

奥美拉唑肠溶微丸胶囊的制备

周 欣^① 张 晶^① 王 娟^② 于西全^① 宋洪涛^①

[摘要] 目的 制备奥美拉唑肠溶微丸胶囊。方法 采用流化床包衣技术,在空白丸芯上依次包以主药层、隔离层和肠溶层,制备成奥美拉唑肠溶微丸,并对其处方和工艺进行优化,将肠溶微丸装入普通胶囊制成奥美拉唑肠溶微丸胶囊。结果 将奥美拉唑、羟丙基甲基纤维素(5 mPa·s)、无水碳酸钠、聚山梨酯-80、二甲硅油和水混合制成主药层包衣溶液,以无水碳酸钠作为隔离层的碱性调节剂,EUDRAGIT® L30D-55 作为肠溶包衣材料,自制的 3 批奥美拉唑肠溶微丸胶囊在人工肠液中 45 min 的释放度分别为(98.0±1.2)%、(95.3±4.0)%和(94.3±1.8)%。结论 以肠溶微丸技术制备奥美拉唑肠溶胶囊,工艺可行,重复性良好,质量稳定可靠。

[关键词] 奥美拉唑; 肠溶微丸; 肠溶胶囊; 流化床包衣

[中图分类号] TQ460.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1008-9926(2012)01-032-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1008-9926.2012.01.08

Preparation of Omeprazole Enteric Capsules by Encapsulating Enteric-coated Pellets

ZHOU Xin^① ZHANG Jing^① WANG Juan^② YU Xi-quan^① SONG Hong-tao^①

^①Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China;

^②Fujian Institute of Microbiology, Fuzhou 350007, China

[Abstract] **Objective** To develop omeprazole enteric-coated pellet capsules. **Methods** Omeprazole enteric-coated pellets were prepared with air-flow coating apparatus by coating blank pellets with the medicine layer, insulation layer and enteric layer. The formulation composition and process factors were optimized. Omeprazole enteric capsules were conformed by encapsulating enteric-coated pellets into hard gelatin capsules. **Results** The medicine layer coating solution was made by mixing omeprazole, HPMC(5 mPa·s), anhydrous sodium carbonate, Tween-80 and methylsilicone oil with water. Anhydrous sodium carbonate was used as the alkaline adjustment agent of the insulation layer. EUDRAGIT® L30D-55 was used as the enteric coating material. The cumulative release of three batches of omeprazole enteric-coated pellet capsules in artificial intestinal solution within 45 min was (98.0±1.2)%, (95.3±4.0)% and (94.3±1.8)%, respectively. **Conclusion** This method is feasible for preparation of omeprazole enteric capsules by encapsulating enteric-coated pellets, able to obtain good repeatability and stable quality.

[Key words] omeprazole; enteric-coated pellets; enteric capsules; air-flow coating

奥美拉唑(omeprazole)是瑞典 Astra 公司开发的第一个质子泵抑制剂(PPI)^[1],其能选择性地抑制胃壁细胞的 H⁺/K⁺-ATP 酶,从而达到抑制胃酸分泌的作用^[2]。主要应用于消化性溃疡及与胃酸有关的消化系统紊乱性疾病,并具有疗效高、疗程短、耐受性好及复发率低的优点。但是奥美拉唑属

于弱碱性化合物,微溶于水,对湿、热、光等条件十分敏感,特别是在酸性溶液中降解更快^[3,4]。生产工艺对奥美拉唑肠溶胶囊的稳定性影响较大,本试验在药物稳定性考察及辅料筛选的基础上,采用流化床包衣法制备了奥美拉唑肠溶微丸胶囊,并对制剂处方和工艺进行了优化。

1 仪器与试剂

UV-2501 紫外分光光度计(日本岛津制作所); Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); Sepax Amethyst C₁₈-H 色谱柱(美国赛分科技有限公司); FA1004 型电子天平(上海天平仪器厂);

作者简介:周 欣,硕士,主管药师。研究方向:药物分析。Tel: (0591) 22859954; E-mail: zibaihuamao@yahoo.com.cn

