

雅克宜®II(Acryl-EZE® II)包衣的奥美拉唑肠溶胶囊的体外和餐后体内评价

George Reyes¹, Daniel To¹, Vaibhav Ambudkar², Shantanu Damle², Ali Rajabi-Siahboomi¹

¹Colorcon Inc., Harleysville, PA, USA. ²Colorcon Asia Pvt. Limited, Verna, Goa, India

www.colorcon.com

AAPS
海报重印 2020

简介

雅克宜®II(Acryl-EZE® II)，水性丙烯酸类肠溶包衣系统，是一种改善的且易于使用的全配方肠溶包衣系统，旨在增强对质子泵抑制剂类药物(PPI)在弱酸性环境下的肠溶保护。在本项研究中，分别使用(a)雅克宜II和(b)尤特奇L30D-55对含隔离层的奥美拉唑微丸(MP)进行肠溶包衣，通过目视检查和含量测定对耐酸性进行研究。最后，在18位健康受试者体内进行了餐后的等效性研究。

方法

配方

首先将作为碱化剂的磷酸氢二钠和作为粘合剂的欧巴代®(Opadry®)溶解于水中，加入原料药奥美拉唑配置含药混悬液。取18/20#糖丸(苏丽芯™(Suglets®)，850-1000µm)置于配有Würster底喷装置的Vector VFCLab3流化床中，使用含药混悬液进行丸芯上药。使用不含增塑剂的欧巴代系统进行隔离层包衣，再分别使用雅克宜 II全配方包衣系统和额外添加了滑石粉、柠檬酸三乙酯(TEC)的尤特奇L30D-55进行肠溶包衣。制备的肠溶微丸灌装在硬明胶胶囊(20mg)中，并装入带有2g干燥剂的100mL PET瓶。最后，将包装好的胶囊置于30°C/65% RH和40°C/75% RH条件进行3个月的稳定性研究。

体外评估

按照USP药典方法，在初始和3个月稳定性时间点，分别测定胶囊的含量、杂质，以及在0.1N 盐酸和pH 6.8磷酸盐缓冲液中的溶出度。在另外单独的实验中，将肠溶包衣微丸置于pH4.9、5.0或5.1的醋酸盐缓冲液中各两小时，期间每隔15分钟目视评估样品的颜色变化。由于药物降解会导致颜色从白色变为紫色，所以这可以作为识别奥美拉唑在酸中降解程度的一个简单方法。在两小时后，同时使用HPLC进行药物含量测定。

体内评估

对两种肠溶胶囊的体内评估在18位健康人体受试者中完成。试验方案通过了独立伦理委员会(Aavishkar伦理委员会)的审查和批准。每位受试者在接受标准早餐30分钟后服用20mg剂量的奥美拉唑胶囊。

每位健康受试者在12.5个小时内总共采集21个血液样本点。通过离心的方式分离出血浆，以测定样本中奥美拉唑的含量。取出1 mL血浆，与50 µL 0.4M碳酸氢钠溶液混合均匀，然后储存在-70±15°C条件下，在钠光灯的避光条件下使用HPLC-MS测定血浆中奥美拉唑的含量。

结果

体外评估

在初始时间点、30°C/65% RH及40°C/75% RH下储存3个月后，雅克宜II和尤特奇包衣的肠溶微丸性能无明显差异且均符合USP中规定的质量标准：溶出度，酸中溶出量<10%，缓冲液中溶出量>80%；含量测定，90-110%；有关物质，总杂质< 2%。溶出度，含量测定和有关物质的结果分别如图1，2和3所示。

