboomi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Colorcon Asia Pvt. Limited, Verna, Goa, India <sup>2</sup>Colorcon Inc. Harleysville, PA, USA

www.colorcon.com

AAPS  
海报重印 2020

## 简介

美沙拉嗪(5-氨基水杨酸, 5-ASA)通常用于治疗轻度至中度溃疡性结肠炎。<sup>1</sup>美沙拉嗪局部作用于结肠粘膜,从而达到治疗效果。但是,如果美沙拉嗪在上消化道(GIT)中释放,它会在小肠中被快速而大量地吸收,这可能会导致美沙拉嗪在结肠中的给药效率降低,从而导致疗效降低,并伴随明显的全身性副反应。<sup>2</sup>为了解决这些问题,通常将美沙拉嗪口服固体剂进行pH依赖性肠溶包衣,再用于口服给药并靶向递送至结肠。GIT正常生理条件下的pH值从胃(pH 2.0-3.0)、小肠(pH 6.5-7.0)再到结肠(pH 7.0-8.0)而逐步提高。<sup>3</sup>

本研究旨在探讨使用全配方肠溶包衣系统来增强美沙拉嗪片在pH1.2和6.0的耐酸性能,同时根据美国药典中美沙拉嗪迟释(DR)片的要求,实现在pH7.2下的完全药物释放。

## 方法

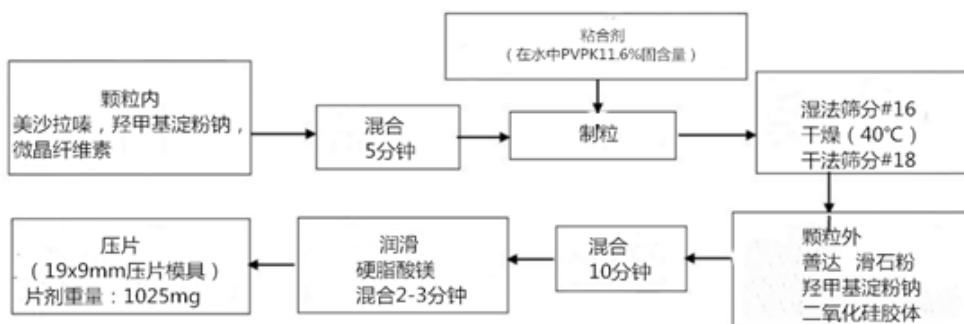
### 片芯制备

如表1和图1所示,采用高剪切湿法制粒(HSWG)工艺将部分配方成分制粒。然后在旋转式压片机(Rimek, Mini Press II)上,使用19x9mm普通圆弧形标准凹面压片模具,将润滑后的颗粒进行压片,目标片重为1025 mg。

表1: 800mg美沙拉嗪迟释片的组分

成分	% W/W	mg/剂量
颗粒内		
美沙拉嗪 USP	78.05	800.0
羧甲淀粉钠(A型)	3.51	36.0
MCC(微晶纤维素) PH 102	5.06	52.0
PVP K30	4.09	42.0
颗粒外		
善达™(Starch 1500®)	5.07	52.0
羧甲淀粉钠(A型)	2.54	26.0
胶态二氧化硅	0.58	6.0
滑石粉	0.56	5.8
硬脂酸镁	0.50	5.2
总计	100.0	1025.0

图1：美沙拉嗪迟释片制备流程图



## 片剂的包衣

使用基于HPMC的透明型欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统将美沙拉嗪片芯打底包衣, 使用10%w/w固含量水相体系, 增重3.5%。随后, 按照如下顺序步骤(图2和表2), 使用欧巴代肠溶包衣系统将打底后的片芯进行肠溶包衣。

