

掩味—良药不再苦口:有效掩味的配方策略

Charles Vesey

掩味制剂的开发和优化,特别是针对儿科药物产品,仍然是口服固体制剂的一个重要方面。本文旨在对几种用于克服一些味道苦涩或口感不佳的活性药物成分的掩味技术进行一番探讨。

尽管存在众多有效的药物治疗,但在最近,医学研究学会的一份报告显示,实际治疗成功率与那些被认为可实现的治疗成功率之间存在着差距。而造成这一差距的部分原因是因为患者缺乏依从性,未能遵从推荐的药物治疗方案[1]。

包括医疗成本,医疗条件以及医疗方案复杂度在内的多个因素影响着患者依从性比率。患者缺乏依从性往往会导致健康状况恶化和预后不佳,从而增加整个医疗系统的成本。掩味有助于提高药物可接受性以及药物治疗依从性,尤其是对于儿童,老年和其他特殊患者群体。本文介绍了目前的一些掩味方法,同时重点介绍了有效掩味配方技术可以发挥作用的领域。

掩味的基本考虑

当药物产品中活性药物成分(API)的味道和口感可能让患者感到不舒服,或者当剂型与患者的味蕾高度相互作用时(例如与咀嚼片和口腔崩解片,口香糖,和软糖等),掩味技术能够帮助解决这一难题。

对于制剂研究人员而言,关键的首要考虑是根据 API 和剂型设计,决定所需要的掩味水平。在某些情况下,API 只是略有一点苦味,用芳香剂和甜味剂即可轻松掩盖;而在其他情况下,API 味道非常苦,需要利用其他的掩味技术。对于一般用途的片剂,患者整个吞咽,通常采用速释薄膜包衣即可掩盖口感不佳的 API。然而,API 的苦味,即使是少量的暴露和散发也足以带给患者难以接受的味觉感受。因此,在这些情况下,制剂研究人员应考虑采用控释膜包衣或其他技术对药物微粒或颗粒进行掩味。

剂量规格决定特殊的掩味配方策略是否合适。低剂量 API 最容易掩味,而高剂量 API 仅仅因为更多的药物(以及更大的表面面积)需要掩味就会导致问题产生。对于速溶制剂更是如此,因为这种制剂可能会导致患者满口全是砂砾感的 API 包衣颗粒。而且,这些颗粒也可能会卡在患者的牙齿之间,当患者再次咀嚼时,包衣颗粒破碎,从而产生一种挥之不去的砂砾口感和苦味。对于儿科制剂,通常剂量足够小,这让掩味方法的选择具有了一定的灵活性。

在选择掩味技术时,API 的理化性质也起着十分重要的作用。举例来说,某些 API 在不同 pH 值下具有较低的溶解度。添加碱化剂(如碳酸氢钠)或酸化剂(如柠檬酸)可以降低 API 在口中的溶解度,基本上感觉不到任何味道。同样,您也可以使用低溶解度形态的 API 来减少或消除不良的味道。对于低溶解度形态的雷尼替丁碱,芳香剂和甜味剂足以掩盖苦味,但对于高溶解度形态的雷尼替丁(如盐酸雷尼替丁),芳香剂和甜味剂可能不足以掩盖苦味,尤其是口腔崩解片(ODT)剂型。

底物特性的影响

细颗粒 API 的加工和掩味要比粗颗粒更加困难,当颗粒窄粒度分布时,包衣更容易成功。包衣颗粒理想的形状应为球形;随着球度增加,表面积减小,包衣更加均匀。

经过掩味后的颗粒的理想粒度范围为 100 至 400 微米,平均粒度(d50)约为 200 至 300 微米。包衣过程期间,细

颗粒过多容易结块，这会给加工带来挑战，产量降低，而粗颗粒则容易导致砂砾口感。不规则形状或棒状颗粒将会导致沿颗粒表面形成包衣较厚和较薄的区域，需要使用更大量的包衣并且达到一定的衣膜厚度来确保不规则颗粒被完全覆盖。