作者单位: ① 350025 福建福州,南京军区福州总医院药学科;
② 350007 福建福州,福建省微生物研究所

通讯作者:宋洪涛, Tel: (0591) 83712298; E-mail: sohoto@vip.sohu.com

HJ-480-GC 型多功能制粒包衣机(重庆荣凯机械制造有限公司); ZRS-6 型智能药物溶出仪(天津大学无线电厂)。奥美拉唑对照品(中国药品生物制品检定所); 奥美拉唑原料药(含量: 99.1%, 寿光富康制药有限公司, 批号: 0709002); 空白丸芯(粒径 1.0 mm 杭州高成生物营养技术有限公司); 普通胶囊(福建省顺昌闽一胶囊有限公司); 羟丙基甲基纤维素(HPMC, 黏度 5 mPa·s, 山东泰安瑞泰纤维素有限公司); 聚山梨酯-80(Tween-80, 南京威尔化工有限公司); 微粉化二氧化钛(北京东方凯尔经贸有限公司); 无水碳酸钠(国药集团化学试剂有限公司); 二甲基硅油(四川自贡昆仑药业有限公司); EUDRAGIT® L30D-55(德固赛中国投资有限公司); 柠檬酸三乙酯(TEC, 江苏雷蒙化工科技有限公司); 微粉化滑石粉(攸县滑石粉厂)。

2 方法与结果

2.1 考察指标的检查方法

2.1.1 色谱条件^[3, 5] 色谱柱: Sepax Amethyst C₁₈-H(150 mm×4.6 mm 5 μm); 流动相: 0.01 mol/L 磷酸氢二钠溶液(用磷酸调节 pH 值至 7.6)-乙腈(70:30); 流速: 1.0 ml/min; 柱温: 30℃; 进样量: 20 μl; 检测波长: 302 nm; 理论板数按奥美拉唑峰计算不低于 2000。

2.1.2 线性关系考察 称取奥美拉唑对照品约 20 mg, 精密称定, 置 100 ml 量瓶中, 加乙醇 20 ml 与磷酸盐缓冲液(pH 11.0) 60 ml, 超声溶解, 加磷酸盐缓冲液(pH 11.0) 至刻度, 摇匀, 滤过。分别精密吸取上述溶液 0.1、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0 ml 分别置 10 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 得浓度为 2.01、5.02、10.05、20.10、30.15、40.20 μg/ml 的系列对照品溶液。以奥美拉唑的峰面积(A)对其浓度(C, μg/ml)进行回归, 得方程为:

$$A = 45.842 C - 1.3677, r = 0.9999$$

结果表明, 奥美拉唑在 2.01~40.20 μg/ml 浓度范围内线性关系良好。

2.1.3 释放度的测定^[3, 5] 取奥美拉唑肠溶微丸胶囊(20 mg/粒), 照《中国药典》2010 版(二部)附录 X D 溶出度测定法第二法装置进行试验。以氯化钠的盐酸溶液(取氯化钠 1 g, 加盐酸 3.5 ml, 加水至 500 ml) 500 ml 为释放介质, 温度: 37℃, 转速: 100 r/min, 2 h 时, 操作容器中预热至 37℃ 的 0.235 mol/L 磷酸氢二钠溶液 400 ml, 转速不变, 继续依法操作, 定时吸取溶出液 20 ml, 滤过。精密量

取续滤液 5 ml, 精密加 0.25 mol/L 氢氧化钠溶液 1 ml, 摇匀, 作为供试品溶液; 另精密称取奥美拉唑对照品约 20 mg, 置 100 ml 量瓶中, 加乙醇 10 ml 溶解后, 加混合释放介质(氯化钠的盐酸溶液-0.235 mol/L 磷酸氢二钠溶液(5:4)), 稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 ml, 置 50 ml 量瓶中, 加混合释放介质稀释至刻度, 摇匀; 精密量取 5 ml, 精密加 0.25 mol/L 氢氧化钠溶液 1 ml, 摇匀, 作为对照品溶液。各取供试品溶液与对照品溶液 20 μl 进样测定。限度为标示量的 80%。

