儿童微粉包衣制剂技术研究进展

徐弋翀¹, 张艺华¹, 裴蕊¹, 孟廷廷^{1,2}, 袁弘^{1,2}, 胡富强^{1,2*} (1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.浙江大学金华研究院, 浙江 金华 321000)

摘要: 目前国内儿童专用口服制剂数量较少, 儿童用成人药现象普遍, 开发新型儿童专用制剂很有必要。微粉包衣制剂技术能掩盖药物不良味道, 提高制剂的依从性和便利性, 适用于开发儿童制剂。本文总结儿童微粉包衣制剂技术研究应用现状和发展前景, 为微粉包衣技术在儿童口服制剂领域的应用提供参考。

关键词: 微粉包衣; 掩味; 肠溶; 缓控释; 儿童用药

中图分类号: R944.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)22-3090-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232560

引用本文: 徐弋翀, 张艺华, 裴蕊, 等. 儿童微粉包衣制剂技术研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3090-3096.

Research Progress on the Technology of Microparticle Coating Pediatric Formulations

XU Yichong¹, ZHANG Yihua¹, PEI Rui¹, MENG Tingting^{1,2}, YUAN Hong^{1,2}, HU Fuqiang^{1,2*} (1.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Jinghua Institute of Zhejiang University, Jinhua 321000, China)

ABSTRACT: Currently, there is a limited range of specialized oral preparations available for children, and it is common to find adult medications being used for pediatric purposes. This indicates a need for the development of new formulations specifically designed for children. Microparticle coating technology shows promise in masking the unpleasant taste of drugs, improving compliance and convenience in administration. Therefore, it can be considered an ideal approach for developing pediatric preparations. This article summarizes the current research and application status and development prospects of children's micro powder coating technology, providing reference for the application of micro powder coating technology in the field of children's oral preparations.

KEYWORDS: microparticle coating; taste masking; enteric coated; controlled release; pediatric drugs

过去数十年间, 中国儿童药市场发展速度相对缓慢, 儿童用药药品种类缺乏, 药物制剂品种及规格单一, 处方不规范, 用药不合理成为中国儿童用药安全面临的问题^[1]。根据《国家药品不良反应监测年度报告(2022年)》, 2022年国家药品不良反应监测网络共收到0~14岁儿童患者报告指数占总报告数7.8%, 儿童患者严重报告占儿童患者总报告数11.4%。面对儿童用药的巨大临床需求, 国家卫生健康委员会、工业和信息化部和国家药品监督管理局已联合发布3批共106种鼓励研发申报的儿童药品, 对于布局儿童药物市场的企业, 研发和产品选择的空间巨大。儿童患者味觉高度敏感, 吞服固体制剂的能力较差, 治疗依从性差^[2], 对口服剂型有独特要求。微粉包衣技术是近二十年来出现的一种新型包衣技术, 适用于口崩片、颗粒剂等儿童易于吞服的剂型, 可掩盖药物活性成分的不良味道, 赋予口服制剂肠溶、缓控释等多种功能, 使制剂具有

较好的用药依从性和较强的技术优势, 受到国内外药剂研究者的广泛关注, 是儿童口服制剂技术发展的一个重要方向。本文总结了微粉包衣制剂技术的特点, 微粉包衣方法, 以及微粉包衣制剂技术在儿童制剂领域应用的进展。

1 微粉包衣制剂技术

微粉粒径较小, 目前对其粒径范围尚无标准界定, 一般为1~200 μm的粒子。与一般微丸包衣技术相比, 微粉包衣粒子粒径小, 比表面积大, 要求包衣设备有更好的可控性、收得率, 对包衣用辅料的性状、口感, 包衣膜的可伸展性、致密性、可压或可塑性有更高的要求。微粉包衣的技术挑战, 主要体现在①微粉粒径小, 内聚力大, 流动性差, 不易流化; ②雾化液滴粒径要求高, 单个喷雾液滴粒径需小于底物粒径的十分之一, 否则易导致底物黏连, 降低包衣效率; ③微粉粒子间碰撞概率大, 粒子间因液体桥或静电易造成黏连; ④微粉粒子表面

