

## 片剂薄膜包衣对吞咽的影响

### 目的

本实验让健康志愿者分别服用未包衣片、大小相当的硬胶囊、软胶囊与薄膜包衣片，然后采用示踪实验方法确定不同口服剂型通过食管的时间和通过延迟发生率。

### 研究设计

对口服剂型进行放射性标记，具体方法为：通过钻孔和填充（片剂）或是刺破和密封（胶囊）进行非吸收的标记。该技术没有破坏片剂或胶囊的完整性也没有破坏连接表面的完整性。

让健康志愿者分别服用不同的固体制剂(图1)。送服水量根据参考文献不同胶囊的吞咽难易程度中的描述<sup>(1)</sup>。因为不允许受试者重复服用放射性药物，所以本研究将志愿者分为成两组。

### 形状

有临床证据显示片剂表面积与片重的比例是发生食管壁黏附的重要原因。例如二膦酸盐类，阿伦膦酸盐，10mg，当片形为浅凸性时多易诱发食道炎。人们猜测可能与片剂较大表面积容易形成生物粘附有关<sup>(2)</sup>。据我们的了解，至今尚没有文献有报告大规格剂型在适当改变几何形状时对食管壁黏附的影响。因此我们希望对比胶囊形片剂和胶囊以及包衣后发生食管壁黏附的情况。

### 方法

使用伽玛示踪扫描法测定食道通过情况研究设计

- 胶囊VS胶囊形片和未包衣VS包衣胶囊形片以及椭圆形形片。
- 48名志愿者
- 志愿者用30ml水送服固体制剂(已被<sup>99</sup>Tc放射性标记)，
- 进行10分钟动态扫描
- 前30秒每0.5秒照像一次，此后每15秒照像一次
- 在给药后30分钟时进行30秒静态照像以便确认药物是否进入胃部

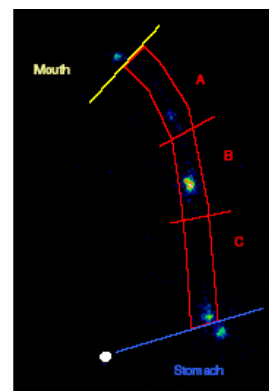
### 示踪分析

- 所有动态扫描用于显示通过时间，将嘴，食道和胃部等位置标出
- 食道进一步分为3个部分——每一个代表三分之一的食道。用于进一步分析动态扫描
- 将不同固体制剂的食道通过时间和通过延迟发生率(>15秒)作为评估指标

图 1



角度 80°



时间 →

## 口服制剂

- 硬胶囊：白色，不透明，0号装入泊洛沙姆188.
- 软胶囊：购买的鱼肝油胶囊
- 胶囊形片：空白片
- 椭圆形片：空白片
- 上述所有固体剂型单位重量为 1,000 mg

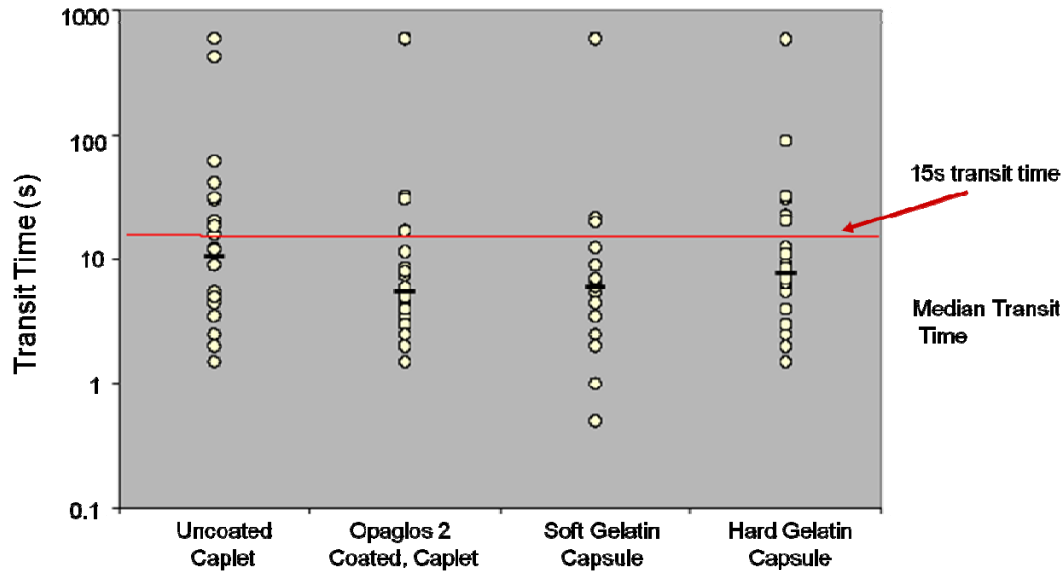


胶囊形片和椭圆形片一部分为未包衣片，另一部分分别用三种不同牌号的透明型欧巴代® (Opadry® 03B19222, Opadry® II 85F19250 or Opaglos® 2 97W19196) 进行包衣。

