

易于吞咽的片剂

在本期刊中，卡乐康薄膜包衣事业部副总裁 Kelly Boyer 以及首席科学官 Ali Rajabi-Siahboomi 博士共同探讨了不同的片剂包衣材料在改善患者体验和um提高患者服药依从性方面的作用。

据报道，大约 40% 的成年人存在吞咽片剂困难的问题。¹ 美国 FDA 和欧洲 EMA 最近发布的指导文件认为，片剂的大小，形状和包衣都是吞咽过程是否顺利的影响因素，同时能够影响患者是否遵守治疗处方。²

如果遇到吞咽困难，患者可能会推迟服药，漏服药物甚至中止服药。这些行为中的任何一项都可能对健康构成严重威胁，就抗生素而言，可能会导致抗菌药耐药性。吞咽能力较差还会导致不必要的医疗费用，并对制药厂商的收入造成损失。据估计，仅在美国，漏服药物或中止服药所导致的不必要的医疗费用高达 2690 亿美元（2150 亿英镑）。³

药用辅料开发和供应的全球领导者——卡乐康，正在整合近期关于患者吞咽能力的研究成果，以加强片剂包衣的优势。卡乐康期望这种方法能够为制药行业在产品制造方面提供支持，帮助所有年龄段的患者克服与吞咽能力相关的感知问题和实际问题，减轻诸如疼痛，呕吐和窒息等等之类的不良反应，同时提供明确药品差异化的方法。

“药物感知和服药意愿可能同吞咽障碍一样重要。”

影响吞咽能力的因素

药物感知和服药意愿可能同吞咽困难或吞咽障碍一样重要。

如果药物对患者的身体健康至关重要，那么他们会更主动地去服用药物。如果药物是仅仅作为维持生活方式或一般身体健康，而且由患者自行决定是否服用，那么完全可能会漏服药物或中止服药。

患者吞咽药物的体验和um能力可能会受到其年龄以及是否存在潜在健康问题的影响，例如中风，帕金森症或其他可能导致吞咽困难的神经障碍等。对于儿童患者，老年患者和精神病患者而言，他们的生理和认知反应可能与一般人群不同。

吞咽基本上分为四个阶段，对于患者决定服用药物而言，前两个阶段最为重要。首先，围绕片剂外观的因素十分重要。如果片剂外观大而粗糙，患者就会认为难以吞咽，也就不太可能服用这种片剂。

其次，片剂在口腔里/舌头上的感觉如何——味道是否令人感到不舒服，质感如何？吞咽的最后两个阶段围绕着避免窒息以及片剂粘附于食管。

每个阶段都会构成患者对片剂是容易吞咽还是难以吞咽的感知。而在任何情况下，用水服药十分重要。因为这可以提供润滑作用，能够加快片剂到胃的运送时间，同时有助于片剂本身的崩解过程。

“设计产品时，应考量片剂的重量，表面积，崩解时间以及溶胀倾向。”

法规指导

过去几年里，FDA 和 EMA 双双发布指导方针，鼓励并支持制药公司设计能够提高患者依从性和减少用药错误的产品。实际上，这就意味着片剂应具有适当的大小和形状以增强药物的吞咽能力和适口性。设计产品时，应考量片剂的重量，表面积，崩解时间以及溶胀倾向。

世界各地的监管机构已经认识到薄膜包衣应用于片剂和多颗粒制剂的诸多优势。优势包括：

- 相比于同样大小和形状的未包衣片剂，薄膜包衣的片剂能够提高流动性，更易吞咽
- 通过掩盖令人不舒适的味道和气味来改善片剂的适口性
- 提升片剂美感

- 获得期望的速释放或缓释曲线
- 易于识别，从而将用药错误的风险降到最低
- 增强药物的性能，保护药物不受环境影响，减轻脆碎度和粉尘问题，同时确保整体配方的稳定性。

安全源于设计

随着可以使用的药物数量和种类的不断增长以及人们的寿命越来越长，许多患者正在同时服用多种药物和补充剂。制药公司越来越认识到他们的产品必须满足目标群体的需求。对于儿科配方而言，控制味道，气味和适口性格外重要，而对于老年患者而言，帮助安全吞咽和降低窒息风险才是至关重要。

关注患者的特殊需求可以保证“安全源于设计”，并对药物在市场上获得成功产生影响。这可能包括配制具有缓释曲线的药物以减少给药频率或采用联合用药。

但是，这种方法可能会导致片剂尺寸较大，从而对吞咽能力产生不利影响。

为了改善患者体验和安全，卡乐康对吞咽能力进行了研究。研究对片剂大小，重量，形状，表面积，崩解时间，适口性和溶胀倾向的影响进行了考量。最近的研究主要集中在薄膜包衣的开发和应用上，以此提供增强型配方，从而积极影响患者的吞咽体验。

