

• 综述 •

液固压缩技术在药剂学中的应用

李丽然^{1,2}, 王成港², 郭红², 任晓文^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

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

摘要: 液固压缩技术是利用液体赋形剂溶解难溶性药物, 然后用涂层材料吸收后得到固体粉末的一种技术。该技术可有效增加生物药剂学分类系统 (BCS) II类水难溶性药物溶出速率, 通过液固压缩技术制得的粉末具有良好的流动性和可压性, 工艺简单、成熟。重点介绍液固压缩技术的理论基础、作用机制和制备方法, 并对液固压缩技术在难溶药物固体制剂和缓控释制剂中的应用进行归纳总结。

关键词: 液固压缩技术; 难溶性药物; 生物利用度; 缓释; 溶出速率

中图分类号: R944.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)03-0283-04

Application of liquisolid systems in pharmaceuticals

LI Li-ran^{1,2}, WANG Cheng-gang², GUO Hong², REN Xiao-wen²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193

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

Abstract: Liquisolid technology implies that poorly water soluble drugs carried in suitable non-volatile liquid systems, by simple blending with suitable excipients 'carrier and coating materials', can be converted into a free flowing and readily compactible powder. It has been proved to be a promising technology to improve the dissolution rate of poorly water soluble drugs. The objective of this article is to introduce the theory, mechanisms, and preparation method of this new technology, and to summarize its application in the poorly water-soluble drug preparation and controlled-release formulation.

Key words: liquisolid system; poorly water-soluble drugs; bioavailability; controlled-release; dissolution rate

固体制剂口服给药后, 必须经过崩解溶出才能被胃肠道上皮细胞膜吸收进入血液循环而发挥疗效。对于生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS) II类药物, 由于药物渗透性高溶解性差, 药物体内溶出缓慢, 血药浓度难以达到治疗的有效浓度, 溶出成为吸收的限速步骤^[1], 此类药物在治疗上表现出高度的生物不等效, 这在一定程度上制约药物的临床开发与应用。现已有很多新方法、新技术用于提高 BCS II类药物的溶出速率, 如纳米混悬剂、自微乳化技术、固体分散体、固体脂质纳米粒等^[2], 但以上技术在工业生产

中往往需要先进机械设备和制药技术的投入, 且制备工艺复杂、成本较高。

一种名为“液固压缩技术”的新技术被用于增加 BCS II类水难溶性药物的溶出速率。该技术于1998年由 Spireas 等^[3-4]首次提出, 并将其应用于氢化可的松、泼尼松龙等水难溶性药物的制备。Spireas 通过比较液压片 (液固压缩技术制得片剂) 和直压片 (普通粉末直接压片) 的溶出情况, 发现液固压缩技术可改善难溶药物的润湿性、增加药物溶出时的有效表面, 提高药物在体内的溶出速率。液固压缩技术又名溶液粉末化技术, 即将水难溶性药物溶

收稿日期: 2011-12-01

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目 (2010CB735602)

作者简介: 李丽然, 硕士, 从事难溶固体制剂研究。Tel: 15510965531 E-mail: liliranxiaoyu@163.com

*通讯作者 任晓文 (1966—), 女, 研究员, 主要从事药物新剂型及药物分析研究。Tel: (022)23006953

解在非挥发性液体溶剂中，再与所选的载体和涂层材料混合使之转化成非黏性的、自由流动并易于压缩的粉末^[5]。液固压缩技术中的药物为固体难溶药物或液体脂溶性药物在非挥发性液体赋形剂中的溶液。值得注意的是，药物是溶解在液体赋形剂中以分子态形式存在的。液固压缩技术在应用上十分灵活，只需在载体吸收液体赋形剂时加入所需的矫味剂、崩解剂、泡腾剂等，即可制备口崩片、速释片、泡腾片等多种剂型。

相比于其他制剂新技术，液固压缩技术具有以下优势：通过液固压缩理论制得的液固压缩粉末具有良好的流动性与可压性，工艺简单、成熟；所需辅料均是市场上的传统辅料，如微晶纤维素、乳糖等，成本低；采用常规的片剂生产工艺，即可有效改善难溶药物的溶出速率，设备要求一般，可行性强。因此该技术在制备难溶药物固体口服给药制剂方面具有广阔的发展前景^[6]。

