

掩味

Elizabeth Shen

Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, US,

支持固体制剂薄膜包衣配方持续改进的原因显而易见。最近研究表明，对于这一领域更深层次的研究有助于制药片剂研发人员和制造商进行研发和制造，从而为患者提供优质的产品。

固体口服制剂的薄膜包衣提供了很多优势——从产品保护和包装效率，到提高吞咽度，较好的产品差异化以及患者依从性。同时，它还具有屏蔽湿度敏感型，酸不稳定或味道苦涩的活性分子的作用。本文将对这些领域的最新进展进行讨论。

防潮保护

对湿度敏感的药物活性成分(APIs)种类在不断增长，暴露于环境下可导致药物的降解和极差的功效。开发具有最低水分摄入片剂率的以及提供防护储存湿度的薄膜包衣配方势在必行¹。合理配方的速释薄膜包衣系统可以提供防潮功能，提高水敏型化合物的稳定性。

动态气体吸附仪

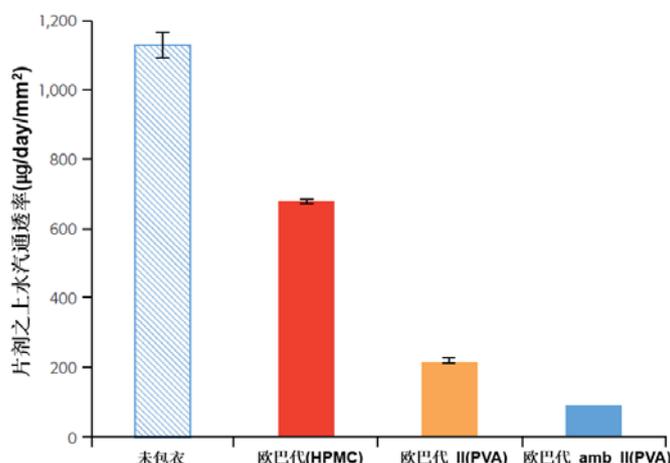
分析测试的发展与各种各样的包衣性能方法互相关联。使用新型的片剂之上动态气体吸附仪(DVS)模型进行的最新研究对未包衣和包衣安慰剂片剂的薄膜包衣防潮性能进行了评估²。

由于在不断变化的温度和湿度环境下摄取水分，DVS 可监测重量差异。先前测试表明，更低的水分摄取可带来更好的防潮保护³。

首先在 40°C 和 0%相对湿度(RH)下将片剂进行干燥和平衡处理。然后调整到 40°C 和 75% RH 环境，依照时间函数按重量记录水分摄取，直至片剂达到一个稳定状态。使用三种不同包衣系统包衣至 4%增重的片剂和未包衣片剂的水汽通透率——如图 1 所示。不出所料，未包衣片剂吸收水分的速度最快，而所有包衣的片剂则显示出明显下降的湿透率。

与未包衣的片剂相比，传统的以羟丙甲纤维素(HPMC)作为成膜剂包衣的片剂可阻碍水分的摄取。然而，研究显示，使用聚乙烯醇作为成膜剂的包衣系统比传统的基于 HPMC 的包衣系统在防潮性能方面得到了显著的改进。欧巴代® amb II(Opadry® amb II)具有最低的湿透率，提高了防潮性能。另外，该包衣系统可以在不使用已为所知的与药物产品起反应的聚乙二醇(PEG)的前提下获得这些利益。

