

用于颗粒掩味的乙基纤维素水分散体的流化床喷嘴喷雾特性的表现特征

AAPS 海报重印
2014

Charles Vesey¹, Jorg Cronlein², Axel Breuer³, Stefan Gerstner³

¹Colorcon West Point, PA; ²Colorcon GmbH, Idstein, Germany; ³Dusen-Seleck GmbH, Coburg Germany

目的

对于提高患者依从性，特别是儿科和老年患者依从性而言，对口感不适或苦涩的药物配方进行掩味极其关键。此外，由于摄入和吸收过程十分便利，将药制制成口崩制剂的趋势正在逐步上升¹。再者，掩味和高适口性具有非常明显的竞争优势，尤其是在非处方药的情况下。

目前，各种各样的掩味技术已经被用于提高患者依从性，其中包括膜控包衣、微囊化技术和单独造粒、或与甜味剂和芳香剂相结合造粒。而包衣是最有效和最常用的一项掩味技术²。难溶性聚合物，如乙基纤维素，无论单独或者与其他聚合物相结合应用都已被证明能够为口感不适的活性药物成分提供有效的掩味性能。

在流化床操作流程中，气动喷嘴产生的喷雾液滴特性能够对控释膜包衣的均匀性以及包衣活性药物成分颗粒(API)时出现的结块风险产生显著的影响。本项研究旨在确定实验室和生产规模的使用乙基纤维素水分散体(苏丽丝®(Surelease®)乙基纤维素水分散体 B 型)进行掩味包衣应用时气动喷嘴的最佳包衣喷雾条件。

方法

利用相位多普勒技术对 Schlick 970(实验室规模)和 0/4(生产规模)系列喷嘴喷出的苏丽丝水分散体喷雾的液滴粒度和速度进行表征。然后，使用试验设计(DoE)软件(Fusion Pro, S-Matrix Corporation)中的中心点复合，二次回归，三因素试验设计，来检测三个工艺变量对喷嘴产生的液滴特性的单独影响和交互影响。表 1 概述了所研究的工艺变量以及所检测的范围。

表 1. 试验工艺变量

变量名	单位	970-系列喷嘴		0/4-系列喷嘴	
		低	高	低	高
流体输送率	g/min	10	30	150	500
雾化气压	bar	1.0/1.5/2.0		1.5/2.0/2.5	
分散体固含量	%	10	15	10	15

所测得的反应变量为液滴粒度(μm)和液滴速度(m/s)平均值。实验室和生产规模喷嘴都进行了 17 个试验，包括 3 个重复性试验，用来测定试验误差。

采用均由卡乐康公司生产的透明无色素配方苏丽丝 (E-7-19040)和欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统进行所有试验，两者比例为 80:20。在进行喷雾试验之前，利用旋转粘度计(Brookfield Engineering)在每个测得的固含量下测定喷雾分散体的粘度。

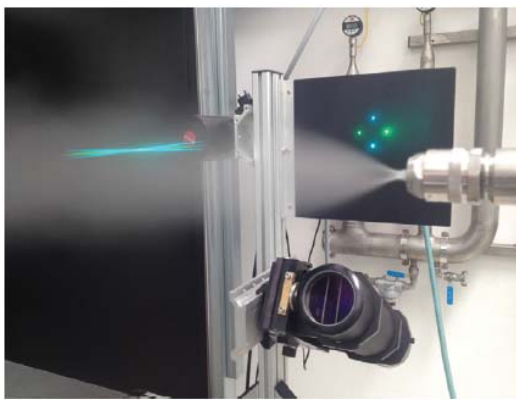
表 2 概述了每个喷嘴的试验工艺常量和空气消耗量以及所测得的气压。

表 2. 试验工艺常量和所记录的风量

变量名	单位	970-系列喷嘴	0/4-系列喷嘴
流体喷嘴封套	mm	1.0	2.2
喷嘴顶部伸出量	mm	0.5	平齐
喷枪到激光的距离	cm	15	20
喷雾宽度	mm	50	150
雾化气压	m ³ /hr	1.3/1.6/2.1	30/35/43