图 1. (a) 雅克宜II和(b)Eudragit L30D-55包衣的奥美拉唑肠溶胶囊的溶出曲线

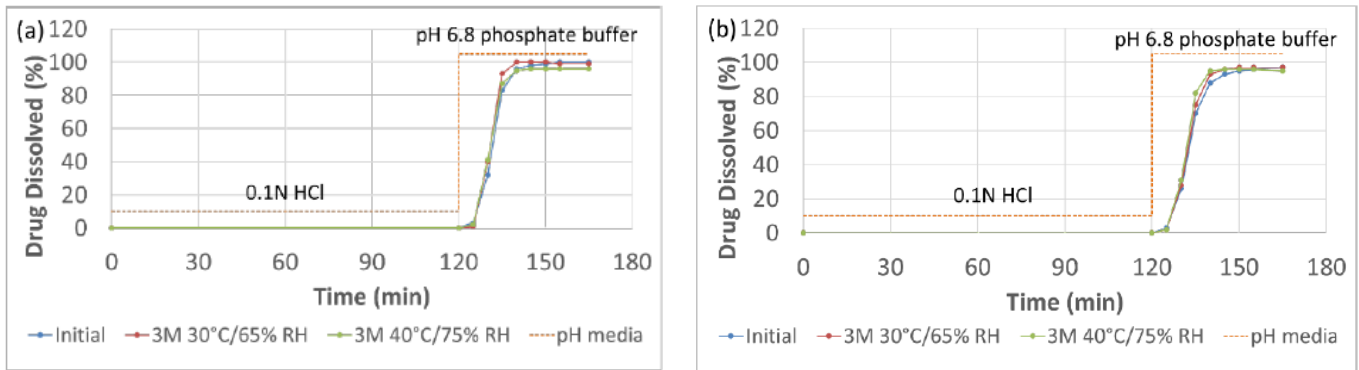


图 2. 在 30°C /65% R.H. 和 40°C /75% R.H.稳定性条件下储存的奥美拉唑肠溶胶囊的含量测定

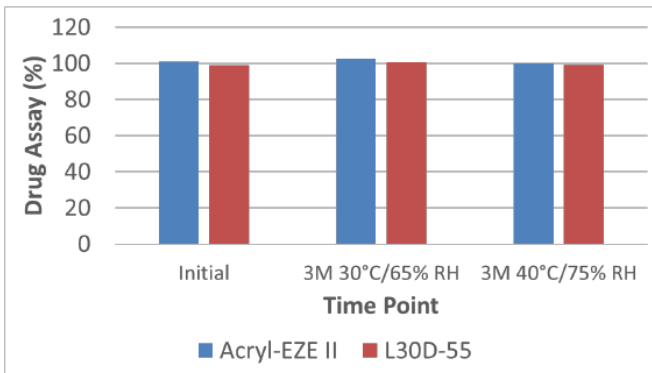
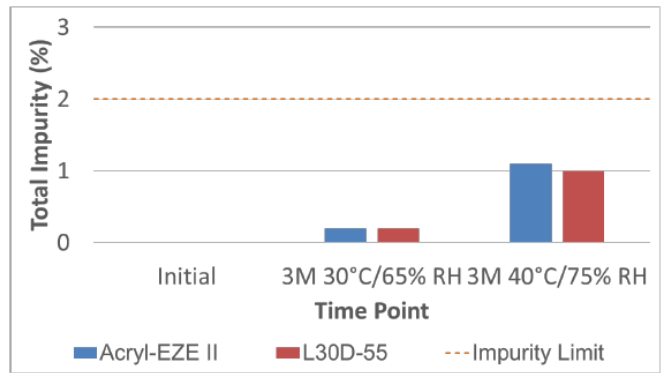


图 3. 在 30°C /65% R.H. 和 40°C /75% R.H.稳定性条件下储存的奥美拉唑肠溶胶囊的有关杂质



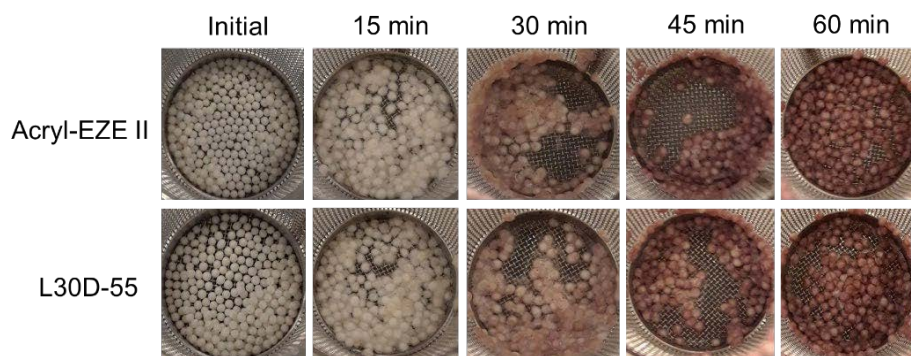
同样，通过在弱酸性介质中进行长达2小时的耐酸性测试，对不同肠溶包衣的奥美拉唑微丸进行评估。期间暴露的微丸的颜色均从白色变为紫色，这表示奥美拉唑已经开始部分降解。雅克宜 II和尤特奇L30D-55包衣的微丸在60分钟内的各个时间点具有极其相似的外观，如图4置于pH 5.1醋酸盐缓冲液中的照片所示。

