

兽用咀嚼片配方的制备

改善和提升宠物口服固体制剂的适口性

制备不同剂量规格的兽用咀嚼片剂的稳健配方

背景

商业化生产的兽用药品(VMP)通常采用“人用”配方策略进行设计。虽然在许多情况下,这种方法很有效,但它并不能解决咀嚼型兽用制剂的特殊需求。因为咀嚼片可能缺乏对活性成分的有效掩味,而且如果没有选择好合适的辅料,会对适口性和动物的主动接受性产生不利影响。

兽用药品需要精心配制,从而获得稳健的最终制剂,混合物流动性、片剂硬度以及低脆碎度都是产品成功研发和生产极其重要的因素。很多情况下,配发给宠物的片剂和胶囊是通过“戳下去”的方法,或者是藏在诱人的食物中进行的。最理想的情况应该是,宠物主动从主人的手中或碗里服用片剂或胶囊,这就意味着兽用药品和保健品企业需要大力研发适口性高的产品。^{1,2}

对于有个性化需求的宠物来说,可咀嚼底物对于获得所需的片剂特性至关重要。因此,在开发较硬片剂或咀嚼片时,应考虑年龄和特殊需求。

犬骨关节炎(OA)会导致慢性疼痛和体力下降,通常使用非甾体抗炎药(NSAIDs)进行治疗,比如卡洛芬。³

本项研究旨在对在兽用卡洛芬咀嚼片(仅适用于动物)配方中使用淀粉辅料的配方策略进行评估。此外,还对生产工艺和以及制得的片剂的特性进行评估。

性能稳健的配方策略

在本项研究中,按照1:2的比例,将部分预胶化淀粉(善达™或善捷®)与微晶纤维素(MCC),在低、中和高载药率下进行混合,制备卡洛芬片。

配方里的主要稀释剂和辅助稀释剂的混合为配方提供了下游灵活性,以及稳健的片剂特性(表1)。无需添加新的辅料,稀释剂的灵活性即可适应配方的不断变化,带来不断改善的流动性、更好的片剂特性、可生产性以及稳定性。

直压(DC)是简单高效的最佳制造方法。利用配置增强棒的双壳V型搅拌机混合搅拌片剂成分。

表 1: 卡洛芬片配方

成分	低载药率 (5%)		中等载药率 (40%)		高等载药率 (60%)	
	L1	L2	M1	M2	H1	H2
	% (w/w)		% (w/w)		% (w/w)	
卡洛芬, USP (Acura Labs PVT LTD.)	5.00	5.00	40.00	40.00	60.00	60.00
Avicel PH 102 微晶纤维素, 杜邦)	56.00	56.00	33.00	33.00	19.50	19.50
善达 (卡乐康)	28.00	-	16.00	-	9.50	-
善捷(卡乐康)	-	28.50	-	16.50	-	10.00
人造牛肉香精粉 (Pet Flavors, Inc)	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
胶体二氧化硅 (IMCD, US)	0.50	-	0.50	-	0.50	-
硬脂酸镁 (Peter Greven)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
总计	100	100	100	100	100	100
稀释比	2:1	2:1	2:1	2:1	2:1	2:1
片剂重量(mg)	500		500		500	
载药率(%)	5		40		60	
每片卡洛芬(mg)	25		200		300	

粉末混合物性能测试

利用Hosokawa粉末性能测试仪PT-X (Hosokawa Micron Ltd.), 对卡洛芬和配方混合物的粉末流动性能进行表征。测试包括休止角、落角、差角、堆积/振实密度以及分散性。此外, 利用Malvern Mastersizer 2000粒度分析仪(Malvern Instruments, USA)测量粒度分布。

片剂压片

称重和混合后, 使用装有10 mm圆形B-型冲头工具的Piccola B/D旋转式压片机对每种配方进行压片。然后, 以2.5至15 kN不等的压缩力将所有片剂压片至500 mg的目标重量, 生成压缩曲线。所有压缩试验均使用重力进料和40 rpm的转塔转速。在每个压缩力下收集片剂样品, 然后测试硬度、脆碎度、崩解度和溶出度。同时, 记录下片剂脱模力, 作为可生产性的一个指标。

结果

粉末混合物性能

相比于仅仅使用卡洛芬配方, 其他所有配方的混合物粒度和堆积密度都有所提高(图1)。而对于低载药率(5%)配方, 粒度和堆积密度的提高最为显著。对于善达和善捷, 无论载药率如何, 粒度和堆积密度的提高力度极为相似。

