

Research on Prescription Screening of Esomeprazole Sodium for Injection

Peidong Zuo

Zhengda Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Pharmaceutical Research Institute, Lianyungang, Jiangsu, 222000, China

Abstract

Esomeprazole sodium is white or white-like powder; odorless; hygroscopic. It is easy to dissolve in water, in methanol and in ethanol. Esomeprazole sodium is easily discolored by light and is unstable under high humidity, light and oxidation conditions. The stability of esomeprazole sodium aqueous solution is strongly dependent on the pH value and the degradation degree increases with the decrease of the pH value. With reference to the prescription composition of Nexin Powder, several prescriptions with different composition were designed to investigate the effects of different kinds and dosage of chelating agent and excipient on the prescription, to investigate the intermediate of liquid and the finished product after freeze-drying, and to test the influencing factors test. The final confirmed prescription composition.

Keywords

prescription screening; influencing factors; resistance; stability

注射用艾司奥美拉唑钠处方筛选研究

左沛东

正大天晴药业集团股份有限公司药物研究院, 中国·江苏 连云港 222000

摘要

艾司奥美拉唑钠为白色或类白色粉末; 无臭; 有引湿性。在水中极易溶解, 在甲醇中易溶解, 在乙醇中溶解。艾司奥美拉唑钠遇光易变色, 在高温、光照、氧化等条件下均不稳定。艾司奥美拉唑钠水溶液的稳定性对 pH 值有很强的依赖性, 随 pH 值的下降降解程度增加。参考原研公司耐信粉针处方组成, 设计了几个不同组成的处方, 考察螯合剂不同种类与用量, 赋形剂对方剂的影响, 对药液中间体、冻干后的成品进行考察, 并进行影响因素试验, 最终确认的处方组成。

关键词

处方筛选; 影响因素; 耐信; 稳定性

1 文献信息

2005 年, 美国 FDA 批准了阿斯利康公司的注射用艾司奥美拉唑钠 (商品名: 耐信, NEXIUM. I.V), 用于治疗短期胃食管反流疾病, 上市规格有 20mg、40mg。2007 年注射用艾司奥美拉唑钠在中国获得批准上市。参照 FDA 官方网站, 原研厂家阿斯利康公司的耐信粉针 (NEXIUM.I.V[®]) 说明书^[1]: 耐信粉针含艾司奥美拉唑钠 21.3mg 或 42.5mg, 相当于艾司奥美拉唑 20mg 或 40mg, 依地酸二钠 1.5mg 和适量氢氧化钠调节 pH 值。

本品为仿制药, 拟定的处方组成和剂型与原研产品耐信粉针一致。依地酸和依地酸盐是注射剂常用的络合剂, 螯合能催化自氧化反应的金属离子, 起到抗氧、稳定作用。依地

酸和依地酸盐一般用量为 0.005% ~ 0.1% (W/V)。本品的使用浓度约为 0.075% (W/V) 在常规用量范围内。

其中, 氢氧化钠是注射剂常用的 pH 值调节剂。

2 处方开发过程

2.1 剂型、规格依据

FDA 官方网站注射用艾司奥美拉唑钠 (商品名: NEXIUM.I.V[®]) 的说明书^[1], 对其处方组成及相关信息介绍如下。

NEXIUM.I.V[®] 含艾司奥美拉唑钠 21.3mg 或 42.5mg (相当于艾司奥美拉唑 20mg 或 40mg), 依地酸二钠 1.5mg 和适量氢氧化钠调节 pH 值。性状为白色或类白色冻干块状物或粉末。上市规格有 20mg 和 40mg^[2]。

根据对艾司奥美拉唑钠原料的研究, 原料在高温、光照、

氧化等条件下均不稳定,规格小,适合开发成注射用无菌粉末, **2.2 处方筛选**

规格 20mg 和 40mg (以艾司奥美拉唑计)^[3]。

常用的金属离子螯合剂有依地酸二钠和依地酸钙钠,

表 1 处方筛选

处方组成	20mg				40mg			
	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7	处方 8
艾司奥美拉唑钠	2.13g	2.13g	2.13g	2.13g	4.25g	4.25g	4.25g	4.25g
依地酸二钠	0.10g	0.15g	---	---	0.10g	0.15 g	---	---
依地酸钙钠	---	---	0.15g	---	---	---	0.15 g	---
甘露醇	---	---	---	2g	---	---	---	2g
1mol/L 氢氧化钠调 pH	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
注射用水	200g	200g	200g	200g	200g	200g	200g	200g
配制量	200g	200g	200g	200g	200g	200g	200g	200g

