

吸入粉雾剂工程颗粒技术研究

李岩峰¹, 周振泽¹, 杨新意¹, 王爱潮¹, 任树龙¹, 杜晓英¹, 何光杰^{2*}

1. 天津药业研究院有限公司, 天津 300462

2. 天津金耀集团有限公司, 天津 300450

摘要: 对于吸入粉雾剂来说, 由于活性药物成分(API)较小的粒径和较高的表面能, 导致微粉易于团聚, 难以分散。微粒间的内聚力和微粒与乳糖间的粘附力导致粉雾剂产品较低的微细粒子比例(FPF)。通过工程颗粒可以改善API微粒的物化性质, 进而显著提高DPI产品的递送效率。概述通过工程颗粒的制备API微粉的方法, 包括反溶剂结晶、湿法粉碎/研磨、喷雾/冷冻干燥、超临界流体等方法, 可以显著提高粉雾剂的雾化性能。

关键词: 吸入粉雾剂; 工程颗粒; 雾化性能

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)12-2343-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.010

Study on engineer particle technology of DPIs

LI Yanfeng¹, ZHOU Zhenze¹, YANG Xinyi¹, WANG Aichao¹, REN Shulong¹, DU Xiaoying¹, HE Guangjie²

1. Tianjin Pharmaceutial Research Institute Co.,Ltd, Tianjin 300462, China

2. Tianjin KingYork Group Co.,Ltd, Tianjin 300450, China

Abstract: As a result of small particle size and high surface energy, Active Pharmaceutical Ingredients of DPIs tend to be highly agglomerated and poor dispersible. The DPIs exhibit low FPF due to the cohesion between fine particles and adhesion between fine particles and lactose. Through engineering particles, the physical and chemical properties of API particles can be improved, and the delivery efficiency of DPI products can be significantly improved. Methods of engineering particles were reviewed in the paper, involved antisolvent crystallized, wet-milling nanotechnology, spray/spray-freeze drying. These methods can significantly improve atomization performance of fogging agent.

Key words: DPIs; engineer particles; aerosol properties

吸入粉雾剂是指固体微粉化原料药单独或与合适载体混后, 以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式, 采用特制的干粉吸入装置, 由患者吸入雾化药物至肺部的制剂^[1]。一般情况下只有空气动力学直径为1~5 μm的颗粒才能进入肺部, 更小粒径的颗粒有被呼出的风险, 商业化的粉雾剂大都是通过气流粉碎得到API微粉, 在这个过程中, 压缩空气与药物颗粒一起进入粉碎腔, 颗粒通过空气加速然后相互碰撞减小颗粒粒径^[2]。

这种方法得到的药物雾化性能较差。由于颗粒在粉碎过程中部分转化为无定型态, 结晶度降低、能量升高, 这部分无定型物还会在一定的条件下再结晶, 导致粉雾剂产品在储存期间产生不稳定的问题。这些颗粒携带大量的电荷, 具有很高的表

面能, 使颗粒趋于团聚, 难以进行后续步骤工艺生产, 且粉碎得到的微粒粒度分布较宽, 小于1 μm的颗粒较多, 导致较低的生物利用度。尽管存在这些问题, 结晶和气流粉碎仍然是商业上最成熟的技术, 被广泛用于吸入制剂的生产。

由于干粉吸入器(DPI)制剂中的药物颗粒非常细小, 因此控制其内聚力粘附性是决定DPI性能的关键因素, 其中最有效的方法之一是降低对粒子的高能处理, 可使用一些新型微粒制备方法实现这种策略, 包括反溶剂结晶、湿法粉碎/研磨、喷雾/冷冻干燥、超临界流体等技术。

1 反溶剂结晶法

结晶法是目前得到药物颗粒最主要的方法, 结晶过程涉及饱和溶液的形成、成核、晶体生长。通

收稿日期: 2019-10-25

基金项目: 国家科技部重大专项(2017ZX09201002)

