

高可溶性药物使用乙基纤维素粉末层积上药掩味的可行性研究

Seth Forster¹, RaxitY.Mehta², Piyush Patel², and Elizabeth Shen²

¹Merck, West Point, PA, 19486; ²Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, USA

www.colorcon.com

AAPS

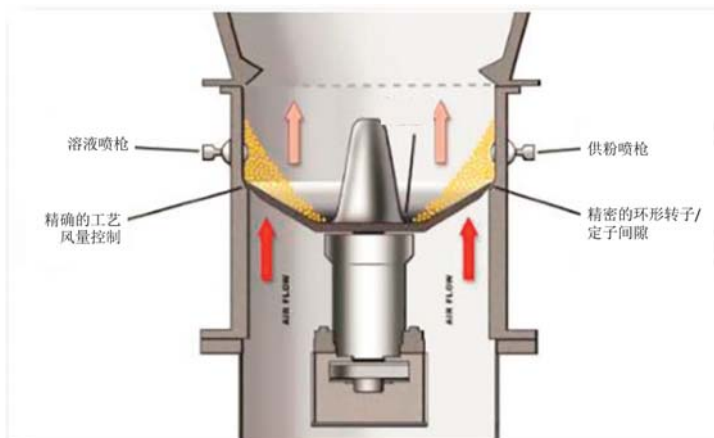
海报重印 2015

目的

本项研究的目的在于使用旋转造粒和粉末层积技术对一种味道非常苦的、高可溶性模型药物的儿童制剂的掩味效果进行评估。先前的研究证实，由于模型药物的高水溶性，使用其他方法进行掩味是不可行的¹。本次研究中，选择爱多秀™(ETHOCEL™)标准型 7FP(ETHOCEL 7 FP)，细粉级乙基纤维素(陶氏化学，米德兰，密歇根州，美国)作为一种掩味的阻隔膜。

选择旋转造粒和粉末层积进行研究是因为与典型的 Wurster(底喷流化床)包衣制得的颗粒相比，这些方法可以以更快的包衣率制成致密的、大小均匀的圆形颗粒。²与顶喷或底喷制粒截然相反，旋转造粒使用一块快速旋转板在粉末床内进行球化处理(图 1)。通常，在造粒工艺中加入液体粘合剂，或者在有粘合剂的情况下加入粉末，可在旋转造粒机内起到在载体上进行干法包衣的作用。粉末层积制成的薄膜通过水性粘合剂的应用在高剪切力的作用下融合在一起。

图 1. GRANUREX 旋转造粒机的横截面原理图(Vector-Freund 集团提供)

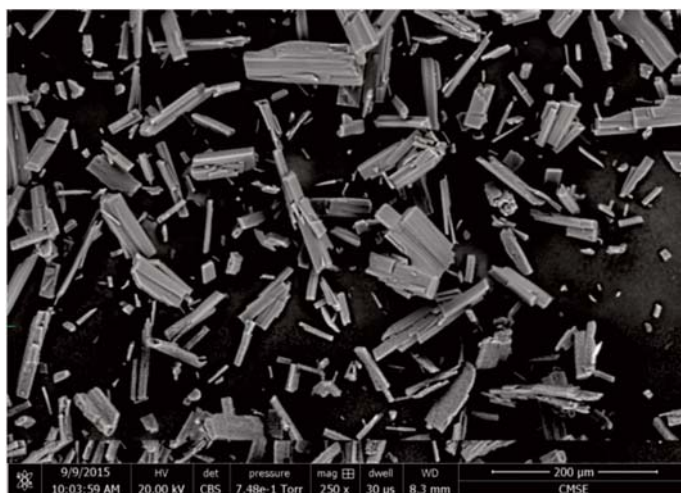


方法

模型药物是一种高水溶性(50mg/ml)药物，其 D50 为 50 微米。图 2 为模型药物的扫描电子显微镜(SEM)图像，从图中可以明显看清模型药物的针状形态和宽的粒度分布(PSD)。

Vector VFC-LAB 3 Flo-包衣系统配有 GXR-35 Granurex 嵌入式转子(Vector-Freund 集团)，用于进行旋转造粒和粉末药物层积。使用可称重式送粉器(K-Tron)对加入的粉末进行计量。