1 液固压缩理论

液固压缩技术在工业化应用中的最大障碍是不易得到流动性和可压缩性较理想的液体/粉末混合物。为了解决这一问题，Spireas 等^[7]研究出一个数学公式用于计算载体和涂层材料的最佳用量（专利号 CN 1221337A）。公式基于粉末的可流动液体保留势（ K 值）和可压缩液体保留势（ Y 值）。 K 值表示粉末保持必要的流动性，单位体积内可容纳的最大含水量； Y 值为粉末保持必要的可压性，单位体积内所能承载的最大含水量。分别可通过液固体流动性实验和液固体压缩性实验确定辅料（载体和涂层材料）的 K 值和 Y 值。

在 K 值和 Y 值的基础上，提出两个重要参数，一个参数是载体涂层比（ R ），即载体和涂层材料之间的质量比。另一参数为载体材料的液体最大承载量，即液体负载因子（ L_f ），被定义为系统中液体和载体材料的质量比。

在实际应用中，液体负载因子影响的是液固片的片质量， L_f 值越小，需要的载体量越大，片质量就越大。 R 值与药物释放速率有关， R 值越大药物释放速率越快。液固片一般要求载体用量大，涂层用量少，并具有较低的液体负载因子。相反，当 R 值低时，液固片处方中液体过载，导致液体负载因子很大，使得制剂局部由于沉淀或是重结晶出现过

饱和现象，影响药物溶出。

采用 Spireas 等设计的数学模型计算得到的载体和涂层用量可制得较理想的液固压缩制剂，是液固压缩技术应用阶段的理论指导。

2 速释和缓释机制^[8]

2.1 速释机制

液固压缩技术的速释机制假说有很多，归结起来主要有 3 个：一是增加药物的溶解度；二是增加药物溶出时的有效表面积；三是改善制剂颗粒的润湿性。

2.1.1 增加药物的溶解度 液固压缩技术可以增加药物的溶解度。事实上，液固压缩系统中相对少量的液体赋形剂并不足以增加整个溶出介质中药物的溶解度。但是当所选液体赋形剂同时作为助溶剂使用时，液固压缩制剂粒子和溶出介质的接触面处，扩散出的助溶剂就足以增加同时扩散药物的溶解度。

2.1.2 增加药物溶出时的有效表面积 对于液固压缩制剂，整个系统内的药物是溶解在液体赋形剂中的，即以分子状态分散于粉末基质中。因此，药物溶出时的比表面积比药物普通制粒大得多，药物的溶出速率也直接与药物在液体赋形剂中的溶解百分数成正比。一旦药物含量超过溶解限制，释放速度将不再提高。Emmadi 等^[9]通过研究美洛昔康液固片的溶解状态，发现药物在制剂中以分子态存在、溶出时比表面积增加是药物溶解度增加的主要原因。Fahmy 等^[10]也得出相同的结论，制得的法莫替丁液固片 10 min 即可溶出 78.36%，比直压片高 39%。

2.1.3 改善药物润湿性 由于液体赋形剂常采用聚山梨酯 80、PEG 6000、甘油等，这些非挥发性溶剂可降低药物界面张力，增加制剂颗粒的润湿性，使水分借助毛细管作用迅速渗透到片芯而起到崩解作用，大大提高溶出速率。实验也证实了液固片比普通片具有更低的接触角。Karmarkar 等^[11]以非诺贝特为模型药物制备液固片，通过对液固片溶出过程的考察发现：由于制剂润湿性能和溶出比表面积的增加，药物溶出显著增强。

2.2 缓释机制

此外，药物采用疏水性或脂质类载体材料制备的液固压缩片具有缓释作用。缓释原理与普通缓释骨架片相似，载体材料形成网状骨架结构，药物以分子态分散于骨架中，药物的溶出必须首先通过载体材料的网状骨架，故溶出缓慢。

3 液固压缩制剂的制备及其应用

在液固压缩技术应用中,必需的辅料包括液体赋形剂、载体和涂层材料。液体赋形剂为非挥发性的液体溶媒,难溶药物在该溶媒中可充分溶解,一般常选的液体赋形剂有 PEG、聚山梨酯等。载体材料一般为具备足够吸附性能的多孔状材料,主要用于吸收液态药物,常用的载体材料如纤维素类、淀粉、乳糖等。辅料中的涂层材料用于包覆湿的载体颗粒,通过吸附所有过量液体使其成为不粘连的粉末。通常采用细的和高吸附性的颗粒材料,如多类型的无定形二氧化硅(硅胶)。

液固压缩制剂的制备:选定液体赋形剂,将药物溶解于非挥发性液体赋形剂中,并确定药物溶液的质量(W);选择恰当的载体和涂层材料,通过液固压缩理论计算载体、涂层材料的比率(R),得出载体和涂层材料的最佳用量;用载体材料吸收含药液体得湿颗粒,最后加入吸湿性很强的涂层材料使湿颗粒转化成外表干燥、并具有一定流动性和可压性的固体粉末。在制备过程中可根据需要在干粉混合物中加入崩解剂、矫味剂、泡腾剂等,最后按照传统片剂压片工艺压片、或装胶囊即可。