*通信作者: 何光杰, 男, 高级工程师, 国务院政府特殊津贴专家。E-mail: hegj@tjpc.com.cn

过结晶方法直接得到微粒的方法主要是通过反溶剂的方法,按照不同的设备可分为结晶法、反向液体射流法和超声结晶法等。

1.1 传统方法

反溶剂结晶是一种通过添加反溶剂,降低溶质的溶解度,从溶液中结晶得到药物颗粒的方法。反溶剂必须与溶液混溶但不溶解溶质。反溶剂结晶产物的粒度取决于工艺参数,例如反溶剂的类型^[3]、溶液浓度^[4]、搅拌强度^[5]、反溶剂添加速率^[6]和混合条件^[7]等。有文献报道可通过反溶剂结晶技术制备硫酸沙丁胺醇和布地奈德微粒(图1),改善其粉雾剂产品的雾化性能^[8-9]。Crisp等^[10]证明了随着反溶剂比例的减少,得到的药物颗粒粒径增大。

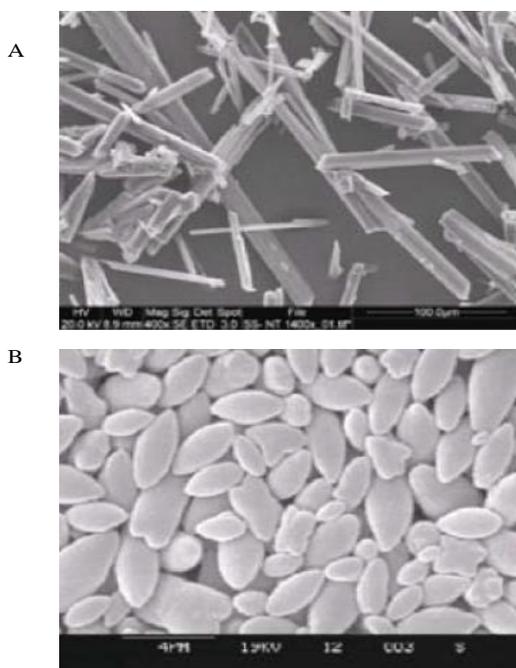


图1 通过反溶剂结晶法制备的硫酸沙丁胺醇(A)和布地奈德(B)的SEM图

Fig.1 SEM images of salbutamol (A) and budesonide (B) prepared by antisolvent crystallization

1.2 反向液体射流法

反溶剂结晶法还可以采用反向或多向液体射流法制备微粒。在这种方法中,含有溶质的溶液与反溶剂从两个相对的喷嘴中射出,两条射流在空腔内剧烈混合从而产生细颗粒。液体射流的速度和溶液的浓度是该过程的关键工艺参数。较高的射流速度或较高的药物浓度会得到粒度更小的颗粒,而低速或低浓度得到的颗粒粒度更大^[11]。反向液体射流法一个最重要的工艺参数是射流必须具有相同的速度,否则一个射流会被另一个射流阻挡。

为了解决这个问题,对设备进行了修改,形成了多向旋流结构,以增强混合程度。

1.3 超声结晶法

反溶剂结晶法还可以在结晶过程中施加超声以控制结晶,以诱导成核和结晶,提高了结晶法的工艺重复性和粒度的均一性。该过程可以在含有超声探针和机械搅拌的反应釜中进行。超声波降低了亚稳区的宽度,晶体成核可以在较低过饱和度和水平开始,这有助于形成更加均匀和粒径更小的颗粒。超声结晶法中工艺参数如超声波频率、时间、溶液浓度和温度均会影响最终的粒度分布,其中超声频率是最关键的,一般要达到20~25 kHz(或更高)^[12]。

与其他方法对比,超声结晶法具有以下几个优点^[13]:(1)颗粒粒径较小且分布较窄;(2)成本相对较低;(3)可在任意环境条件下进行;(4)对反应设备要求不高。目前已经使用超声结晶技术成功制备出了丙酸氟替卡松和昔萘酸沙美特罗^[14]等药物工程颗粒。

