

# 埃索美拉唑镁肠溶多颗粒系统型片的制备及体外释放度研究

徐飞<sup>1\*</sup>, 兰昌云<sup>1</sup>, 陈博<sup>1</sup>, 王张<sup>2</sup>(1.重庆华邦制药有限公司, 重庆 401121; 2.成都中医药大学民族医药学院, 成都 610075)

中图分类号 R943;R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1969-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.17

**摘要** 目的:制备埃索美拉唑镁肠溶多颗粒系统型片,并考察其体外累积释放度。方法:采用肠溶多颗粒直接压片法,以丸芯圆整度、可压性、硬度、流动性及累积释放度为评价指标,对丸芯填充剂、粒径、肠溶衣材料、肠溶衣增质量、外加辅料进行筛选优化,确定处方。结果:以微晶纤维素PH101为丸芯填充剂,丸芯粒径为0.5~0.8 mm;以丙烯酸树脂Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(2:1)混合物为肠溶衣材料,增质量为25%;以微晶纤维素PROSOLV90为外加辅料。制得的样品在pH 2.0盐酸溶液中2 h内累积释放度<5%,在pH 6.8磷酸盐缓冲液中30 min的累积释放度≥95%。结论:该制剂制备处方合理、方法可行,制剂的累积释放度符合要求。

**关键词** 埃索美拉唑镁;多颗粒系统型片;体外释放度;制备

## Preparation of Esomeprazole Magnesium Enteric Coated Particle System Type Tablet and Release Rate *in vitro*

XU Fei<sup>1</sup>, LAN Chang-yun<sup>1</sup>, CHEN Bo<sup>1</sup>, WANG Zhang<sup>2</sup>(1.Chongqing Huapont Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing 401121, China; 2.National Medical College of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare the esomeprazole magnesium enteric coated particle system type tablet, and to investigate release rate *in vitro* of it. METHODS: The enteric coated particle system type tablet were prepared by direct compression process. Using pellets roundness, compressibility, hardness, flowability and accumulative release rate as index, fillers, materials and weight gain of enteric coating film, additional excipients were optimized to confirm the formulation. RESULTS: The optimal formulation was as follows: avicel PH101 as pellet core filler, particle size of 0.5-0.8 mm, mixture of acrylic resins Eudragit®NE30D and Eudragit®FS (2:1) as coating material, weight gain of 25%, avicel PROSOLV90 as additional excipients. Accumulative release rate of the samples was lower than 5% in pH 2.0 HCl solution within 2 h and more than 95% in pH 6.8 PBS within 30 min. CONCLUSIONS: The preparation formulation is reasonable and feasible, and the accumulative release rate of the preparation is in line with the requirements.

**KEYWORDS** Esomeprazole magnesium; Enteric coated particle system type tablet; Release rate *in vitro*; Preparation

埃索美拉唑镁是新一代质子泵抑制剂,主要用于预防和与治疗与胃酸相关的疾病,包括胃食管反流性疾病、糜烂性反流性食管炎、消化性溃疡等<sup>[1]</sup>。埃索美拉唑镁肠溶多颗粒系统属分散型制剂,口服后在胃肠道均匀分散成微粒,能有效避免因局部药物浓度过高导致的胃黏膜刺激,且有利于药物吸收,提高生物利用度<sup>[2-3]</sup>;此外,多颗粒系统型制剂释药行为是组成一个剂量的多个小丸释药行为的总和,个别小丸制备上的缺陷不至于对整个制剂释药行为产生严重影响,从而保证了临床用药的安全性。研究肠溶多颗粒系统型片是一个难度较大的工艺课题,目前国内尚无相同类型的制剂上市,仅有国外少数品种上市,如酒石酸美托洛尔缓释多单元片剂。本文采用肠溶多颗粒直接压片法制得了体外释放度符合要求的埃索美拉唑镁肠溶多颗粒系统型片剂,并对制剂处方及工艺进行了优化。

## 1 材料

### 1.1 仪器

E50 轴向单螺杆挤出机(重庆英格造粒包衣技术有限公

\* 工程师, 硕士。研究方向:药物新制剂与新剂型。电话:023-67886943。E-mail: xiumukediaoxf@163.com

司);CGC350型多功能制丸包衣机(重庆英格造粒包衣技术有限公司);HJ-180-GC多功能制粒包衣机(重庆恒科盛业机械制造有限公司);RC-8D溶出度测定仪(郑州南北仪器设备有限公司);2487高效液相色谱仪(美国Waters公司)。