芳香剂和甜味剂

芳香剂和甜味剂能够掩盖许多药物产品的不良味道。天然芳香剂和人造芳香剂都可使用，其用量通常低于3%。天然芳香剂常常提供更好的味道，而人造芳香剂则更容易表征且化学稳定性更好。一般而言，可以使用混合香味来补充 API 的口味特征，同时香味选择应基于 API 的口味特征。酸性 API 能够使用柑橘和草莓成功掩味，而碱性 API 则更适合用香蕉、焦糖、樱桃和甘草等进行掩味。

在 40%-70% 含量下，天然甜味剂如甘露醇、右旋糖和木糖醇为产品提供味道和质地，而在较低浓度下，人造甜味剂如糖精钠、安赛蜜、阿斯巴甜和三氯蔗糖为产品提供强烈的甜味(通常低于 1%)。每种甜味剂在味道和质地方面各有优缺点，制剂研究人员通常在一种剂型中使用甜味剂组合，以提供充分的甜度和强度来掩盖味道不佳的 API。

另一种掩味策略是添加苦味阻滞剂，这种阻滞剂是一种受体拮抗剂，能够竞争性地结合患者口腔中的特定苦味受体位点，从而阻断负责味觉转导的蛋白质的释放。这些拮抗剂通常为无味化合物，是 API 的结构类似物。

配方策略

当确定正确的掩味策略时，制剂研究人员通常会考虑众所周知且被广泛接受的成分，聚合物(或包衣)以及制造方法。掩味聚合物可大致分为两类，pH 非依赖性和 pH 依赖性。

水不溶性和水溶性(亲水性)聚合物都适用于 pH 非依赖性释放的包衣系统，包括乙基纤维素、醋酸纤维素、羟丙甲纤维素和羟丙基纤维素。对于这些包衣系统，掩味和 API 释放以时间依赖性扩散为基础，根据经验确定聚合物组合以提供所期望的掩味和释放。同时，这些包衣系统具有广泛的法规接受度、易用性、稳定性，而且生物性能问题风险极小。

pH 依赖性释放的包衣系统包括反向肠溶聚合物。这些聚合物系统在酸性条件下是可溶的，而在中性至碱性条件下几乎不释放甚至完全不释放。这在 pH 较高的患者口腔中能够提供保护。pH 值依赖性掩味方法需要谨慎考虑以减缓释放性能的变化可能，这取决于比如用于儿科患者给药的食物类型。在使用这种掩味方法时，另一个关键考虑因素是对于生物性能的潜在影响。

控释膜聚合物包衣

根据 API 的粒度、粒度分布和形态以及包衣组成和膜厚度，控释膜聚合物包衣能够提供可接受的掩味和适口性。而将聚合物包衣直接应用于 API 颗粒或 API 载药丸芯是掩盖苦味 API 最常见和熟悉的方法[2]。通过液体层积或粉末层积在聚合物表面形成控释膜，从而减少或消除 API 在患者口腔内的释放。

流化床包衣通常是这类应用单元操作的首选；因为流化床包衣十分高效，可适用于微粒、较大颗粒和载药丸芯；能够提供均匀、连续的产品包衣；同时适用于水性、有机溶剂包衣和粉末层积应用；也适用于含有不同剂量的药物组成。