2 湿法粉碎/研磨技术

传统结晶方法直接得到的药物颗粒粒度较大,一般不能直接用于吸入制剂,需要通过气流粉碎等工艺得到所需粒度。如前所述,这种方法得到的微粒无定型含量较高。高湿环境下粉碎/研磨,可以降低微粉的无定型含量。高湿的环境起到了增塑剂的作用,降低了玻璃化转变温度,促进了无定型物的转晶。在气流粉碎过程中通过控制进入粉碎腔气体的湿度(例如30%~70%),来达到高湿粉碎的目的。有报道称在高湿环境下粉碎得到的产品结晶度更高,且粒度分布与传统工艺类似^[15]。

纳米晶技术是一种以水为基质的球磨工艺,可以将颗粒尺寸减小到400 nm以下。传统的球磨机就可以实现这一目的,但是研磨介质的粒度是关键因素,直径最好控制在1 mm以下,这样才能有效地进行研磨,并减少球磨机的磨损^[16]。在水中,无定型态会加快向晶体形态转变的速度,所得到的粉末在物理性质上比干法球磨更稳定。

为了防止纳米颗粒聚集,通常会在研磨过程中加入表面活性剂(例如PVP、卵磷脂等),有研究将布地奈德和表面活性剂研磨成纳米尺寸的颗粒,然后将其喷雾或冷冻干燥以适用于MDI或DPI^[17-18]。尽管这些稳定剂通常被认为是安全的,但是目前为止还没有明确的安全性数据。湿法研磨的另一个主要缺点是需要较长的研磨时间(5天或更长)。

3 喷雾/冷冻干燥技术

3.1 喷雾干燥

喷雾干燥是一种干燥技术,药物溶液雾化成小液滴后与干燥的热气体混合,溶剂蒸发后得到干燥的粉末。喷雾干燥法制备的粉体主要特征是褶皱壳和多孔低密度颗粒。低密度的特性使得药物气溶胶颗粒具有较大体积、更好的空气动力学性能和更佳的下呼吸道沉积能力。喷雾干燥技术最重要的一个优点是可以控制得到的颗粒的特性,如粒径、形态、形状和密度,以生产出具有理想流动性和分散特性的微粒。使用喷雾干燥颗粒制备的粉雾剂产品比微粉化颗粒具有更高的 FPF(微细粒子比例),这是因为喷雾干燥得到的球形颗粒使药物-载体接触面积减少,进而减少了两者的黏附力,提高了雾化性能(图2)^[19]。

喷雾干燥得到的颗粒特性可以通过工艺参数的调节来控制,包括溶液浓度、进料速率、气体速率、干燥速率和相对湿度等^[20]。采用此方法已经得到了例如色甘酸钠^[21]、布地奈德^[22]等吸入用药物微

粒(图3A,图3B)。喷雾干燥技术的优点在于能够生产大孔颗粒(图3C),这些颗粒的密度低于单位密度(1 g/cm³),可以实现较大几何粒径的同时具备较小空气动力学粒径的特性^[23]。例如,由磷脂稳定的亚微米水包油乳液喷雾干燥的 PulmoSpheres™ 工艺,能够产生空气动力学性能更优的轻质多孔颗粒^[24],采用此工艺生产的 TOBI® Podhaler™(妥布霉素吸入粉雾剂,用于治疗囊性纤维化)于2013年被 FDA 批准上市。

喷雾干燥可以实现两种药物成分(如布地奈德与福莫特罗)共同喷雾干燥以得到共晶体^[25],实现更好的联合治疗;也可以与载体颗粒(例如亮氨酸)共同喷雾干燥^[26],以改善药物的表面特性或起到保护药物的作用。喷雾干燥已经被广泛用于向肺部递送蛋白质药物,例如胰岛素、多肽类药物和病毒制剂等。例如噬菌体是一种能够感染和杀死细菌的病毒,噬菌体可以与惰性赋形剂如乳糖、海藻糖或亮氨酸一起喷雾干燥生产,在这一过程中,这些赋形剂起着膨胀和保护剂的作用^[27]。喷雾干燥的噬

