

对乙酰氨基酚颗粒采用乙基纤维素水分散体苏丽丝® (Surelease®)进行掩味包衣的研究

Daniel To, Jason Teckoe 和 Ali R. Rajabi-Siahboomi

海报重印
AAPS 2012

目标

对掩味配方的开发正在引起越来越多的兴趣，对含有批准可用于儿科药组份的配方来说尤其如此。本研究的目的，是评价苏丽丝在对乙酰氨基酚(APAP)速释颗粒上的掩味效果，苏丽丝是膜控释包衣配方，在儿科药领域有应用的先例。

方法

物料

APAP 颗粒(Compap PVP3, Mallinckrodt, 美国)，苏丽丝(基纤维素水分散体)，E-7-19040 与基于 HPMC 的欧巴代®(Opadry®)，两者均为卡乐康全配方薄膜包衣系统。

包衣液配制

包衣液由苏丽丝与作为致孔剂的欧巴代组成，比例分别是 85:15 与 80:20，配制过程中，先以去离子水分散欧巴代，再将欧巴代包衣液加入到苏丽丝中，最终包衣液的固含量为 12%(w/w)。

流化床工艺

使用流化床(GCPC-3, 格拉特公司)进行顶喷包衣。APAP 颗粒先在流化床内以 34m³/hr 的风量流化 5 分钟，以吹去细小的颗粒。这一操作的目的是为了降低细小粉尘在掩味包衣过程中被引入到包衣当中的可能性。APAP 颗粒以苏丽丝:欧巴代包衣配方包衣,增重至 30%(w/w)，包衣参数见表 1。包衣结束后，一部分 APAP 包衣颗粒放置在烘箱中(OV-510A-2, Blue M Electric Company, IL, USA)，以 60°C 干燥 1 小时。

表 1 流化床包衣参数

| 参数 | 数值 |
|-------------------------|---------------|
| 批量(kg) | 2.0 |
| 进风量(m ³ /hr) | 40-45 / 68-77 |
| 进风温度(°C) | 64-67 |
| 产品温度(°C) | 42-45 |
| 喷速(g/min) | 15 |
| 雾化压力(Mpa) | 0.21 |

颗粒粒度分析

使用马尔文 Master Sizer2000(马尔文公司,美国)及 Camsizer(Horiba,美国)对未包衣及包衣颗粒的粒度与形态进行分析。使用 Lecica E3 相机及 Lecica S8 立体显微镜拍取未包衣与包衣颗粒的显微照片。包衣颗粒的聚集率通过筛分法，以在 35 目(500µm)筛上残留颗粒的比例来表示。

溶出度测定

根据美国药典方法测定未包衣颗粒、包衣颗粒及包衣后热处理颗粒的溶出度。使用美国药典 II 法规定的仪器，溶出仪为瓦里安 VK7000(Varian 公司,美国)，溶出介质为 pH5.8 的磷酸盐缓冲液 900mL，转速 75rpm，测定过程中分别在第 1.5, 5, 10, 15, 20, 25 及 45 分钟取样测定溶出度。

测定结果

包衣颗粒的粒径与形态

APAP 未包衣颗粒的平均粒径(D50)值为 179 μm ，形态大体为圆形。包衣前的流化过程去除了细小的颗粒，显示在图 1a 与 1b 中，流化后物料减少了 7.5%，平均粒径(D50) 增加至 196 μm 。粒径分析结果显示粒径小于 65 μm 的细小颗粒在流化后被去除，如图 2 所显示。

图 1. APAP 颗粒光学显微照片(a)流化前；(b)流化后；(c)包衣后(苏丽丝:欧巴代,增重 15%)