**步骤 1:** 用异丙醇/水(重量比为88:12)混合溶液配置10%(w/w)固含量的欧巴代肠溶包衣系统95K(溶出触发pH > 7.0)包衣增重 3%。

**步骤 2:** 用异丙醇/水(重量比为88:12)混合溶液配置10%(w/w)固含量的欧巴代肠溶包衣系统94O(溶出触发pH > 6.0)包衣增重 3%。

表2：包衣工艺参数

参数	密封包衣	肠溶包衣 步骤1(95K)	肠溶包衣 步骤2(94O)
片剂载荷 (kg)	1	1	1
增重 (% w/w)	3.5	3	3
雾化气压 (bar)	1.2 – 1.3	0.5 – 0.7	0.5 – 0.7
扇面气压 (bar)	1.2 – 1.3	0.5 – 0.7	0.5 – 0.7
包衣锅转速 (rpm)	9	9	9
进气温度 (°C)	58 – 61	31 – 32	31 – 32
排气温度 (°C)	44 – 47	29 – 31	29 – 31
片床温度 (°C)	44 – 46	29 – 30	29 – 30
风量 (m³/hr)	107	115	113
喷雾率 (gm/min)	2 – 4	2 – 4	2 – 4

图2：片剂的包衣层和外观(片芯vs.已包衣的片剂)



## 肠溶包衣性能测试

首先，使用含有0.1 N盐酸的USP水浴崩解仪(Electrolab, ED-2L)进行2小时的包衣片剂(n = 6)的肠溶保护性能评估；随后，在37±2℃下，用pH 6.0的磷酸盐缓冲液评估1小时(缓冲阶段I)，并按照初始重量百分比计算介质吸收率；接着在崩解仪37.0℃条件下用pH 7.2磷酸盐缓冲液(缓冲阶段II)将完整的片剂进行崩解时限测定，记录所有片剂完全崩解所花费的时间。根据USP通用章节“缓冲溶液”制备缓冲阶段I和II的介质。

## 含量，杂质和溶出度

根据USP美沙拉嗪迟释片项下进行药物含量和杂质测定。根据USP美沙拉嗪迟释片项下进行溶出度测试(n=6)。利用USP水浴溶出仪(Electrolab, EDT-08LX)，在37.0±0.5下，按照如下溶出介质，按顺序进行药物释放测定。

## 药物释放测试

根据USP美沙拉嗪迟释片项下进行溶出度测试(n=6)。利用USP水浴溶出仪(Electrolab, EDT-08LX)，在37.0±0.5下，按照如下溶出介质按顺序进行药物释放测定

1. 酸化阶段：500mL 的 0.1M 盐酸，装置 II，转速 100rpm，120 分钟，
2. 缓冲阶段 I：900mL pH 6.0 的磷酸盐缓冲液，装置 II，转速 100rpm，60 分钟
3. 缓冲阶段 II：900mL pH 7.20 的磷酸盐缓冲液，装置 II，转速 50rpm，90 分钟

在酸化阶段(120分钟)结束和缓冲阶段I结束时(60分钟)，取样并测试美沙拉嗪释放量。然后在缓冲阶段II下继续进行溶出度测试，在15，30，60和90分钟时取样，分析美沙拉嗪释放量。

## 稳定性测试

将已包衣的片剂装进100 cc HDPE高密度聚乙烯瓶(Shriji Polymers, India)中，分别在30℃/65%RH和40℃/75%RH条件下储存1、3和6个月。通过测试如上所述的药物释放、含量、杂质、液体摄入量以及肠溶包衣片剂的崩解时限等来监测稳定性。

## 结果

### 片剂物理属性的测试

已压片片剂的物理属性如表3所示。

表3：美沙拉嗪片芯的物理属性

测试	结果
片剂重量 (mg)	1026.8 ± 1.13
片剂宽度 (mm)	9.02 ± 0.0
片剂厚度 (mm)	7.2 ± 0.01
长度 (mm)	19.04 ± 0.01
崩解时限 (min)	3 - 4
硬度 (kPa)	13.7 ± 0.8
脆碎度 (%)	0.08