作者简介: 徐弋翀, 男, 博士生 E-mail: 1127603064@qq.com

*通信作者: 胡富强, 男, 博士, 教授 E-mail: hufq@zju.edu.cn

曲率高,对包衣薄膜柔韧性及延展性要求高。

1.1 微粉包衣方法

流化床法是目前常用的微粉包衣方法,最早由 Wurster 提出,又称空气悬浮法。流化是一个多相过程,固体在流体(气体或液体)作用下呈现流态化,其传热效率更高,干燥时间短,且温度均匀易于控制^[3],形成的包衣膜相对稳定、连续、光滑、均匀。流化床按喷雾技术分类可分为顶喷、底喷、侧喷 3 种类型。顶喷流化床喷雾方向垂直向下,喷雾液滴和气流流向相反,生产过程简单,生产能力较大,成本较低,适用于制粒,热融熔体包衣。顶喷法喷雾干燥概率增加,物料流化状态不规则,较难形成均匀衣膜,对有机溶剂包衣、小粒径颗粒包衣以及缓控释包衣不是良好选择^[4]。底喷法包衣液从底部喷洒,包覆物料表面,喷雾液滴到达物料的距离较短,喷雾液损失较小,包衣效率较高,包衣膜均匀,适用于微丸、颗粒、粉末包衣^[5]。侧喷工艺原理与底喷相似,喷嘴埋在物料中,液滴行程较短,形成的包衣膜质量较好。根据分散介质不同,包衣技术可分为有机溶剂包衣和水分散体包衣。

1.1.1 有机溶剂包衣 有机溶剂包衣以有机溶剂作为介质,其优点为①有机溶剂蒸发迅速,易于成膜;②有机溶液中大分子的流动性更高,导致聚合物相互渗透程度更高,薄膜涂层更坚韧且渗透性更低^[6]。

有机溶剂包衣成膜过程中,喷雾液滴散布于物料表面,随着溶剂蒸发,聚合物链相互渗透,从溶胶进入凝胶状态,最后干燥形成薄膜。溶剂蒸发速率和溶液黏度是成膜过程的关键参数。溶剂蒸发过慢,基材会过度润湿,甚至溶解在溶剂中;溶剂蒸发过快会导致含有聚合物的液滴在接触基材之前干燥。溶液黏度限制了聚合物溶液的浓度,聚合物浓度增加,溶液黏度增加,雾化溶液所需能量增加^[7]。

1.1.2 水分散体包衣 水分散体包衣是将不溶于水的纳米尺寸包衣聚合物颗粒分散在水分散介质中进行包衣的技术,其优点有①水性分散介质黏度较低,包衣液能容纳更多固体材料,包衣效率较高;②避免使用有毒有机溶剂,降低残留溶剂;③对环境友好;④成本低廉;⑤生产过程更安全。

水分散体包衣过程中,含有聚合物颗粒的水性液滴被喷洒到微粉的表面,在表面张力作用下形成连续的水膜。在合适的温度、湿度以及增塑剂存在的条件下,水迅速蒸发导致聚合物颗粒相互挤压、变形融合成连续的聚合物薄膜。水分散

体包衣成膜的原理与有机溶剂包衣有本质不同,由不同聚合物混合材料通过水分散体包衣制得的连续包衣薄膜内部可能含有单个聚合物的结构域,而有机溶剂包衣制得的薄膜包衣层内部的不同聚合物混合均匀,聚合物链相互渗透^[8],因此相同聚合物材料通过不同包衣技术制备得到的薄膜性能有差异。此外,在薄膜完全形成后,由于物理老化或聚合物之间的进一步相互渗透,药物的释放速率会发生变化,解决方法有①选择与水性聚合物分散体相容,在包衣膜中稳定,渗透性和挥发性较小的增塑剂;②选择合适的固化时间及温度;③选择合适的内源性赋形剂;④添加高玻璃化转变温度聚合物,降低薄膜聚合物的分子迁移率;⑤控制包衣液固体配方含量;⑥添加不混溶的亲水性赋形剂,抑制聚合物进一步相互渗透^[9]。

1.2 微粉包衣与常规包衣的区别

微粉包衣与常规包衣工艺区别主要体现在设备和包衣液处方两方面。常规包衣一般采用 Wurster 底喷包衣,优点是包衣液液滴粒径大,效率高,主要用于片剂或大粒子包衣;微粉包衣采用侧喷技术,优点是雾化包衣液液滴粒径小,成膜性好,适用于小粒子包衣。常规包衣一般采用水分散体包衣,已有比较成熟的商品,例如阿司匹林和奥美拉唑复方缓释片(Yosprala[®])、双氯芬酸钠米索前列醇缓释片(Arthrotec[®])等;微粉包衣从采用有机溶剂包衣向水分散体包衣过渡,目前面临的挑战为水分散体包衣增塑剂的优选。