液固压缩技术并不影响药物剂型的选择,该技术改变的是药物在整个制剂中的存在形式,它使药物以一种溶解的状态存在于制剂中,从根本上解决药物在体内溶解差与溶出速率低的问题。

3.1 难溶性药物的速释液压片的制备

Akinlade 等^[12]分别以 PEG 400、丙三醇、泊洛沙姆做液体赋形剂, MCC 和二氧化硅做载体和涂层材料,制备呋塞米液压片。比较不同液体赋形剂制备液压片的溶出速率,结果采用泊洛沙姆做液体赋形,可降低液压片的界面张力,改善制剂润湿性,制得的液压片表现出明显高的溶出速率。Javadzadeh 等^[13]以聚山梨酯 80 为溶剂,微晶纤维素为载体,微粉硅胶为涂层材料,制得吡罗昔康液压片,体外溶出实验结果显示:在 pH 7.2 的溶出介质中 10 min 时液压片的溶出可达 100%,而普通片剂和胶囊的溶出仅为 60%和 50%。Kudikala 等^[14]采用液固压缩技术增加水溶性差药物辛伐他汀的溶解速率,在超饱和的微环境中载体、涂层材料的比率由 5:1 改变到 10:1 时,所得粉末可达到理想的流动性和硬度,辛伐他汀液压片 60 min 累积溶出为 99.9%。

液固压缩技术在增加难溶药物溶出速率方面的

应用还有罗非昔布^[15]、吲哚美辛^[16]、双氯芬酸钠^[17]、格列吡嗪^[18]、萘普生^[19]、阿托伐他汀钙^[20]等,但目前该技术还处于研发阶段,无相关产品上市。

3.2 高剂量难溶药物

液固压缩技术最大的难点在于载体所能承受的液体量受限,药物剂量较大时,需要的载体量也大,使整个液固压缩片的片质量较大,不利于高剂量难溶药物的制备与日常用药。

一种减小片质量的方法是通过选用具有高比面积的载体和涂层材料来增加液体负载因子,辅料的比表面积越高,液体负载因子就越高。新型辅料 Neusilin(硅酸铝镁)具有较高的比表面积,作为载体材料应用于液固压缩技术中可有效减少辅料用量,降低片质量。Hentzschel 等^[21]用 Neusilin 代替 Aricel(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠复合物)和 Aerosil(微粉硅胶)用作载体和涂层材料制备灰黄霉素液压片,可有效降低辅料用量、减小片质量。

另一种减小片质量的方法是在液体溶剂中加入不同的添加剂来增加液体负载因子。如卡马西平液压片在液体赋形剂中掺入 PVP/HPMC/PEG3500 等^[22],考察不同液体赋形剂与不同种类的 MCC 做载体时的液体负载因子,选出负载因子最大处方,从而制得高剂量的难溶药物卡马西平液压片,加速试验结果显示卡马西平液压片无晶型变化、无原辅料间相互作用,稳定性较好。同时还证明了 MCC 比乳糖的负载因子大,可做为载体材料用于高剂量难溶药物的制备。

3.3 缓释片的制备

Javadzadeh 等^[23]利用液固压缩技术,将盐酸普萘洛尔分散在聚山梨酯 80 中,在研钵中先后混入载体(Eudragit RL 或 RS)和涂层材料(硅土)制得盐酸普萘洛尔缓释片。X 射线粉末衍射和差示扫描量热分析显示,在液固压缩片制备过程中药物无任何结晶变化或复合物形成。所制缓释片比传统药片表现出更好的缓释特性,释放曲线符合动力学零级释放过程。同时研究发现聚山梨酯 80 作为增塑剂可降低聚合物分子链的玻璃化转化温度,使其具有一定可塑性,有利于缓释膜的形成。

另外 Nokhodchi 等^[24]利用液固压缩技术,以助溶剂丙二醇、聚山梨酯 20、聚山梨酯 80、PEG200、PEG 600 等作为液体赋形剂, Eudragit RL 或 RS 做载体,硅土做涂层材料制备茶碱缓释片。考察 HPMC 不同用量对缓释速率的影响。结果发现助溶剂可辅

助调节释药速率, 通过更换助溶剂可得到不同的释药速率。同时与普通缓释片比较, 采用液固压缩技术制片可增强 HPMC 的缓释作用, 体外实验显示液固压缩缓释片为零级释药。