### 1.2 药品与试剂

埃索美拉唑镁原料药和奥美拉唑对照品(重庆华邦制药有限公司,批号:20121011、20120801,纯度:≥99.3%);微晶纤维素PH101、羟丙纤维素、低取代羟丙纤维素(湖州展望药业有限公司,批号:20121101、20120402、20121120);微晶纤维素PROSOLV90(上海赫力思特化工有限公司,批号:20121003);交联羧甲基纤维素钠(德国瑞登梅尔父子公司,批号:20120705);羟丙基甲基纤维素(泰安瑞泰纤维素有限公司);丙烯酸树脂(Eudragit®NE30D, Eudragit®FS, 德国 Degussa 公司,批号:20121112);Eudragit L100-55(赢创德固赛有限责任公司,批号:20120100);水为重蒸水,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件<sup>[4]</sup>

色谱柱:Diamonsil C<sub>18</sub>;流动相:乙腈-磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.3)-水(35:50:15),流速:1.0 ml/min;检测波长:302 nm;

柱温:35℃;进样量:20 μl。埃索美拉唑镁峰的保留时间应不小于3.5 min,理论板数按奥美拉唑峰计应大于2 000。

## 2.2 样品处理<sup>[1]</sup>

取本品10片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于埃索美拉唑镁40 mg),置于200 ml量瓶中,加PBS(pH 11.0)120 ml,振摇20 min,加乙醇40 ml,超声处理,再加PBS稀释至刻度,摇匀,滤过。精密量取滤液5 ml,置于25 ml量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。另取奥美拉唑对照品约20 mg,精密称定,置于100 ml量瓶中,加乙醇20 ml使溶解,加PBS稀释至刻度,摇匀,精密量取5 ml,加水稀释至25 ml,摇匀,作为对照品溶液。精密量取对照品溶液与供试品溶液各20 μl,进样测定,记录色谱,按外标法以峰面积计算埃索美拉唑镁的含量。

## 2.3 体外释放度测定

取样品1片,照释放度测定法(2010年版《中国药典》二部附录X D第二法),以0.1 mol/L盐酸溶液300 ml为溶剂,转速100 r/min,依法操作,再按高效液相色谱法测定,计算每片的释放度,限度为标示量的75%。

## 2.4 载药多颗粒系统的制备

2.4.1 丸芯填充剂。(1)制备方法:称取1 kg埃索美拉唑镁原料药,分别以适量微晶纤维素PH101、乳糖、淀粉为填充剂,交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,氧化镁为pH调节剂。将原辅料混匀,粉碎,过100目筛;后将混合粉置于高效湿法制粒机中,加入适量5%羟丙基甲基纤维素溶液,低速低切30 s,高速高切45 s,制得软材。后将软材加于挤出机中,以30~35 r/min挤压成条状物,再将条状物转入滚圆机中,以离心半径为350 mm、800~1 000 r/min滚圆3~5 min,即得湿颗粒丸芯。再将湿颗粒丸芯干燥,调节物料温度40~50℃,干燥45~60 min,控制干燥失质量不大于2%,出料,收集0.5~0.8 mm颗粒丸芯。颗粒丸芯含药量0.59 mg/mg,后将制得的颗粒丸芯进行压片,规格为每片68 mg。(2)指标检测:将不同填充剂制得的颗粒丸芯进行丸芯圆整度及可压性的比较研究,结果微晶纤维素PH101与交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素组合,制得的丸芯圆整度及可压性均优于淀粉和乳糖与交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素组合,其片剂硬度高达15 kg/cm<sup>2</sup>。此外,以微晶纤维素PH101为填充剂制得的片剂崩解良好,在pH 2.0盐酸溶液(SGF)中基本不释放(<5%),而在pH 6.8磷酸盐缓冲液(SIF)中30 min累积释放度高达95%以上;而以淀粉和乳糖为填充剂制得的片剂在SIF中30 min累积释放度分别为60%、40%,表明其释放不完全。由此可见,颗粒丸芯的填充剂为微晶纤维素PH101。不同丸芯填充剂样品的成分和成形结果见表1,累积释放曲线见图1。