相位多普勒分析(PDA)是一种单点光学测量技术,能够以非侵入式和实时方式测量流体流动输送的液滴或颗粒的速度³。利用这种技术分析流体内液滴散射激光的多普勒等效频移可以测定液滴速度。散射通过交叉探针体积内的强度调制而显现,液滴粒度则通过测量两个探测器在不同角度位置探测到的两个多普勒脉冲之间的相位差来测定⁴。用于进行所有试验的 PDA 设备如图 1 所示。

图 1. PDA 设备系统的图像(Schlick 检测中心, Düsen-Schlick 公司)。



结果

残差图和 R-平方值检测并未展现任何多余的模式,这就表明数据与预测值拟合,结果无偏差。每个测得的反应变量所获得的数据范围概要如表 3 所示。

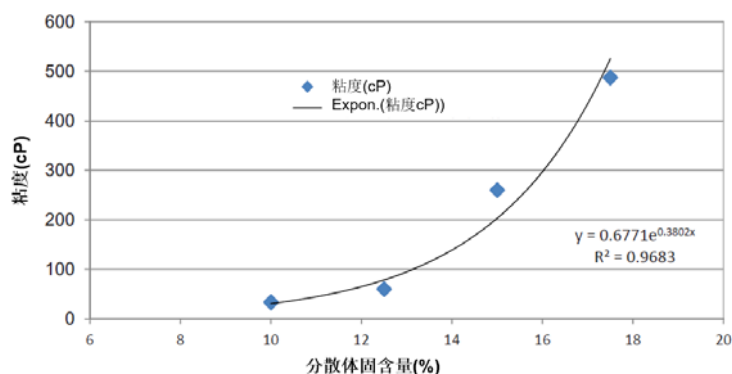
表 3. 测得的反应变量所获得的数值范围概要

	970-系列喷嘴		0/4-系列喷嘴	
	中心点	所有点	中心点	所有点
液滴粒度(μm)				
D(10)	9.2 - 14.8	9.5 - 16.9	10.0 - 15.6	10.6 - 16.3
D(30)	13.4 - 20.6	14.7 - 24.6	14.7 - 23.5	16.2 - 27.7
D(32)	18.7 - 28.1	20.2 - 34.9	21.3 - 35.4	24.1 - 45.6
液滴速度(m/s)				
平均值	9.0 - 18.5	7.4 - 13.2	24.5 - 47.8	14.4 - 26.9
均方根	2.3 - 4.7	2.6 - 6.2	6.5 - 11.8	8.6 - 17.6

记录值: 算术平均直径或数量中值直径 D(10), 体积平均直径 D(30), 体积/表面平均直径 D(32)通常简称为索特尔平均直径, 速度(平均值)和速度均方根(rms)

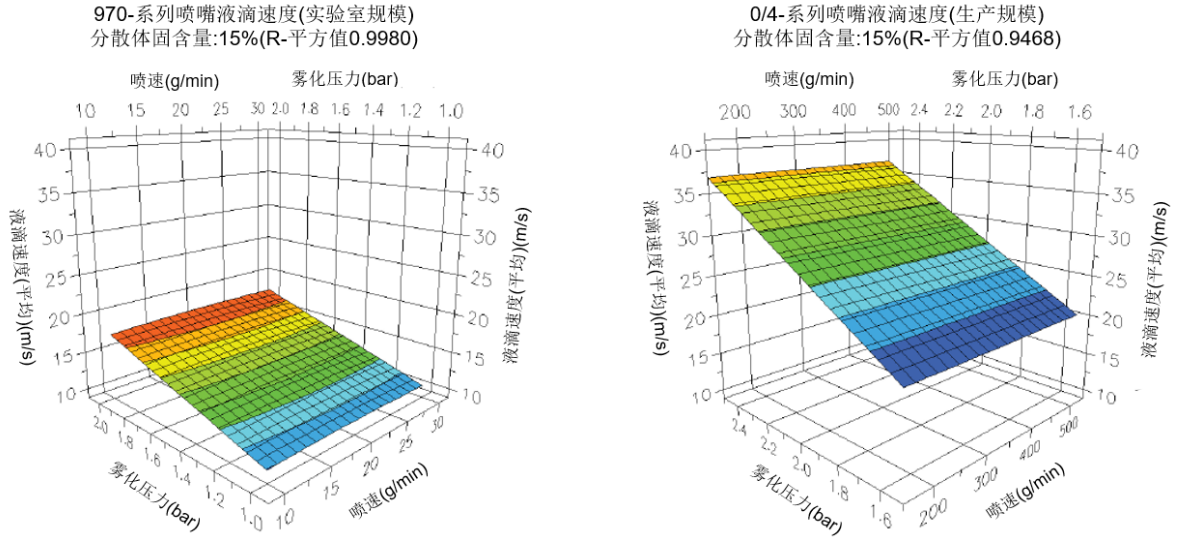
苏丽丝水分散体为两相结构流体, 内含亚微米甲基纤维素颗粒, 分散在连续水相内, 从而显示出非牛顿流体弹性。苏丽丝水分散体的稳定性受到位阻力和静电力的影响。本项研究中不同固含量下测得的苏丽丝和欧巴代分散体的旋转粘度值如图 2 所绘。