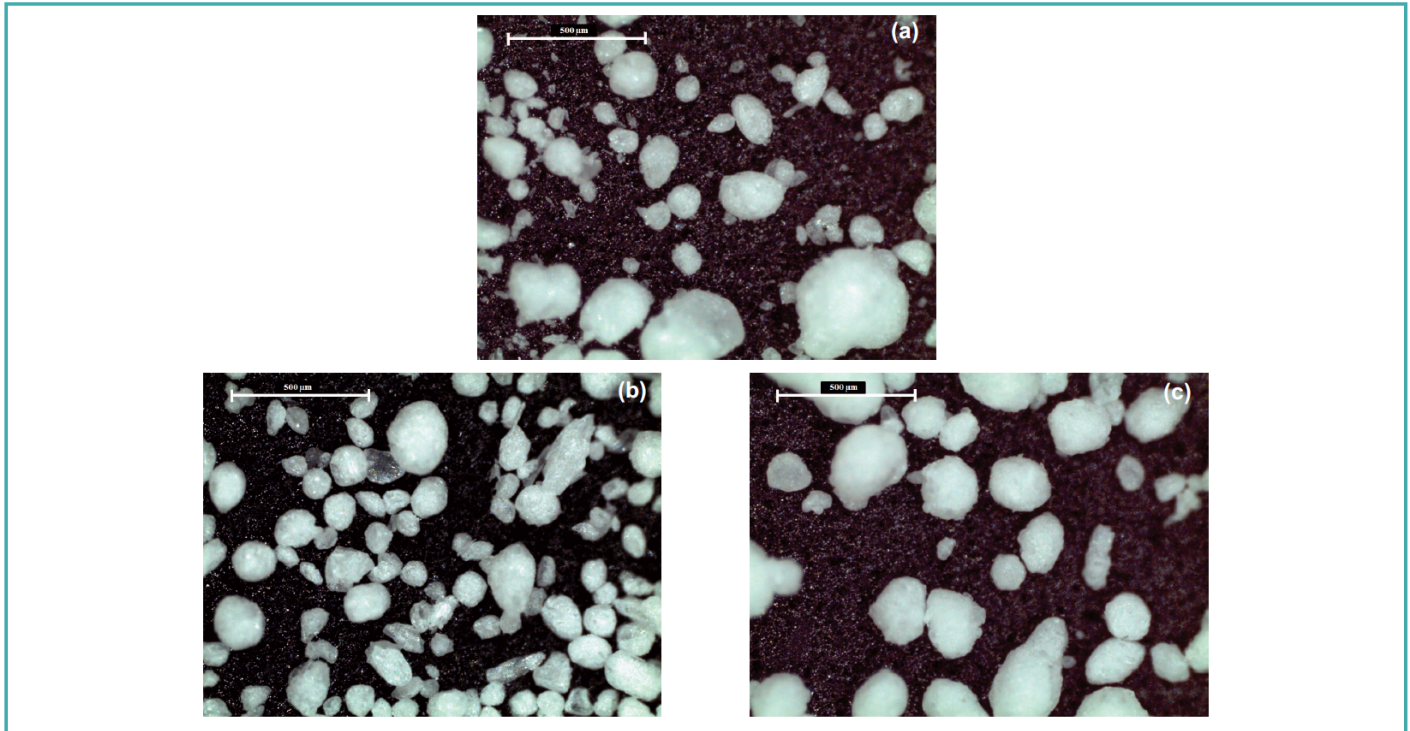
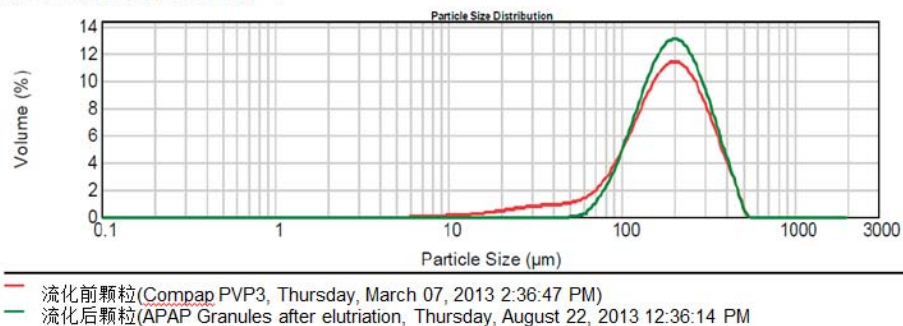