2.4.2 丸芯大小。(1)制备方法:称取1 kg埃索美拉唑镁原料药,以适量微晶纤维素PH101为填充剂,交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,氧化镁为pH调节剂,按“2.4.1(1)”项下制备方法制成颗粒丸芯。收集粒径范围分别为0.1~0.4、0.5~0.8、1.2~2.0 mm的颗粒丸芯进行包肠溶衣(增质量25%)后进行压片(规格为每片87 mg)。(2)指标检测:将上述不同粒径的颗粒丸芯制得的肠溶微丸颗粒进行可压性及释放度对比研究。结果表明,丸芯粒径0.5~0.8 mm的可压性优于0.1~0.4 mm及1.2~2.0 mm,其有利于包肠溶衣,包衣后可压性良好,片剂硬度为11~14 kg/cm<sup>2</sup>。0.5~0.8 mm粒径范围内的丸芯弹性强

表1 不同丸芯填充剂样品的成分和成形结果

Tab 1 The composition and formulation of the samples with different pellet core fillers

成分/评价指标	处方		
	1	2	3
埃索美拉唑镁,mg	40	40	40
微晶纤维素PH101,mg	20	0	0
乳糖,mg	0	20	0
淀粉,mg	0	0	20
氧化镁,mg	4.5	4.5	4.5
交联羧甲基纤维素钠,mg	3	3	3
羟丙基甲基纤维素,mg	0.2	0.2	0.2
圆整度	良好	较差	较差
可压性	良好	一般	较差
硬度,kg/cm <sup>2</sup>	10~15	4~7	2~5

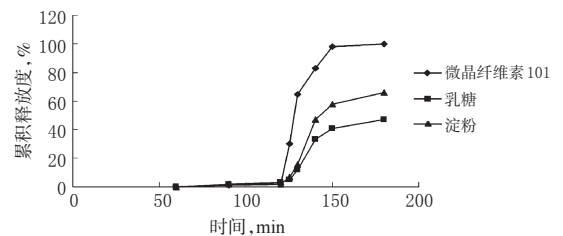


图1 不同丸芯填充剂样品的体外累积释放曲线

Fig 1 The accumulative release curve *in vitro* of the samples with different pellet core fillers

度能满足压片时的形变要求,弹性复原后对肠溶衣膜影响较小;由于肠溶衣膜厚度适中,压片过程中无破裂现象,在SGF中基本不释放(<5%),而在SIF中30 min累积释放度高达95%以上,基本释放完全,能充分保证药物的生物利用度。而0.1~0.4 mm粒径范围内的丸芯由于粒径过小,丸芯比表面积较大,相同用量的肠溶材料形成的衣膜相对较薄,压片时容易破裂,影响可压性、耐酸性及在肠液中的释放度。1.2~2.0 mm粒径范围内的丸芯由于粒径过大,具有较高的抗张强度,弹性较大,不利于压片,可压性较差,片剂硬度仅有3~5 kg/cm<sup>2</sup>。不同丸芯粒径样品的成分和成形结果见表2,累积释放曲线见图2。

表2 不同丸芯粒径样品的成分和成形结果

Tab 2 The composition and formulation of the samples with different particle sizes of the pellets

评价指标	丸芯大小,mm		
	0.1~0.4	0.5~0.8	1.2~2.0
可压性	一般	良好	较差
硬度,kg/cm <sup>2</sup>	6~9	11~14	3~5

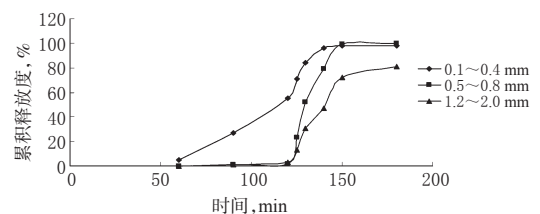


图2 不同丸芯粒径样品的体外累积释放曲线

Fig 2 The accumulative release curve *in vitro* of the samples with different particle sizes of the pellets