2.1.4 耐酸力^[5] 取奥美拉唑肠溶微丸胶囊(20 mg/粒), 照《中国药典》2010 版(二部)附录 X D 溶出度测定法第一法装置进行试验。以氯化钠的盐酸溶液(取氯化钠 1 g, 加盐酸 3.5 ml, 加水至 500 ml) 500 ml 为释放介质, 温度: 37℃, 转速: 100 r/min, 在 2 h 时, 取下转篮, 用水洗转篮内颗粒至洗液呈中性, 用少量磷酸盐缓冲液(pH 11.0)将颗粒移至 100 ml 棕量瓶中, 加乙醇 20 ml 与磷酸盐缓冲液(pH 11.0) 60 ml, 超声溶解, 加磷酸盐缓冲液(pH 11.0) 至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 5 ml, 置 50 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 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 100 ml 量瓶中, 加乙醇 20 ml 与磷酸盐缓冲液(pH 11.0) 60 ml, 超声溶解, 加磷酸盐缓冲液(pH 11.0) 至刻度, 摇匀, 精密量取 5 ml, 置 50 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。各取供试品溶液与对照品溶液 20 μl 进样测定。限度为含量不得少于标示量的 90%。

2.2 奥美拉唑肠溶微丸的制备

2.2.1 主药层包衣 取纯化水适量, 搅拌下缓慢加入处方量羟丙基甲基纤维素(HPMC 5 mPa·s), 溶解完全后, 分别依次加入处方量无水碳酸钠作为碱性调节剂, 加入聚山梨酯-80 作为增溶剂, 溶解完全后再加入二甲基硅油作为助悬剂, 避光加入处方量的奥美拉唑, 将纯化水加至足量, 搅拌得均匀的混悬液。取 1 kg 空白丸芯置于流化床包衣装置中进行底喷上药包衣。进风温度 50℃, 雾化压力 I: 0.2 mPa, 雾化压力 II: 0.05 mPa, 物料温度: 36~40℃, 喷浆速度: 3.0 ml/min。

经预试验, 确定以对载药微丸药物利用率影响较大的 HPMC 用量(A)、二甲基硅油用量(B)及聚山梨酯-80(C)为考察因素, 以奥美拉唑的药物利用率(收得量与投入量的百分比)作为评价指标, 每个因素设 3 水平, 选用 L₉(3⁴) 正交试验表进行试

验 因素水平表见表 1, 正交试验结果见表 2。

表 1 因素水平表

水平	因素		
	A(%)	B(%)	C(%)
1	1	2	0.5
2	3	4	1.0
3	5	6	1.5

表 2 正交试验结果

序号	因素			药物利用率 (%)
	A(%)	B(%)	C(%)	
1	1	1	1	74.78
2	1	2	2	83.20
3	1	3	3	90.21
4	2	1	2	76.17
5	2	2	3	87.76
6	2	3	1	82.11
7	3	1	3	93.21
8	3	2	1	87.17
9	3	3	2	97.45
K ₁	82.73	81.39	81.35	
K ₂	82.01	86.04	85.61	
K ₃	92.61	89.92	90.39	
R	10.60	8.53	9.04	

由表 2 直观分析和表 3 方差分析结果表明, 影响因素的主次顺序为 A > C > B, 其中因素 A 有显著性差异。高浓度的 HPMC 溶液黏度较大, 包衣过程中上药率较大, 与低浓度 HPMC 相比收率较高。故确定最优处方为 A₃B₃C₃, 即处方组成为: HPMC 5%, 二甲基硅油 6%, 聚山梨酯-80 1.5%。

表 3 方差分析结果

离差来源	平方和	自由度	F 值	P
因素 A	210.417	2	27.712	<0.05
因素 B	109.614	2	14.436	
因素 C	122.725	2	16.163	
误差	7.59	2		

注: $F_{0.05(2,2)} = 19.0$

按最佳处方配制主药层包衣液, 制备 3 批样品, 所得载药微丸的药物利用率分别为 94.7%、95.4%、95.8%, 载药率较高, 批间差异较小, 表明正交试验优化的处方较佳。

2.2.2 肠溶层包衣 取 EUDRAGIT® L30D-55 聚合物水分散体, 用水稀释至 15% 的浓度, 搅拌均匀;