## 结果

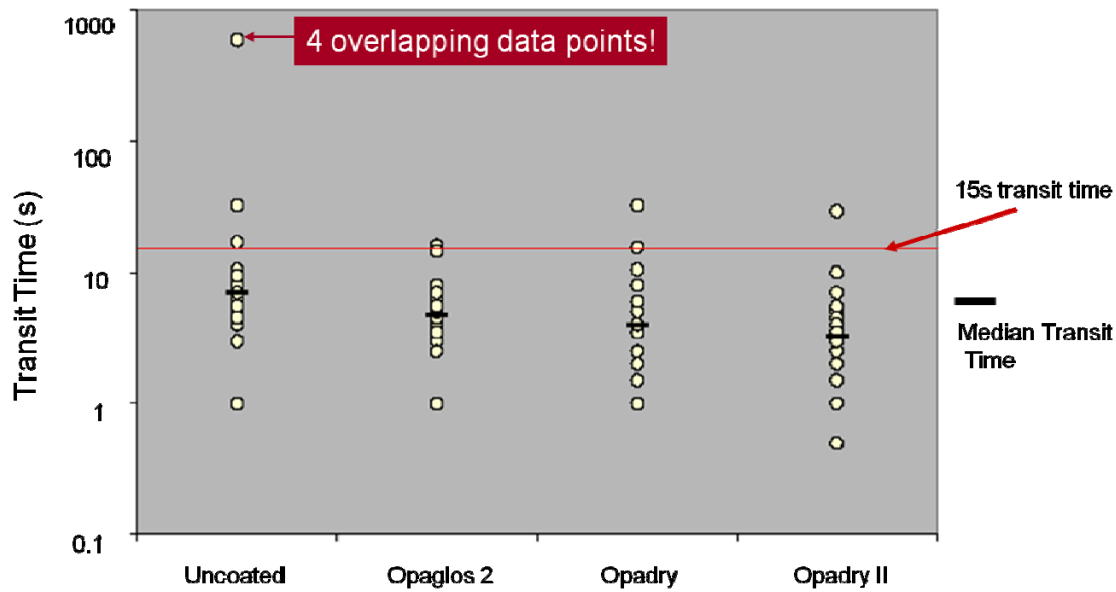
组别	处方	形状	n	平均通过时间(秒)	通过延迟发生率(即 ≥15 秒)
A	硬胶囊	胶囊	23	13.7 ± 18.6	6
A	软胶囊	胶囊	18	6.8 ± 5.8	4
A	未包衣	胶囊形片	21	14.7 ± 16.2	9
A	Opaglos® 2	胶囊形片	19	5.2 ± 3.6	6
B	未包衣	椭圆形片	19	7.6 ± 6.9	6
B	Opaglos 2	椭圆形片	24	8.1 ± 8.6	1
B	欧巴代®	椭圆形片	24	5.8 ± 6.5	2
B	欧巴代® II	椭圆形片	24	4.5 ± 5.7	1