2 儿童微粉包衣制剂技术应用研究进展

微粉包衣制剂主要包括颗粒剂、胶囊剂、口崩片等,对儿童用药有诸多优点:①微粉包衣制剂粒子较小,口腔不会感到明显的沙砾感,口感较好,儿童依从性高;②微粉包衣粒子在胃肠道内分布更均匀,局部浓度较低,对儿童胃肠道的局部刺激小,减小药物引起不良反应风险;③微粉的胃排空速度更快,受食物的影响小,不同儿童服用后个体差异小,具有良好的重现性;④微粉包衣制剂稳定性较好,提高化学药物的稳定性;⑤分剂量用药不会对药物稳定性和释放特性造成较大影响;⑥微粉包衣缓释制剂生物利用度更高,可以减少儿童用药的总给药剂量。

从剂型角度看,颗粒剂和口崩片更适合儿童用药。颗粒剂易于分剂量,能够用水助服,吞咽方便;口崩片在口腔内速崩,无需用水助服,显著提高儿童依从性。目前,国内外市场上采用微粉包衣技术的制剂见表 1。这些产品主要应用于老

表 1 国内外上市微粉包衣制剂

Tab. 1 Microparticle coating formulations marketed domestically and internationally

商品名	药物	包衣材料	包衣功能	剂型	适应证
Vesicare OD	琥珀酸索利那新	丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	掩味	口崩片	尿失禁、尿频
Amlodin OD	氨氯地平	甲基丙烯酸共聚物 LD	掩味	口崩片	高血压
URIEF OD	西洛多辛	氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E	掩味	口崩片	高血压
Aricept OD	盐酸多奈哌齐	卡拉胶	掩味	口崩片	轻中度阿尔茨海默病
Memary OD	盐酸美金刚	甲基丙烯酸共聚物	掩味	口崩片	阿尔茨海默病
-	左乙拉西坦	羟丙甲基纤维素	掩味	片剂	癫痫
-	盐酸伐昔洛韦	羟丙甲基纤维素	掩味	片剂	单纯疱疹病毒感染
Protecadin OD	拉呋替丁	乙基纤维素	掩味、稳定药物	口崩片	消化性溃疡
Gaster OD	法莫替丁	Eudragit®NE30D	掩味、稳定药物	口崩片	消化性溃疡
Takepron OD	兰索拉唑	Eudragit®L30D-55、Eudragit®NE30D	掩味、肠溶	口崩片	胃溃疡、反流性食管炎
Harnal OD	盐酸坦索罗辛	丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物	缓控释	口崩片	前列腺增生排尿障碍
Mucosolvan L OD	氨溴索盐酸盐	羟丙基纤维素	缓控释	口崩片	支气管炎、支气管哮喘

年人的基础性疾病，未见有儿童专用药物。表 2 显示最近微粉包衣技术在儿童用药中的研究进展，其实现的功能主要分为掩味、肠溶、缓控释 3 个方面。

2.1 掩味

大多数原料药的口感并不理想，制剂口感差造成的依从性差是部分固体制剂难以向儿童市场推广的原因之一^[10]。部分家长利用汤汁、饮料等送服存在安全风险。常见的味觉掩蔽技术中，添

加苦味阻滞剂对儿童的效果较差，对不同年龄段的儿童患者作用效果不一致，且仅适用于某些特征药物；添加甜味剂，儿童摄入过量则会出现血糖升高等不良反应^[11]；改变药物溶解度策略受药物结构限制；包衣片剂和胶囊剂能够隔绝药物和味蕾的接触，但不适用于吞咽功能尚不完全的儿童^[12]。