图 2. 不同固含量下测得的喷雾分散体粘度(苏丽丝 E-7-19040 和欧巴代透明型 YS-1-19025-A, 比例为 80:20)



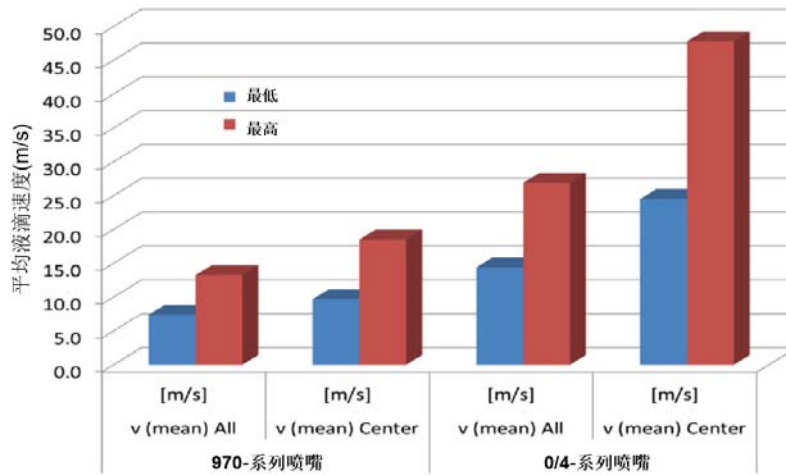
液滴速度主要受到雾化气压的影响，在喷雾区中心测得的速度最高，而在喷雾区边缘测得的速度最低。出乎意料的是，分散体固含量的变化以及由此产生的粘度并未对平均液滴速度产生关键影响。实验室规模以及生产规模下，雾化气压的增加导致液滴速度的提高，如图 3 所示。

图 3. 在喷雾区中心实验室和生产规模喷嘴平均液滴速度(v)



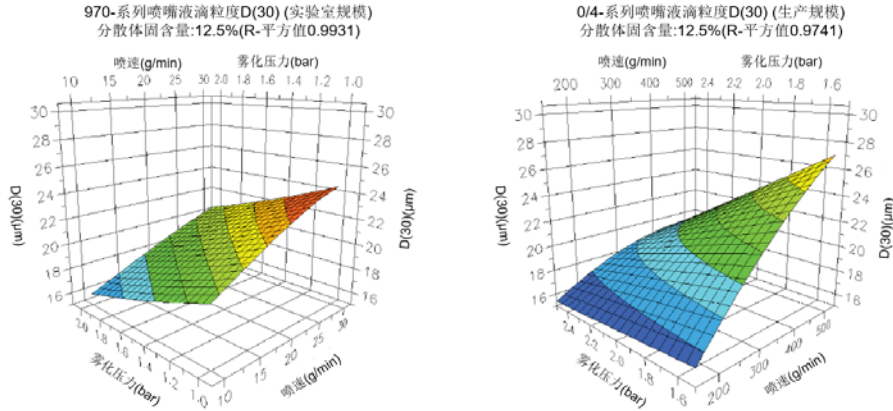
实验室规模下，雾化气压从 1.0 增加至 2.0 bar，而在生产规模下，雾化气压从 1.5 增加至 2.5 bar，从而分别导致喷雾区中心的液滴速度从 9.7 提高至 17.4 m/s，以及从 24.5 提高至 47.8m/s。如图 4 所示，实验室规模和生产规模喷嘴平均液滴速度在任何试验条件下并未发生重叠。