图 2. 模型药物的扫描电子显微镜图像



对三种制作稳健包衣微丸的策略进行研究(图 3), 表 1 中详细描述了工艺参数。

在本次研究的第一部分试验中, 使用透明型欧巴代®(Opadry®)包衣材料作为粘合剂将模型药物层积在苏丽芯™(Suglets®)高品质药用丸芯上(60/80 目)。这一工艺可为掩味包衣制作统一的圆形载体。欧巴代制备成固含量为 5%w/w 的溶液, 以 7g/min 的速度将欧巴代包敷到 1 千克的苏丽芯上, 制成“粘性”载体。药物以 25g/min 的速度注入粉末床, 并一直持续到将 1 千克的模型药物全部层积在丸芯上为止。为了制成掩味衣膜, 将 1.5 千克批量的已载药的微丸放回 Granurex 设备中以进行爱多秀 7 FP 粉末层积包衣。爱多秀 7 FP 以 15g/min 的速度注入, 同时以 6-9g/min 的速度包敷一种含柠檬酸三乙酯, 聚山梨醇酯 80 和去离子水的粘合剂。在运行结束时, 加入 75 克的滑石粉, 防止已层积包衣后的微丸互相粘附。

在第二部分试验中, 将善达™(Starch 1500®)(部分预胶化玉米淀粉)按 4:1 的比例与药物混合, 检查对药物粘附在苏丽芯上的影响。自由流动的混合物以 30g/min 的速度注入, 在 90 分钟之内将 1.7 千克的混合物层积到 1 千克的苏丽芯上。载有药物和淀粉的苏丽芯微丸进一步使用爱多秀 FP 以 12g/min 的速度进行层积包衣。包衣工艺在 40 分钟内完成。

在第三部分试验中, 模型药物与微晶纤维素(MCC)(Avicel PH-101, FMC)按95:5的比例混合, 使用美多秀™(METHOCEL™)E5LV(羟丙甲纤维素)溶液(10%w/w固含量)作为粘合剂进行旋转造粒。制成的颗粒在Granurex设备中于40℃的温度下烘干15分钟。通过筛分这些颗粒获得直径范围在100~425µm的微粒, 过滤掉粗颗粒和细颗粒。已制成的包衣颗粒使用爱多秀 7 FP 进行粉末层积包衣, 并在增重达到 70%(WG)时进行取样。将爱多秀 FP 层积包衣后的颗粒在 Granurex 中, 于 70℃、50cfm 的进风条件下愈合一小时, 以达到 35℃的最终产品温度。

图 3. 模型药物掩味配方策略

- (i) 粉末药物层积包衣使用透明型欧巴代层积在苏丽芯上(60/80 目)
- (ii) 粉末药物层积包衣使用善达 1500 层积在苏丽芯上(60/80 目)
- (iii) 使用 MCC 和药物旋转造粒

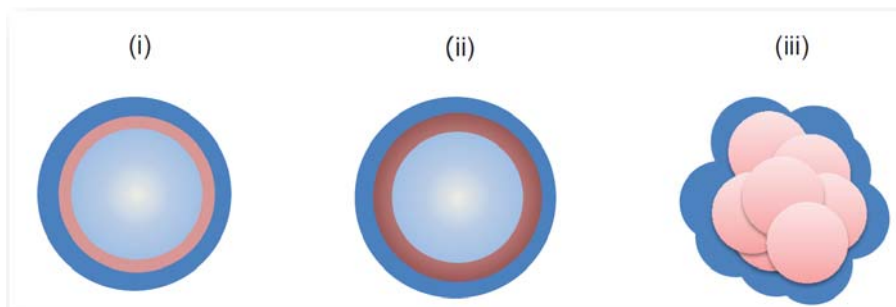


表 1. 药物分层, 旋转造粒以及爱多秀 7 FP 粉末层积的工艺参数

	苏丽芯上的药物层积包衣	旋转造粒	爱多秀 7FP 粉末层积包衣
初始批量大小	1.0 千克	1 千克 95:5, API:MCC	1.0-1.5 千克
粘合剂	欧巴代透明型 以 5%的固含量溶解于去离子水中	美多秀 E5LV 以 10%的固含量溶解于去离子水中	69.9%去离子水 30.0%柠檬酸三乙酯 0.1%聚山梨醇酯 800
供粉速率(g/min)	25-30	Q/D	12
粘合剂喷速(g/min)	8-12	6-9	6-9
转子速度(rpm)	250	250-300	250
产品温度	16-18℃	15℃	15℃
出风温度	17-18℃	16℃	17℃
狭缝气流(cfm)	15	12	12
总工艺时间(min)	70	110	70