微粉包衣技术在药物微粒表面形成掩味包衣薄膜，减少味蕾与药物活性成分的接触，提高适口性。将微粉包衣掩味颗粒进一步制备成颗粒剂、

表 2 儿童微粉包衣制剂研究进展

Tab. 2 Research progress of pediatric microparticle coating formulations

药物	包衣聚合物材料	包衣技术	包衣功能	剂型	适应证
对乙酰氨基酚 ^[13]	聚丙烯酸树脂(优选)/羟丙基纤维素/甲基纤维素/乙基纤维素	-	掩味	干混悬剂	感冒
穿心莲内酯 ^[14]	甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸二甲氨基乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	有机溶剂包衣	掩味	分散片/混悬剂/颗粒剂/口崩片	上呼吸道感染
富马酸卢帕他定 ^[15]	Surelease®(乙基纤维素聚合物)/Aquacoat®ECD(乙基纤维素聚合物)	水分散体包衣	掩味	口服崩解膜	过敏性鼻炎；慢性特发性荨麻疹
胆酸 ^[16]	Eudragit® EPO(优 选)/Eudragit®RL30D(优 选)/Eudragit®(E 型、RS 型、RL 型)	水分散体包衣	掩味	颗粒剂/片剂/胶囊剂	原发性胆汁酸合成缺陷
阿奇霉素 ^[17]	聚丙烯酸树脂 IV(优选)/聚丙烯酸树脂 I/聚丙烯酸树脂 II/聚丙烯酸树脂 III	水分散体包衣	掩味	微丸	小儿肺炎、支气管炎等
盐酸阿托替胺 ^[18]	甲基丙烯酸共聚物(优选)/乙基纤维素/乙酸纤维素/乙酸丁酸纤维素/聚乙酸乙烯酯	有机溶剂包衣	掩味	口崩片	功能性消化不良
硫酸苯丙胺 ^[19]	乙基纤维素/乙酸纤维素/乙酸丁酸纤维素/ Eudragit®(RL 型、RS 型、NE30D 型、E100、EPO)/聚缩醛二乙氨基乙酸酯	有机溶剂包衣	掩味	口崩片	注意力缺陷多动障碍
头孢呋辛酯 ^[20]	Eudragit®L30D-55	水分散体包衣	掩味	颗粒剂	呼吸道感染、尿道感染、肾盂肾炎、脑膜炎、败血症、淋球菌感染等
奥美拉唑 ^[21]	聚丙烯酸树脂/邻苯二甲酸乙酸纤维素/羟丙甲纤维素/邻苯二甲酸酯	水分散体包衣/有机溶剂包衣	肠溶	干混悬剂	胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎等
黄连素 ^[22]	Eudragit®(L30D-55、L100)/醋酸纤维素苯三酸酯	水分散体包衣	掩味、肠溶	颗粒剂	肠道感染
坦度螺酮 ^[23]	乙基纤维素/聚丙烯酸树脂/甲基丙烯酸树脂/羟丙基纤维素	水分散体包衣	缓控释	口崩片	焦虑

口崩片等剂型,易于服用,在口腔中无沙砾感,无苦味,可有效提高儿童的服药依从性。例如,胆酸常用于儿童先天性胆汁酸合成障碍的治疗,矫味剂无法掩蔽胆酸苦味。Deschamps 等^[16]采用水分散体包衣技术,使用底喷流化床制备聚合物 Eudragit[®] EPO 包覆的胆酸掩味微粒,粒径 125~355 μm ,掩味聚合物占总配方质量 3.67%,加入其他辅料制成颗粒剂,实现苦味掩蔽。阿奇霉素抗感染能力强,有良好的血浆半衰期和稳定性,能调节免疫力,广泛用于非典型病原菌引起的儿科呼吸系统疾病,是儿童最常用的抗生素之一^[24]。阿奇霉素味道极苦,许勇等^[17]使用底喷流化床对阿奇霉素微丸包覆聚丙烯酸树脂 IV 制备掩味颗粒制剂,粒径 160~200 μm ,克服了目前市售的阿奇霉素颗粒制剂因药物释放迅速、味苦、有效生物利用度低而不能满足儿童患者长期用药要求的缺陷。