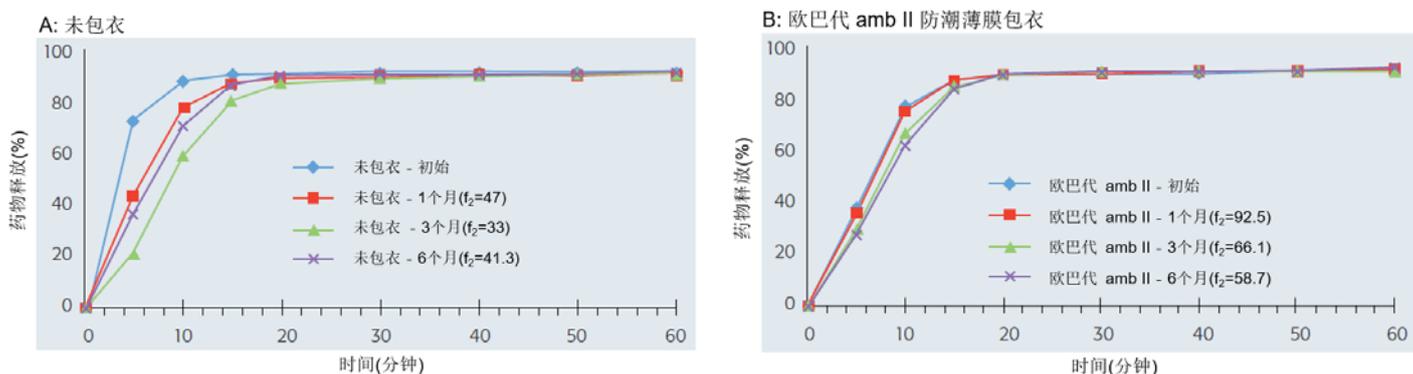
图 1: 通过 DVS 测出的保持在 40°C和 75%RH 下的未包衣和包衣的空白片剂的水汽通透率



布洛芬的稳定性

在另一项研究中，选择布洛芬作为模型药物，进一步检测防潮性能 4。在 40°C 和 75% RH 下，加速稳定性超过六个月的一段周期之后，对包衣的和未包衣的布洛芬片剂(325mg)溶出进行评估(见图 2)。从质量上讲，未包衣的布洛芬片剂的释放在测试期限结束后发生了明显的变化。与此相反，基于 PVA 包衣的布洛芬片剂在加速条件下，随着时间的推移表现出较少的溶出差异。

图 2: 比较布洛芬片剂的溶出曲线



根据偏好，将易吞咽性和易拾取进行进一步的研究。图表 7 显示小于或等于 450 毫克的片剂比大片剂更受欢迎。有趣的是，150 毫克的最小药片居然不是最受欢迎的。从理论上来说，这与拾取小药片的难度有关，因此，300-450 毫克的药品是最理想的大小。

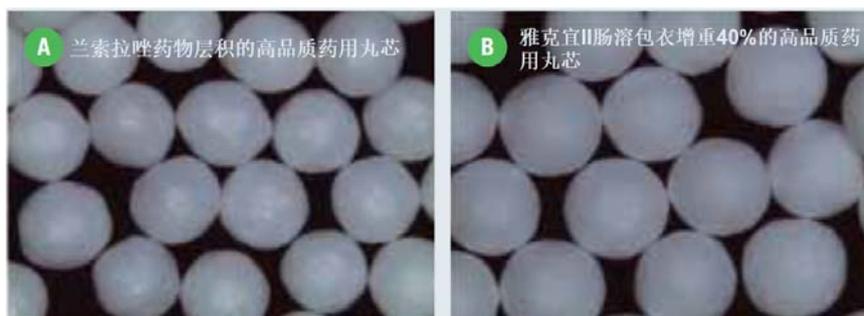
使用美国食品药品监督管理局设定的一个 50 和 100 之间的标准 f_2 值，溶出相似因子 f_2 ，以表示两种溶出曲线之间的相似性⁵。在 f_2 值为 50 的所有时间点的测试结果平均差异 10%。未包衣的片剂显示 f_2 值在 33 到 47 之间，而基于 PVA 薄膜包衣的片剂显示，在加速稳定性六个月后的释放曲线 f_2 值在 58.7 到 92.5 之间。