## 肠溶性能测试

肠溶性能测试显示，美沙拉嗪片在酸化阶段(0.1M盐酸)和缓冲阶段I(pH6.0缓冲液)期间保持完整，这表明液体摄入率较低(低于5%)，随后在缓冲阶段II中则快速崩解(pH 7.2缓冲液)(表4)。

表4：在0.1N盐酸和缓冲阶段1中的肠溶性评估

介质	观察值
酸化阶段 (0.1 M 盐酸); 2h	所有片剂保持完整 酸摄入量 (%): 2.1 至 2.7
缓冲阶段 I (pH 6.0); 1h	所有片剂保持完整 酸摄入量 (%): 2.5 至 4.0
缓冲阶段 II (pH 7.2)	所有片剂在32至52分钟内崩解

## 含量和杂质

美沙拉嗪片的含量和总杂质分别为102.0% 和0.012% ( $t_0$ )(表5)。

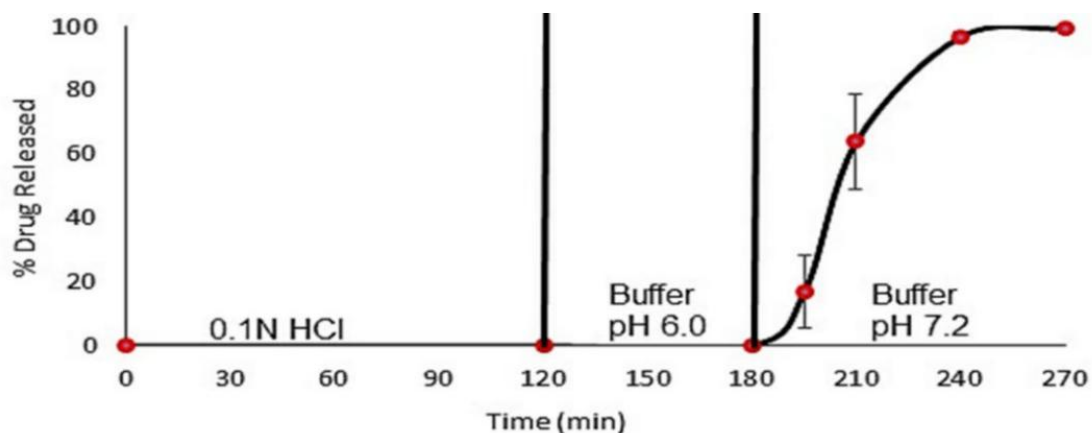
表5：含量测定和杂质测试结果

测试	结果	限值(%)
含量 (%)	102.0	90-110
杂质		
水杨酸 (%)	0	NMT 1.0
3-氨基水杨酸 (%)	0	NMT 1.0
总杂质 (%)	0.0121	NMT 2.0

## 药物释放测试

美沙拉嗪片符合一定顺序的所有介质溶出度测试规定。结果表明，在3个小时结束时，药物释放不超过1%，包括酸性介质(0.1N盐酸)中2小时和缓冲阶段I中的1小时。而随后在pH 7.2磷酸盐缓冲液中药物则快速释放(图3)。

图3：欧巴代肠溶包衣系统包衣的800mg美沙拉嗪迟释片药物释放



## 稳定性测试

在1, 3和6个月时的加速稳定性研究结果表明, 不论储存条件如何, 肠溶性能(表6), 含量测定, 总杂质(表7)和释放曲线(图4)均无显著变化, 这就证实了最终剂型在加速条件下是稳定的。