常见的掩味包衣材料包括聚丙烯酸树脂、乙基纤维素(ethylcellulose, EC)等。EC 由纤维素醚化获得,生物相容性良好,无刺激性,经过临床测试并获准用于儿科制剂^[25]。EC 在生物体内不溶,可以有效阻挡药物分子向包衣微粒表面以及水分子向微粒核心移动,实现味觉掩蔽、缓控释等功能。商业化 EC 水分散体包衣剂包括 Surelease[®]、Aquacoat[®] ECD 等。富马酸卢帕他定(rupatadine fumarate, RUP)是第 2 代抗组胺药,用于 >2 岁儿童和成人的治疗,具有强烈的苦味。Olechno 等^[15]利用喷雾干燥法制备 EC 包衣的 RUP 微粒。用水将 Surelease[®]、Aquacoat[®] ECD 稀释后分别与 RUP 结合,得到的 EC 包衣 RUP 微粒粒径分别为(3.2±1.1) μm 和(3.6±0.5) μm 。工艺参数:入口温度 85 $^{\circ}\text{C}$,出口温度 70 $^{\circ}\text{C}$,抽吸器流量 98%,流速 3.5 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,环境温度 20~25 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 40%~50%。使用溶剂浇铸法,将 EC 包衣的 RUP 微粒加入羟丙基甲基纤维素、甘油和纯化水制备的溶液中,得到 RUP 口腔崩解膜。电子舌(electronic tongue, ET)测试结果显示,2 种包衣微粒制得的口腔崩解膜均实现了良好的味觉掩蔽,且使用 Aquacoat[®] ECD 的味觉掩蔽效果更接近安慰剂组,可能与 2 种 EC 包衣液使用不同的赋形剂有关。

微粉包衣掩味关键应控制包衣膜的厚度,过薄的包衣膜影响掩味效率,过厚的包衣膜导致粒径增大,服用时口腔易产生不适沙砾感,且会影响药物释放。Bansal 等^[26]使用水分散体包衣技术制备表面覆有水不溶性 EC 聚合物(Surelease[®])的对乙酰氨基

酚微粒,粒径 400~500 μm ,溶出试验显示顶喷法得到的颗粒在 135 min 内释放 83%的药物,底喷法得到的颗粒在相同时间内释放 36%的药物,原因是底喷法包衣效率更高,粒径更大,微粒形成衣膜更厚,阻挡了药物的溶出。

掩味衣膜应保持完整,压制出口崩片等剂型的过程中不能损坏。此外,部分掩味包衣材料自身会影响药物的口感,例如 Eudragit[®] EPO 的味道会降低适口性^[27]。在掩味层外包覆其他提高适口性的材料可以解决这一问题。需注意掩味聚合物材料与药物以及其他辅料的相容性,避免影响药物稳定性。微粉包衣掩味成本相对较高,对于一些需要掩味而稳定性较好的儿童药物,添加甜味剂仍是有效且成本更为低廉的选择。

2.2 肠溶

肠溶薄膜包衣聚合物于低 pH 值下保持稳定,在 pH 值约为 5.0~5.5 时开始溶解。当药物从胃进入小肠,药物从制剂中释放^[28]。肠溶衣的作用有①保持红霉素、胰酶、质子泵抑制剂等酸不稳定的药物在胃环境中的稳定性;②减轻非甾体抗炎药等胃刺激性药物对胃黏膜的刺激;③将药物靶向释放至肠道特定部位^[29];④维持较平稳血药浓度。部分药物的溶解度受 pH 影响大,在胃和肠道的吸收速率不一致,易导致血药浓度波动。肠溶包衣能够实现此类药物在肠道缓慢释放,并提高生物利用度;⑤根据材料类型不同,实现肠道速释或缓释;⑥掩盖药物不良气味和味道。与传统肠溶片剂相比,微粉肠溶包衣制剂粒径较小,胃排空速度更快,具有更一致的胃肠道输送特性;在胃和肠道中的分布更均匀,局部刺激小,能够降低不良反应。奥美拉唑为质子泵抑制剂药物,主要用于治疗胃溃疡等疾病,对酸不稳定。杨艳丽等^[21]采用水分散体包衣法制备了 Eudragit[®] L100-55 包衣的奥美拉唑肠溶干混悬剂,包衣前粒径 150~200 μm ,在酸中的释放量为标示量的 3.9%,pH=6.8 缓冲液中的释放量为 95.7%,在肠道内分布均匀,提高了奥美拉唑生物利用度。

常见的肠溶包衣材料有醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸丙酸甘油酯、聚醋酸乙酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯等。商业化肠溶衣材料包括水性丙烯酸树脂肠溶包衣系统 Acryl-EZE[®]、有机溶剂包衣系统 Opadry[®] Enteric、

