

关于扑热息痛粒度以及晶体形态对包衣颗粒和咀嚼片掩味性能的影响的评估

Raxit Y. Mehat, Charles R. Cunningham and Ali Rajabi-Siahboomi

CRS 海报重印
2015

概述

当前，通过采用全配方乙基纤维素水分散体(苏丽丝®(Surelease®))和基于羟丙甲纤维素的欧巴代®(Opadry®)包衣组合可以成功实现掩味口感苦涩药物，扑热息痛(APAP)。本项研究选择平均粒度在 181 至 473 μm 间的三种不同等级的 APAP 来评估粒度以及晶体形态对掩味性能的影响。同时，对包衣颗粒进行体外释药表征，并将其压成咀嚼片。Compap 代表喷雾干燥的 APAP 颗粒，而特级颗粒(SG)和 USP 颗粒代表晶体级 APAP。本项研究旨在评估初始粒度和晶体形态对包衣颗粒和咀嚼片药物释放的影响。

简介

通过对口感不适和苦涩的药物进行掩味，从而提高儿科患者和老年患者的患者依从性。在当前可用的掩味方法的选择中，难溶性聚合物包衣一直是药物掩味最具成本效益的首选方案。^{1,2}

对于掩味应用而言，药物粒度的范围在 0.2-0.8 mm 最为合适。¹而初始药物粒度能够影响包衣工艺效率、所需的包衣增重(WG)、以及包衣颗粒和咀嚼片的药物释放曲线。因此，应该选择乙基纤维素水分散体(苏丽丝 E-7-19040)以及可溶性致孔剂(欧巴代 YS-1)组合来对不同等级的 APAP 进行包衣，从而评估粒度和晶体形态的影响。

这种致孔剂能够促进介质渗透以及帮助包衣颗粒的药物释放符合速释专著规范。同时，对包衣颗粒和咀嚼片药物释放性能进行表征。

实验方法

APAP 颗粒的包衣

使用苏丽丝 E-7-19040 以及作为致孔剂的基于 HPMC 的欧巴代(YS-1)，重量比为 85:15 w/w (表 1)，分别包衣三种等级的 APAP：Compap；特级颗粒(SG)以及 USP 颗粒(Covidien, USA)。而在进行包衣前，先在 12% w/w 固含量下制备分散体。

采用顶喷流化床包衣(Glatt GPCG-2)工艺进行颗粒包衣。包衣工艺参数如表 1 所示。然后分别在 10%和 30%增重采集样品。

颗粒的物理特征

利用 Malvern Mastersizer 2000 粒度分析仪测量(未包衣和包衣颗粒)粒度。然后利用 Leica 显微照相机拍摄颗粒的显微图像

咀嚼片配方

咀嚼片配方如表 2 所示。首先，在过 20 目筛后，将包衣的 APAP 颗粒与 Parteck 口腔崩解片混合物(Merck Millipore, DE)、甜味剂、崩解剂以及微粉硅胶进行混合。然后，将硬脂酸镁与 FD&C 蓝色#1 铝色淀过 60 目筛后作为润滑剂与上述颗粒混合。

利用单冲手动压片机(Globe Pharma, USA)，在 1200psi 压片力下，使用 12.5mm 平面斜边模具对咀嚼片混合物压片。片重保持在 770mg 不变。

溶出度研究

利用 USP 装置 II(桨法)，在 900ml pH5.8 磷酸盐缓冲液中，75rpm 转速下，进行包衣颗粒和咀嚼片体外溶出度研究。然后在 243nm 波长采用分光光度法测定药物释放。

~ ~

表 1. 包衣配方和工艺参数

参数	数值
配方变量	
包衣底物: APAP 颗粒	Compap, SG, USP 颗粒
包衣配方	苏丽丝® 欧巴代 85:15 比率
包衣液固含量(w/w)	12%
包衣液粘度(cP)	70-80
工艺变量	
包衣工艺	顶喷- Glatt
批量大小(g)	1000
进风温度(°C)	75 – 85
产品温度(°C)	42 – 45
出风温度(°C)	35 – 38
雾化压力(bar)	2.0
风量(m³/ hr)	40 – 50
液体输送率(g/ min)	6 – 8

表 2. APAP 咀嚼片配方

成分	供应商	10%WG 颗粒 (%w/w)	30%WG 颗粒 (%w/w)
APAP 包衣颗粒	--	11.8	13.9
Parateck® ODT 混合物	EMD Millipore, USA	78.9	76.8
NutraSweet® (阿斯巴甜)	NutraSweet, USA	0.8	0.8
Kollidon®CL-F (交聚维酮)	BASF, DE	5.0	5.0
Cab-o-Sil M5-P (微粉硅胶)	Cabot Corp., USA	1.5	1.5
硬脂酸镁	Peter Greven GmbH, DE	1.8	1.8
FD & C 蓝色淀 #1	卡乐康, 美国	0.2	0.2
总计		100.0	100.0

