

肠溶多颗粒埃索美拉唑镁的处方与工艺考虑

目的

埃索美拉唑镁属于抑制胃酸分泌的质子泵抑制剂（PPI）类药物(1)。药物剂型通常制成肠溶（DR）多颗粒，装于胶囊内或压制成崩解片。多颗粒缓释制剂在设计上具有灵活性，在临床上也有益处，但与片剂相比，要求相对复杂的生产工艺。此外，由于批次内或批次间可重复性和均一性的相关问题，多颗粒的质量保证可能复杂而费时(2)。

埃索美拉唑在碱性条件下具有较好的稳定性，但在酸性介质中快速降解(1)。因此在剂型中应用肠溶包衣以避免药物在胃内降解。据报道埃索美拉唑的药物释放标准为在酸性介质（法定酸相，0.1N盐酸(3)或非法定中性pH，醋酸盐缓冲液，pH 4.5）中2小时后药物减少小于10%(4)，随后在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中45分钟内药物快速释放（不少于80%标称量）。

本研究的目的是用三水合埃索美拉唑镁（40mg）多颗粒系统研究并建立一套肠溶包衣系统，雅克宜®（Acryl-EZE®），水性丙烯酸肠溶系统的应用工艺。

方法

肠溶多颗粒的制备

在流化床（MP-2/3, Wurster setup, Niro Inc., 美国）上用表1所示的成分在糖丸上包药物层、封闭层和肠溶包衣。药物分散体的制备是将黏合剂（羟丙基甲基纤维素或HPMC）和润湿剂（聚山梨酸酯80）溶于水，然后加入药物。药物分散体通过60目滤网（250µm）过筛，以去除聚集块（滤网残留0.36%w/w，分散体pH 9.0）。封闭层分散体(5)（表1）制备成13%固含量，通过60目滤网（滤网残留0.27% w/w）并包于载药的微丸上，使其增重44.5%。然后用雅克宜93A19326和作为增塑剂的柠檬酸三乙酯（TEC）给封闭层微丸包上肠溶包衣。肠溶包衣液制备成20%固含量，包衣增重61.5% w/w。分散体在包衣前通过60目滤网（滤网残留0.32% w/w）过筛。由于微丸的粒径小，因此需仔细监测喷量、空气流速、产品温度，以确保每个颗粒的包衣以及尽可能减少结块或静电电荷产生的可能性（表2）。然后用自动台式胶囊充填机（IN - CAP, Dott.Bonapace & C, 意大利）将包有肠溶包衣的微丸（242.9 mg微丸含40 mg埃索美拉唑）充填入明胶硬胶囊（1#）（Hawkins, 美国）。

表1.埃索美拉唑多颗粒的处方（40 mg主药）

成分	供应商	% w/w	mg/胶囊
蔗糖芯丸 (45/60 目; 250-355 µm)	Mutchler Inc. (NP Pharm), USA	16.43	39.91
药物层			
三水合埃索美拉唑镁	Kemprotec Ltd.(UK)	18.32	44.50
羟丙基甲基纤维素 2910 (HPMC, 美多秀™(METHOCEL™) premium cellulose ether (E6-LV))	Dow Chemical Company(USA)	7.33	17.80
聚山梨酸酯80 (Tween 80)	Croda (USA)	0.82	2.00
封闭层			
羟基丙基纤维素 (Klucel LF)	Aqualon (USA)	6.43	15.63
滑石粉	Luzenac (USA)	11.61	28.20
硬脂酸镁	Mallinckrodt(USA)	0.99	2.40

肠溶包衣			
Acryl-EZE 93A19326	Colorcon (USA)	34.56	83.95
柠檬酸三乙酯 (TEC)	Morfex (USA)	3.47	8.43
二甲基硅油乳剂USP	Dow Corning Corporation(USA)	0.04	0.09
总计		100.00	242.91

表2. 用于药物层、封闭层和肠溶包衣的工艺参数

工艺参数	药物层	封闭层	雅克宜 93A19326
投料量 (kg)	4.0	5.0	1.0
入口温度 (°C)	67	72	72
产品温度(°C)	40	41	32
出口温度(°C)	35-40	35-40	35-40
空气流速 (CMH)	250	250	100
雾化压力(bar)	2.5	2.5	2.5
流速 (g/min)	56	58	32

