

关于通过鼻胃管给药的埃索美拉唑迟释多颗粒肠溶包衣系统的体外评价

A. Vaibhav Ambudkar¹, Shantanu Damle¹, Nitin Tayade¹, Daniel To², Ali Rajabi-Siahboomi²

¹Colorcon Asia Pvt. Limited, Verna, Goa, India

²Colorcon Inc. Harleysville, PA, USA

www.colorcon.com

AAPS
海报重印 2020

简介

埃索美拉唑镁是奥美拉唑的S-异构体。这就表明埃索美拉唑镁能够用于短期抑制胃酸和治疗与胃酸过多相关的疾病，包括胃食管反流病(GERD)和糜烂性食管炎。¹

埃索美拉唑镁迟释(DR)胶囊可口服给药，而对于那些无法吞咽药物的患者，可通过鼻胃管(NG)给药。NG管专门旨在为那些身处基础疾病状态下，难以通过口服途径给药的患者摄入营养或药物。在这个过程中，首先将胶囊中的内含物倒入水(分散介质)中，然后通过鼻胃管(NG)给药。同时，许多拉唑类质子泵抑制剂也采用NG管给药途径作为推荐给药方法之一。

本项研究旨在探讨一种用于多颗粒包衣的能用来进行NG给药的全配方肠溶包衣系统(雅克宜®II(Acryl-EZE® II)，水性丙烯酸类肠溶包衣系统)的使用。

方法

埃索美拉唑迟释多颗粒的制备

在GPCG 1.1流化床设备(ACG Pharma Technologies公司)中，使用表1所示的成分，将高品质药用丸芯-苏丽芯™(Suglets®)(PF001, 45/60 250-355 µm, 卡乐康公司)进行药物层积，隔离包衣，以及肠溶包衣。

表 1: 埃索美拉唑多颗粒的配方(40mg)

成分	%w/w	mg/胶囊
药物层积		
苏丽芯 PF001 (250/355 micron)	13.82	39.91
埃索美拉唑镁三水合物	15.41	44.5
基于HPMC的欧巴代, 透明型	6.17	17.81
聚山梨酯 80	0.69	2
隔离包衣		
基于HPMC的欧巴代, 透明型	16.03	46.27
肠溶包衣		
雅克宜 II	42.22	121.89
外层包衣		
雅克宜 II	5.66	16.34
总计	100.00	288.72

制备药物层积分散体：首先将粘合剂(基于HPMC的欧巴代®(Opadry®)，透明型)和润湿剂(聚山梨酯80)进行溶解，然后将17%w/w固含量的药物加入水中，接下来将其包衣于底物上，增重161.5%w/w。包衣之前，将药物分散体通过60目网筛(250 µm)进行筛分，除掉所有结块(分散体pH值为9至10)。

隔离包衣分散体为水制备的固含量为7%w/w的基于HPMC的欧巴代，然后将其包衣于载药多颗粒(MP)上，增重44.4%w/w。

随后，使用雅克宜II将隔离包衣多颗粒进行肠溶包衣。制备20%w/w固含量的肠溶包衣组分，并包衣至81%w/w增重。在包衣之前，将分散体通过60目网筛进行筛分。然后将肠溶包衣的多颗粒进行外层包衣至6%w/w增重。

埃索美拉唑迟释多颗粒的评价

利用高效液相色谱法评价埃索美拉唑迟释多颗粒的含量，以及药物释放。在符合USP标准的水浴溶出仪中，使用100rpm转速的装置 II(Electrolab, DT 800)，测量药物释放，从而进行肠溶性能评价。将缓释多颗粒置于300mL的0.1N 盐酸中2小时，随后在1000mL的pH 值6.8的磷酸盐缓冲液中进行溶出度测试。

通过鼻胃管的埃索美拉唑迟释多颗粒的评价

利用NG管评价埃索美拉唑迟释多颗粒(40mg)的“药物回收”和“耐酸性回收”测试。在本项研究中，使用尺寸为 8 French 的 NG 管 (Romsons Scientific&Surgical Industries 公司) 和 50mL 的口腔注射器 (Dispovan, Hindustan Syringes&Medical Devices 公司)(图1和2)以及作为具有不同pH值(5.6、7.0和8.5)分散介质的纯水。利用稀氢氧化钠溶液调节水介质的pH值。

