

共处理技术制备直接压片高性能辅料的方法及应用进展

黄紫玉¹, 王 博², 张祥瑞³, 孟 策², 任晓文^{2*}

1. 天津中医药大学研究生部, 天津 300193

2. 天津药物研究院有限公司 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院药业有限责任公司, 天津 300193

摘要: 片剂因剂量准确、服用方便、质量稳定被广泛应用。粉末直接压片工艺是制备片剂较为简便的方法。然而, 受粉体流动性、可压性、稀释潜力等性质的影响, 目前只有不到 20% 的活性药物成分 (API) 可通过粉末直接压片工艺制备成片剂。应用颗粒工程学, 通过共处理技术将两种或多种辅料在颗粒水平上相结合, 可改善辅料的性能, 进而满足直接压片法对粉体性质的要求。本文讨论了共处理技术制备直接压片高性能辅料的优点、共处理技术常规方法并列举了已经上市直接压片高性能辅料及其应用前景, 为共处理技术制备高性能辅料应用于粉末直接压片工艺提供思路。

关键词: 共处理辅料; 颗粒工程学; 高性能辅料

中图分类号: R943.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2015)05-0581-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.024

Method and application of direct compression excipient via coprocessing technique

HUANG Zi-yu¹, WANG Bo², ZHANG Xiang-rui³, MENG Ce², REN Xiao-wen^{2*}

1. Department of Graduate Student, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Tablet is the most commonly used dosage form because of accurate dosing, convenience in administration, excellent stability, and other advantages. However, it has been estimated that less than 20% of the active pharmaceutical ingredients (API) could be processed into tablets via direct compression because of the effects of flowability, compressibility, and dilution potency of API. Demands of excipients in direct compression process could be satisfied by powder engineering with coprocessing single excipient in particles level. This review briefly introduced advantages of coprocessing excipients, method for coprocessing, and properties of various coprocessed excipients available in the market, so as to provide ideas for promoting direct compression process.

Key words: coprocessed excipient; particle engineering; high functional excipients

近几十年来, 新剂型的设计和应用取得了巨大的进步, 但片剂因具有剂量准确、顺应性好、成本较低等优点仍是临床上最常用的剂型之一^[1]。片剂的制备主要通过 3 种方法: 湿法制粒、干法制粒和粉末直接压片。粉末直接压片工艺简化了工艺步骤, 节能省时, 且能避免制备工艺中湿热等因素对敏感药物的影响, 具有明显优势^[2]。然而, 由于大多数辅料性质不能满足粉末直接压片工艺的要求, 因此该工艺的使用率尚不足 20%。

药用辅料作为药物制剂的基础材料和必要的组

成部分, 制剂的性质、工艺或质量很大程度上取决于辅料的功能^[3]。辅料的功能是指辅料本身的理化特征及其在剂型稳定性、传递系统和加工修饰中的作用, 它与粉体的粒径、形状、结晶度等基本性质密切相关, 影响着药品的生产、质量及有效性^[4]。通常单一辅料很难具有全面优良的性质, 因此有必要开发适应于直接压片工艺的高性能辅料 (HFE)。

1 高性能辅料

HFE 是一个新颖的概念, 应符合下列标准: (1) HFEs 是多功能性的。通常由一种辅料同时为处方

收稿日期: 2015-05-13

作者简介: 黄紫玉 (1990—), 女, 在读硕士研究生, 药物制剂。Tel: 18222313519

*通信作者 任晓文 Tel/Fax: (022) 23006953 E-mail: renxw @tjipr.com.

提供两种或多种功能,如助流、润滑、黏合或崩解等。(2) HFEs 使用效率高,可以在低使用量下,实现更高的载药量。(3) HFEs 不需要复杂的操作步骤,更适合用于直接压片工艺。(4) HFEs 可以把自身的高功能性传递给整个处方,这也正是 HFEs 区别于多功能辅料和特殊规格传统辅料的标志。此外,除了直接压片,HFEs 还可用于多种技术,如湿法制粒、干法制粒、挤出滚圆或熔融制粒。

高功能辅料的开发主要通过3种途径:1、合成新化合物;2、在原辅料基础上通过物理或者化学修饰赋予其新的特性和功能;3、联合应用多种辅料开发新辅料^[5]。开发新化合物作为药用辅料需要系统完整的试验研究和安全评价,耗时长,风险大、成本高、市场专营保护期也较为有限。在原辅料基础上通过物理修饰或化学修饰的方法开发辅料新规格是目前比较成熟的辅料开发思路,但毕竟只能在一定的范围内改动,功能的提高有限。纤维素经改性得到微晶纤维素 PH101,其流动性和压缩成形性有所改善,但远不如硅化微晶纤维素(由两种辅料经共处理技术获得),直接压片工艺的发展正需要这些性质优越的辅料,因此两种或多种辅料的共处理技术逐渐取代物理或化学修饰而成为高功能辅料开发的主要途径或将成为一种必然的趋势。