所有配方的混物流动性都要优于仅仅使用卡洛芬的配方, 后者显示出较差的流动性(图2)。含有善达和善捷的低载药率配方显示出最高的流动性, 所报告的流动指数> 80%(结果未显示)。含有善达和善捷的高载药率和中等载药率配方则显示混物流动性提高50-70%。

图 1. 干粉混合物的粒度和堆积密度比较 (40%载药率)

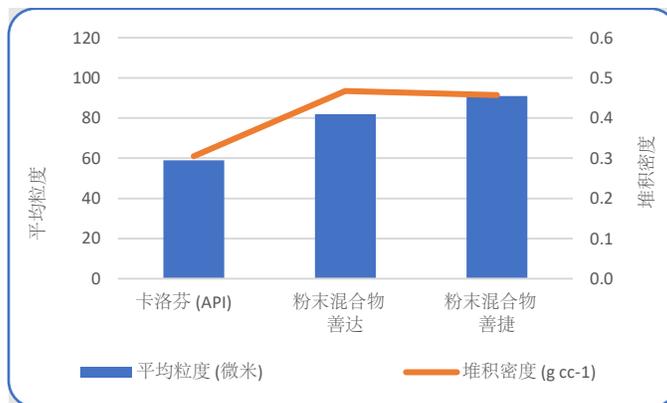
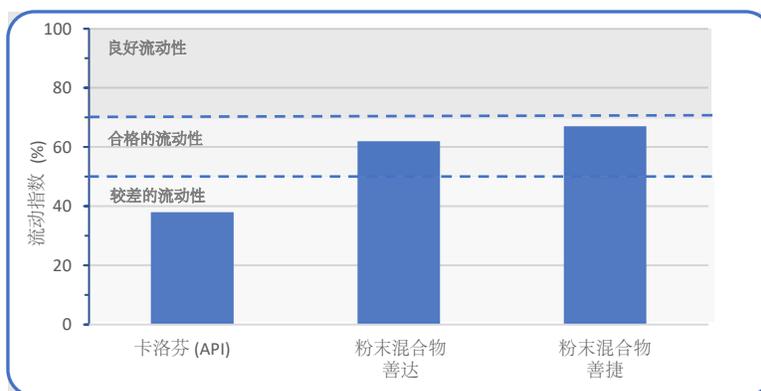


图 2. 干粉混合物配方的流动指数比较 (40%载药率)



片剂特性

利用直压工艺能够为所有配方制备出稳健的片剂，还能省略掉耗时而又昂贵的制粒和整粒步骤。

配方和载药率都会影响制得的片剂的特性。基于载药率，在 5kN 和更大的压缩力下，片剂的抗张强度值范围较广 (0.4-2.9 MPa)，脆碎度较低 (<0.5%) (图 3 至图 5)。这一范围证明了善达 1500 或善捷配方的灵活性，能够实现宠物喜爱的片剂硬度或可咀嚼性的理想特性。

较低的片剂脆碎度能够支持随后的薄膜包衣、包装以及处理。虽然对于所有配方和载药率而言，片剂的崩解时间随着压缩力的增加而增加，但大多数片剂的崩解时间不到 5 分钟。只有在较高压缩力和高载药率下，崩解时间才超过 5 分钟。

图 3: 片剂特性: 硬度、崩解和脆碎度 (低载药率)

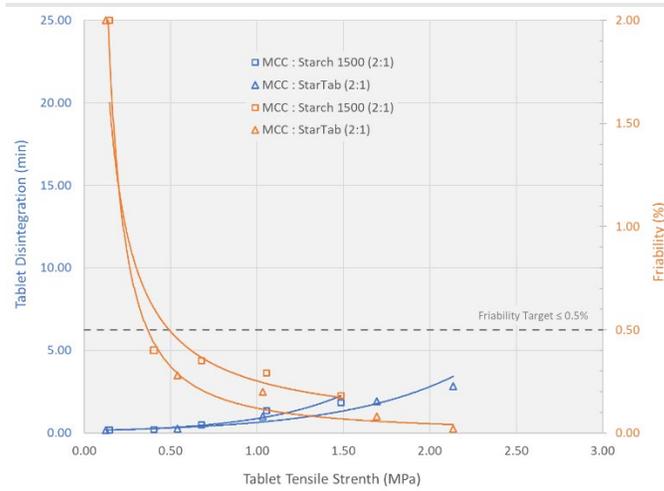


图 4: 片剂特性: 硬度、崩解和脆碎度 (中等载药率)