图 4. 所有试验条件下，喷雾区中心以及整个宽度的喷雾区下的最低和最高液滴速度



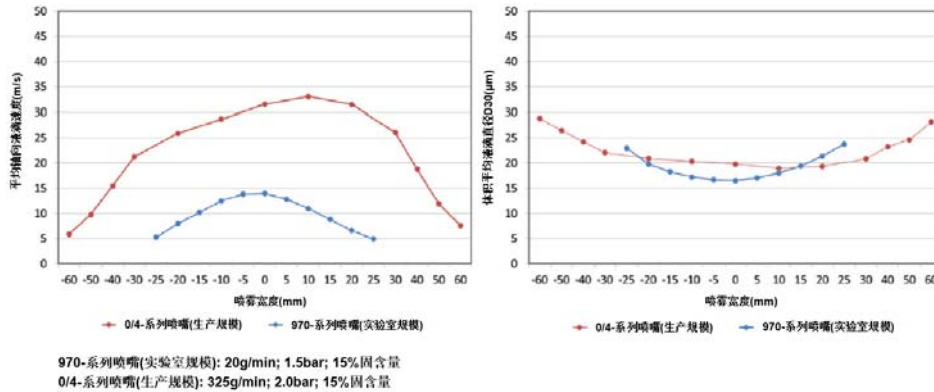
数据分析表明，无论是喷雾率和雾化气压的单独影响还是交互影响，对平均液滴粒度的影响均超过 60%。不出所料，喷雾率的增加导致平均液滴粒度的增大，而雾化气压的增加则导致液滴粒度的减小。这些影响在中等至高喷雾率下更为显著，特别是对于生产规模喷嘴而言，如图 5 所示。

图 5. 实验室规模和生产规模喷嘴在整个喷雾区的体积平均直径 D(30)



轴向液滴速度和体积极液滴直径的叠加图如图 6 所示，突出强调了实验室和生产规模喷嘴可获得的喷雾特性。由于空气消耗量存在差异，所测试的喷嘴无法获得相似的液滴速度。然而，可以看到，在较宽的喷雾宽度下，可以获得相似的液滴粒度。

图 6. 实验室和生产规模喷嘴平均轴向液滴速度和体积极液滴直径的叠加图



结论

利用相位多普勒分析可以顺利地对实验室和生产规模流化床喷嘴产生的液滴粒度和速度曲线进行表征。通过重复测量的低标准差以及重复组内的低百分误差，由此证明这一技术具有良好的精确性和重复性。

DoE 试验设计研究表明，所研究的全部三个输入参数(喷速，雾化气压以及分散体固含量)对液滴粒度和速度有着显著的影响。

通过微小颗粒包衣达到掩味口感不适或苦涩的活性药物成分的目的十分具有挑战性。包衣条件必须处于最佳条件，以便能够最大限度地提高包衣均匀性和工艺效率，从而获得有效的掩味，同时避免那些可能会造成口感不适的不必要的结块和颗粒增长。本项研究的数据可用于确定最佳喷雾条件，从而对实验室规模和生产规模流化床包衣机中不同粒度的颗粒进行掩味。

参考文献

1. K.B. Liew, K. Peh; K. Kok; and Y.T.F. Tan. Orally disintegrating dosage forms: breakthrough solution for noncompliance. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2013;5: 4-8.
2. Zelalem Ayenew, Vibha Puri, Lokesh Kumar and Arvind K. Bansal. Trends in pharmaceutical taste masking technologies: a patent review. *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*, 2009, Vol. 3, No. 1: 26-39.
3. H. E. Albrecht, N. Damaschke, M. Borys, C. Tropea. Laser Doppler and phase Doppler measurement techniques. *Experimental fluid mechanics*, ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2003. p. 738.
4. X. Liu, W.H. Doub, C. Guo. Assessment of the influence factors on nasal spray droplet velocity using phase-Doppler anemometry. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 12, No. 1, March 2011: 337-343.

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

pr_sure_spray_char_taste_10_2014_CHN