基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸/丙烯酸酯或其衍生物的聚合物 EUDRAGIT[®](L、S、FS、FL)等。不同肠溶包衣材料溶解 pH 不同,组合使用肠溶包衣材料可应对体内肠道 pH 变化的环境。黄连素胃肠道滞留时间短,生物利用度较低,王冰等^[22]将 Eudragit[®]L30D-55、Eudragit[®]L100 与纯化水混合均匀后,向混合物中加入柠檬酸三乙酯和二氧化硅,混合均匀后过 100 目筛得到肠溶包衣液。将黄连素微粒加入多功能流化床包衣,工艺参数:进风温度 30~40 °C,雾化压力 0.2 MPa,物料温度 27 °C,流量 1.9 mL·min⁻¹·k⁻¹。肠溶包衣膜干燥熟化温度 46 °C。该黄连素肠溶微粒在 pH=1.0 人工胃液中几乎不释放,pH=6.8 人工肠液中 30~120 min 的溶出度高于市售的黄连素片剂和黄连素胶囊;在人工肠液 pH=6.8 和 pH=7.4 的生理条件下药物释放度相对集中,30 min 内肠道药物释放量达到 90%,120 min 平均药物释放量在 99%~102%,提高了药物生物利用度和制剂稳定性。该黄连素细粒剂包衣前粒径 180~500 μm,包衣层厚度 10~60 μm,适合儿童口服。

肠溶衣的功能受厚度和完整性影响。肠溶衣膜厚度偏小或不完整会影响制剂在胃中的稳定性,过厚的肠溶衣则会阻碍药物释放。将肠溶包衣微粒压制成片剂应注意包衣材料柔韧性,例如基于 Eudragit[®]L30D-55 的肠溶衣很脆,压制颗粒易导致薄膜损坏,失去肠溶功能。将 Eudragit[®]L30D-55 和其他柔性肠溶包衣材料混合使用可避免肠溶衣受到破坏^[30]。炎症性肠病等部分疾病会导致患者回肠和结肠的 pH 低于一些肠溶衣材料溶出的下限,肠溶衣无法溶解,导致临床试验结果不一致^[31]。构建含有离子缓冲层的多层肠溶包衣系统可以有效避免个体间或个体内 pH 变化导致的肠溶出时间不一致的问题。肠道特定部位的靶向释放需要精确控制肠溶包衣材料组成,例如,5-氨基水杨酸肠溶制剂需在克罗恩病病变肠黏膜部位释放药物,其他部位的吸收可能会引起药物不良反应^[32]。

2.3 缓控释

常规速释剂型无法长时间维持稳定的血药浓度,需要每天多次给药。缓控释包衣作用有①降低给药次数,提高患者依从性;②维持较平稳血药浓度,降低不良反应,降低总给药剂量。常用缓释包衣材料有纤维素聚合物、丙烯酸聚合物和聚

乙酸乙烯酯等。商业化缓控释包衣材料包括 EC 包衣系统 Opadry[®]EC、ETHOCEL[™] HP、基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸/丙烯酸酯或其衍生物的聚合物 EUDRAGIT[®](RL、RS、NE)等。向缓释聚合物中添加赋形剂可以调节缓释包衣膜的渗透性,组合使用不同聚合物可调节药物释放。坦度螺酮为氮杂螺酮类抗焦虑药,市售的胶囊和片剂不适用于吞咽功能不完全的儿童,半衰期极短,血药浓度峰谷现象明显。陈再新等^[23]将 Eudragit[®]RS30D、Eudragit[®]RL30D、聚乙二醇 6000、滑石粉加入纯化水,搅拌均匀后得控释层包衣液,将坦度螺酮粒子加入流化床包衣,工艺参数:进风温度 60~70 °C,物料温度 30~42 °C。包衣后控制进风温度 50~65 °C,物料温度 30~45 °C 干燥 15 min,得到控释微粒,与微晶纤维素等辅料混合均匀后,压片制得坦度螺酮口崩片,与普通片剂相比达峰时间(T_{max})显著延长,有效作用时间(C_{max})显著延长,峰浓度显著下降,曲线下面积(AUC)显著增大,能够降低坦度螺酮的给药次数,提高儿童患者依从性。

与掩味衣膜和肠溶衣膜类似,缓释衣膜的损坏会显著改变药物的释放/溶解行为,导致药物快速释放,丧失控释性能。将缓控释包衣微粒压制成片剂应注意包衣材料和辅料的选择,例如 EC 非常脆,压实 EC 包衣颗粒的大多数研究表明包衣涂层受损,缓控释性能丧失^[33]。使用聚合物混合物控释包衣材料应注意聚合物之间的相容性,避免相分离或增塑剂的重新分布^[34],导致包衣性能改变。

