

光滑型薄膜包衣在固体制剂易吞咽方面的应用

Daniel To, Jeff Gimbel, Jason Teckoe, Rita Steffenino and Ali Rajabi Siahboomi

Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2017

目的

近日, 美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)共同颁布行业指南, 旨在重点关注降低用药错误相关的风险, 以及提高患者依从性。该指南表明, 口服固体制剂多种剂量规格之间颜色, 形状和尺寸的不同是改善差异化以及减少潜在错误的有利工具。此外, 同一药物速释和缓释制剂的视觉差异对全面确保患者安全而言至关重要。熟悉靶向治疗类别的市售产品可以帮助制剂设计人员更好地设计以患者为中心的令人容易记忆的制剂。指南还明确建议在片剂上添加薄膜包衣可以提高患者吞咽片剂的能力, 从而提高患者依从性¹⁻³。本项研究对一种在研薄膜包衣系统进行了评估, 以证明润湿滑动性是提高吞咽能力的一个指标。

方法

首先, 将在研薄膜包衣系统和以 HPMC 或 PVA 为基础配方的市售欧巴代®(Opadry®)薄膜包衣系统(Colorcon, Inc. PA, USA), 在 12"全穿孔包衣锅内(Labcoat I, O'Hara Technologies Inc., Ontario, CA), 对 10 mm 圆形双弧面片和圆形平面片的混合空白片进行包衣。另外, 在这三个着色型包衣片上再包上不同增重的一层在研透明薄膜衣(直至 3% 增重)。利用表面分析系统(Model 805A, Tricor Systems Inc. IL, USA)测量着色型包衣片和添加在研透明衣层包衣片的光泽度。

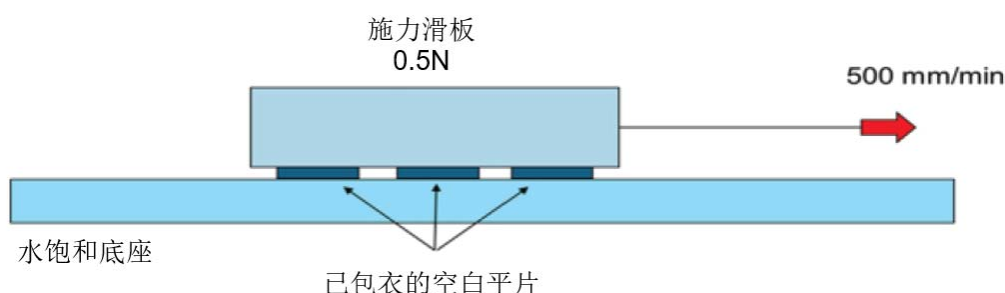
表 1: 在研和欧巴代薄膜包衣系统的包衣条件

参数	着色型			透明型
	在研薄膜包衣系统	欧巴代薄膜包衣系统 HPMC-基础配方	欧巴代薄膜包衣系统 PVA-基础配方	在研薄膜包衣系统
固含量(% w/w)	20	15	20	8
批量大小(kg)	1			1
喷液速率(g/min)	8			8
片床温度(°C)	40			40
气流速度 (m ³ /hr)/(cfm)	212/125			212/125
包衣锅转速(rpm)	18			18
雾化气压(bar)/(psi)	1.4/20			1.4/20
扇面气压(bar)/(psi)	1.4/20			1.4/20

润湿滑动性表征

现已研发一种测定包衣片润湿滑动性的内部测试方法。在置于水饱和和底座的三片包衣平片上放置一个滑块, 即向包衣片施加 0.5N 的正向力, 使用 Instron 拉力测试仪(Model 5542, Instron, MA, USA)以 500mm/min 的速度拉动滑块使包衣片在底座上滑动。拖动片剂的拉力曲线用于确定动静摩擦系数。静摩擦系数是片剂起始运动所需的拉力和正向力之比, 动摩擦系数是片剂运动期间的平均拉力和正向力之比。静摩擦系数和动摩擦系数的平均值和标准差(n=5)将在结果中列出。