表 2 处方筛选结果

考察条件 处方 1 处方 2		20mg				40mg			
		处方 3	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7	处方 8		
中间体溶液	性状	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	pH 值	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
冻干后	性状	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物
	复溶	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	水分 (%)	2.8	2.4	2.3	2.4	3.1	2.7	2.8	2.5
	碱度	10.3	10.4	10.3	10.3	10.5	10.4	10.5	10.5
	有关物质 (%)	最大单杂 总杂	0.08 0.12	0.05 0.09	0.05 0.09	0.05 0.14	0.07 0.11	0.07 0.10	0.06 0.10
60℃ 10 天	性状	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物
	复溶	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	水分 (%)	2.9	2.5	2.5	2.3	3.1	2.6	2.8	2.4
	碱度	10.3	10.3	10.3	10.3	10.5	10.5	10.4	10.5
	有关物质 (%)	最大单杂 总杂	0.26 0.75	0.23 0.66	0.27 0.72	0.18 0.60	0.39 0.92	0.39 0.94	0.42 0.94
40℃ 10 天	性状	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物
	复溶	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	水分 (%)	2.8	2.4	2.5	2.6	3.0	2.9	2.7	2.6
	碱度	10.3	10.4	10.3	10.2	10.5	10.4	10.5	10.4
	有关物质 (%)	最大单杂 总杂	0.09 0.29	0.09 0.25	0.10 0.26	0.09 0.20	0.14 0.36	0.13 0.33	0.14 0.39
光照 10 天	性状	淡绿色块状物	淡绿色块状物	淡绿色块状物	淡绿色块状物	淡绿色块状物	淡绿色块状物	淡绿色块状物	淡绿色块状物
	复溶	淡绿色溶液	淡绿色溶液	淡绿色溶液	淡绿色溶液	淡绿色溶液	淡绿色溶液	淡绿色溶液	淡绿色溶液
	水分 (%)	2.9	2.6	2.5	2.5	2.6	2.8	2.7	2.5
	碱度	10.3	10.2	10.2	10.3	10.5	10.4	10.5	10.5
	有关物质 (%)	最大单杂 总杂	1.30 2.49	1.04 2.05	0.92 2.44	0.59 1.36	0.86 1.88	0.92 1.77	0.76 1.59
低温 2 ~ 6℃ 10 天	性状	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物	白色块状物
	复溶	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
	水分 (%)	2.9	2.4	2.6	2.4	2.7	2.7	2.7	2.5
	碱度	10.3	10.4	10.4	10.3	10.5	10.4	10.5	10.4
	有关物质 (%)	最大单杂 总杂	0.10 0.22	0.08 0.12	0.06 0.10	0.07 0.10	0.06 0.16	0.07 0.12	0.06 0.10

注:复溶方法参照耐信说明书中【用法用量】项下一加入 5ml 的 0.9% 氯化钠注射液复溶。

对比了依地酸二钠与依地酸钙钠对本品稳定性的影响。参考 NEXIUM.I.V® 处方组成, 设计了几个不同处方, 不同用量的依地酸二钠、依地酸钙钠和甘露醇对处方组成的影响, 对药液中间体、冻干后的成品进行考察, 并进行了影响因素试验, 处方设计及考察结果见下表。

(1) 辅料: 依地酸二钠(国药集团化学试剂有限公司); 依地酸钙钠(国药集团化学试剂有限公司); 甘露醇(中国河北花旭药业有限公司); 氢氧化钠(国药集团化学试剂有限公司)。

(2) 主要仪器设备: pH 计(梅特勒); 冻干机(东富龙)。

(3) 实验过程: 取处方量注射用水, 按处方设计依次加入各辅料, 搅拌溶清, 过滤, 灌装, 加塞, 冻干, 轧盖。

2.3 结果与讨论

不同用量依地酸二钠处方: 各项检测指标没有差异。相同用量的依地酸二钠和依地酸钙钠, 各项检测指标没有差异。用甘露醇作为赋形剂, 冻干样品外观、各项检测指标与其他处方没有显著差异。几个处方影响因素考察: 60℃ 10 天最大单杂和总杂质均有一定增加; 40℃ 10 天最大单杂和总杂质增