## 2.5 肠溶多颗粒系统制备

2.5.1 微丸隔离衣。(1)制备方法:称取0.06 kg羟丙纤维素,置

于 1.2 kg 纯化水中, 搅拌溶胀完全, 加入 0.002 kg 聚乙二醇 6000 搅拌均匀。称取 1.2 kg 粒径 0.5~0.8 mm 的丸芯, 置于流化床包衣机中, 控制包衣喷速 6~15 g/min, 风机频率 30~50 Hz, 雾化气压 0.04~0.1 MPa, 保护气压 0.01~0.06 MPa, 物料温度为 35~45 °C。包衣过程中搅拌包衣液, 监控包衣增质量, 当增质量约 4% 时停止包衣, 于 35~45 °C 干燥 20~30 min, 待包肠溶衣。(2) 指标检测: 因埃索美拉唑镁在酸性、湿热、光照条件下不稳定, 尤其在酸性条件下, 易发生降解, 故需避免药物在胃酸条件下释放。因此, 对肠溶材料种类及用量进行筛选, 以有效隔离药物与胃酸接触。试验表明, 成膜性及塑性良好的肠溶材料 Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(2:1) 组合物能制得适于压片的多颗粒微丸, 起到有效阻隔胃酸对药物的作用。但该丙烯酸树脂肠溶材料为酸性聚合物, 不利于埃索美拉唑镁的稳定性, 因此, 为了防止药物与肠溶衣膜材料接触反应, 需在含药颗粒微丸的外层包裹隔离层; 此外, 在含药颗粒微丸的处方中加入碱性氧化镁以调节 pH, 提高药物在微丸型片剂中的稳定性。结果表明, 微丸芯中加入 3% 氧化镁, 隔离层包衣增质量 5% 羟丙纤维素后, 埃索美拉唑镁药物稳定性大大提高, 且在 SGF 中 2 h 基本不释放 (<5%), 而在 SIF 中 30 min 累积释放度高达 95% 以上, 满足肠溶制剂标准要求。

2.5.2 微丸肠溶衣。(1) 制备方法: 分别以 Eudragit L100-55、Eudragit®NE30D、Eudragit®FS、Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(1:1)、Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(2:1) 为肠溶包衣材料<sup>[9]</sup>, 聚乙二醇 6000 为增塑剂<sup>[9]</sup>, 滑石粉为抗黏剂, 将已包隔离层的微丸进行肠溶包衣, 包衣条件见“2.4.1(1)”。当包衣增质量约 25% 时停止包衣, 于 35~45 °C 干燥 60~80 min, 吸入微丸总质量约 0.1% 的滑石粉后出料, 收集 0.8~1.4 mm 的肠溶多颗粒微丸。(2) 指标检测: 将以不同肠溶包衣材料制得的肠溶多颗粒微丸, 进行压片, 对可压性、硬度、释放度进行对比研究。结果以 Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(2:1) 的组合肠溶材料最佳, 压片过程无肠溶衣膜破裂现象, 衣膜韧性良好, 片剂硬度、累积释放度均符合要求。其中衣膜耐压性依次为 Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(2:1) > Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(1:1) > Eudragit®FS > Eudragit®NE30D > Eudragit L100-55。Eudragit®FS 与 Eudragit®NE30D 延展系数分别高达 600%、300%, 塑性优良, 在压片过程中能够保持衣膜完整性, 且与外加辅料结合后, 可压性良好, 硬度及释放度均符合要求。不同肠溶衣样品的成分和成形结果见表 3, 累积释放曲线见图 3。

表 3 不同肠溶衣样品的成分和成形结果

Tab 3 The composition and formulation of different enteric-coated samples

成分/评价指标	处方				
	1	2	3	4	5
埃索美拉唑镁微丸, mg	68	68	68	68	68
羟丙纤维素, mg	3	3	3	3	3
Eudragit L100-55, mg	16				
Eudragit®NE30D, mg		16			
Eudragit®FS, mg			16		
Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(1:1), mg				16	
Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(2:1), mg					16
可压性	较差	中等	中等	中等	良好
硬度, kg/cm <sup>2</sup>	3~5	6~8	6~10	7~10	11~14