药物回收测试

首先将埃索美拉唑镁迟释多颗粒注入50mL的口腔注射器中，悬浮于50mL的分散介质(不同pH值的水介质)中。而在将注射器连接到NG管之前，先将注射器剧烈摇晃15秒钟。接着将注入多颗粒的注射器保持在大约45°的角度，然后将内含物通过NG管。给药后，用20mL的水冲洗NG管。再将已经通过NG管的回收的多颗粒置于稀释剂磷酸三钠(pH 11.0)中进行溶解，同时进行5分钟的超声处理，直至多颗粒完全溶解。最后根据USP药典专论测定回收的埃索美拉唑镁的量。

图 1: 尺寸 8 French 的鼻胃管

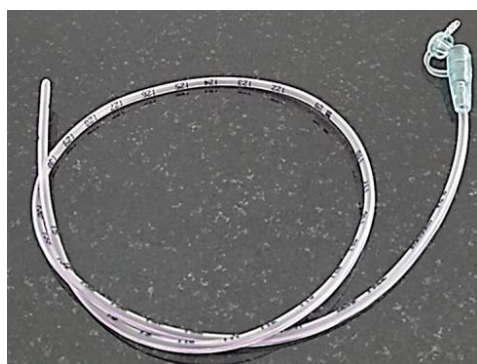


图 2: 50mL 的口腔注射器



耐酸性回收测试

耐酸性回收测试的步骤与药物回收测试中所述的相似，不同之处在于，埃索美拉唑迟释多颗粒悬浮在水中后，通过口腔注射器和NG管直接注入装有300mL 0.1N 盐酸的溶出杯中。利用USP 装置 II(浆法)，100 rpm转速，进行溶出度测试，2小时后将多颗粒仔细地取出，然后使用HPLC高效液相色谱法(与药物回收测试中所述的相似)进行含量测定，确定在酸化阶段的溶出期间从多颗粒中释放出来的埃索美拉唑的量。同样地，用新的埃索美拉唑多颗粒样品进行缓冲液阶段的溶出度测试，只是在酸化阶段(0.1M 盐酸)2小时后不从溶出杯中取出多颗粒，而是向杯中添加700mL的0.086 M磷酸氢二钠溶液，得到pH 6.8的磷酸盐缓冲液继续进行溶出度测试。

内含多颗粒NG管的显微分析

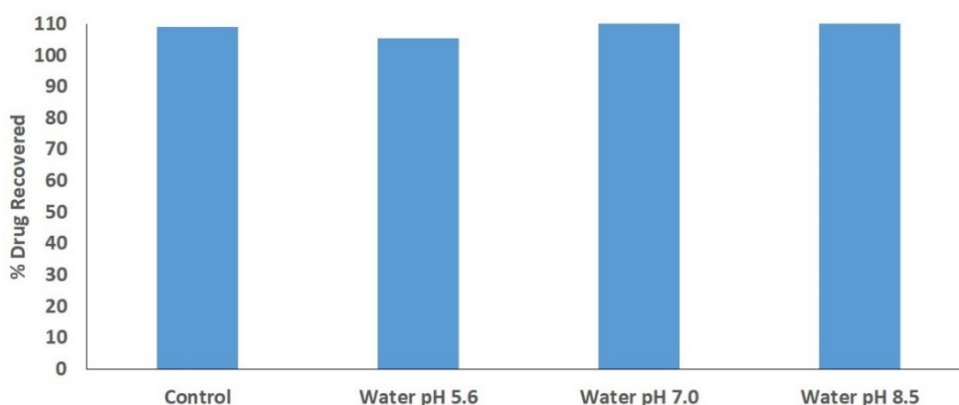
利用徕卡体视显微镜(S8 APO)，通过在NG管中放置多颗粒来测量NG管的内径和多颗粒占据的整体空间，对装有已包衣多颗粒的NG管进行显微分析。利用动态图像分析仪(Camsizer P4, Microtrac Retsch)分析肠溶包衣的多颗粒的粒度分布(PSD)，确定多颗粒的尺寸范围。