2 共处理技术制备直接压片高功能辅料的方法

共处理技术是将两种或多种辅料在亚颗粒状态相互作用,进而产生功能上的协同作用,掩盖单个辅料的不良性质,使辅料功能得到改善。该技术不改变辅料成分的化学结构,可以集合辅料的多种功能,具有特定的配方,节约时间和成本,近年来逐渐引起了研究者和相关企业的重视^[6]。该过程需将两种辅料加入到含水介质中制备成均匀分散体(水不溶性辅料)或水溶液(水溶性辅料),然后通过喷雾干燥、冻融技术、共沉淀等技术得到共处理复合物。该复合辅料颗粒间紧密联系,流动性也明显增加,这是简单的物理混合无法达到的^[7]。

2.1 喷雾干燥

与单个辅料或其物理混合物相比,喷雾干燥制备的复合辅料流动性、吸湿性、可压性等性能有明显改善,其颗粒性质可控,易于规模化生产,是制备高功能辅料应用最为广泛且较为成熟的一项技术^[8]。药物溶液或混悬液均匀喷雾于热的干燥室内,随着液滴表面积和温度的升高,液滴中的水分迅速蒸发,形成可用于直接压片的半球形中空粒子^[9]。

操作过程中应精确控制各种喷雾干燥工艺参数,如入口空气温度、雾化空气压力、进料速率和固体进料的体积等,这对于颗粒所需性能设计至关重要^[10]。SMCC 是微晶纤维素和胶态二氧化硅以 98:2 的比例共同喷雾干燥得到的聚集微晶。与传统规格的微晶纤维素相比,流动性良好。此外,StarLac、Cellactose 均为经过喷雾干燥工艺处理后得到的复合辅料,在粉末直接压片工艺应用中有着比其简单物理混合物更显著的优势。

2.2 冻融技术

冻融(球形结晶)是以颗粒介导的一项技术,溶液中分子聚集形成纳米尺寸的晶核,伴随内部因素(结构重组)及溶剂类型、杂质、温度、过饱和状态等外部因素的影响,晶体长大,形成结晶的粒子并同时聚结,转化为紧实的球形聚结物^[11]。具体步骤包括:(1)将塑性辅料和脆性辅料分别分散于适宜的溶剂中,保持其温度为 800℃,用搅拌器将两者混合,使其分散均匀。(2)将分散体冷却至 100℃, -120℃下深度冷冻约 18 h。(3)将冻结干燥后的晶体解冻至室温,得到晶体聚结物。冻融过程中严格控制了搅拌速率、溶剂组成、温度、溶液过饱和状态等工艺参数,极大的改善了所得晶体的粉体性质(包括流动性、可压性等),是获得高功能辅料的有效途径。Patel 等^[12]应用冻融技术开发了用于直接压片的甘露醇和纤维素。

2.3 共沉淀技术

共沉淀通常是将塑性和弹性辅料溶解于挥发性溶剂中,在 65~700℃下用磁力搅拌器搅拌至溶剂完全蒸发,最后将所得湿的凝聚物过筛、干燥。该方法可明显改善辅料的可压性和流动性。Rashid 等^[13]应用共沉淀技术开发了直接压片辅料甲壳素和二氧化硅复合物,电镜扫描显示,壳多糖微粒涂覆于二氧化硅内部使两者紧密的整合在一起。该复合辅料可压性和稀释性良好,其高吸湿性和高渗透性使其崩解性也极大的改善。

3 共处理技术制备直接压片高功能辅料的优点

3.1 改善流动性

辅料流动性是决定直接压片工艺的关键因素,它直接影响物料填充的均匀度、产品质量(如含量均匀度、重量差异等)、生产方式(制粒与否)以及生产周期(如混合时间、压片速度)等^[14]。共处理辅料控制最优粒径和粒度分布,流动性良好,不需要添加助流剂。Vasine 等^[15]以大米淀粉(70%)和

微晶纤维素(30%)经喷雾干燥制备共处理辅料(RS-MCJ-73),实验发现与喷雾干燥大米淀粉、Tabletose及Cellactose相比,其流动指数较高。用其制备的片子脆碎度较低,崩解性良好,适用于直接压片工艺。

3.2 改善可压性

辅料可压性也是影响直接压片工艺的关键因素,它直接影响片剂的生产过程的转速、压力、硬度及外观等。MCC的可压性差,而其与胶态二氧化硅共同喷雾干燥的复合辅料Prosolv(SMCC)可压性良好。此外相关报导指出共处理辅料还有助于提高高剂量药物的可压性^[16]。