结果与讨论

包衣颗粒的显微镜检测明确显示: SG 和 USP 颗粒等级的 APAP 包衣几乎没有结块并保持为离散颗粒。而 Compap 等级的 APAP 则由于细粒含量较高而导致结块过多(图 1)。

通过粒度分析进一步证实了这些检测结果, 其中包衣和未包衣颗粒等级之间的粒度增大差异极小, 而 Compap 等级的粒度则大幅增大(表 3)。

图 1. 未包衣和包衣 APAP 颗粒的比较

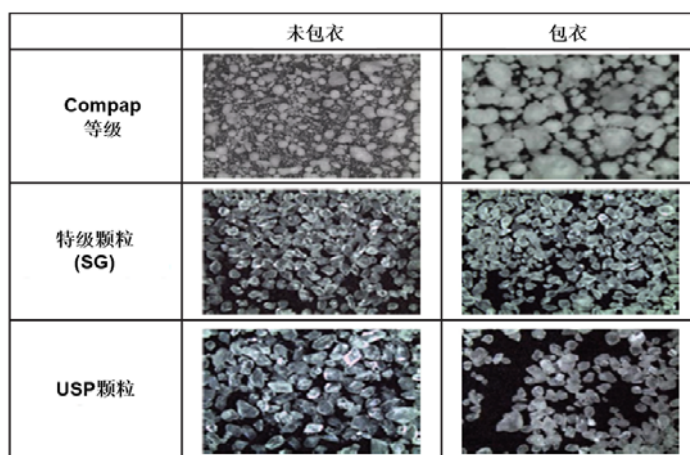


表 3. APAP 颗粒的粒度比较

APAP 等级	加工阶段	粒度		
		D10(μm)	D50(μm)	D90(μm)
Compap	未包衣	75.3	181.2	332.3
	包衣	123.6	222.7	382.1
特级颗粒(SG)	未包衣	209.2	332.2	525.0
	包衣	243.4	360.0	531.4
USP 颗粒	未包衣	280.0	473.4	773.7
	包衣	294.6	480.2	764.1

由于 Compap 的粒度较小，在 10%增重下，Compap 等级的药物释放速度明显快于 SG 和 USP 颗粒等级的药物释放。因此，包衣 Compap 颗粒直至 30%增重以获得掩味所需的药物释放速率，然后将其压片成咀嚼片。然而，我们发现，这些片剂的药物释放仍然快于市售配方，这就表明即使是在 30%增重，掩味功能也可能会失效。这种情况与 Compap 颗粒包衣过程期间产生的易碎结块发生破碎有关。

另一方面，在 10%增重下包衣 SG 和 USP 颗粒，然后将其压成咀嚼片。这些片剂的药物释放与市售 APAP 咀嚼片的药物释放的对比如图四所示。SG 和 USP 颗粒等级 APAP 的晶体性质能够抵抗压力，从而保留了掩味功能。