图2. APAP颗粒流化前后的粒径分布

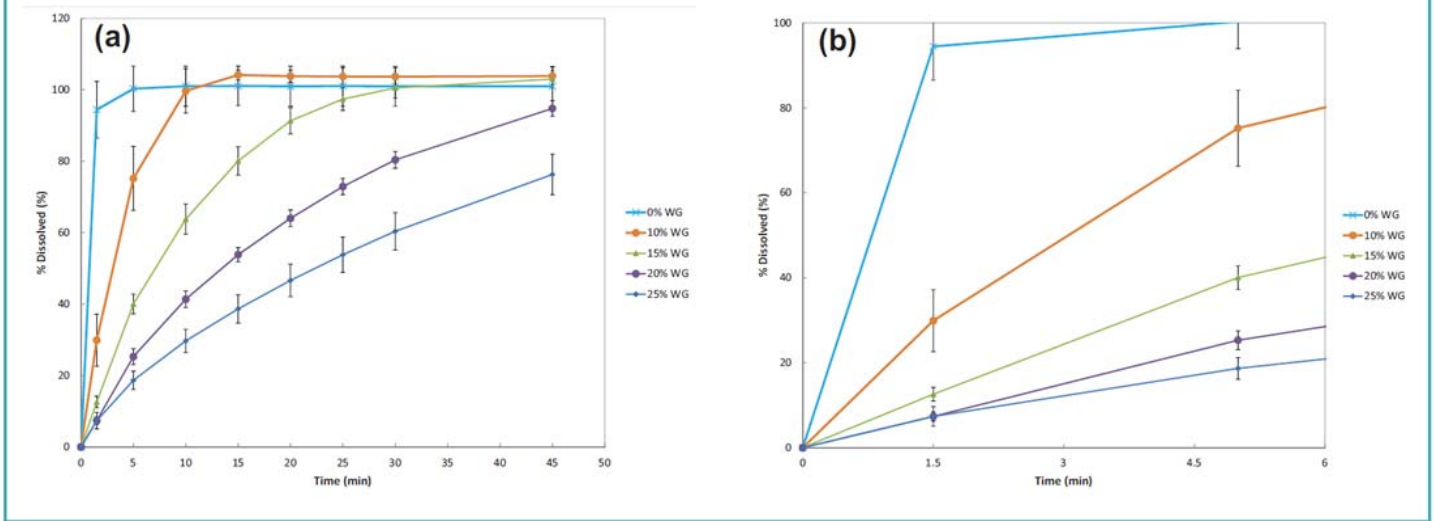


APAP 包衣颗粒(图 1c)保持圆整度，包衣的中位径(d50)为 274 μm 。包衣后获得了最小的聚集，少于 1.25%的颗粒不能通过 500 μm (35 目)筛。

颗粒溶出曲线

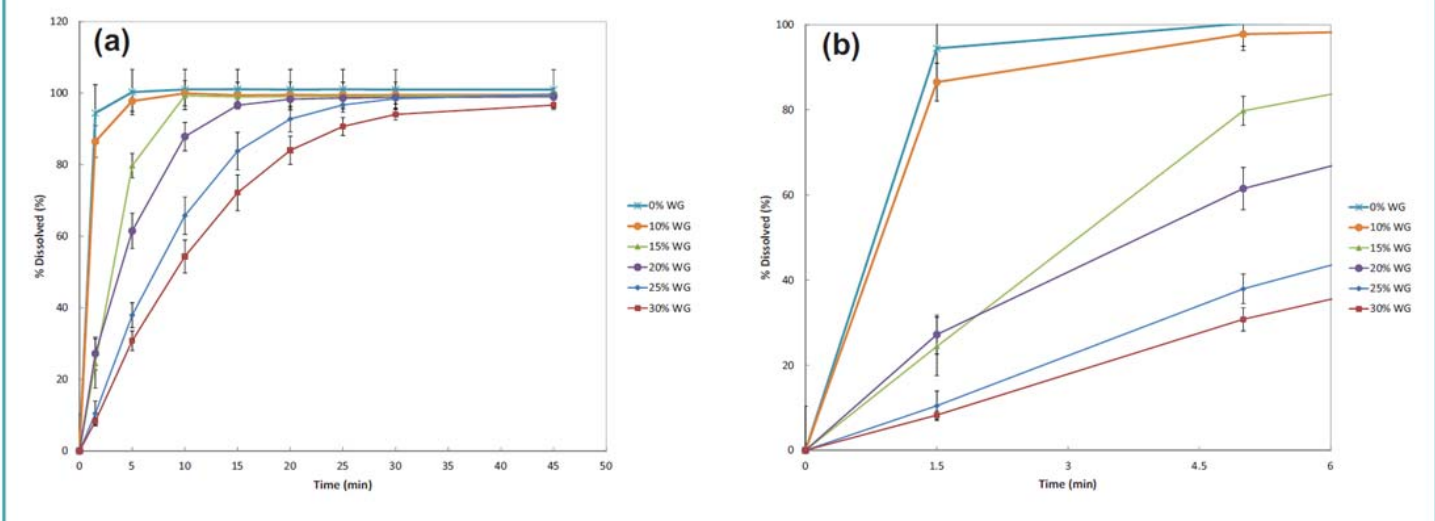
掩味应用通常要求保持速释功能，同时在口腔中有最少的药物溶出。未包衣与苏丽丝:欧巴代(比例 85:15)包衣的 APAP 颗粒溶出曲线如图 3 所示。随着包衣增重从 0 增加到 25%，溶出速度显著降低。未包衣的 APAP 颗粒在 1.5 分钟时的溶出率为 94%，而增重 25%的掩味包衣颗粒在相同时间点的溶出率为 8%。在增重 15%时，药物初始的溶出减少，速释功能保持，两者得到了平衡。