肠溶包衣

当药物可能酸不稳定，对胃有刺激性或需要在小肠内靶向释放以优化生物利用度时，需要用到 pH 值依赖型薄膜包衣。肠溶包衣使用的是 pH 值依赖型聚合物，比如甲基丙烯酸共聚物——目的在于在 pH 值较低的胃里保持完整，而在中等 pH 值的小肠内即刻溶解。质子泵抑制剂(PI)于其酸不稳定的性质需要在中等 pH 值 4.5 进行保护。雅克宜®II (Acryl-EZE® II) 是一种全配方包衣系统，旨在提供一种水性丙烯酸肠溶包衣，可在酸性和中等 pH 值下保持片剂完整⁶。

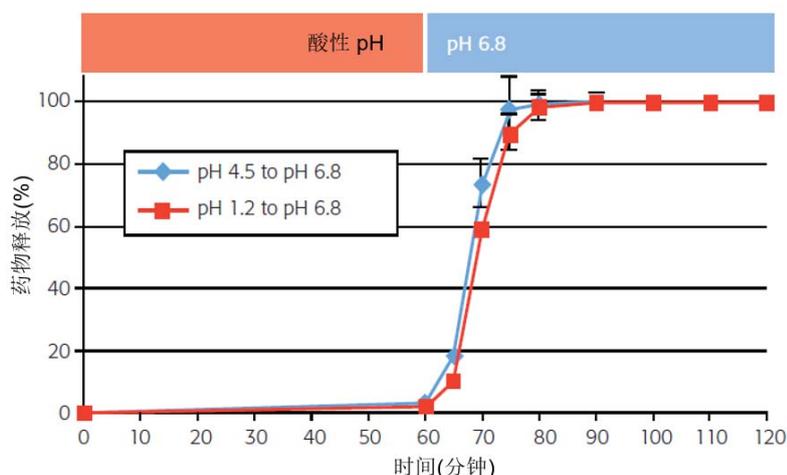
由于兰索拉唑酸不稳定，并且可以通过其起到一种质子泵抑制剂的作用来提高胃 pH 值，因此，将兰索拉唑作为模型药物来评估中等 pH 值的肠道保护⁷。在 Vector VFC-60 流化床里，使用欧巴代作为粘合剂，碳酸氢钠作为缓冲剂，将兰索拉唑分层堆积在苏丽芯™(Suglets®)高品质药用丸芯(850-1000 μ m)上，提高药物的稳定性。将封层涂敷于药物层积的多微粒上以保护活性药物成分不受肠溶包衣的内在酸性 pH 值的影响。然后使用雅克宜 II 包衣增重至 40%，为药物层积的微丸提供肠道保护。药物层积和肠溶包衣的高品质药用丸芯的照片如图 3 所示。

图 3. A: 兰索拉唑药物层积的高品质药用丸芯; B: 雅克宜 II 肠溶包衣增重 40% 的高品质药用丸芯



使用美国药典溶出仪 2 进行肠溶包衣的性能评估，在不同的介质中进行多微粒测试。使用 0.1N 的盐酸溶液模拟正常的 pH 值 1.2 的胃，再用 pH 值 4.5 的醋酸盐缓冲液模拟进食情况下或经质子泵抑制剂-处理过的胃。在酸性介质中逗留一个小时后，多微粒被转移进 pH 值 6.8 的磷酸盐缓冲剂内进行溶出和药物释放试验。应用增重 20% 的雅克宜 II 足以对兰索拉唑多微粒提供肠道保护，同时一经暴露便促进速释至中等 pH 值(见图 4)。

图 4: pH 值在 1.2 和 4.5, 雅克宜 II 包衣增重 20% 的兰索拉唑多微粒的溶出曲线



掩味

由于旨在为特定人群——儿科患者和老年患者，比如与依从性作斗争的患者，制作剂型的法规不断在变化，因此，对药物颗粒掩味的需求也在不断增长⁸。在某些情况下，可以将药物与香味剂和甜味剂简单地结合在一起使得药味变得美味可口。但随着苦味活性成分越来越多，药物颗粒本身必须要用一个隔膜来进行包衣，以在口腔中提供掩味，然后在胃里进行速释。一种掩味方法即应用膜控包衣，比如乙基纤维素水分散体苏丽丝®(Surelease®)，防止药物颗粒在口腔内释放。添加致孔剂，如羟丙基甲基纤维素 HPMC，可让药物颗粒在胃里进行速释。