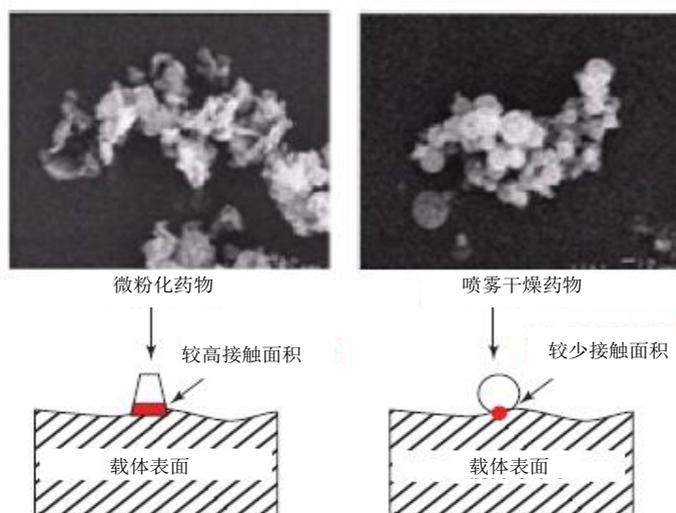


图2 微粉化药物和喷雾干燥药物的药物-载体相互作用示意图

Fig. 2 Schematic diagram of drug-carrier interactions between micronized drugs and spray-dried drugs



图3 喷雾干燥得到的色甘酸钠(A)、布地奈德(B)和空心牛血清蛋白(C)颗粒SEM图

Fig. 3 SEM images of sodium cromoglycate (A), budesonide (B) and hollow bovine serum protein (C) granules obtained by spray drying

菌体表现出更好的雾化性能,并且其活性降低的程度可达到最小。

但是喷雾干燥工艺也有明显的缺点,得到颗粒往往是无定型的,非晶颗粒的稳定性较差,易于再次结晶,导致粉雾剂的稳定性较差。另外喷雾干燥对某些易降解物质来说不适用,可能会被氧化分解。还有喷雾干燥的收率较低,尤其是在制备可吸入颗粒的收率可能会对成本造成较大影响。

3.2 喷雾冷冻干燥

喷雾冷冻干燥最早研究于1991年^[28],将药物溶液喷入到含有低温介质(通常为液氮)的容器中,使液滴快速冷冻,然后冷冻干燥,得到具有良好流动性的、适于吸入的多孔球形颗粒。与喷雾干燥相比,该工艺收率接近100%,并且得到的微粒雾化性能更好,此方法已经成功应用于生产蛋白质颗粒^[29]。但是该方法仍然有很多缺点,包括成本较高、处理时间长、安全性隐患较大,药物在冷冻和干燥过程中受到的应力较大^[30],可能会产生稳定性问题。

4 超临界流体技术

超临界流体(SCF)既具有气体性质(渗透性)也

具有液体性质(溶解性),是介于气态和液态之间的一种状态。与微粉化药物颗粒相比,使用SCF技术获得的工程颗粒表面能分布均匀且更低^[31]。由于超临界二氧化碳具有较低的临界压力和临界温度(7.29 MPa和31.1 °C),所以制药行业一般应用超临界二氧化碳制备药物微粒。

使用SCF制备药物微粒的第一个方法称为超临界流体快速膨胀法(RESS)。将API溶于SCF中,然后加热快速膨胀,SCF溶解能力急剧降低,产生高的过饱和度,析出药物颗粒^[32]。极性药物在相对非极性的超临界二氧化碳中是难溶的,RESS并不适合。可以采用第二种SCF作为反溶剂的方法,将药物溶液作为小液滴喷入流动的SCF中或采用相反的工艺,使API微粒从溶液中结晶出来^[33],这种方法能够更好的控制药物粒度。

SCF法可以通过调整操作温度、压力、喷嘴流速和溶液浓度等操作条件可以精确控制粒径、形状和形态^[34]。使用SCF法得到的昔萘酸沙美特罗^[34]、布地奈德^[35]等药物微粒(图4A,图4B),可以显著提高粉雾剂的雾化性能。另外还可以使用SCF法制备载体工程颗粒(图4C)^[35]。