3.3 改善吸湿性

吸湿性是片剂质量的重要保障之一,吸湿性低更有利于片剂的存储。Starlac既弥补了玉米淀粉高吸湿性的不足,又结合了玉米淀粉良好的崩解性和Flowlac良好的流动性于一体。

3.4 减小了重量差异

辅料流动性差会直接影响物料填充的均匀度、重量差异等产品质量。共处理辅料相比于物理混合物流动性良好,减少填充重量差异。处方中使用复合辅料Prosolv(SMCC)比单独使用MCC产生的重量差异小。

3.5 降低了润滑敏感性

共处理通常选择塑性辅料与脆性辅料相结合。塑性辅料基质表面积和体积密度较大,因此表现出较好的黏合性。而多数脆性辅料润滑敏感性较差,需要在两种辅料间寻找最佳平衡点。

此外,共处理辅料间的结合方式一般仅发生物理变化而不是化学变化,因而降低了发生毒害反应的风险。共处理辅料的应用有利于直接压片工艺的发展,省去了湿法制粒的繁琐步骤,降低了产品的总成本。

4 常见的粉末直接压片高功能辅料

4.1 Ludipress

Ludipress是德国BASF公司生产的,是由作为填充剂和载体的乳糖一水合物(93.4%)、作为崩解剂的Kollidon CL(3.5%)和作为黏合剂的Kollidon 30(3.2%)组成。该辅料通过流化床制粒将PVP和PVPP包合在乳糖表面制得,其球形颗粒由大量具有平滑表面的小晶体组成,粉体具有良好的流动性、低吸湿性、高黏合力,能生产硬度大、崩解快且脆碎度低的片剂。与简单的物理混合物相比,相

同压力下,用Ludipress压制的片子硬度较高,且硬度与机器的速度无关。

4.2 Cellactose

Cellactose是乳糖(75%)和粉末纤维素(25%)通过喷雾干燥工艺混合而成的粒状(团聚的)复合物,它结合两种辅料的优点同时改善了二者的缺点。与乳糖-微晶纤维素物理混合物相比,Cellactose润滑敏感性更低^[17]。高春生等^[18]对其粉体学性质进行了系统的考察发现:Cellactose经过乳糖和纤维素的复合喷雾干燥处理后,由脆性变型转换成塑性变型,流动性和可压性明显改善(休止角小于35°,卡氏指数约20%),更适合于粉末直接压片;制备对乙酰氨基酚、盐酸二甲双胍、甲磺酸酚妥拉明、佐米曲坦4种模型药片剂,测得所有片剂的片重差异<5%,脆碎度<1%,抗张强度大于>1,崩解时间<10 min,表明Cellactose对于上述模型药均显示了良好的直接压片特性。Flores等^[19]以安乃近为模型药物,考察对比了Avicel PH200和Cellactose的性能。结果表明,Cellactose在较小的压力就能获得硬度较大的片剂,且其负载能力(辅料与药物混合后保持其原有性能的能力,所需辅料比例越小,负载能力越高)高于Avicel PH200。

4.3 Starlac

Starlac是乳糖一水合物(85%)和预胶化玉米淀粉(15%)经喷雾干燥技术制备的复合辅料。电镜扫描图显示淀粉颗粒紧密地包裹、嵌合在乳糖中,形成粗糙球形粒子结构及狭窄的粒径分布^[20]。一水乳糖使颗粒具有很低的吸湿性,玉米淀粉可作为崩解剂优化崩解,因此使用该复合辅料制得的片剂崩解性好、溶出度高^[21]。都胜男等^[22]对Starlac的粉体学性质进行了系统全面的考察,结果显示,与其相应的物理混合物相比,Starlac流动性较好,润滑敏感性、压实性和可压性更为优越。实验以银杏叶提取物、山楂叶提取物、天麻素、阿昔洛韦、阿奇霉素作为模型药物制作口腔崩解片,均显示了良好的直接压片特性。

4.4 LubriTose AN

LubriTose AN是最近研究开发的一种新型预混辅料,它是将填充剂和润滑剂结合在一起(无水乳糖:单硬脂酸甘油酯=96:4),具有自润滑功能,可用于粉末直接压片。张益兰等^[23]考察评价了LubriTose AN的粉体学性能,发现LubriTose AN的流动性、可压性和压实性要优于其相应的物理混合

物,具有良好的自润滑功能,对大部分疏水性药物的稀释潜能较好,适用于粉末直压工艺。

4.5 SMCC

SMCC是由德国JRS PHARMA公司生产的药用复合辅料,是通过微晶纤维素(98%)和胶态二氧化硅(2%)共同喷雾干燥聚集而成的微晶。相对于传统规格的MCC,SMCC具有优良的流动性,可压性提高了30%~50%,片剂硬度也有明显增大。常用于分散片、口崩片等的制备中。任晓文等^[24]对微晶纤维素SMCC 50、Starch 1500及普通辅料的粉体学参数进行了综合评定比较,发现与普通辅料相比,SMCC 50、Starch 1500具备更好的粉体学性能。