4 结语

液固压缩技术作为一项新的制剂技术, 可有效增加水微溶、水难溶和水不溶药物的生物利用度; 对于一些水易溶的药物, 应用液固压缩技术可制得其缓释制剂。该技术最大特点就在于其制备方法简单, 仅用一般的固体制剂生产流程即可完成, 具有潜在的大规模生产能力。近几年, 国外对液固压缩技术的研究逐渐增多, 但国内研究相对较少, 开展对液固压缩技术的研究与应用具有指导意义。

参考文献

- [1] Bindu M B, Kusum B, Banji D. Novel strategies for poorly water soluble drugs [J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2010, 4(3): 76-84.
- [2] 杨硕晔, 郭允, 陈西敬. 制剂新技术在水难溶性药物中的应用研究进展 [J]. *中国药房*, 2011, 13(2): 1228-1231.
- [3] Spireas S, Sadu S, Grover R. *In vitro* evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(7): 867-872.
- [4] Spireas S, Sadu S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts [J]. *Int J Pharm*, 1998, 166(2): 177-188.
- [5] Nokhodchi A, Hentzschel C M, Leopold C S. Drug release from liquisolid systems: speed it up, slow it down [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011 8(2): 191-205.
- [6] Javadzadeh Y, Siahi M R, Asnaashari S, et al. Liquisolid technique as a tool for enhancement of poorly water-soluble drugs and evaluation of their physicochemical properties [J]. *Acta Pharm*, 2007, 57 (1): 99-109.
- [7] 斯皮里东·斯皮雷亚斯. 液固体系统及其制备方法 [P]. 中国: 1221337A, 1999-06-30.
- [8] Karmarkar A B, Gonjari I D, Hosmani A H. Liquisolid technology for dissolution rate enhancement or sustained release [J]. *Expert Opin Drug Delivery*, 2010, 7(10): 1227-1234.
- [9] Emmadi S, Sanka K, Potu A R, et al. Formulation and pharmacodynamic evaluation of meloxicam liquisolid compacts [J]. *Lat Am J Pharm*, 2010, 29(8): 1303-1310.
- [10] Fahmy R H, Kassem M A. Enhancement of famotidine dissolution rate through liquisolid tablets formulation: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(3): 993-1003.
- [11] Karmarkar A B, Gonjar I D, Hosmani A H, et al. Dissolution rate enhancement of fenofibrate using liquisolid tablet technique [J]. *Lat Am J Pharm*, 2009, 28(2): 219-225.
- [12] Akinlade B, Elkordy A A, Essa E A, et al. Liquisolid systems to improve the dissolution of furosemide [J]. *Scientia Pharm*, 2010, 78(2): 325-344.
- [13] Javadzadeh Y, Siahi-Shadbada M R, Barzegar-Jalaia M, et al. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts [J]. *IL Farmaco*, 2005, 60(4): 361-365.
- [14] Kudikala S, Reddy G J. Formulation and evaluation of Simvastatin liquisolid tablets [J]. *Der Pharm Lett*, 2011, 3(2): 419-426.
- [15] El-Say K M, Samy A M, Fetouh M I. Formulation and evaluation of Rofecoxib liquisolid tablets [J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2010, 3(1): 135-142.
- [16] Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, et al. Enhancement of dissolution rate of indomethacin using liquisolid compacts [J]. *Iran J Pharm Res*, 2011, 10(1): 25-34.
- [17] Kulkarni A S, Gaja J B. Formulation and evaluation of liquisolid compacts of diclofenac sodium [J]. *PDA J Pharm Sci Tech*, 2010, 64 (3): 222-232.
- [18] Patel V P, Patel N M. Dissolution enhancement of glipizide using Liquisolid tablet technology [J]. *Indian Drugs*, 2008, 45(4): 318-323.
- [19] Tiong N, Elkordy A A. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73(3): 373-384.
- [20] Gubbi S R, Jarag R. Formulation and characterization of atorvastatin calcium liquisolid compacts [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2011, 5(2): 50-60.
- [21] Hentzschel C M, Alnaief M S, Mirnova I, et al. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 78(2): 325-344.
- [22] Javadzadeh Y, Jafari-Navimipour B, Nokhodchi A. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine) [J]. *Int J Pharm*, 2007, 341: 26-34.
- [23] Javadzadeha Y, Musaalrezaeia L, Nokhodchib A. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices [J]. *Int J Pharm*, 2008, 362: 102-108.
- [24] Nokhodchia A, Aliakbara R, Desai S, et al. Liquisolid compacts: The effect of cosolvent and HPMC on theophylline release [J]. *Biointerfaces*, 2010, 79: 262-269.