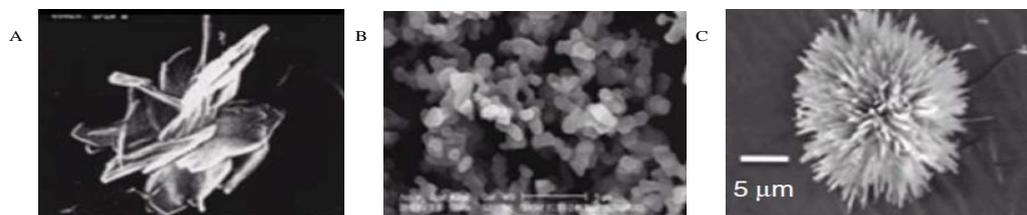


图4 通过SCF技术制备的沙美特罗昔萘酸盐(A)、布地奈德(B)和乳糖(C)颗粒SEM图

Fig. 4 SEM images of salmeterocinate (A), budesonide (B) and lactose (C) particles prepared by SCF technique

5 结语

在DPI中,药物微粒和载体颗粒的物理化学性质是决定雾化性能的主要因素。通过改善药物微粒的物化性质,能够显著提高粉雾剂的雾化性能。本文综述了新型工程颗粒的制备技术,这些技术生产的API微粉从不同的角度解决了API与载体之间粘附力的问题,提高了粉雾剂产品的雾化性能,并且其中的一些技术(例如喷雾干燥)已经应用于工业生产中。但是这些技术没能从更加全面的角度去改善微粒的物化性质,例如喷雾干燥得到颗粒的无定型含量较高,虽然提高了初始的雾化性能,但是不利于产品的稳定;SCF方法得到的药物晶型通常是亚稳晶型,也不利于产品的稳定。所以,还需要进一步了解DPI颗粒的物化性质与其吸入性能之间的关系,以设计更有效的颗粒,进一步提高雾化性能。

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 2015年版. 第四部通则: <0111吸入制剂>.
- [2] 周扬,刘力,徐德生,等. 计算流体动力学用于生地黄低聚糖干粉吸入剂所选装置的模拟验证[J]. 中草药, 2017, 48(6): 1117-1125.
- [3] Takiyama H, Otsuhata T, Matsuoka M. Morphology of NaCl crystals in drowning-out precipitation operation [J]. Chem Eng Res Des, 1998, 76(7): 809-814.
- [4] Kitamura M, Sugimoto M. Anti-solvent crystallization and transformation of thiazole-derivative polymorphs: I: effect of addition rate and initial concentrations [J]. J Cryst Growth, 2003, 257(1/2): 177-184.
- [5] Yu Z Q, Tan R B H, Chow P S. Effects of operating conditions on agglomeration and habit of paracetamol crystals in anti-solvent crystallization [J]. J Cryst Growth,