另取纯水适量, 加入 0.8% 的柠檬酸三乙酯作增塑剂, 搅拌均匀, 再加入总体积 4% 滑石粉搅拌均匀。然后将后者缓慢倒入 EUDRAGIT® L30D-55 聚合物水分散体中, 慢速搅拌均匀, 80 目筛网滤过, 以避免粗颗粒堵塞喷枪, 即得肠溶层包衣溶液^[6]。取上述已包隔离层的奥美拉唑载药微丸, 置于流化床底喷包衣装置中进行包衣, 注意在包衣过程中持续搅拌包衣液。进风温度: 50℃, 雾化压力 I: 0.2 mPa, 雾化压力 II: 0.05 mPa, 物料温度: 36 ~ 40℃, 喷浆速度: 10.0 ml/min。

结果表明, 肠溶层增重 20% 时, 包衣微丸在酸液中的稳定时间仅 60 min; 肠溶层增重 25% 时, 包衣微丸在酸液中 100 min 时, 微丸完好, 120 min 时, 有部分微丸变色; 肠溶层增重 30% 时, 包衣微丸在酸液中 120 min 时, 微丸完好, 无变色破裂, 缓冲液中释放达到 95.6%; 肠溶层增重 40% 时, 45 min 内在缓冲液中释放不完全(70.7%)。故肠溶层增重控制在 30% 较好。

2.2.3 隔离层包衣 取纯化水适量, 搅拌下, 缓慢加入处方量 HPMC, 放置溶解, 加水至足量, 配制质量浓度为 5% 的溶液。加入处方量的无水碳酸钠, 充分溶解, 再加入 1% 药用微粉化二氧化钛, 搅拌使其成均匀的混悬液, 即得碱性隔离层包衣溶液。取上述奥美拉唑载药微丸置于流化床底喷包衣装置中进行包衣。进风温度 50℃, 雾化压力 I: 0.2 mPa, 雾化压力 II: 0.05 mPa, 物料温度: 36 ~ 40℃, 喷浆速度: 6.0 ml/min。隔离层增重分别为 7.5%、10.0%、12.5%, 然后按照 2.2.2 项下肠溶层包衣方法包肠溶衣, 肠溶衣增重 30%。观察微丸外观及在氯化钠盐酸溶液中的变色情况, 研究不同厚度的隔离层对微丸的保护力度。

由于肠溶层包衣液呈酸性(pH 约为 4), 当隔离层增重 7.5% 时, 不能有效地防止肠溶层对药物的影响, 使药物出现部分降解, 部分微丸变成红色; 当隔离层增重 10.0% 以上时, 可有效阻隔肠溶层对药物的影响, 微丸均不变色; 但如果隔离层太厚, 则包衣时间延长, 药物由于长时间受热, 亦会导致药物的部分降解。故控制隔离层增重为载药微丸的 10.0% 较好。

2.3 奥美拉唑肠溶微丸胶囊的制备与检查结果 按照 2.2 项下正交试验的最佳主药层包衣液处方进行载药包衣, 然后进行隔离层包衣, 使其包衣增重 10%, 最后进行肠溶层包衣, 使其包衣增重 30%。测定包衣微丸中奥美拉唑的含量, 根据含量确定每

粒胶囊的微丸灌装量,并将肠溶微丸灌入普通胶囊中(20 mg/粒),即得。同法制备 3 批,按 2.1.3 项下方法进行释放度的测定,奥美拉唑的释放曲线见图 1。结果表明 3 批肠溶微丸胶囊在人工胃液中 2 h 时,肠溶颗粒与释放介质均无明显变色。在人工肠液中 45 min 时的释放度分别为 $(98.0 \pm 1.2)\%$ 、 $(95.3 \pm 4.0)\%$ 、 $(94.3 \pm 1.8)\%$ 。人工胃液中释放量分别为 $(3.1 \pm 1.1)\%$ 、 $(3.2 \pm 1.0)\%$ 、 $(3.0 \pm 0.9)\%$ 。