3 儿童微粉包衣制剂技术应用存在的问题

目前,粒子粒径 $\leq 200 \mu\text{m}$ 的儿童微粉包衣制剂研究较少,大部分为掩味包衣制剂,且大多数产品针对老年人吞咽功能不足的群体,单独针对儿童开发的微粉包衣制剂极少。一般采用顶喷或底喷的流化床难以实现 $\leq 200 \mu\text{m}$ 微粉包衣的技术要求,进行超小粒径载药或者包衣时,常出现工艺实现困难,药物释放不达标的问题。肠溶、缓控释包衣层要求作用时间更长,导致相同技术条件下包衣层更厚,更难达到包衣粒子粒径 $\leq 200 \mu\text{m}$ 的要求。

从出生到成年,普通儿童的体型和体质量增加多达 20 倍,整个儿童期给药的剂量变化幅度可能为 100 倍,某些年龄段的剂量可能低于、等于或高于成人^[35],要求微粉包衣制剂需要具备分剂

量给药的功能。儿童胃肠道 pH 值, 胃肠动力, 胃排空时间与成年人不同, 并随着年龄变化^[36], 要求微粉包衣制剂有良好的一致性。儿童微粉包衣制剂兼具儿童制剂和微粉包衣制剂开发的技术难点, 且需分不同年龄层次进行临床试验, 开发成本较高, 开发周期较长。

4 展望

目前微粉包衣技术在儿童药物中的应用仍处于起步和探索阶段, 微粉包衣制剂技术门槛高, 研发成本高。然而, 已有的研究显示微粉包衣制剂在儿童制剂领域具有鲜明的技术特色优势、剂型优势和巨大的市场潜力。随着包衣设备、包衣技术和材料科学的不断进步, 微粉包衣技术在儿童口服制剂领域的前景必将更加广阔。

