

眼见为实：拉曼显微镜使咀嚼片中对乙酰氨基酚颗粒的掩味包衣膜完整性可视化的创新应用

Raxit Y. Mehta, Charles R. Cunningham, David Ferrizzi and Ali R. Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc., Harleysville, PA USA

AAPS
海报重印 2016

目的

为了制成咀嚼制剂，有效的药物颗粒掩味受到膜控(BM)包衣系统连续性和完整性的影响。在颗粒压片过程中，包裹着药物颗粒的包衣膜可能会发生破裂，导致最终制剂产生不良味道。除了膜控包衣的成分和用量之外，底物的形态，衣膜强度以及粒径大小同样会对包衣颗粒的最终完整性产生影响。^{1,2} 在本项研究中，对两种不同等级的具有不同形态的对乙酰氨基酚(APAP)颗粒进行膜控包衣，使用拉曼显微镜分析生成图像并使膜控包衣的完整性可视化。利用拉曼成像评估制造工艺中包衣后以及压片后两个阶段的包衣颗粒特性。此外，拉曼成像的分析出观察结果与体外药物释放密切相关。

试验方法

APAP 颗粒的包衣

为了实现掩味，使用苏丽丝®(Surelease®, 乙基纤维素分散体 B 型 NF)，结合作为致孔剂的基于羟丙甲纤维素的欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统(卡乐康公司, West Point, USA)，比例为 85:15 w/w，对两种等级的 APAP, Compap(非晶体，喷雾干燥，d(50): 181 μm)和 Special 颗粒(晶体 d(50): 332 μm) (Covidien, USA)进行包衣。使用顶喷流化床包衣机(Glatt GPCG-2, USA) 对颗粒包衣至 30%增重(WG)。

咀嚼片配方

已包衣的 APAP 颗粒过 20 目筛，然后与 Parateck ODT 混合剂(Merck Millipore, DE)以及甜味剂，崩解剂和微粉硅胶进行混和。硬脂酸镁和 FD&C 蓝色#1 铝色淀过 60 目筛后加入咀嚼片混合物作为润滑剂和着色剂。使用配有直径为 12.5 mm 的斜边平冲的单冲手动压片机(Globe Pharma, USA)，在 1200 psi 的主压力下压制咀嚼片。目标片重保持 770mg 不变。咀嚼片配方组成如表 1 所示。

表 1. APAP 咀嚼片配方

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

~ ~

苏丽丝®(Surelease®)

拉曼光谱学研究

利用 Horiba LabRam HR 在激光激发波长 785nm 以及功率 <40 mW 下获得已包衣的 APAP 颗粒和咀嚼片的拉曼光谱图。为进行拉曼显微镜分析，将已包衣的 APAP 颗粒样品截留在紫外光固化环氧树脂中，使用切片刀切得横截面；同时使用切片刀直接切得咀嚼片横截面。

溶出度研究

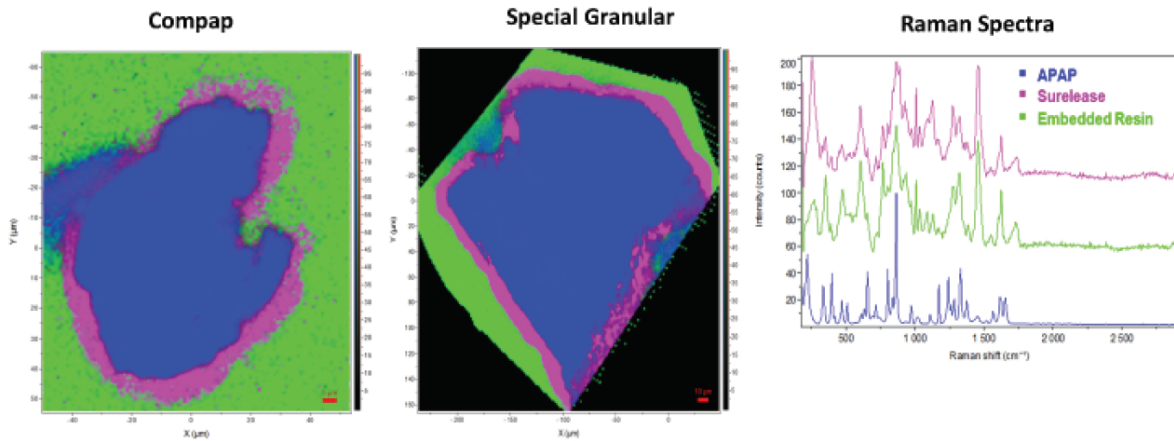
使用美国药典装置 II(桨法)，以 75rpm 的转速在 900ml 的 pH5.8 磷酸盐缓冲液中进行已包衣颗粒和咀嚼片的体外溶出度测试。采用紫外分光光度法在 243nm 波长测定药物释放。