图3. APAP颗粒以苏丽丝:欧巴代(85:15)包衣增重0-25%的溶出曲线(a)全部溶出曲线:0-45分钟; (b)初始溶出曲线:0-6分钟



当苏丽丝与欧巴代的比例为 80:20 时, 与 85:15 相比, 在每一个增重点的溶出速率显著加快, 如图 3 及图 4 所示。这个结果表明, 通过调节包衣增重以及苏丽丝与欧巴代的比例, 有可能调整药物颗粒的薄膜包衣, 以实现在不同药物上适当的掩味效果。

图4. APAP颗粒以苏丽丝:欧巴代(80:20)包衣增重0-30%的溶出曲线(a)全部溶出曲线:0-45分钟; (b)初始溶出曲线:0-6分钟



APAP 颗粒以比例为 85:15 的苏丽丝:欧巴代包衣, 增重 25%, 再进行热处理(60°C, 烘箱干燥 1 小时), 以及用 80:20 的比例, 增重 15%后进行相同处理, 对溶出曲线的影响如图 5、6 所示。在两种情况下, 均观察到经热处理后的样品溶出速率下降, 但 80:20 比例包衣的样品热处理对溶出的影响下降。

图5. 热处理对 APAP 包衣颗粒(比例85:15,增重15%)溶出的影响 (a)全部溶出曲线:0-45分钟; (b)初始溶出曲线:0-6分钟

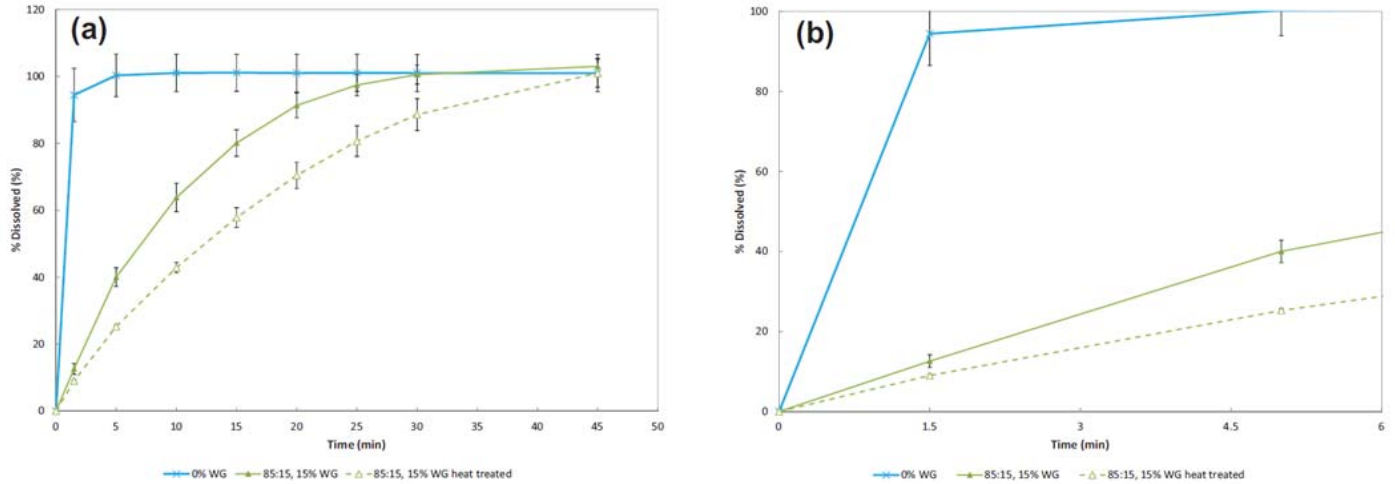
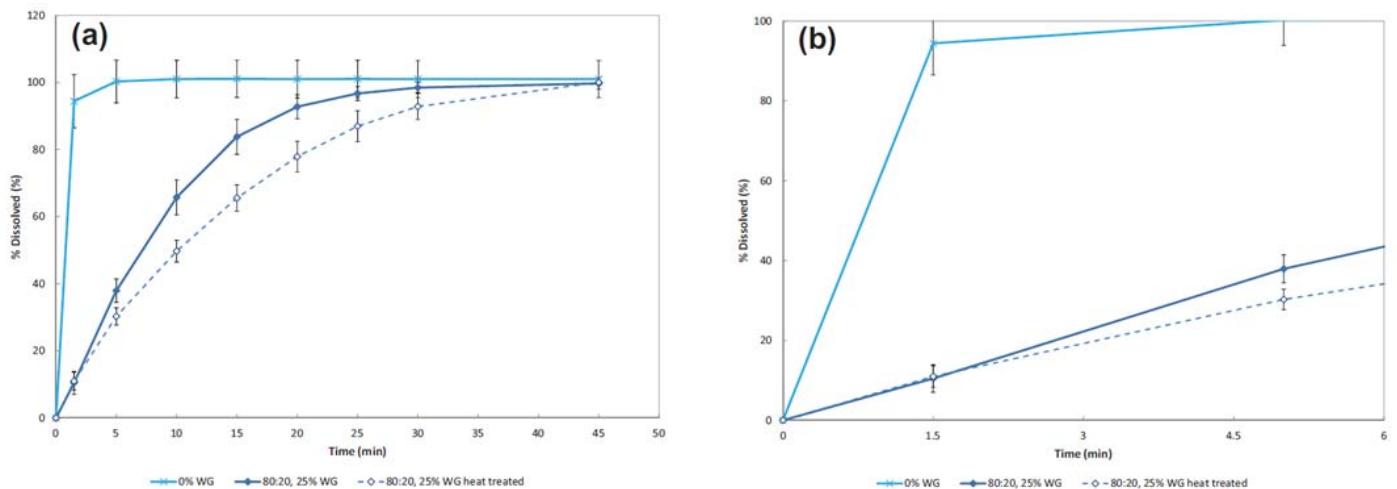


图6. 热处理对 APAP 包衣颗粒(比例80:20,增重25%)溶出的影响 (a)全部溶出曲线:0-45分钟; (b)初始溶出曲线:0-6分钟



结论

使用苏丽丝与欧巴代对 APAP 颗粒进行包衣, 成功调节了 APAP 的溶出曲线。这一包衣方法能延缓药物在初始阶段的溶出, 从而掩盖令人不愉快的味道, 同时仍然保持药物的速释特性, 因而适合应用于药物颗粒的掩味包衣。苏丽丝与欧巴代的组合易于使用, 通过调节作为致孔剂的欧巴代的用量和包衣增重, 有可能实现 45 分钟内一定范围的溶出曲线。本研究中使用的所有物料, 在儿科药领域都有应用的先例。

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。即不承担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:+86-21-54422222·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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2013

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

AAPS_2013_To_Surelease_tastemask_CHN