案例研究

雷特格韦(Raltegravir)是默沙东(MSD)公司研制的用于治疗艾滋病病毒(HIV)的一种抗逆转录病毒药物，以艾生特®为商标品上市销售。该产品作为成人用的 400 毫克的薄膜包衣片剂，在 2007 年 12 月首次引入欧盟市场。随后，默沙东公司决定研发一种适合于两岁年龄起的儿科药物配方(25mg 和 100mg 剂量)⁹

活性物质具有一种极强的苦味，因此，对这种材料进行掩味被视为药物研发程序必不可少的一个部分。在加工成最终剂型之前，通过包衣雷特格韦颗粒剂对几种掩味选项进行评估。被选中的选项是使用由苏丽丝和欧巴代组成的包衣。

在欧盟，艾生特儿科剂型在 2012 年 10 月获得了人用药品委员会的积极反馈，可供两岁年龄起的儿童使用。在美国，同样有一种口服混悬剂被批准可供至少四个月大且体重超过 3 公斤的婴儿患者使用。

底物形态

当制定掩味策略时，必须要考虑到被包衣的底物，这点很重要——不管是微粒，颗粒还是药用丸芯。与任何一个功能性包衣一样，底物的尺寸，形状和粒度分布将严重影响包衣功效以及最终产品的释放曲线。掩味应用最佳的起始微粒是直径范围在 150-300µm 之间的丸芯¹⁰。精细的微粒难以液化，而且在包衣过程容易中凝聚，而较大的微粒可导致一股难闻的味道和一种有砂砾的口感。

最近的一项掩味包衣研究检测了三种不同等级的扑热息痛(美国马林克罗制药公司)，其主要特性列于表 1 中。在 Glatt GPCG-2 流化床里，使用苏丽丝和欧巴代，比值为 85:15，包衣每个等级的扑热息痛至 10% 增重。未包衣的和包衣的材料的照片如表 1 所示。

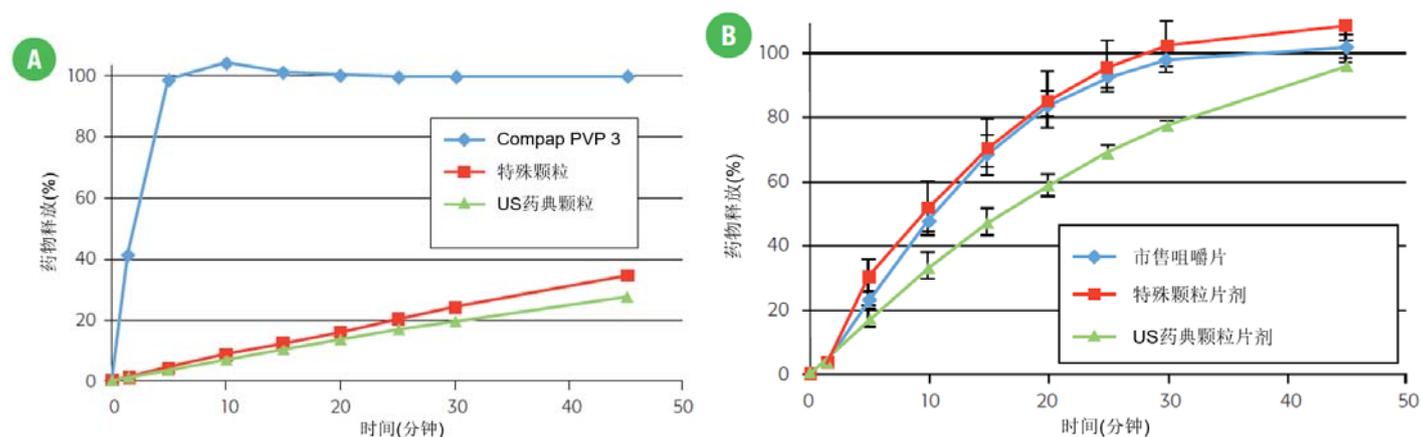
表 1: 掩味包衣扑热息痛颗粒的主要特性					
扑热息痛等级	制造方法	预期的医用	药物化验 (%)	粒度 d50(μm)	10%包衣增重 苏丽丝:欧巴代 85:15
* 	喷雾干燥	直接压片	95.5-98.5	181.2	
** 	结晶	封装包衣	99-101	332.2	
*** 	结晶	香囊造粒压片	99-101	473.4	
* Compap PVP3 ** 特殊颗粒 *** US 药典进口药品注册颗粒					