结果

已包衣颗粒的拉曼显微镜分析

已包衣颗粒的拉曼成像证实了包衣膜存在于两个等级的 APAP 颗粒表面(图 1)。然而，可以清晰观察到，围绕着形状不规则的 Compap 颗粒边缘的包衣不均匀。相比于 Compap 颗粒，形状更规则的 Special 颗粒的包衣膜在厚度，连续性以及完整性上更加均匀。

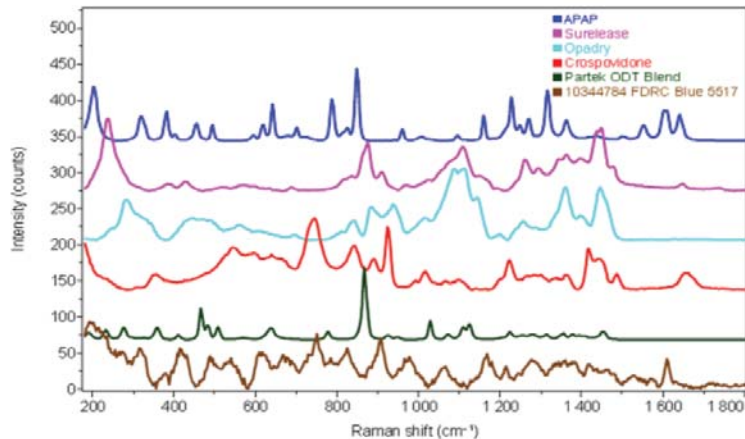
图 1. 已包衣的 APAP 颗粒在压片前的拉曼成像



已压片咀嚼片的拉曼显微镜分析

已压片咀嚼片的拉曼光谱显示出单个配方成分的明显差异(图 2)。

图 2. 已压片 APAP 咀嚼片的拉曼光谱

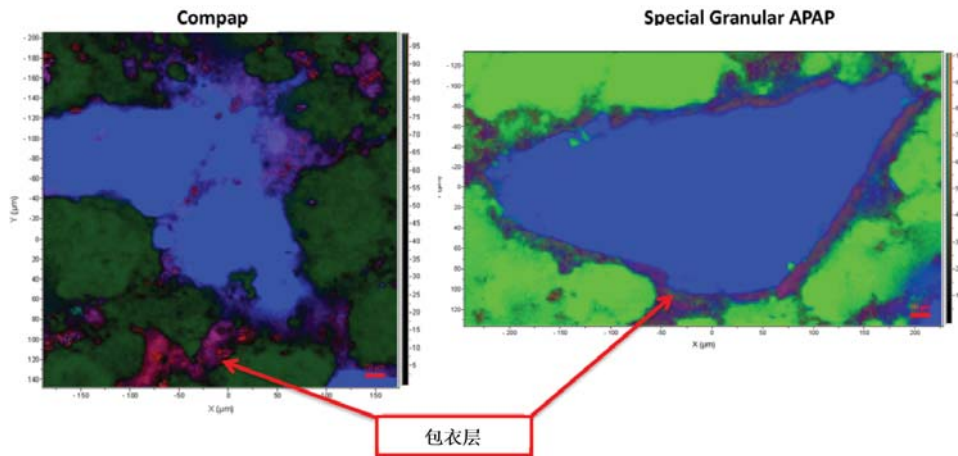


~ ~

苏丽丝®(Surelease®)