5 结论

粉末直接压片法与其他片剂生产工艺相比,其明显的经济优势使其日益受到制药企业的关注。共处理是开发高功能辅料的最佳选择,为开发直接压片辅料提供了必要的技术支撑。以共处理技术制备的粉末直接压片高功能辅料具备较为优良的流动性、压缩成形性,使辅料更适应于直接压片,对制剂的整体性能也有很大的改善。因此,有理由相信共处理技术制备的供粉末直接压片高功能辅料将极大的推动粉末直接压片工艺的发展。

参考文献

- [1] Marwaha M, Sandhu D, Marwaha R K. Coprocessing of excipients: A review on excipient development for improved tableting performance [J]. *Int J Appl Pharma*, 2010, 2(3): 41.
- [2] 伍善根, 黄文杰. 压片颗粒制备技术的研究 [J]. *医药工程设计*, 2011, 32(2): 38-40.
- [3] Adeline S. Innovative excipients in solid-dosage manufacturing [J]. *Pharm Technol*, 2015, 39(1): 32-39.
- [4] Mirani A G, Patankar S P, Borole V S. Direct compression high functionality excipient using coprocessing technique: a brief review [J]. *Curr Drug Del*, 2011, 8, 426-435.
- [5] Meeus L. Direct compression versus granulation [J]. *Pharm Tech Europe*, 2011, 23(3): 21.
- [6] Ambore S M, Tekale J, Gattani S G. Investigation of novel multifunctional coprocessed excipient for direct compression [J]. *World Appl Sci J*, 2014, 31(5): 801-810.
- [7] Mehra D K, West K P, Wiggins J D. Coprocessed microcrystalline cellulose and calcium carbonate composition and its preparation [P]. USA: 4744987, 1988.
- [8] Rojas J, Buckner I, Kumar V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(10): 1159-1170.
- [9] Bone A, Izebound E. Excipients on the move [S]. IPEC Europe news, 2011.
- [10] 王松涛, 林 晓, 冯 怡. 共处理制备直接压片辅料的研究现状 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(4): 201-204.
- [11] 裴小玲, 嵇 扬. 药物的球形结晶技术 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 25(12): 46-51.
- [12] Patel S S, Patel N M. Development of directly compressible coprocessed excipient for dispersible tablets using 32 full factorial designs [J]. *Int Pharm Pharm*, 2009, 1(1): 125-148.
- [13] Rashid I, Al-Remawi M, Badwan A. Chitin-Silicon dioxide coprecipitate as a novel superdisintegrant [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(11): 4955-4969.
- [14] 高春生. 粉末直接压片工艺: 制药工业整体发展的助推剂 [J]. *国际药学研究杂志*, 2009, 36(1): 1-5.
- [15] Linwong V, Sutanthavibul N, Kulvanich P. Spherical composite particles of rice starch and microcrystalline cellulose: A new coprocessed excipient for direct compression [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2004, 5(2): 1-10.
- [16] Michoe A, Rombaut P, Verhoye A. Comparative evaluation of coprocessed lactose and microcrystalline cellulose with their physical mixtures in the formulation of folic acid Tablets [J]. *Pharm Dev Technol*, 2002, 7(1): 79-87.
- [17] Arida A I, Al-Tahakha M M. Cellactose a coprocessed excipient: a comparison study [J]. *Pharm Dev Technol*, 2008, 13(2): 165.
- [18] 高春生, 王 玮, 黄 健, 等. 直接压片辅料 Cellactose 80 的粉体学性能评价 [J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(2): 128-131.
- [19] Estrada F L, Lopez A R, Diaz E J J. Study of load capacity of Avicel PH-200 and Cellactose, two direct compression excipients, using experimental design [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, 26(4): 465-469.
- [20] Alkhattawi A, Mohammed A R. Compressed orally disintegrating tablets: excipients evolution and formulation strategies [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(5): 651-663.
- [21] 刘春平, 全向阳, 王 超, 等. 粉末直接压片法概述及其应用思考 [J]. *北方药学*, 2012, 9(9): 27-28.
- [22] 都胜男, 刘 辉, 卢 立, 等. 口腔崩解片直压预混辅料 Starlac 的粉体学性能评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(6): 459-464.
- [23] 张益兰, 田 超, 胡丹蓉, 等. 直接压片辅料 LubriTose AN 的粉体学评价 [J]. *药学报*, 2012, 47(5): 640-645.
- [24] 任晓文, 王 维, 丁 一, 等. 预混辅料直接压片的性质考察 [J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(2): 165-168.