在pH 4.9、5.0和5.1醋酸盐缓冲液中，分别对雅克宜 II或尤特奇 L30D-55包衣的奥美拉唑微丸的耐酸性考察进行含量测定。表1显示，对于两种肠溶包衣配方，120分钟弱酸暴露后奥美拉唑的剩余含量相似，且都随着pH值的升高而降低。

表 1. 肠溶包衣的奥美拉唑微丸在弱酸性pH介质中的耐酸性

样本名	酸中暴露120分钟后的奥美拉唑剩余量(%)		
	pH 4.9 醋酸盐缓冲液	pH 5.0 醋酸盐缓冲液	pH 5.1 醋酸盐缓冲液
雅克宜 II	96	81	49
L30D-55	86	72	48

图 4. 在pH 5.1醋酸盐缓冲液中肠溶包衣的奥美拉唑微丸的颜色随时间的变化



体内评估

所有受试者接受标准早餐30分钟后服用奥美拉唑胶囊，12小时内血浆中药物的平均浓度变化曲线如图5所示。两种肠溶胶囊的血药浓度曲线相似：在摄入后的前两个小时内，药物在胃中释放很少或没有释放，随后在小肠中快速释放和吸收。药代动力学参数C_{max}，T_{max} 和AUC的结果如表2所示，表明两种配方的奥美拉唑肠溶胶囊体内性能一致。

图 5. 服药后12小时内血浆中的平均药物浓度

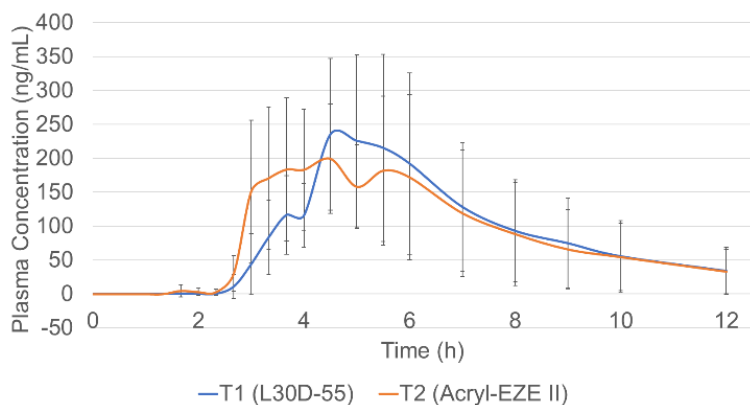


表 2. 奥美拉唑肠溶胶囊的药代动力学参数结果

PK参数	雅克宜II (Mean ± SD)	尤特奇 L30D-55 (Mean ± SD)
C _{max} (ng/mL)	362.21 ± 280.36	365.56 ± 300.20
AUC _{0-t} (hr·ng/mL)	1042.43 ± 1146.93	1026.54 ± 1209.11
AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	1302.42 ± 1625.98	1104.72 ± 1536.28
T _{max} (hr)	4.18 ± 0.97	4.43 ± 0.73

*C_{max}根据不同个体各自达到的最大C值(不同取样点)计算平均值。

结论

雅克宜II是一种改善的全配方肠溶包衣系统，能够提供适用于质子泵抑制剂类药物的肠溶包衣。在餐后体内试验中可以观察到奥美拉唑雅克宜II肠溶包衣的保护性能，在最初的2小时，血浆样本中没有或仅有极少量的药物释放，随后药物在健康受试者的小肠内快速的释放和吸收。

参考文献

1. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 42-NF 37 2S). Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2018. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-71E87DD7-0164-42C0-8027-A9211B069968_1_en-US. Accessed August 19, 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。我司对意外的利润损失、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_To_Acryl-EZE_CN