图 2. 在 10%增重下包衣的 APAP 颗粒的药物释放

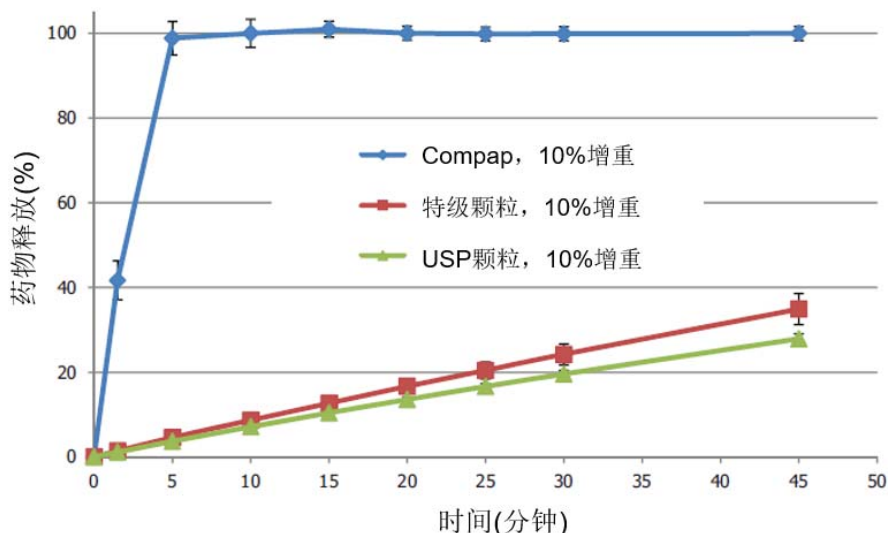


图 3. 在 30%增重下包衣的 Compap 颗粒的药物释放，然后将其压成咀嚼片

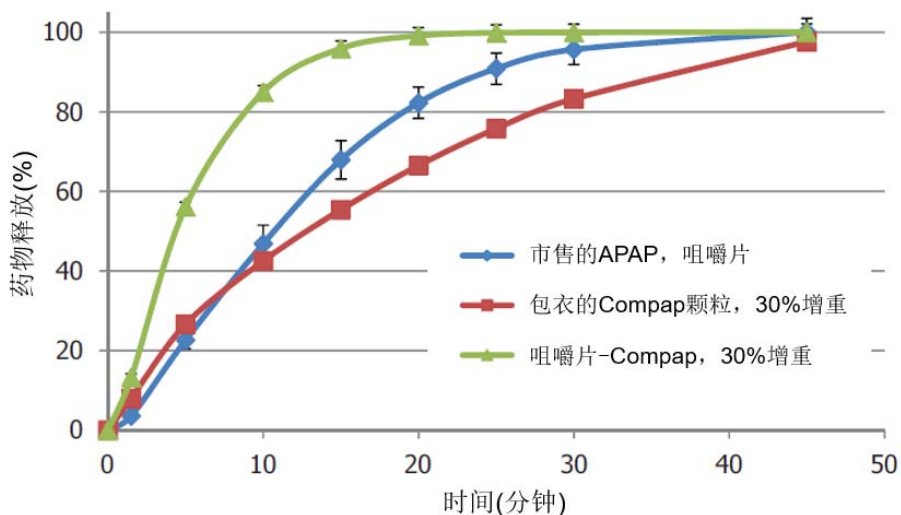
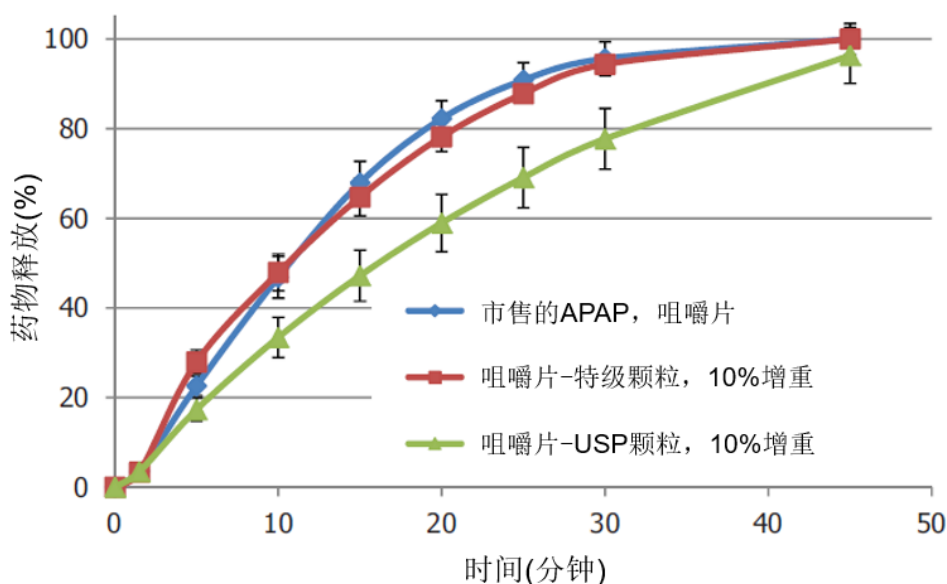


图 4. 在 10%增重下的 APAP 咀嚼片以及包衣的 SG 和 USP 颗粒等级的药物释放



结论

本项研究成功地证明了乙基纤维素水分散体(苏丽丝)与作为致孔剂的欧巴代的包衣组合可用以研发媲美于市售配方的 APAP 掩味咀嚼片。而且, APAP 颗粒的初始粒度显著影响包衣增重和药物释放曲线。此外, 研究还发现, 包衣颗粒的强度和形态对于研发掩味 APAP 咀嚼片至关重要。

参考文献

1. Yourong Fu, et. al., Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. *Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2004: 21(6):433-475
2. Zelalem Ayenew, et. al., Trends in Pharmaceutical Taste Masking Technologies: A Patent Review. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2009, 3, 26-39

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, 2018. 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

CRS_2015_Tastemask_Sure_CHN