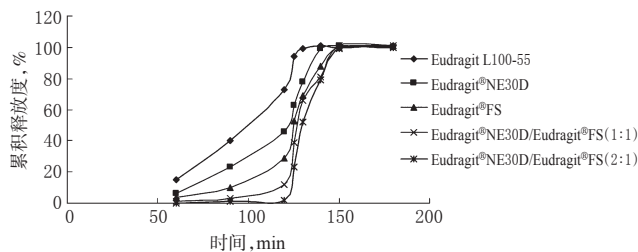


图 3 不同肠溶衣样品的体外累积释放曲线

Fig 3 The accumulative release curve of different enteric-coated samples

2.5.3 肠溶衣增质量。配制 Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(2:1) 肠溶包衣液, 选择粒径 0.5~0.8 mm 的颗粒丸芯, 采用流化床包衣工艺, 分别制备增质量 10% (每片微丸质量 6.5 mg)、15% (每片微丸质量 9.8 mg)、25% (每片微丸质量 16.3 mg)、35% (每片微丸质量 22.8 mg) 的肠溶多颗粒微丸后, 压片, 对可压性、硬度、释放度进行对比研究。结果肠溶衣增质量 25% 为最佳, 在压片过程中无肠溶衣膜的破裂, 可压性良好, 片剂硬度符合要求, 在 SGF 中基本无释放, 而在 SIF 中释放度高达 95% 以上, 基本完全释放。而肠溶包衣增质量低于 15% 时, 因衣膜厚度不足, 韧性较差, 压片时发生局部破裂, 在 2 h 耐酸试验中有部分释放, 使后续肠溶液中释放量降低, 不符合要求。包衣增质量高达 35%, 肠溶丸芯可压性有所降低, 可能与其较高抗张强度有关, 此外, 衣膜过厚虽然耐酸性能良好, 但肠溶液中释放过慢, 会影响药物吸收及生物利用度。不同肠溶衣增质量样品的成分和成形结果见表 4, 累积释放曲线见图 5。

表 4 不同肠溶衣增质量样品的成分和成形结果

Tab 4 The composition and formulation of the samples with different weight gain of enteric-coated film

成分/评价指标	处方			
	1	2	3	4
埃索美拉唑镁微丸, mg	68	68	68	68
羟丙纤维素, mg	3	3	3	3
Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(2:1), mg	6.5(10%)	9.8(15%)	16.3(25%)	22.8(35%)
可压性	较差	中等	良好	较差
硬度, kg/cm <sup>2</sup>	3~5	6~8	12~15	4~6

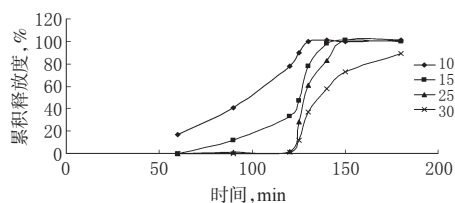


图 4 不同肠溶衣增质量样品的体外累积释放曲线

Fig 4 The accumulative release curve of the samples with different weight gain of enteric-coated film

## 2.6 肠溶微丸片剂的制备

2.6.1 制备方法。分别以适量微晶纤维素 PH101、微晶纤维素 PROSOLV90、乳糖、淀粉为外加填充剂<sup>[7]</sup>, 按表 5 中处方量的主药和辅料进行混匀, 微丸压片, 控制平均片质量为 258 mg, 片质量差异 ± 5%, 硬度 10~15 kg/cm<sup>2</sup>。

2.6.2 指标检测。对所制备的样品进行流动性、可压性和片剂硬度考察。结果片剂中以微晶纤维素 PROSOLV90 为外加

填充剂最佳,具有良好的流动性及可压性,片子硬度良好(10~14 kg/cm<sup>2</sup>)。此外,外加微晶纤维素 PROSOLV90 的片剂释放大度满足要求,在 SGF 中基本不释放,而在 SIF 中 30 min 累积释放大度高达 95% 以上,基本释放完全。其余外加填充剂制备的片剂释放大度均不符合要求。综上所述,本品研制的最佳处方为表 5 中的处方 2。不同外加辅料样品的成分和成形结果见表 5,累积释放大度曲线见图 5。

表 5 不同外加辅料样品的成分和成形结果

Tab 5 The composition and formulation of the samples with different additional excipients

成分/评价指标	处方			
	1	2	3	4
埃索美拉唑镁肠溶微丸,mg	87	87	87	87
微晶纤维素 PH101,mg	153			
微晶纤维素 PROSOLV90,mg		153		
乳糖,mg			153	
淀粉,mg				153
低取代羟丙纤维素,mg	10	10	10	10
二氧化硅,mg	5	5	5	5
硬脂酸镁,mg	2.5	2.5	2.5	2.5
流动性	良好	良好	较差	较差
可压性	中等	良好	较差	较差
硬度,kg/cm <sup>2</sup>	6~8	10~14	4~6	2~5