吞咽能力和湿滑性了解

摩擦学是描述表面在微观尺度上如何相互作用的学科领域。对于口服制剂而言，表面之间的摩擦相互作用以及流体如何起到润滑剂的作用十分重要。混合润滑是指表面之间仍然存在一些物理接触的地方，但是流体有助于减少整体摩擦。流体动力润滑是通过增加表面之间的流体量来实现的，这样表面更容易分离和相互滑动，而且摩擦最小。

“对于口服制剂而言，表面之间的摩擦相互作用以及流体如何起到润滑剂的作用十分重要。”

未包衣的片剂从口到胃可能需要 10 分钟或更长时间。早期的研究使用伽玛闪烁扫描法来衡量薄膜包衣对缩短运送时间的影响，并已证明高效的薄膜包衣可将运送时间缩短至 20-30 秒左右⁴。为了研究将亲水性聚合物加入薄膜包衣，以在变湿时润滑片剂表面——通过与唾液接触或通过用水服药——卡乐康制定了一项测试，以表征不同包衣材料的性能并对其湿滑性能进行分级。通过测量在潮湿的表面上移动加重滑车中的片剂所需的力来确定湿滑性。同时测量启动滑车移动（静摩擦）所需的力和保持滑车移动（动摩擦）所需的载荷。

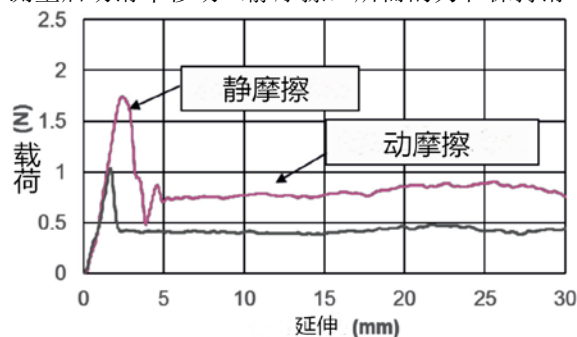


图 1: 湿滑性能的体外测量。红线：基于羟丙基甲基纤维素的薄膜包衣。黑线：发展型湿滑包衣。

利用这项测试，对不同的材料和薄膜包衣配方进行评估，确定良好的湿滑性能。图 1 中的红线表示传统的基于羟丙基甲基纤维素（HPMC）的薄膜包衣，而黑线表示的是一种发展型湿滑包衣，即随后推出的欧巴代 EZ 易吞服薄膜包衣系统。发展型包衣的静摩擦和动摩擦明显低于传统型包衣，这表明其湿滑性较强。

作为这项测试工作的成果，易吞服薄膜包衣系统欧巴代 EZ 已于 2018 年 2 月正式推出。这一创新的薄膜包衣系统极大地改善了任何应用该系统包衣的片剂的吞咽能力（图 2）。一旦暴露于潮湿条件下，欧巴代 EZ 能够获得更好的湿滑性能，大大降低片剂粘连在咽喉或食道中的概率。



图 2: 欧巴代 EZ 是一种创新的薄膜包衣系统, 能够大大提高片剂吞咽能力。

人体吞咽能力研究

为了测试这种体外方法所示的欧巴代 EZ 不断增强的湿滑性是否能为患者带来更好的吞咽体验, 卡乐康联合英国伯明翰大学进行了一项调查研究。⁵ 这项研究共计 84 位身体健康的受试者参与, 年龄和性别分布较为广泛。利用一项单中心交叉研究测量按照随机顺序服用的四种 19mm 安慰剂片剂的口感和吞咽体验。如表 1 所示, 一种未包衣, 另外三种被包衣。按照随机顺序, 提供每位受试者四种片剂。

表 1: 用于研究的四种不同的片剂。

| | 片剂规格 | 简称 |
|---|---------------------------------------|-----------|
| 1 | 未包衣的安慰剂片剂 | 未包衣 |
| 2 | 欧巴代 (全配方薄膜包衣系统) 0.3F 白色包衣安慰剂片剂 | 欧巴代 |
| 3 | 欧巴代 EZ (易吞服薄膜包衣系统) 白色包衣安慰剂片剂 | 欧巴代 EZ |
| 4 | 欧巴代 EZ-EZ (易吞服薄膜包衣系统) 白色和透明表层包衣的安慰剂片剂 | 欧巴代 EZ-EZ |

首先, 受试者将每种片剂放在口中 10 秒钟, 接着使用视觉模拟量表 (VAS), 根据如下参数对每种片剂进行评分: 平滑性, 粘性, 湿滑性和适口性。然后受试者按照吞咽程度的优先级对片剂进行排序。同时记录吞咽片剂所需的时间以及帮助吞咽所用的水量。

当根据整体吞咽体验对片剂进行优先级排序时, 最受青睐的样品是欧巴代 EZ-EZ, 37.8% 受试者首选欧巴代 EZ-EZ (图 3)。受试者喜欢欧巴代 EZ 薄膜包衣的片剂表面, 不管是着色型还是具有额外表层包衣的包衣系统, 都能增加表面光泽。据称, 这能提高吞咽过程期间片剂的流动性。