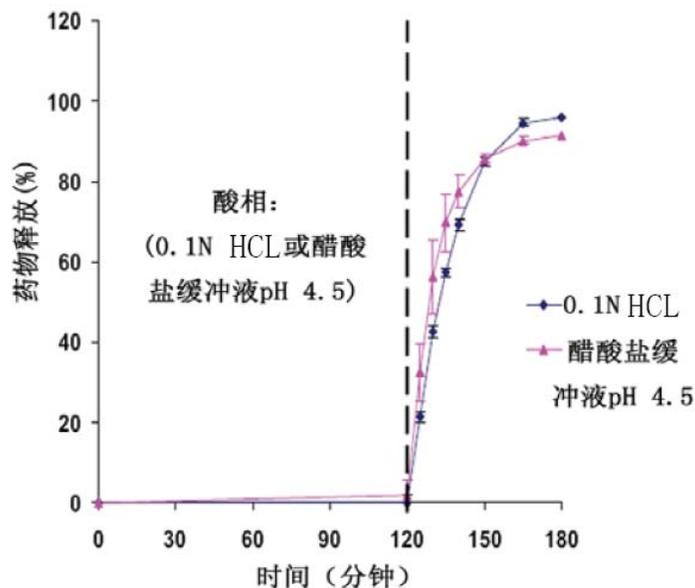
埃索美拉唑胶囊的评估

对胶囊进行药物分析评估，用HPLC进行总混杂度分析，用紫外光谱学进行药物释放分析。用符合USP标准的水浴法，溶出II法，100 rpm (Varian, 美国)，测定药物释放，来评估肠溶保护作用。将胶囊置于500 mL酸性介质（0.1N盐酸或pH 4.5的醋酸盐缓冲液）中2小时，然后在900 mL pH 6.8的磷酸盐缓冲液中进行溶出度试验。胶囊装在HDPE瓶中，有干燥剂，放置于30°C/65%RH和40°C/75%RH稳定性条件下，如上所述进行评估。

结果

埃索美拉唑胶囊的药物分析和总混杂度测定值分别为100.2%和1.0%（0时点）。埃索美拉唑胶囊的释放曲线见图1。在酸性介质（0.1N盐酸或pH 4.5的醋酸盐缓冲液）中2小时后的药物减少等于或小于2%，随后在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中药物快速释放。对于预先置于酸相中的胶囊，在缓冲液（pH 6.8）中的t80值小于25分钟。1个月和3个月稳定性试验的结果显示无论在何种贮存条件下，药物分析（99.5-104.2%）、总混杂度（0.79-1.16%）和释放曲线都无显著变化。

图1. 缓释埃索美拉唑胶囊（40 mg）经2小时酸相后,在缓冲相中的释放曲线（n=6）



结论

三水合埃索美拉唑镁涂覆于小粒径（250-355 μm ）蔗糖芯丸上，包上封闭层，并用Acryl-EZE 93A19326肠溶包衣。含肠溶包衣埃索美拉唑多颗粒的胶囊在置于酸性介质中2小时后显示极好的耐酸性（在0.1N盐酸或pH 4.5的醋酸盐缓冲液中小于2%）。此外，在缓冲液（pH 6.8）中的t80小于25分钟，符合药物释放标准。严密监测关键流化床包衣工艺参数，如：喷量、空气流速和产品温度，以避免结块和/或静电电荷。

参考文献

1. Thomson PDR, page 655, (2007).
2. Bodmeier R., Eur. J. Pharm. Biopharm, 43, 1-8,(1997).
3. USP 31/ NF 26 (2008).
4. Fegely K.A., Young C. J., Rege P.,Rajabi-Siahboomi A.R., AAPS Annual Meetingand Exposition, (2005).
5. Bergstrand P.J.A., Lovgren K.I., US Patent5,817,338 (1998).

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

ent_coat_minibags_CHN_03_2010