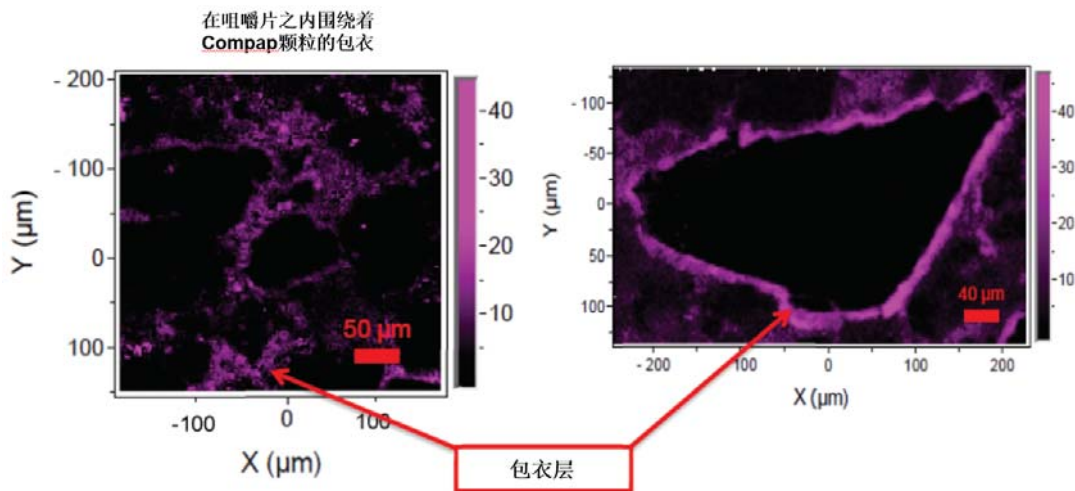
在咀嚼片中，围绕着 Compap 颗粒的膜控包衣层的完整性进一步瓦解，很可能是因为压片力的影响。包衣层(用紫色标出)分散进片剂的其他区域，而 Compap 颗粒不再受保护。相反地，可以发现，Special 颗粒的包衣层完整无缺且均匀粘附在颗粒上(图 3)。

图 3. 单个 APAP 颗粒压片后的拉曼成像



通过保留包衣层(苏丽丝)成分光谱(紫色)以及通过分析去除所有其他成分光谱，进一步进行单个成分的光谱分析。该结果突出强调了不同形态的颗粒之间的包衣层完整性的差别(图 4)。

图 4. 在咀嚼片内围绕着 APAP 颗粒的苏丽丝包衣的拉曼成像



药物释放分析

通过溶出度测试，进一步说明在压片后所观察到的包衣颗粒的包衣层完整性差异。在一开始 5 分钟内较慢的药物释放，对于获得对乙酰氨基酚颗粒的有效掩味来说非常必要。已包衣的 Compap 颗粒的药物释放明显比 Special 颗粒快，主要是因为围绕着不规则形状颗粒的包衣不均匀。Compap 颗粒压成咀嚼片后前 5 分钟的药物释放提高了 41%，而 Special 颗粒的压片过程只造成前 5 分钟的药物释放提高 5%(图 5 和图 6)。