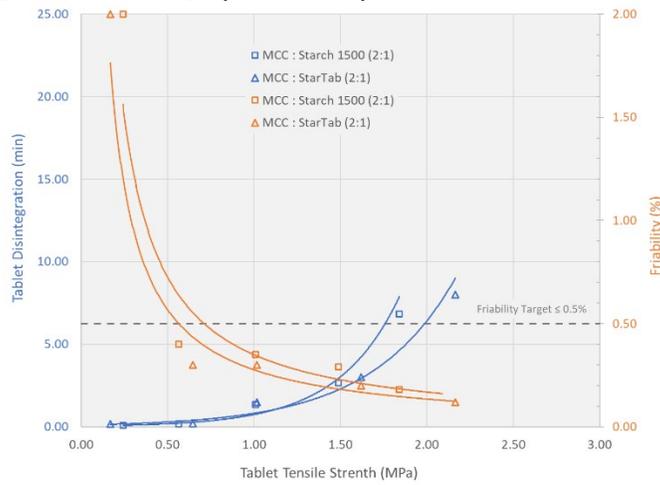
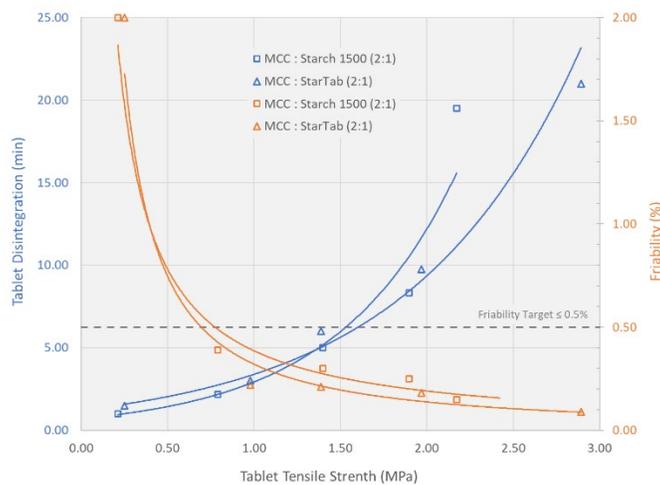
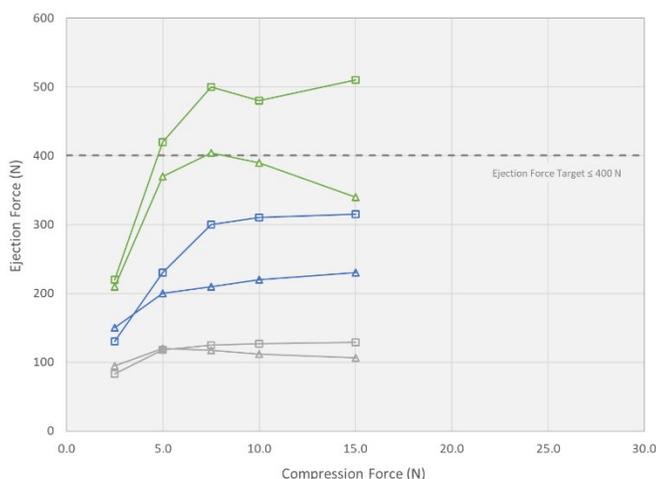


图 5: 片剂特性: 硬度、崩解和脆碎度 (高载药率)



所有配方都展现出一定的润滑能力, 能够获得令人满意的片剂脱模力。正如预期的那样, 载药率越高, 脱模力也越高(图6)。

图 6: 片剂脱模力 vs. 压缩力



溶出度性能

在37°C的900mL的0.05N 磷酸钠缓冲液 (pH 7.5) 中, 利用美国药典装置 II(桨法), 在50 rpm转速下, 进行时长60分钟的溶出度试验, 并在10、20、30、45和60分钟的时间间隔进行取样。卡洛芬是一种白色晶体粉末, 易溶于乙醚、丙酮、乙酸乙酯和氢氧化钠试液或碳酸钠试液; 但几乎不溶于水。⁴

利用配置紫外(UV)检测器的HPLC系统分析卡洛芬含量测定样品。然后使用Xterra RP8 4.6150mm(C8) 色谱柱通过反相分离进行色谱分析。流动相由比例为50:50:1的乙腈、水和磷酸构成。其余的仪器条件如下所示。