图 1: 滑动性测试装置示意图



结果

包衣片剂外观

HPMC、PVA-基础配方欧巴代以及在研着色型薄膜包衣系统包衣片的表面光泽度范围在 65-80GU 之间(图 2)。无论哪种着色型包衣系统,添加 1%增重的在研透明衣层就能明显改善包衣片剂的外观,表面光泽度也提高至 ≥ 115 GU。图 3 所示的片剂图像表明包衣片进行透明薄膜包衣后外观更美观,证实了透明薄膜包衣系统能够提高光泽度。先前已经表明,高光泽度的片剂更容易吞咽,能够潜在提高患者依从性和药物治疗依从性,被视为是患者的首选⁴。

图 2: 使用和未使用在研透明薄膜衣系统包衣片的表面光泽度

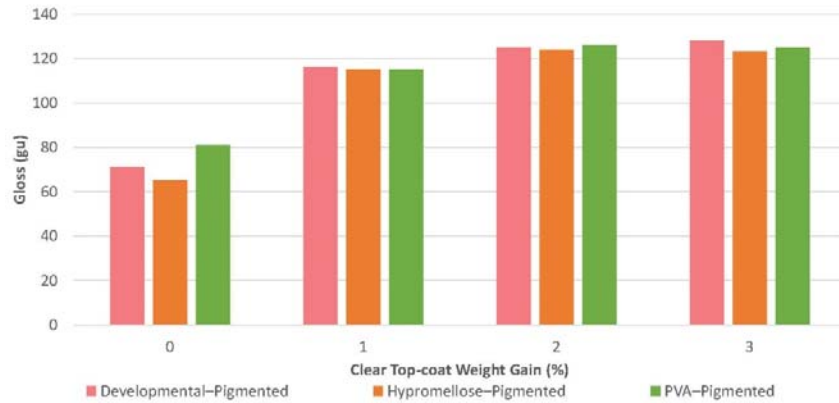


图 3: (a)未使用 和(b)使用在研透明薄膜衣系统的在研着色型薄膜包衣片

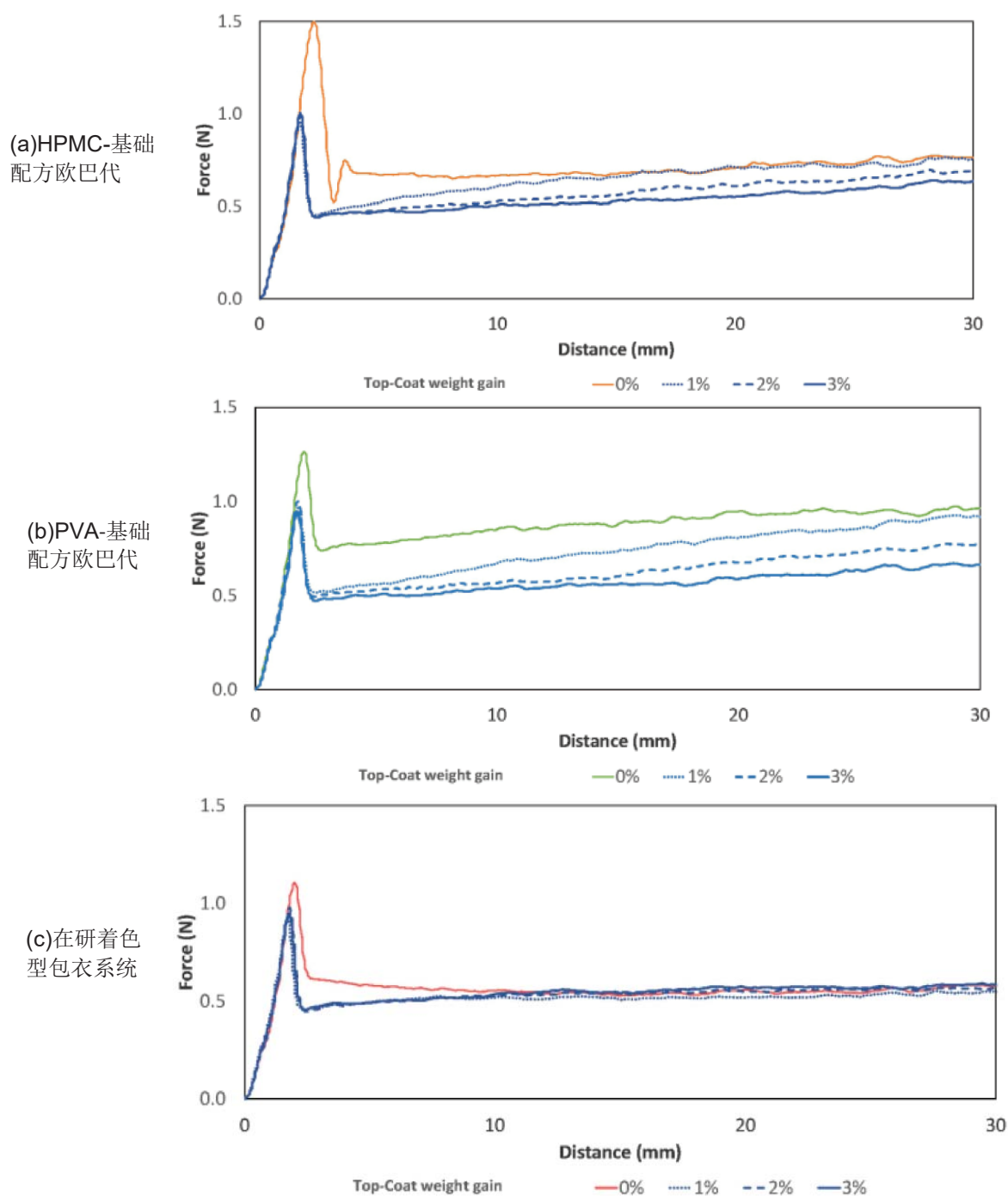


润湿滑动性测试拉力曲线图

HPMC、PVA-基础配方欧巴代以及在研着色型薄膜包衣系统,使用和未使用在研透明衣薄膜衣系统的包衣片标准拉力曲线如图 4a-c 所示。无透明薄膜衣层的 HPMC、PVA-基础配方欧巴代包衣片,起始运动需要较大的拉力,表明片剂对润湿表面附着力强,且随后匀速运动时阻力较大。相比之下,在研着色型包衣系统包衣片运动所需的起始拉力和运动时的拉力曲线都明显下降,表明它的滑动性更强。

HPMC、PVA-基础配方欧巴代包衣片附加应用在研透明薄膜衣后大大降低拉力曲线,表明它能提高润湿时的滑动性。同时,所有透明薄膜衣层不同包衣增重的片剂的拉力初始峰值都大大降低。透明衣层 1%增重的包衣片起初阻力有所降低,然而,随着薄膜包衣慢慢溶解,其阻力逐渐增加。继续提高包衣增重至 2%或 3%,在整个测试过程中都能持续提高滑动性。而在研透明薄膜包衣对在研着色型薄膜包衣片拉力的初始峰值和运动阻力没有明显的影响作用。