最好等级的扑热息痛，Compap™ PVP3，在包衣过程期间表现出强烈的凝聚，导致掩味不充分的延释(见图 5, A 部分)。两种扑热息痛的颗粒形式，专门为包衣或香囊配方设计，显示出等效包衣明显的溶出延迟。这种情况可以通过改变包衣厚度进行解释，是因为表面积差异，相当大的造粒以及精细微粒发生凝聚所造成。

然后将包衣的活性颗粒压缩成咀嚼片。然后发现，由于压片膜控包衣局部破坏，扑热息痛释放率明显提高(见图 5, B 部分)。在此，将市售产品的溶出曲线进行相比，两种类型的包衣微粒符合扑热息痛速释药典专著(45 分钟后释放不少于 70%)。

这项研究强调了正确选择底物和薄膜包衣用于掩味应用的重要性。

图 5: (A) 苏丽丝:欧巴代 85:15 包衣的扑热息痛溶出曲线, 比较颗粒; (B) 配方型咀嚼片



持续改进

固体制剂的薄膜包衣提供了各方方方面面的利益。对于配方设计师，薄膜包衣可以用作靶向给药和提高产品稳定性的一项工具；对于制造商，薄膜包衣增强了剂型，提高了包装效率和防止了交叉污染；而对于患者，薄膜包衣通过提高吞咽度和适口度提高了患者依从性，提供了更好的产品差异化，并且通过颜色和外观减少了用药错误。

所有这些优势为薄膜包衣配方和工艺的持续改进提供了支持，从而使得固体制剂的制造在技术上切实可行，在经济上也令人感到满意。

参考文献

1. Cunningham C, Farrell T and Quiroga A, Coating moisture sensitive products, Abstracts of posters, Meeting of the Argentinian Association of Industrial Pharmacy and Biochemistry, Buenos Aires, Argentina, September 2005
2. To D, Teckoe J and Rajabi- Siahboomi A, A novel method to evaluate on-tablet moisture barrier performance of Opadry® film coating systems, American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, 2014
3. Shibaya M *et al*, Effect of soft segment component on moisture-permeable polyurethane films, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 44: pp573-583, 2006
4. Gimbel J *et al*, Evaluation of a novel, PEG-free, immediate release Opadry® aqueous moisture barrier film coating with high productivity, American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, 2014
5. Shah V *et al*, Dissolution profile comparison using similarity factor, f_2 , Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, FDA, Rockville, MD
6. Young C *et al*, Achieving resistance to a range of acidic pH media using a novel fully formulated Acryl-EZE® enteric coating system, American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, 2014
7. Young C *et al*, Evaluation of a novel fully formulated Acryl-EZE® enteric coating system vs EUDRAGIT® L30D-55 on lansoprazole multiparticulates at small and large coating scale, American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, 2014
8. EMA, Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, EMA/CHMP/QWP/805880/ 2012 Rev 2, 2013
9. Diimmler C *et al*, Taste masked formulations of raltegravir, US patent WO2012145446 A1, 25 October 2012
10. Mehta AM, Taste masked pharmaceutical compositions, Patent 5,084,278, 2 June 1989

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