A部分通过时间：胶囊，未包衣胶囊形片和包衣胶囊形片



通过时间的非-参数方差分析ANOVA没有表现出显著性差异。

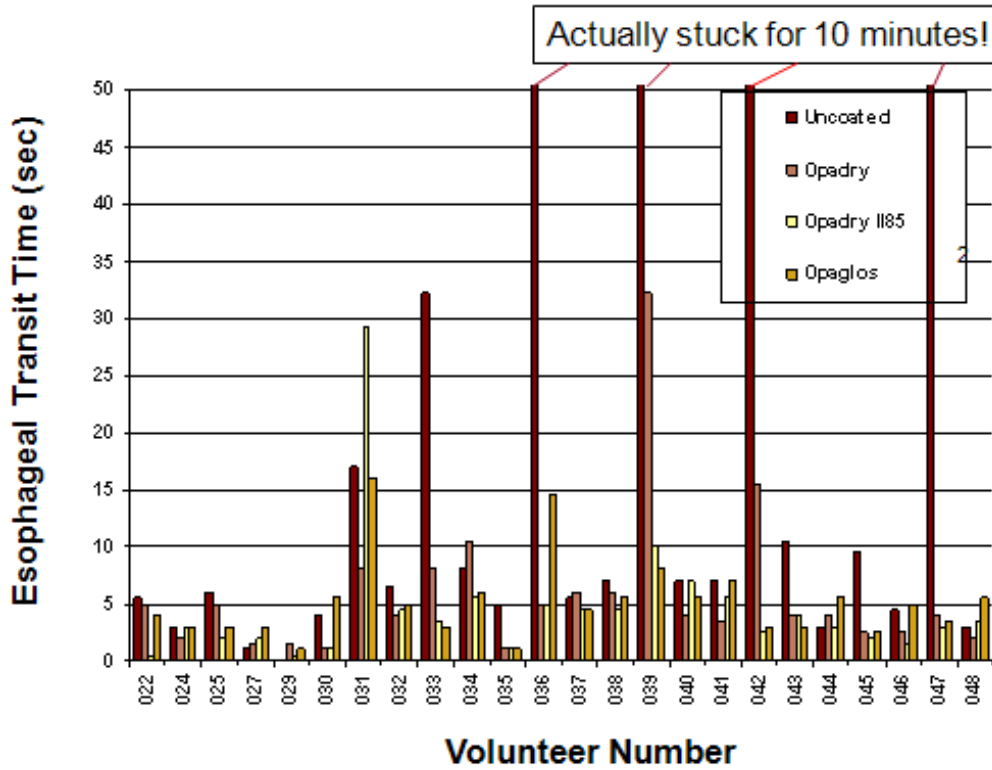
B部分通过时间：包衣和未包衣椭圆形片



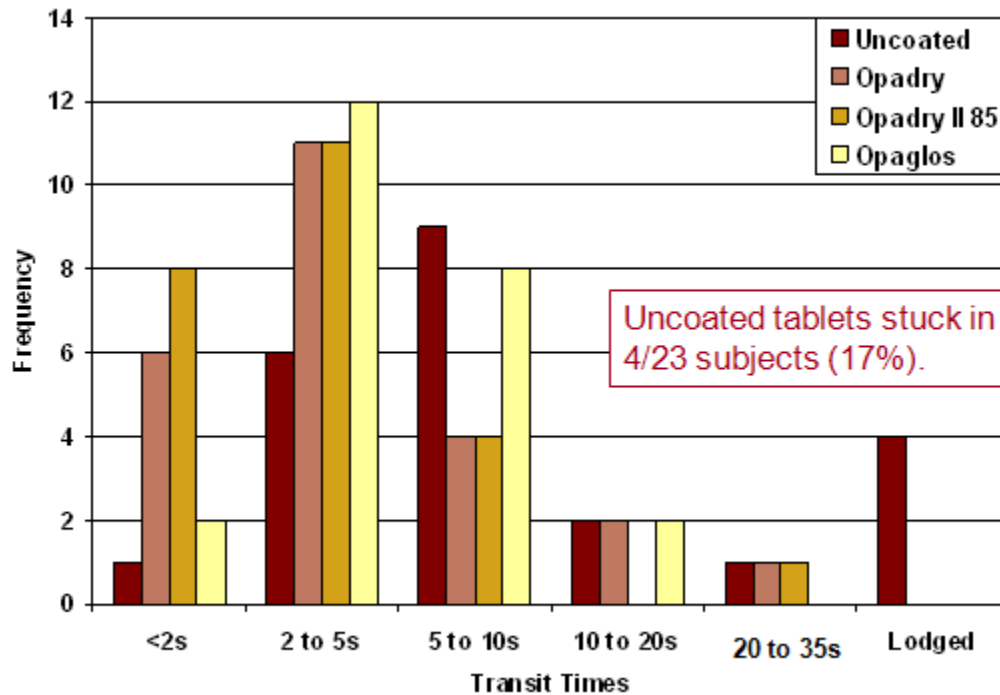
在同一组未包衣和包衣口服片剂的通过时间的非-参数方差分析ANOVA存在显著性差异。