表 3 自制处方组成和耐信对比

原辅料名称	自制处方		耐信处方	
	规格 20mg	规格 40mg	规格 20mg	规格 40mg
艾司奥美拉唑钠	21.3mg	42.5mg	21.3mg	42.5mg
依地酸二钠	1.50mg	1.50mg	1.50mg	1.50mg
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量

表 4 自制样品与耐信粉针质量对比

规格	批号	条件	性状	碱度	水分 (%)	含量 (%)	对映异构体 (%)	有关物质 %	
								最大未知单杂	总质
20mg 自制制剂	TP 0603	0 天	白色块状物	10.4	2.3	102.5	未检出	0.07	0.10
	TP 0701	0 天	白色块状物	10.4	1.9	103.4	未检出	0.05	0.12
		加速 6 月	白色块状物	10.4	2.1	102.0	未检出	0.05	0.55
	TP 0702	0 天	白色块状物	10.4	2.1	104.1	未检出	0.06	0.15
		加速 6 月	白色块状物	10.4	2.2	104.4	未检出	0.07	0.51
	TP 0703	0 天	白色块状物	10.5	2.0	100.4	未检出	0.05	0.12
加速 6 月		白色块状物	10.5	2.2	100.0	未检出	0.06	0.36	
40mg 自制制剂	TP 0606	0 天	白色块状物	10.7	2.0	102.7	未检出	0.05	0.11
	TP 0704	0 天	白色块状物	10.6	1.8	103.1	未检出	0.07	0.12
		加速 6 月	白色块状物	10.6	2.0	104.0	未检出	0.06	0.44
	TP 0705	0 天	白色块状物	10.7	1.9	101.5	未检出	0.07	0.13
		加速 6 月	白色块状物	10.7	1.9	105.4	未检出	0.07	0.44
	TP 0706	0 天	白色块状物	10.7	2.0	102.8	未检出	0.06	0.11
加速 6 月		白色块状物	10.7	2.3	103.6	未检出	0.07	0.57	
40mg 参比制剂	原研制剂 MF 2144	室温 4 月	白色块状物	10.8	2.9	102.9	未检出	0.06	0.37
		加速 6 月	白色块状物	10.8	3.1	103.5	未检出	0.12	0.55
	原研制剂 MI 2223	室温 6 月	白色块状物	10.7	2.3	102.5	未检出	0.06	0.36
		加速 6 月	白色块状物	10.6	3.4	102.9	未检出	0.11	0.59

加,幅度比60℃10天小;光照10天,颜色变为淡绿色,最大单杂和总杂明显增高;低温(2~6℃)10天样品杂质基本没有变化^[4]。

综上所述,处方2(规格:20mg)和处方6(规格:40mg)的处方组成同耐信粉针,考虑到耐信粉针上市多年,其处方组成安全性、有效性经临床验证,所以选定处方2和处方6分别为本品20mg和40mg规格的处方。

最终确定本品的处方组成同原研厂家阿斯利康公司的NEXIUM.I.V[®]的处方组成一致。

3 结语

艾司奥美拉唑钠无论从安全性、有效性、质量可控性等方面均有显著优点,临床定位明确,临床优势明显,作为治疗胃食管反流病领域占据主导地位的质子泵抑制剂(PPI)家

族中第1个单一光学异构体,以其相对独特的代谢途径(较其他PPI),高效持久的抑酸效果,较好的安全性和较低的不良反应发生率具有显著的生物代谢和临床优势,故而具有十分广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 金玉娟,高振洲.注射用奥美拉唑钠(冻干粉针)处方设计与筛选[J].实用药物与临床,2007(02):120-121.
- [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(01):54-55.
- [3] 陈苏婷,金凌竹,吕凤娇,等.注射用奥美拉唑钠临床使用变色原因探讨[J].医药前沿,2018(14):92-93.
- [4] 李孝东,袁建华.注射用奥美拉唑钠临床使用注意事项[J].药学研究,2011(06):344-345.