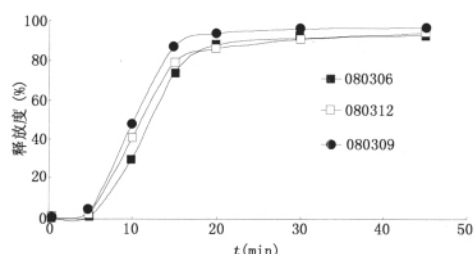


图 1 3 批奥美拉唑肠溶微丸胶囊的溶出曲线

3 讨论

奥美拉唑为苯并咪唑类化合物,具有亚磺酰基, pK_a 值为 4,在酸性水溶液中很快分解,而在碱性条件下 (pH 10) 稳定性较好,所以需在主药层包衣液中加入碱性物质调节其 pH 值至 10。在预试验中,曾选择碳酸镁、氧化镁和精氨酸作为碱性调节剂,由于碳酸镁和氧化镁不溶于水,主药层包衣液为混悬液,使得包衣过程易堵枪头;而精氨酸为碱性调节剂时,主药层包衣液在 1.5 h 时即变为红色,表明奥美拉唑出现降解。因此,最终选择水溶性的无水碳酸钠为碱性调节剂,达到了预期结果。由于奥美拉唑水溶性较差,故加入聚山梨酯-80 为增溶剂,在预试验中,曾采用十二烷基硫酸钠作为增溶剂,但增溶效果不理想。在主药包衣液中加入二甲基硅油后,可提高包衣液的混悬均匀度和润滑性,使包衣过程更顺畅,如不加二甲基硅油,则在包衣过程中易堵塞枪头而且微丸包衣时易粘连。实验过程中,曾增大或减小 HPMC 浓度、二甲基硅油和聚山梨酯的用量,

进行不同的组合,所制备的微丸药物利用率均不高。尤其是当 HPMC 浓度大于 5% 时,包衣过程容易堵枪头。

在文献报道的奥美拉唑肠溶片的制备中,隔离层包衣液均为中性^[7,8]。本试验采用了碱性隔离层包衣液,同时加入二氧化钛作为遮光剂,从而更好地增加了奥美拉唑的稳定性。

实验过程中,曾采用国产的丙烯酸树脂 II 号作为肠溶层包衣材料,同样增重 30%,其酸中释放量却达到了 29.5%,因此选用 EUDRAGIT® L30D-55 聚合物水分散体作为肠溶包衣材料。

在文献报道的采用挤出滚圆工艺制备奥美拉唑载药微丸^[8],其所制成微丸存在空隙低、密度大、难崩解、释药缓慢的问题。本试验采用流化床包衣技术,在空白丸芯上依次包以主药层、隔离层和肠溶层,制备成的奥美拉唑肠溶微丸,药物利用率高,载药均匀,包衣效果好,不仅具有良好的耐酸力和释药重现性,而且不存在崩解和释放缓慢的问题。

[参考文献]

- [1] 于维颖,汤新强.新一代抗溃疡药质子泵抑制剂的研究[J].大连医科大学学报,2006,28(3):246-248
- [2] 高振洲,金玉娟.注射用奥美拉唑钠(冻干粉针)制备工艺研究[J].实用药物与临床,2008,11(1):54-55
- [3] 于西全,肖华,陈欢.奥美拉唑肠溶胶囊的质量标准研究[J].中国药业,2008,17(22):28-29
- [4] 钟广蓉,时国庆.反相高效液相色谱法测定奥美拉唑肠溶胶囊的含量[J].医药产业资讯,2006,3(8):79-80,87
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(二部)[S].北京:中国医药科技出版社,2010.1040-1041
- [6] 宋洪涛,郭涛,康鲁平等.多元定位释药技术制备舒胸缓释胶囊的研究[J].中草药,2005,36(7):993-998
- [7] 王云明,徐金英,张志明.奥美拉唑肠溶微丸的包衣工艺条件优化[J].中国医药导报,2007,4(24):102-103
- [8] 王成永,时军,王妹婧.奥美拉唑肠溶微丸制备及其质量影响因素探讨[J].安徽医药,2005,9(7):493

(收稿日期:2010-04-08;修回日期:2011-03-30)

(本文编辑 梁爱君)