REFERENCES

- [1] ZHANG L W, MIAO J, SHU Q. Pediatric development drives drug research, rational medication guards child health[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2022, 39(12): 1517-1520.
- [2] PEREIRA M, SILVA F C, SIMÕES S, et al. Innovative, sugar-free oral hydrogel as a co-administrative vehicle for pediatrics: A strategy to enhance patient compliance[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(4): 107.
- [3] SANSARE S, AZIZ H, SEN K, et al. Computational modeling of fluidized beds with a focus on pharmaceutical applications: A review[J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(4): 1110-1125.
- [4] RUBINA O P. Fluid-bed technology: Overview and criteria for process selection[J]. *Pharm Tech*, 1999, 23(6):104-113.
- [5] LI X L, TIAN Y, YUAN T R, et al. Study of fluidized bed bottom gush coating technology[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*(辽宁中医药大学学报), 2014, 16(5): 228-231.
- [6] LECOMTE F, SIEPMANN J, WALTHER M, et al. Polymer blends used for the coating of multiparticulates: Comparison of aqueous and organic coating techniques[J]. *Pharm Res*, 2004, 21(5): 882-890.
- [7] FELTON L A. Mechanisms of polymeric film formation[J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(2): 423-427.
- [8] SIEPMANN J, SIEPMANN F. Stability of aqueous polymeric controlled release film coatings[J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(2): 437-445.
- [9] KUCERA S A, FELTON L A, MCGINITY J W. Physical aging in pharmaceutical polymers and the effect on solid oral dosage form stability[J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(2): 428-436.
- [10] GUO D X, HU F, HAN Y Y, et al. Research progress on taste masking and taste evaluation methods of traditional Chinese medicine for pediatric[J]. *Asia Pac Tradit Med*(亚太传统医药), 2023, 19(7): 189-194.
- [11] HU S Q, LIU X X, ZHANG S S, et al. An overview of taste-masking technologies: Approaches, application, and assessment methods[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 24(2): 67.
- [12] FELTON L A. Use of polymers for taste-masking pediatric drug products[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(7): 1049-1055.
- [13] LIN W H, QIU F F, WU B, et al. Pediatric compound cold dry suspension with taste masking effect as well as preparation method and application of pediatric compound cold dry suspension: China, CN112587483A[P]. 2021-04-02.
- [14] WANG T Y, JIANG H T. Andrographolide-containing taste-masking composition as well as preparation method and application thereof: China, CN111803453A[P]. 2020-10-23
- [15] OLECHNO K, MACIEJEWSKI B, GŁOWACZ K, et al. Orodispersible films with rupatadine fumarate enclosed in ethylcellulose microparticles as drug delivery platform with taste-masking effect[J]. *Materials*, 2022, 15(6): 2126.
- [16] DESCHAMPS B, FERRY A, VOGEL A. Granules useful in formulation for treating patient suffering from deficiency in primary bile acid synthesis, and for pediatric treatment, comprise core comprising cholic acid and coating comprising taste-masking compound.: United States, US2017071954-A1[P]. 2017-03-16.
- [17] XU Y, FAN Z Z, YU J, et al. Azithromycin taste masking pellet composition comprises azithromycin pellets and coating layer: China, CN107789336A[P]. 2018-03-13.
- [18] 黄本东, 徐燕, 周志刚, 等. 盐酸阿考替胺口崩片及其制备方法: 中国, CN109999003B[P]. 2022-03-25.
- [19] VENKATESH G M; SCHILLING M. Orally disintegrating composition used to treat attention deficit hyperactivity disorder contains taste-masked drug containing particles with racemic amphetamine and taste-masking membranes, disintegrant, and sugar alcohol: United States, US2019336459-A1[P]. 2019-11-07.
- [20] HOU J S, WANG B, QIU H H. Cefuroxime axetil granule and preparation method thereof: China, CN110664779A[P]. 2020-01-10.
- [21] YANG Y L, CHANG X Y, YANG M M, et al. Omeprazole enteric dry suspension useful for patients with swallowing difficulties, especially children comprises e.g. omeprazole enteric microsphere, wetting agent, flavoring agent and suspending agent: China, CN105726512A[P]. 2016-07-06.
- [22] 王冰, 刘晓凯, 郑光明, 等. 一种黄连素细粒剂及其制备方法: 中国, CN107233331A[P]. 2017-10-10.
- [23] CHEN Z X, YUAN J Y, XIAO X H, et al. Tando spirone controlled-release orally disintegrating tablet and preparation method thereof: China, CN113440491A[P]. 2021-09-28.
- [24] LI D J, WANG Y J. Safety of azithromycin in pediatric infectious diseases: A clinical systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(10): 2594-2601.
- [25] WASILEWSKA K, WINNICKA K. Ethylcellulose-a pharmaceutical excipient with multidirectional application in drug dosage forms development[J]. *Materials*, 2019, 12(20): 3386.
- [26] BANSAL A, KRIEG B, SHARMA N, et al. Taste masking of granulated acetaminophen by water insoluble ethylcellulose coating[J]. *Folia Med*, 2021, 63(1): 97-104.
- [27] KIMURA S, UCHIDA S, KANADA K, et al. Effect of granule

- properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets[J]. *Int J Pharm*, 2015, 484(1-2): 156-162.
- [28] PORTER S, SACKETT G, LIU L R. Development, optimization, and scale-up of process parameters[M]// *Developing Solid Oral Dosage Forms*. Amsterdam: Elsevier, 2009: 761-805.
- [29] AMARAL SILVA D, DAVIES N M, DOSCHAK M R, et al. Mechanistic understanding of underperforming enteric coated products: Opportunities to add clinical relevance to the dissolution test[J]. *J Control Release*, 2020(325): 323-334.
- [30] DASHEVSKY A, KOLTER K, BODMEIER R. Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions[J]. *Int J Pharm*, 2004, 279(1-2): 19-26.
- [31] THAKRAL S, THAKRAL N K, MAJUMDAR D K. Eudragit: A technology evaluation[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(1): 131-149.
- [32] PERROTTA C, PELLEGRINO P, MORONI E, et al. Five-aminosalicylic Acid: An update for the reappraisal of an old drug[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015(2015): 456895.
- [33] BODMEIER R. Tableting of coated pellets[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1997, 43(1): 1-8.
- [34] SIEPMANN F, SIEPMANN J, WALTHER M, et al. Polymer blends for controlled release coatings[J]. *J Control Release*, 2008, 125(1): 1-15.
- [35] IVANOVSKA V, RADEMAKER C M, VAN DIJK L, et al. Pediatric drug formulations: A review of challenges and progress[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(2): 361-372.
- [36] ALI A A, CHAROO N A, ABDALLAH D B. Pediatric drug development: Formulation considerations[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(10): 1283-1299.

收稿日期: 2023-08-31

(本文责编: 陈怡心)

中国现代应用药学
http://www.chinjmap.com