结果

无论是在药物回收还是在耐酸性回收测试过程期间，包衣的多颗粒始终没有粘附在注射器或NG管的内壁上。而且，不管作为悬浮介质的水的pH值大小如何，多颗粒在通过NG管给药后，始终完好无损。

图3所示为药物回收测试值，图中可以看出，多颗粒悬浮在不同pH值的水中之前(没有悬浮在水中并通过NG管，对照试验)和之后以及通过NG给药后的含量测定结果没有显著差异。

图 3: 40mg埃索美拉唑迟释多颗粒的药物回收



通过进行耐酸性回收测试来确定雅克宜 II 肠溶包衣的稳健性。肠溶包衣的埃索美拉唑多颗粒在通过NG管之前和之后的释放曲线如图4所示。2小时后，酸性介质(0.1N 盐酸)中的药物损失可以忽略不计，所有情况下，随后在pH 6.8磷酸盐缓冲液中药物快速释放。肠溶包衣样品的药物含量和药物释放没有受到水的pH值或通过NG管转移的影响。

图 4: 40 mg埃索美拉唑迟释多颗粒在酸化阶段2小时然后缓冲液阶段的释放曲线 (n=6)

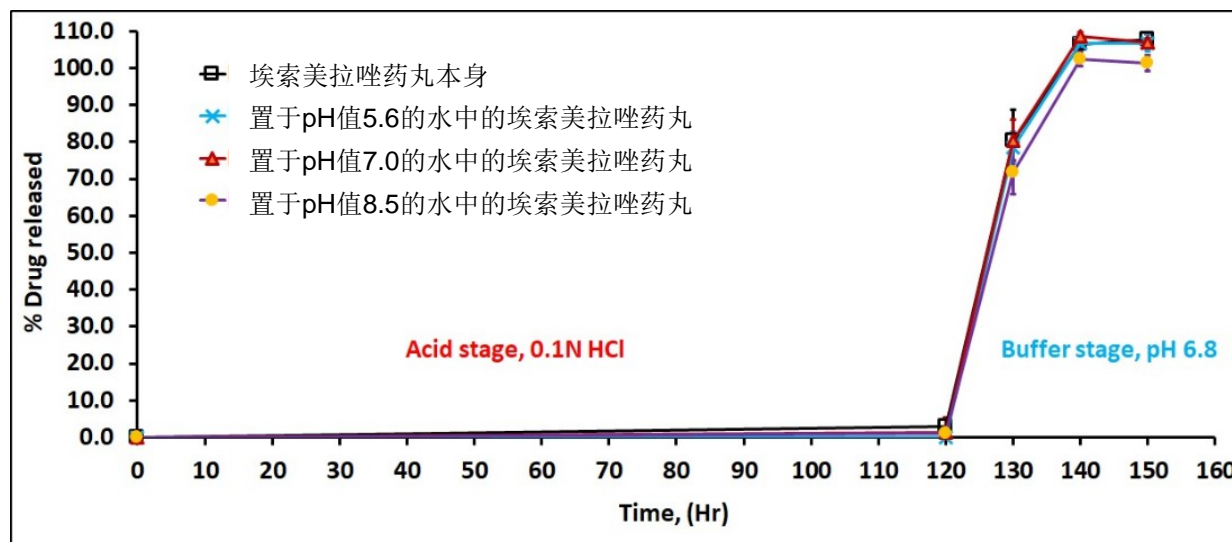


图5显示为NG管不同位置的尺寸：管的前端(1828μm)，中端(1811μm)和末端(1341μm×2960μm)。NG管中样品和多颗粒占据空间的显微评价如图6所示。利用Camsizer P4进行的PSD研究表明，肠溶包衣的多颗粒的大小在547 - 732 μm范围内(累积百分比分布：Q3 10%： 547μm， Q3 50%： 636μm和Q3 90%： 732μm)。上述研究表明，利用起始底物，粒度为250-355μm的苏丽芯制备的，同时利用用雅克宜 II包衣进行肠溶保护的埃索美拉唑迟释多颗粒，总粒度约为700μm，可以顺利通过NG管。

图 5: 鼻胃管的显微图像(管的前端， 中端和末端)