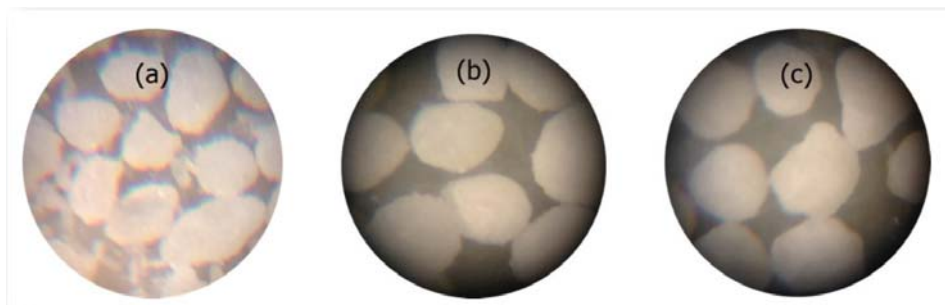
使用 Malvern Mastersizer 粒度分析仪对粉末层积包衣的微粒进行粒度分析。使用卡乐康开发的小容积生物相关溶出法对包衣颗粒进行药物释放评估。该方法包括两个阶段, 首先使用 5ml 的模拟唾液五分钟, 然后转移至盛有 250ml 模拟胃液的容器中, 模拟摄入水分后的禁食状态的胃液。

结论

尽管该模型药物含有长针状微粒，未能很好地粘附于丸芯上，但在苏丽芯上的药物层积还是成功的。只有小微粒粘附于丸芯上，而大微粒仍保持游离状态(图 4a)。

含善达 1500 的配方改善了对丸芯的粘附(图 4b)。然后将这些药物层积后的丸芯在 40 分钟内使用 30%增重的爱多秀 7 FP 进行粉末层积包衣。MCC 模型药物旋转造粒可制成统一的能自由流动的微粒。从 1.7 千克的造粒批量中，保留了 1.3 千克直径范围在 100~425 μm 的微粒。接着将这些筛分出来的微粒在 1 小时内，使用 70%增重的爱多秀 7 FP 进行粉末层积包衣。制成两个单独批量的爱多秀 7 FP 层积包衣微粒，在 70 $^{\circ}\text{C}$ 下进行固化以达到 35 $^{\circ}\text{C}$ 的最终产品温度。每种配方方法的光学显微图如图 4 所示。

图 4. 光学显微图(a)模型药物粉末层积包衣后的苏丽芯(b)模型药物和善达 1500 混合物粉末层积包衣后的苏丽芯(c)爱多秀 7 FP 粉末层积后的旋转造粒的模型药物



由于最终的剂型中使用了外加材料的粒度大小不同，因此全部粉末层积的苏丽芯都没有被选择来进行进一步分析。而只对使用爱多秀 7 FP(70%增重)粉末层积包衣的旋转造粒制成的药物颗粒的粒度分布，电镜扫描以及溶出度进行分析。

使用 Malvern Mastersizer 粒度分析仪进行粒度分析(图 5)。两个试验的粒度分布非常相似，显示出实验室规模良好的重现性，以及粒度的一致性(表 2)。