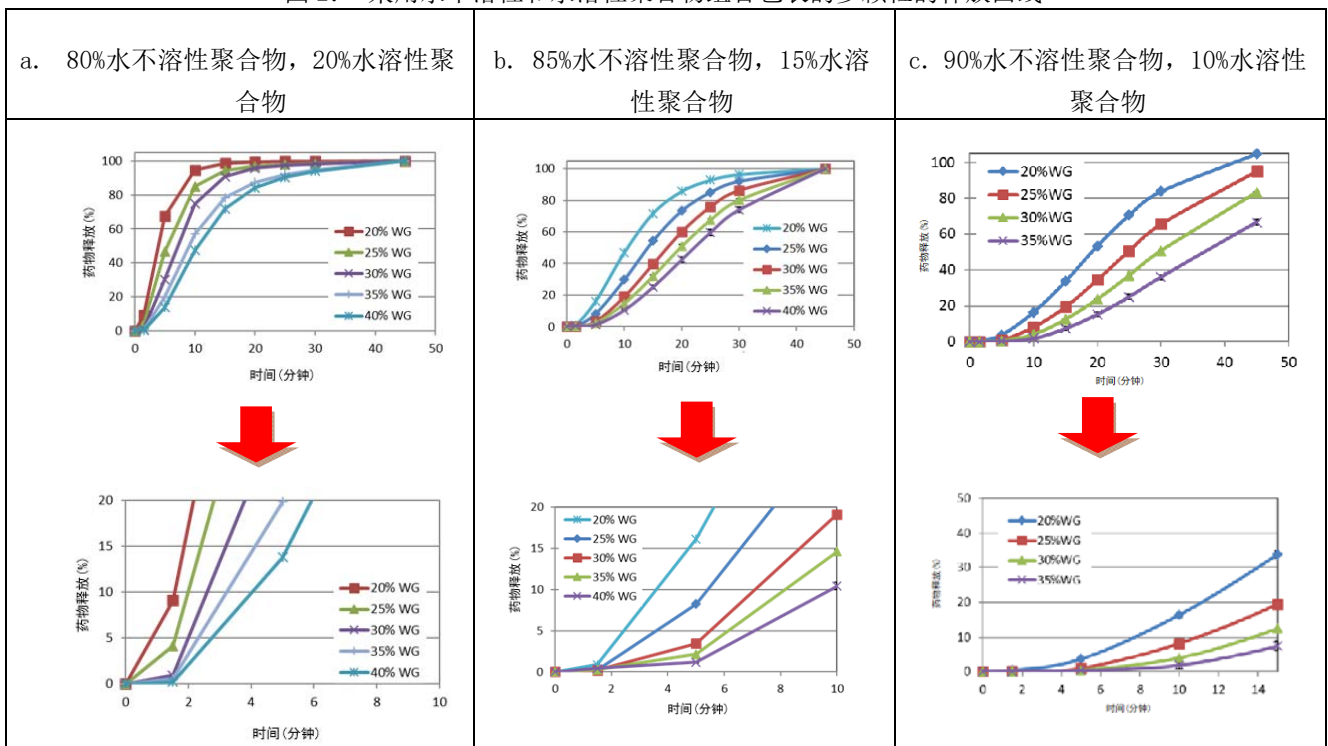


在一系列的研究中，卡乐康研究人员将水不溶性乙基纤维素水分散体 B 型 NF 包衣系统 (苏丽丝® (Surelease®)) 和水溶性羟丙甲纤维素包衣系统 (欧巴代® (Opadry®)) 以 80:20, 85:15 和 90:10 的苏丽丝-欧巴代比例 (w/w) 进行组合, 并将形成的组合包衣应用于 BCS I 类微溶性 API 颗粒或 载药丸芯 [3, 4]。在载药丸芯的案例中, 将 API 和包衣层依次应用于糖丸丸芯 (苏丽芯™ (Suglets®)), 从而形成一个经过掩味的多颗粒微丸, 如图 1 所示。

研究人员将 API 层积的多颗粒包衣至 4 或 5 种不同增重(WG)水平, 介于 20%至 40%之间, 然后在 API 层和功能层之间进行密封包衣以保护 API 层免受侵蚀和湿气影响, 同时为功能层提供均匀的应用面。(根据所需的掩味范围和 API 释放曲线, 可以在该密封包衣层中添加可溶胀组分以帮助控释膜包衣破裂。)

包衣多颗粒的溶出曲线如图 2a, b 和 c 所示。结果表明, 当包衣厚度(增重百分比)或水不溶性聚合物的百分比增加时, 初始 API 释放速度减缓而最终释放延长。