- 2005, 279(3/4): 477-488.
- [6] Beckmann W. Nucleation phenomena during the crystallisation and precipitation of abecarnil [J]. *J Cryst Growth*, 1999, 198/199: 1307-1314.
- [7] Torbacke M., & Rasmuson, Å. C. Mesomixing in semi-batch reaction crystallization and influence of reactor size [J]. *AIChE J*, 2004, 50(12), 3107 - 3119
- [8] Shariare M H, de Matas M, York P. Effect of crystallisation conditions and feedstock morphology on the aerosolization performance of micronised salbutamol sulphate [J]. *Int J Pharm*, 2011, 415(1/2): 62-72.
- [9] Hu T T, Zhao H, Jiang L C, et al. Engineering pharmaceutical fine particles of budesonide for dry powder inhalation (DPI) [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2008, 47 (23): 9623-9627.
- [10] Crisp J L, Dann S E, Blatchford C G. Antisolvent crystallization of pharmaceutical excipients from aqueous solutions and the use of preferred orientation in phase identification by powder X-ray diffraction [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(5): 568-577.
- [11] Begon D, Guillaume P, Kohl M. Process for producing fine medicinal substances [P]. WO: 0114036, 2001.
- [12] Lancaster R W, Singh H, Theophilus A L. Apparatus and process for preparing crystalline particles [P]. WO: 0038811, 2000.
- [13] Tang P, Chan H, Tam E, et al. Preparation of NaCl powder suitable for inhalation [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2006, 45(12): 4188-4192.
- [14] Lancaster R W, Singh H, Theophilus A L. Apparatus and process for preparing crystalline particles [P]. WO: 0038811, 2000.
- [15] Vemuri N M, Brown A B, Authelin J R, et al. Milling process for the production of finely milled medicinal substances [P]. WO: 0032165, 2003.
- [16] Liversidge G G, Cundy K C, Bishop J F, et al. Surface modified drug nanoparticles [P]. US: 5145684, 1992.
- [17] Bosch H W, Ostrander K D, Cooper E R. Aerosols comprising nanoparticle drugs [P]. US: 2002/012294, 2002.
- [18] Ostrander K D, Hovey D, Knapp D, et al. Potential delivery advantages of spray-dried Nanocrystals™ colloidal budesonide with the Clickhaler1 [A]. // Dalby R N, Byron P R, Peart J, Farr S J, editors. *Respiratory Drug Delivery VII*. [M]. Raleigh, N C: Serentec Press, 2000, 447-449.
- [19] Vallevaga P, nckerson T A. Measurement of lactose crystal growth by image analyzer [J]. *J Food Sci*, 1977, 42 (4): 1069-1072.
- [20] Johnson K A. Preparation of peptide and protein powders for inhalation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, 26(1): 3-15.
- [21] Lechuga-Ballesteros D, Charan C T, Stults C L, et al. Trileucine improves aerosol performance and stability of spray-dried powders for inhalation [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(1): 287-302.
- [22] Mezzena M, Scalia S, Young P M, et al. Solid lipid budesonide microparticles for controlled release inhalation therapy [J]. *AAPS J*, 2009, 11(4): 771-778.
- [23] Musante C J, Schroeter J D, Rosati J A, et al. Factors affecting the deposition of inhaled porous drug particles [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(7): 1590-1600.
- [24] Geller D E, Weers J, Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2011, 24(4): 175-182.
- [25] Tajber L, Corrigan D O, Corrigan O I, et al. Spray drying of budesonide, formoterol fumarate and their composites: I. Physicochemical characterisation [J]. *Int J Pharm*, 2009, 367(1/2): 79-85.
- [26] Chew N Y K, Chan H K. Effect of amino acids on the dispersion of spray dried cromoglycate powders as aerosol [M]. *Davis Horwood Int*, 2002: 619-622.
- [27] Vandenheuvel D, Singh A, Vandersteegen K, et al. Feasibility of spray drying bacteriophages into respirable powders to combat pulmonary bacterial infections [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(3): 578-582.
- [28] Mumenthaler M, Leuenberger H. Atmospheric spray-freeze drying: a suitable alternative in freeze-drying technology [J]. *Int J Pharm*, 1991, 72(2): 97-110.
- [29] Maa Y F, Nguyen P A, Sweeney T, et al. Protein inhalation powders: spray drying vs spray freeze drying [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(2): 249-254.
- [30] Shoyele S A, Cawthorne S. Particle engineering techniques for inhaled biopharmaceuticals [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(9/10): 1009-1029.
- [31] Lobo J M, Schiavone H, Palakodaty S, et al. SCF-engineered powders for delivery of budesonide from passive DPI devices [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(10): 2276-2288.
- [32] Pasquali I, Bettini R, Giordano F. Solid-state chemistry and particle engineering with supercritical fluids in pharmaceuticals [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 27(4): 299-310.
- [33] Foster N R, Dehghani F, Charoenchaitrakoo K M, et al. Application of dense gas techniques for the production of fine particles [J]. *AAPS PharmSci*, 2003, 5(2): E11.
- [34] Beach S, Latham D, Sidgwick C, et al. Control of the physical form of salmeterol xinafoate [J]. *Org Process Res Dev*, 1999, 3(5): 370-376.
- [35] Schiavone H, Palakodaty S, Clark A, et al. Evaluation of SCF-engineered particle-based lactose blends in passive dry powder inhalers [J]. *Int J Pharm*, 2004, 281(1/2): 55-66.