B部分：每个受试者数据

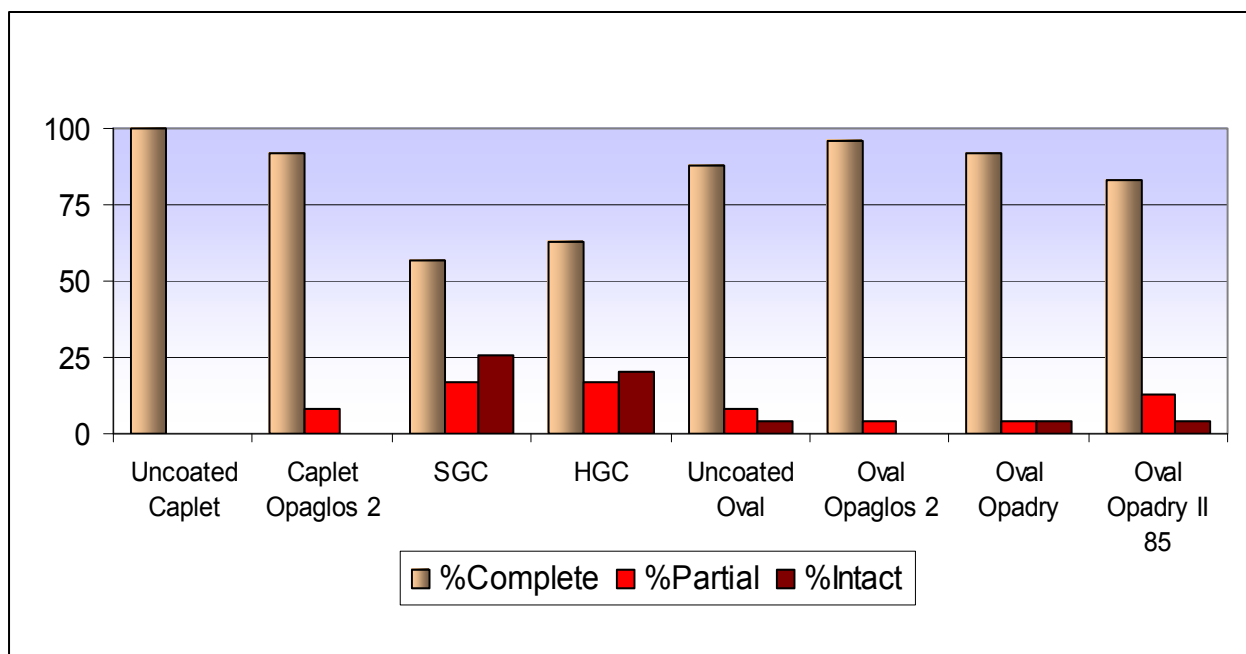
(未包衣的椭圆形片粘附在食管壁10分钟后，是用一整杯水冲下食管)



B部分：总通过时间的分布



吞咽30分钟后剂型在胃部的分布范围



## 结论和推断

包衣改善了口服片剂难以通过食道的的情况并防止出现口服片剂卡在食道中的现象。在实验中有17%受试者出现未包衣的椭圆形片卡在食道的现象；包衣椭圆形片在食道中没有出现明显的粘附。

- 形状也是决定通过时间的关键性因素：椭圆形片比胶囊形片通过时间更短并且延迟通过发生率更低 (> 15 s)。推测这是因为与同等大小的胶囊形片较椭圆形片的食道接触表面积更大，这就增加了胶囊形片粘附在食道的可能性。

- 胶囊更可能发生崩解延迟。椭圆形片和胶囊形片在30分钟基本完全崩解，而硬胶囊（24个中有5个）和软胶囊（21个中有6个）仍不能完全崩解。吞咽困难与很多病人的身体情况相关。例如中风，帕金森疾病，甲状腺切除手术，头和颈部放射治疗和其他神经性疾病的患者，普遍会出现吞咽困难的情况，报告发生率见下(3)：

- 一般人群为35%
- 老年入院患者和18-22%长期护理情况下的患者为30-40%

吞咽困难患者由于吞咽困难导致固体口服制剂卡在食管的可能性，比健康人群发生的概率高很多。如果被卡住的药物是局部刺激性的，极易诱发炎症和食管的收缩性狭窄。

2003年AAPS海报重印。

作者：C. Wilson, B. O'Mahony (Bio-Images Research, Ltd.), T. Farrell, B. Friend, D. Taylor (Colorcon, Inc.)

## 参考文献

1. Perkins AC, et. al. 2001. Int. J. Pharm. 222:295-303.
2. DeGroen, et. al. 1999. N. Eng. J. Med. 335:1016-1021.
3. Sastry S, Nyshadham J and Fix J. 2000. Pharmaceutical Science & Technology Today (Vol. 3, No. 4).

据卡乐康所知所信，此处所包含的信息是真实和准确的。卡乐康在其所提供产品方面的任何建议或者意见都不做任何保证，不论是明示或暗示的。因为对这些产品进行商业处理时所用的方法、条件和设备可能会发生变化，并且在您可能披露的任何应用方面没有对产品是否合适做出任何保证。对于所造成的利润损失或者无意、特殊或者因果关系损失或者损害，卡乐康不承担任何责任。

在对其所提供产品在用于客户应用程序时不会侵犯任何第三方或者机构所拥有的任何商标权、商标名、版权、专利或者其他权利方面，卡乐康没有进行任何保证，不论是明示或暗示的。



© BPSI Holdings LLC, 2011. 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 实公司所有

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:4001009611/+86-21-61982300·传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto:marketing_cn@colorcon.com)

北美	欧洲/中东/非洲	亚太区	拉丁美洲
<b>+1-215-699-7733</b>	<b>+44-(0)-1322-293000</b>	<b>+65-6438-0318</b>	<b>+54-11-4552-1565</b>

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)

ads\_ease\_of\_swallowing\_ver2\_CHN\_02\_2011