图 2: 采用水不溶性和水溶性聚合物组合包衣的多颗粒的释放曲线



虽然掩味应用力求减少或消除 API 在患者口腔中释放, 但是它们通常还是需要速释功能以实现生物等效性。

这些研究结果显示了制剂研究人员如何在 API 释放初期使药物释放滞后实现有效掩味, 同时仍然保留了制剂所需的速释行为。

离子交换树脂

离子交换树脂(IER)是具有酸性或碱性官能团的不溶性聚合物, 能够与周围介质交换反荷离子, 如图 3 所示。在工业和生活用水处理中, 这种离子交换包含低分子量矿物质, 如钙和镁(脱盐)。而在制药工业中, 这种交换适用于分子量高达数百道尔顿的较大有机离子, 并且在体外和体内都可进行。

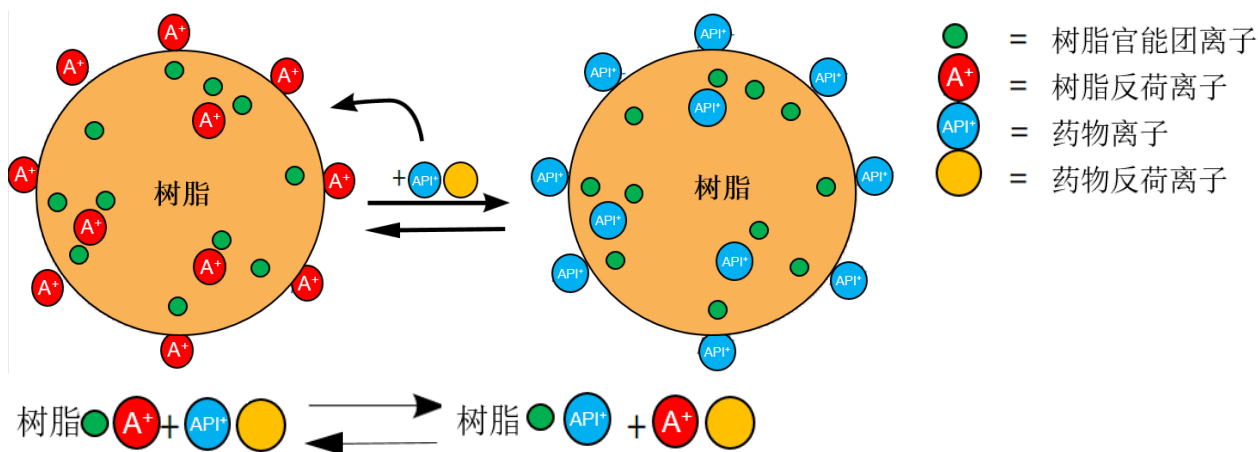
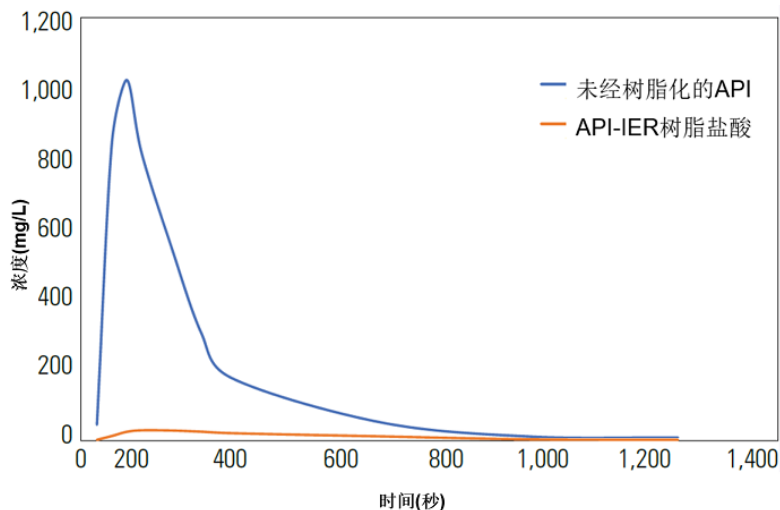