~ ~

图 5. 压片前后包衣颗粒的药物释放

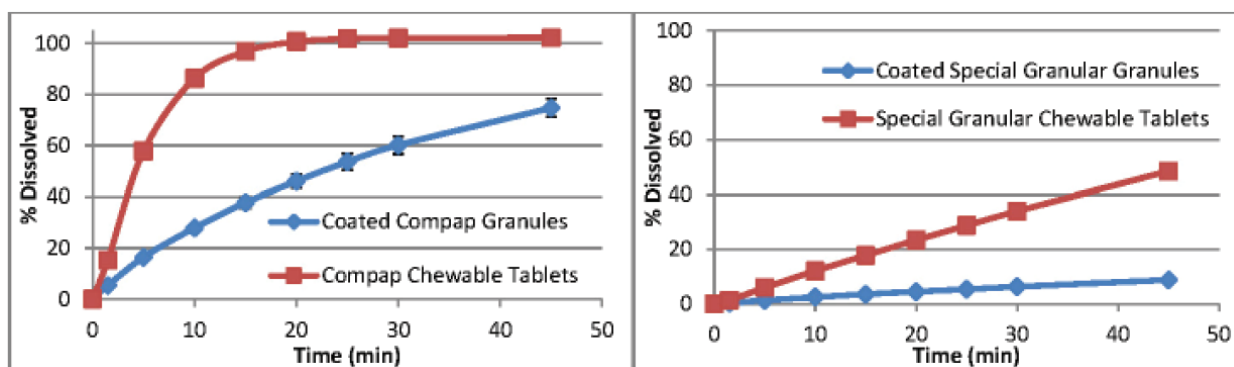
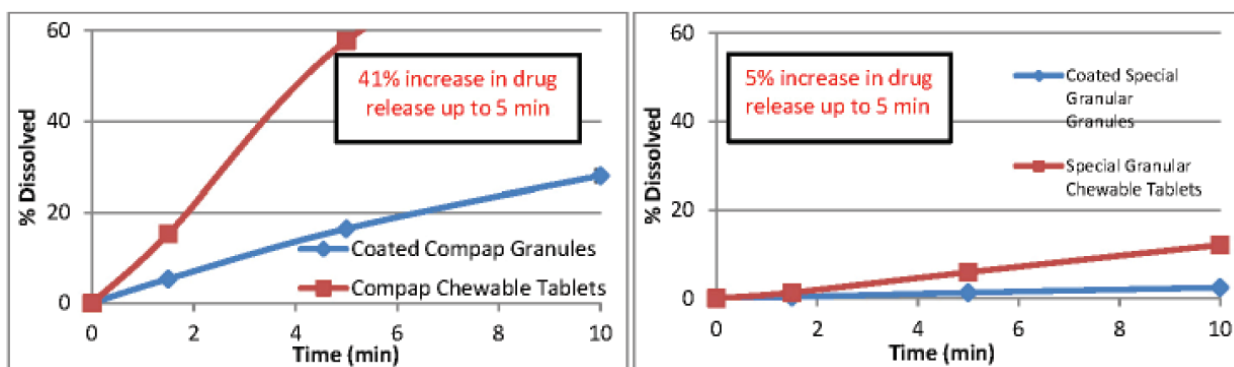


图 6. 压片前后包衣颗粒药物释放的放大图



一旦掌握了底物的选择原则，就可以调整药物释放曲线以获得更长的释放滞后时间，或通过改变包衣增重和苏丽丝/欧巴代比例获得更快速的药物释放。³

结论

在本项研究中，药物颗粒在使用苏丽丝/欧巴代成功包衣后，减少了初始药物释放，可以在压制成咀嚼片后提供令人满意的掩味特性。底物形态和颗粒特性的影响在咀嚼片的整个生产过程中对于维持包衣的完整性非常重要。拉曼显微镜分析是一项十分有用的技术，能够使包衣层在不同咀嚼片开发阶段的完整性可视化，并为制成咀嚼片后的 APAP 释放曲线变化提供依据。

参考文献

1. Pearnchob N, Bodmeier R., Coating of pellets with micronized ethylcellulose particles by a dry powder coating technique. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003; 268:1-11.
2. Terebesi I, Bodmeier R., Optimised process and formulation conditions for extended release dry polymer powder-coated pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Bio pharmaceutics*. 2010; 75:63-70.
3. Vesey C, Farrell T, Rajabi-Siahboomi AR., Evaluation of alternative plasticizers for Surelease®, an aqueous ethylcellulose dispersion for modified release film-coating. *Controlled Release Society Annual Meeting* (2005).

感谢

The authors are grateful to Mr. Mark Sparrow of the RJ Lee Group for their support of the Raman Microscopy testing and analysis.

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。即不承担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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2016. 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

pr_aaps-sur_raman_chewable_11_2016_CHN