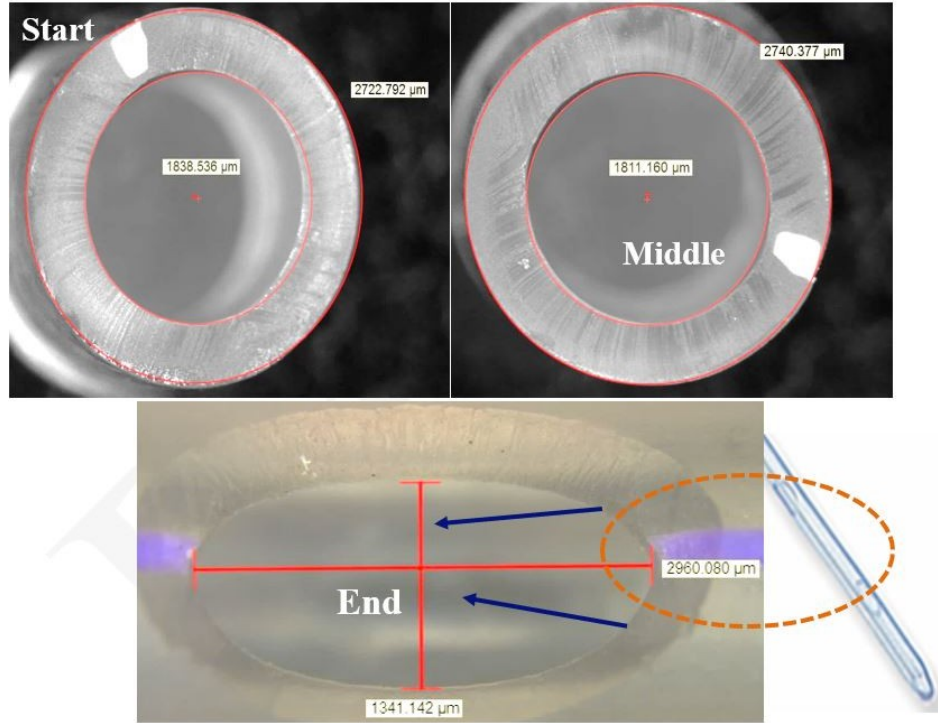
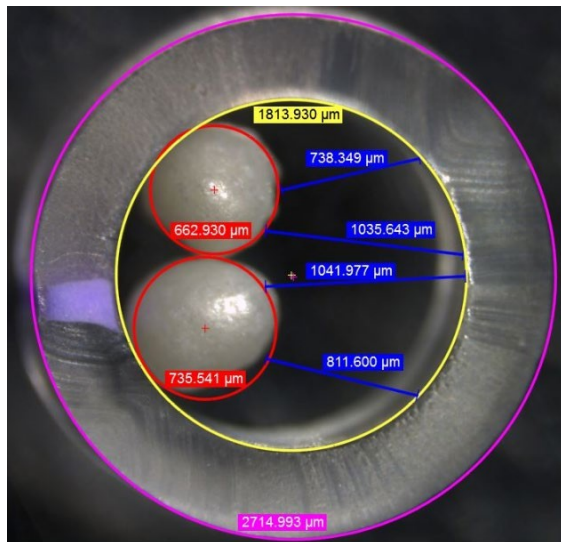


图6: 内含包衣多颗粒的鼻胃管的显微图像



- NG管的外径
 (尺寸 FG080): ~ 2715μm
- NG管的内径
 (尺寸 FG080): ~ 1814μm
- 肠溶包衣药丸的尺寸 (2 #):
 (662.9 + 735.5)=1398μm
- NG管内部2#药丸占据后的可用空间:
 738至1042μm

结论

雅克宜 II成功应用于肠溶包衣的埃索美拉唑多颗粒制剂的开发。肠溶包衣的多颗粒符合美国药典关于埃索美拉唑体外耐酸溶出度测试的标准，并且经分散在不同pH值的水中随后通过尺寸为8 French的鼻胃管后，始终保持了样品的完整性。

参考文献

1. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021153Orig1s008.pdf. Accessed 20th May 2020.

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 · 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, 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_Acryl-EZE_CN