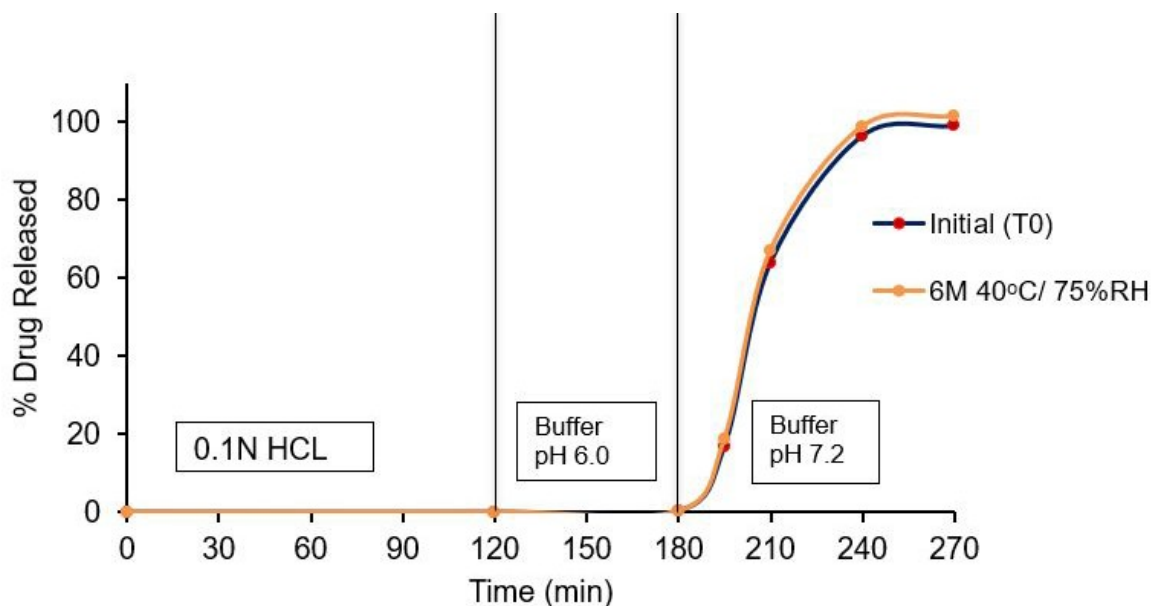
表6: 在40°C/75% RH和30°C/65%RH稳定性条件下的肠溶性能

介质	T0 / 初始	40°C/75% RH	30°C/65% RH
酸化阶段 (0.1 M HCl); 2小时	2.1 - 2.7 %	2.0 - 2.7%	2.1 - 2.4%
缓冲阶段 1 (pH 6.0); 1小时	2.5 - 4.0 %	3.0 - 4.9%	3.1 - 3.7%
缓冲阶段 2 (pH 7.2)	32 - 51 分钟	29 - 51 分钟	33 - 57 分钟

表7: 30°C/65% RH和40°C/75%RH下含量测定和杂质测试的结果

介质	T0 / 初始	40°C/75% RH	30°C/65% RH
含量测定 (%)	102.0	103.1	99.8
水杨酸 (%)	0	0.01	0.01
3-氨基水杨酸 (%)	0	0	0
总杂质 (%)	0.012	0.033	0.0169

图4: 美沙拉嗪缓释片稳定性溶出曲线



## 结论

可以观察到，美沙拉嗪片(800mg)在加速储存条件下6个月后，保持稳定。在0.1M盐酸和pH6.0的缓冲液中，欧巴代肠溶包衣系统95K(步骤1)和欧巴代肠溶包衣系统94O(步骤2)展现出卓越的保护性能，并能够在pH7.2磷酸盐缓冲液中完全释放。这些结果表明，欧巴代肠溶包衣系统95K和94O能够成功适用于结肠靶向给药。

## 参考文献

1. Lichtenstein GR, Kamm MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:663–73.2
2. Dhaneshwar SS, Chail M, Patil M, Naqvi S, Vadnerkar G. Colon specific mutual amide prodrugs of 4-aminosalicylic acid for their mitigating effect on experimental colitis in rats. Eur J Med Chem. 2009;44:131–42.
3. M. Ashford, T. Fell, Targeting drugs to the colon; delivery systems for oral administration, J. Drug Targeting 2 (1994) 241-258.

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](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**

拉丁美洲  
**+54-11-5556-7700**

印度  
**+91-832-6727373**

中国  
**+86-21-61982300**

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

AAPS\_2020\_Damle\_OYEnteric\_CN