图 3：离子交换树脂与 API 之间的平衡反应机理

在所有溶剂中以及所有 pH 值下 IER 都不可溶，IER 具有极高的分子量，能够防止被人体吸收并使它们变得安全无毒。多年以来，制药研发人员一直使用 IER 作为辅料和药理活性成分。IER 可以执行多种功能，包括调节 API 释放，掩味以及提高 API 稳定性，适用于各种口服固体制剂，包括 ODTs，咀嚼片，速溶制剂，口服膜剂，口香糖，软糖，袋装颗粒剂以及液体制剂。

IER 能够有效用于掩味，因为 API-IER 复合物(称为树脂酸盐)不可溶，能够阻止 API 直接接触味蕾。此外，较小粒度的 IER 聚合物基本上无砂砾口感，提高了掩味制剂的适口性。正因如此，IER 可以实现其他方法无法实现的掩味有效性和持续时间，如图 4 案例所示。在本案例中，BCS I 类 API 与 IER(AMBERLITE™[5])以 1: 1 API-树脂比例 (w/w)进行组合。所产生的树脂酸盐实现 20 分钟的掩味持续时间和 94%的掩味效率，计算方法为 API-树脂复合物的 C_{max} 除以 API 的 C_{max} 并以百分比表示。

图 4： BCS I 类的微溶性药物经离子交换树脂化后在模拟唾液中的释放 (pH6.2, 1:1 树脂- API 重量比)



IER 用于制药行业有着悠久的历史，可以追溯到 20 世纪 50 年代中期，使用 IER 来增加维生素 B 制剂的稳定性[6]。IER 最著名的应用之一是用于液体镇咳及止咳药剂的掩味应用，如 Tussionex [7]和 Delsym [8]。与其他掩味方法相

比, IER 具有以下几个优点, 其中包括:

- 长时间的高效率掩味;
- 易于从实验室扩大到生产规模;
- 适用于液体和混悬液;
- 极佳的适口性, 基本上无砂砾口感;
- 消除不佳的味道。

总结

掩味制剂的研发极具挑战性, 而最好的方法往往取决于 API 的理化特性和口味特征。幸运的是, 有效的掩味方法, 如芳香剂和甜味剂, 控释膜包衣和 IER, 可单独使用或也可组合使用, 视应用情况而定。尽管方法和聚合物可能会有所不同, 但包衣仍然是掩盖苦味 API 和改善患者体验的首选。T&C

参考文献

1. A. M. Peterson, L. Takiya, and R. Finley, "Meta- analysis of trials of interventions to improve medication adherence," *American Journal of Health System Pharmacists*, Vol. 60, pages 657-665, (2003).
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 & Formulation*, Vol. 3, pages 26-39, (2009).
3. Daniel To, Jason Teckoe, and Ali Rajabi-Siahboomi, "Investigation of taste-masking performance of an aqueous ethylcellulose dispersion (Surelease) on acetaminophen granules," Poster session presented at the American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, November 2013, San Antonio, TX.
4. Raxit Y. Mehta, Charles R. Cunningham, and Ali R. Rajabi-Siahboomi, "Evaluation of acetaminophen particle size and crystal morphology on taste-masking performance from coated granules and chewable tablets," Poster session presented at the Controlled Release Society Annual Meeting, July 2015, Edinburgh, Scotland.
5. AMBERLITE is a trademark of the Dow Chemical Company.
6. Edward F. Bouchard, Ira J. Friedman, and Roy J. Taylor, "Vitamin B12 products and preparation thereof," US patent no. 2,830,933, (1958).
7. Tussionex is a trademark of the UCB group of companies.
8. Delsym is a trademark of ReckittBenckiser.

Charles Vesey 是卡乐康市场开发团队的配方技术经理(215 699 7733, www.colorcon.com), 同时也是宾夕法尼亚州的一名执业药师。

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。我们对意外的利润损失、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

* AMBERLITE™是杜邦公司注册商标。