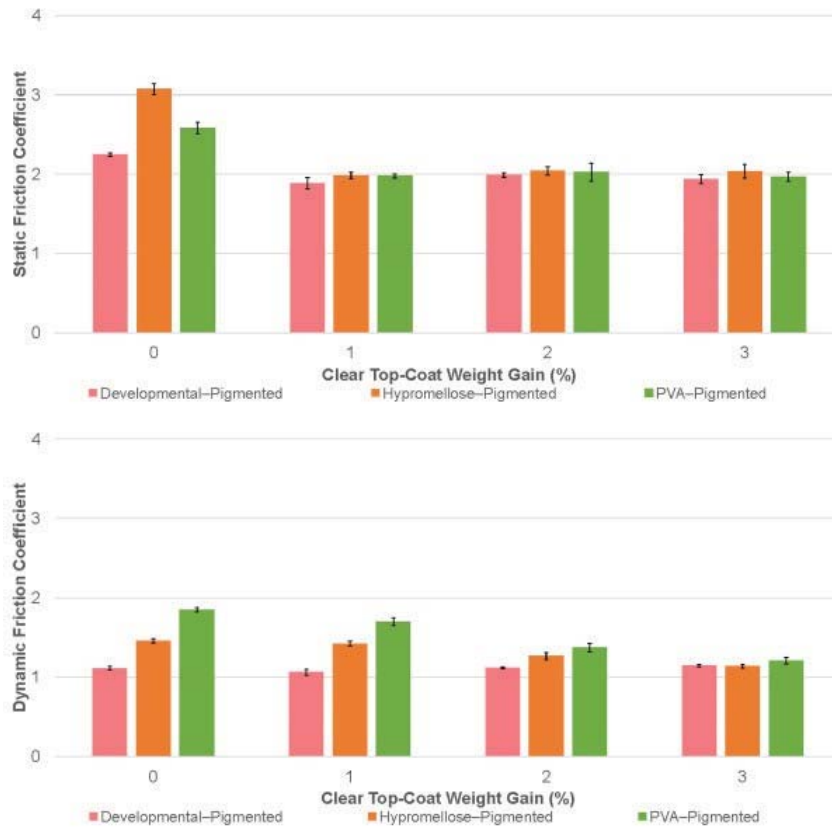
图 4: 在研透明薄膜包衣 0-3%增重的包衣片的拉力曲线图(n=5) (a)HPMC-基础配方欧巴代, (b)PVA-基础配方欧巴代(c)在研着色型包衣系统



静摩擦和动摩擦

使用和未使用在研透明薄膜包衣系统的着色型薄膜包衣片的动静摩擦系数如图 5 所示。在研着色型薄膜包衣的静摩擦和动摩擦系数分别为 2.25 ± 0.02 和 1.11 ± 0.02 ，明显低于 HPMC-基础配方欧巴代(3.07 ± 0.07 和 1.46 ± 0.03)和 PVA-基础配方欧巴代(2.58 ± 0.07 和 1.85 ± 0.03)，表明在研着色型包衣系统提高了润湿滑动性。HPMC、PVA-基础配方欧巴代表面再添加增重 2-3%的透明薄膜包衣足以使动静摩擦系数降低 33%，并都得到堪比在研着色型包衣系统卓越的润湿滑动性。

图 5: 使用和未使用在研透明薄膜包衣系统的在研着色型, HPMC、PVA-基础配方欧巴代包衣片的摩擦系数(a)静摩擦系数 (b)动摩擦系数(n=5)



结论

实验证明, 在研透明型和着色型薄膜包衣系统能提供杰出的润湿滑动性。在研透明薄膜包衣系统能使 HPMC、PVA-基础配方欧巴代包衣片均有卓越的润湿滑动性, 同时改善外观光泽度。增强滑动性能够提高片剂吞咽能力, 从而加强患者依从性。

参考文献

1. US Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. "Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules: Guidance for Industry." <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm377938.pdf>. Accessed May 17, 2016.
2. US Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. "Safety Considerations for Product Design to Minimize Medication Errors: Guidance for Industry." <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm331810.pdf>. Accessed May 18, 2017.
3. European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: "Good practice guide on risk minimization and prevention of medication errors." http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196981.pdf. Accessed May 18, 2017.
4. Yoder S., Rajabi J., Miller C., Hansell J., Oza K. "Physical Appearance Preferences for Oral Solids Dosage Formulations," AAPS Poster 2014.

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



© BPSI Holdings LLC, 2017. 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_aaps_slippyfc_ez_swal_11_2017_CHN

欧巴代®EZ(Opadry® EZ)

You can also visit our website at www.colorcon.com