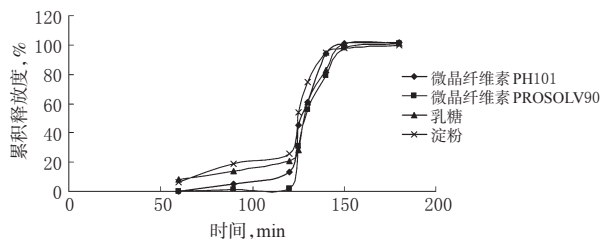


图 5 不同外加辅料样品的体外累积释放大度曲线

Fig 5 The accumulative release curve *in vitro* of the samples with different additional excipients

### 3 讨论

本文以微晶纤维素 PH101/交联羧甲基纤维素钠/氧化镁为多颗粒丸芯的主要填充剂,提高了丸芯圆整度、可压性及药物释放大度。因微晶纤维素 PH101 的弹性和黏性良好,是一种较好的成球促进剂,为微丸压片技术丸芯制备材料的首选。当其与吸水性能较好的交联羧甲基纤维素钠配合使用时,利于黏合剂羟丙基甲基纤维素的充分润湿,故制得丸芯的圆整度良好;且因交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,有利于丸芯的崩解、主药的释放。在制得颗粒丸芯后,以羟丙纤维素为隔离衣层材料,Eudragit®NE30D/Eudragit®FS(2:1)为肠溶包衣材料,可改善衣膜塑性及延展性,使衣膜在微丸压片时能保持良好

的完整性,充分保证药物释放大度符合要求;再以微晶纤维素 PROSOLV90/低取代羟丙纤维素为肠溶微丸的主要外加填充剂及崩解剂,其在多颗粒微丸压片过程中起到了良好的缓冲与保护作用,避免了肠溶微丸衣层的破裂。该制备方法工艺简单、可行、重现性好,制得埃索美拉唑镁肠溶多颗粒系统型片在 SGF 中 2 h 的释放大度 < 5%,在 SIF 中具有明显的肠溶释放大度特性,30 min 内累积释放大度高达 95% 以上,有效保证了埃索美拉唑镁的生物利用度。其次,埃索美拉唑镁为奥美拉唑的 S 型异构体,本文埃索美拉唑镁含量测定方法参照“埃索美拉唑镁肠溶片进口标准”采用奥美拉唑作为对照品<sup>[4]</sup>。此外,本研究有效解决了埃索美拉唑镁多颗粒微丸难压片的技术难题,并实现了规模化大生产,能为国内胃食管反流性疾病、糜烂性反流性食管炎、消化性溃疡等胃病患者提供一种新剂型质子泵抑制剂的选择。

### 参考文献

- [1] Raffin RP, Jornada DS, Ré MI, *et al.* Sodium pantoprazole-loaded enteric microparticles prepared by spray drying: effect of the scale of production and process validation[J]. *Int J Pharm*, 2006, 324(1): 10.
- [2] Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets[J]. *Int J Pharm*, 1996, 143(1): 13.
- [3] Debunne A, Vervaeke C, Mangelings D, *et al.* Compaction of enteric-coated pellets: influence of formulation and process parameters on tablet properties and *in vivo* evaluation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 22(4): 305.
- [4] 国家食品药品监督管理局.YBH21022004 埃索美拉唑镁肠溶片标准[S].2004.
- [5] Zhang WJ, McGinity JW. Influence of Eudragit®NE30D blended with Eudragit®L30D-55 on the release of phenylpropranolamine hydrochloride from coated pellets[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, 29(3): 357.
- [6] Lecomte F, Siepmann J, Walther M, *et al.* Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: importance of the type of plasticizer[J]. *J Control Release*, 2004, 99(1): 1.
- [7] Aulton ME, Dyer AM, Khan KA. The strength and compaction of millispheres: the design of a controlled-release drug delivery system for ibuprofen in the form of a tablet comprising compacted polymer-coated millispheres[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1994, 20(20): 3 069.

(收稿日期:2013-12-19 修回日期:2014-02-11)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