图 5. 使用爱多秀(70%WG)粉末层积的药物颗粒的粒度分布

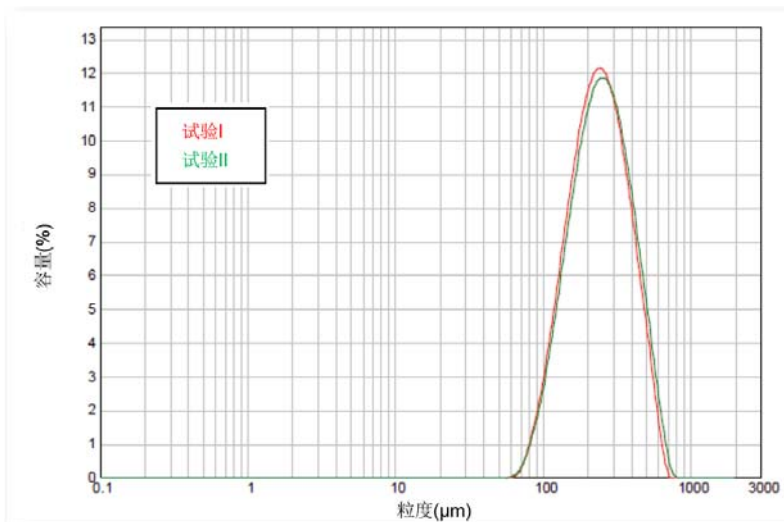


表 2. 使用爱多秀 7 FP 粉末层积的药物颗粒的平均粒度

	试验#1	试验#2
D ₉₀	434.1 μm	456.9 μm
D ₅₀	238.8 μm	248.4 μm
D ₁₀	127.8 μm	130.5 μm

愈合的和粉末层积的颗粒 SEM 图像清楚地显示出了颗粒的结构和形态(图 6)。该颗粒显示为大小一致的，圆整的，并且 ETHOCEL7 FP 粉末包衣膜均匀。

图 6. 使用爱多秀 7 FP(70%WG)粉末层积的旋转造粒制成的模型药物的扫描电子显微镜

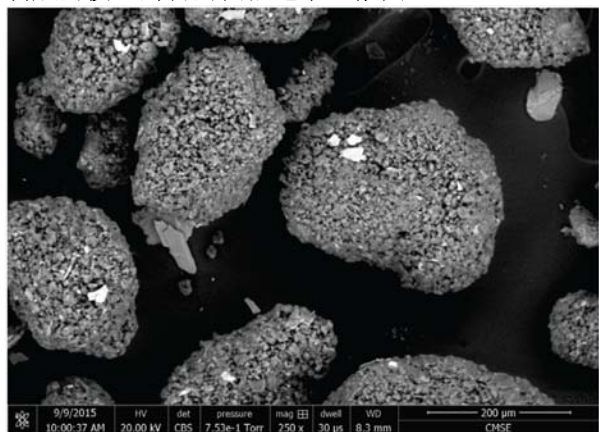
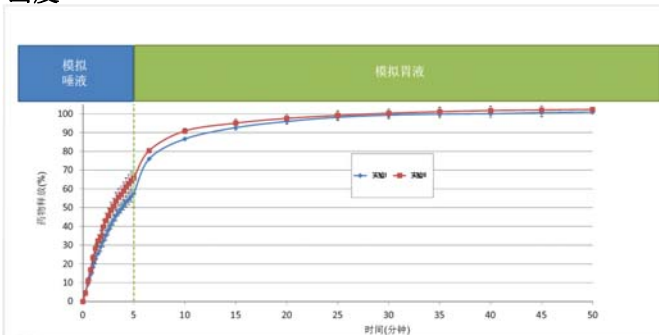


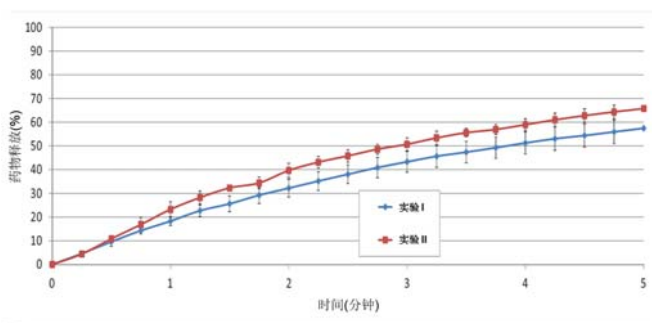
图 7a. 使用爱多秀 FP 粉末层积包衣的颗粒(70% WG)的两阶段溶出度。(a)模拟唾液中的溶出度, 模拟胃液中的溶出度



体外溶出试验证明, 爱多秀 7 FP 粉末层积会导致一些释放的初始延迟, 在模拟唾液中 30 秒内大约释放 10%(图 7)。一旦颗粒转移到模拟胃液, 速释即可实现。

没有任何其他成功的掩味方法可以不引起释放曲线的任何显著变化。未包衣颗粒显示 99% 的药物在不到一分钟的时间内释放。使用底喷和切向喷流化床包衣, 虽然在初始释放时只有微不足道的延迟也被认为是给掩味提出了挑战。¹

图 7b. 爱多秀 7 FP 粉末层积的颗粒的(70% WG)两阶段溶出度。(b)观测模拟唾液中第一阶段的释放。



结论

本项研究验证了爱多秀 7 FP 粉末层积作为一种高效掩味技术的可行性。相比于传统的流化床包衣工艺, 旋转造粒和粉末层积的一个显著优点是减少了工艺时间。在本次试验中, 膜控聚合物爱多秀 7FP 的增重以每分钟 1% 增重的速度成功地快速实施。此外, 该方法需要较低的工艺温度和湿度, 可适用于热敏和/或湿敏性成分。

因为实验的安排, 药物层积后的苏丽芯没有进行溶出度的评估, 它仍然是一种可行的用于其它药物和配方掩味技术的替代。

旋转造粒和粉末层积可生产出均一的、可自由流动的颗粒, 并且释放延迟充分, 展示出对极易溶于水的模型药物的掩味潜能。粉末层积过的颗粒显示出掩味延迟, 优异的流动性, 以及符合外加辅料的粉末属性, 可用于制备口腔崩解片剂。

参考文献

1. S. Forster, "Comparing Process Efficiency and Capability of Fluid bed Technology for Taste Masking," Solid Dose Drug Delivery Workshop, Quebec, Canada, September 3, 2014.
2. Characteristics of Rotor Granulation (Spheronization) Accessed September 2015, <http://www.freund-vector.com/technology/granmeth.asp>

致谢

我们在此衷心感谢 Shawn Engels 和 Tami Morker 对此文章做出的贡献。

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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2015. 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
- * 爱多秀™/美多秀™/ETHOCEL™/METHOCEL™ 系陶氏化学公司(DOW)的商标
- * MERCK 是 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. 的商标