表 2: 卡洛芬含量测定仪器条件

色谱柱	Xterra RP8 4.6 x 150 mm (C8)
流动性	1.0 mL/分钟
柱温	25°C
进样体积	20 µL
运行时间	9 分钟
检测仪	UV – 240 nm

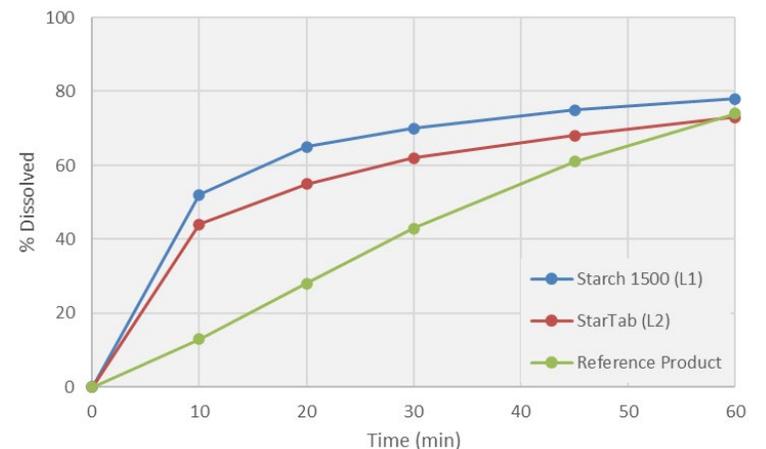
从溶出槽中取样后, 直接在UV检测仪上分析卡洛芬溶出样品。由于卡洛芬对光敏感, 因此所有分析的样品都应避光保存。

相比于硬度相似的参照产品, 测试崩解和溶出度的片剂被压缩至15kP的硬度。

含有善达或善捷的配方以及参照产品均符合美国药典含量测定标准, 即不低于90.0 %也不高于110.0 %的卡洛芬标示量(数据未显示)。

含有善达或善捷的配方的溶出性能呈现出一个类似的趋势, 释放速度快于参照产品。这种差异可能是由于卡洛芬的特性, 比如活性分子的粒度和形态所造成的。

图 7: 溶出性能 (低载药率)



含有善达或善捷的配方策略的优势

将诸如善达或善捷的淀粉辅料与MCC相结合，能够制造出具有良好硬度、低脱模力和低脆碎度以及优异崩解性能的片剂。这种配方策略能够改善片剂适口性，因为淀粉没有令人不适的味道或气味，并且制得的片剂口感更好。宠物能够接受一种药品或补充剂意味着能够提高依从性和治疗效果。此外，使用淀粉辅料提供配方和工艺灵活性，无需添加新的辅料即可改变使用比例，避免了后期开发出现代价较大的延迟现象。



解决方案

作为一种天然辅料，家乐康的淀粉辅料源自非转基因玉米，并在符合GMP条件的厂房中生产出来。在诸如咀嚼片和软咀嚼片等兽用制剂中使用家乐康的淀粉辅料能够为制造厂商提供独一无二的优势：

- 善捷独特的粒度和形状能够提供优异的流动性和高可压性，尤其是在DC配方里的中等载药率和高载药率下。
- 善达具有良好的热稳定性，非常适合兽用软咀嚼类食品的生产。
- 善达能够提供咀嚼类制剂一定的可塑性(延展性)，并且有助于在产品保质期内保持这些特性。
- 没有使用动物制品或副产品来生产善达或善捷。
- 这种工艺没有使用化学添加剂或表面活性剂，为宠物提供中性的味道以及良好的适口性。

参考文献

1. Thombre, A.G. (2004) Oral Delivery of Medications to Companion Animals: Palatability Considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **56**, 1399-413.
2. Aleo, M., Ross, S., Becskei, C., Coscarelli, E., King, V., Darling, M. and Lorenz, J. (2018) Palatability Testing
3. Sorah, E, (2020, June) Carprofen for osteoarthritis and pain management in dogs. *Today's Veterinary Practice*, July/August 2020. <https://todaysveterinarypractice.com/pharmacology/carprofen-for-dogs-osteoarthritis/>
4. *USP Monographs, Carprofen Tablets*. USP-NF. Rockville, MD

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, 2022

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

Vet Case Study_Capropfen_STAR_CHN_2022