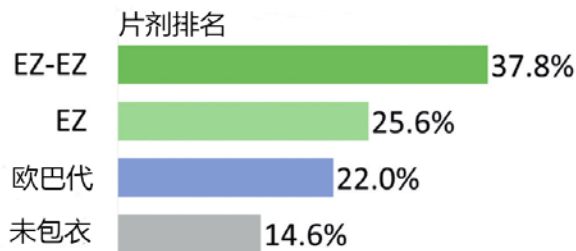


图 3: 研究受试者喜欢的片剂排名

研究发现, 片剂的湿滑性是吞咽难易程度的最佳预测指标。湿滑性 VAS 结果转换为数值评分 (图 4)。

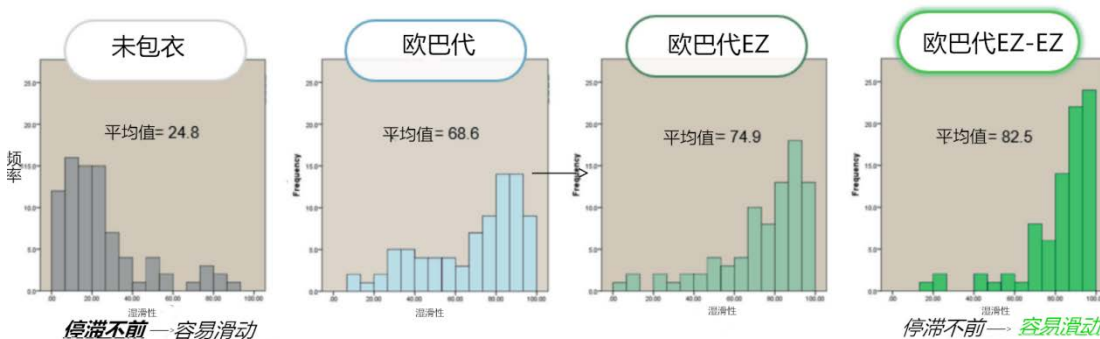


图 4: 湿滑性评分对比所使用的评分频率。

绝大部分受试者给未包衣片剂的评分较低, 这就表示未包衣片剂停滞不前或卡在嘴里。较高比例的受试者表示欧巴

代 EZ 包衣的片剂具有较高的湿滑性，其中，评欧巴代 EZ-EZ 容易滑动的受试者人数最多。

此外，受试者还用三个词来描述他们吞咽每种片剂的体验，以此探讨他们对片剂在口中的感觉。如图 5 所示使用词云的结果——出现频率最高的响应以大数据体显示，而出现频率最低以小字体或非常小的字体显示。颜色用于区分，橙色字词表示不良特征，绿色字词表示理想特征。



图 5：患者使用未包衣片和欧巴代 EZ-EZ 的体验比较

结果表明，包衣片剂优于未包衣片剂，并且根据包衣类型表现出不同的吞咽性能。欧巴代 EZ-EZ 包衣系统在口感，适口性和整体片剂接受度方面皆为首选，能够提供最积极的患者体验。

检测片剂包衣差异的能力受到年龄和性别的影响，年轻的女性表现出最大的区分样品的能力。尽管这项研究没有包括任何儿童或老年受试者，但其目的旨在在未来的研究中使用这项调查结果，从而了解如何将这项工作付诸于这些患者群体之中。

以患者为中心

相比于其他配方，欧巴代 EZ-EZ 包衣的片剂一旦暴露于潮湿条件下，所呈现的湿滑性能够大大降低吞咽过程期间咽喉或食道发生粘连的概率。不断改进的片剂流动性，加上有光泽的表面，同样可以提高患者依从性和消费者吸引力。采用这种片剂设计方法，能够帮助制药行业创造出既能满足所有年龄段的患者对易于吞咽的感知，又能满足现实的产品，缓解诸如疼痛，呕吐和窒息之类的不良反应——同时能够清楚地区分药物。

参考文献

1. "Pill-Swallowing Problems in America: A National Survey of Adults". Survey, Harris Interactive, 2003.
2. Steffenino R, "Is Your Tablet Hard to Swallow? Guidance Addresses Drug Tablet Design". *Pharmaceutical Technology*, 2017, Vol 41(10), p 408.
3. "Responsible Use of Medicine". IQVIA Institute, 2012.
4. "Modern Tablet Film Coatings and Influence on Ease of Swallowing". AAPS poster, Colorcon, 2003.
5. Hofmanová JK Rajabi-Siahboomi A, Haque S, Mason J, Teckoe J, To D, Batchelor HK, "Developing Methodology to Evaluate the Oral Sensory Features of Pharmaceutical Tablet Coatings". *Int J Pharm*, 2019, Vol 562, pp 212–217.

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

* AFFINISOL™是杜邦公司商标。

AN_EASY_PILL_Swallow_CHN_202007