

• 综述 •

浅析全粉末直接压片技术及其在中药应用中的关键问题

岳鹏飞, 郑 琴, 胡鹏翼, 伍振峰, 杨 明*

(江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘 要: 全粉末直接压片技术与其他片剂生产工艺相比, 具有较明显的优势, 如具有工艺简单、节能省时、生产成本低、产品质量稳定等特点。但目前国内片剂生产仍然是以湿法制粒的工艺为主, 粉末直接压片工艺的使用率尚不足 20%。将围绕影响全粉末直接压片技术在中药应用中的关键问题如吸湿性、流动性差、可压性差等问题进行综述, 以期抛砖引玉, 共同促进适合中药特点的全粉末压片技术的发展。

关键词: 全粉末直接压片; 中药; 关键问题

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)12-2099-03

Powder direct tableting technology and its key issue used in Chinese materia medica

YUE Peng-fei, ZHENG Qin, HU Peng-yi, WU Zhenfeng, YANG Ming

(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Key words: powder direct tableting technology; Chinese materia medica (CMM); key issue

粉末直接压片是指将药物的粉末与适宜的辅料分别过筛并混合后, 不经过制颗粒(湿法制粒或干法制粒)而直接压制成片的工艺。粉末直接压片与其他片剂生产工艺相比, 具有较明显的优势, 如工艺简单、节能省时、生产成本低、产品质量稳定等。但目前国内片剂生产仍然是以湿法制粒的工艺为主, 粉末直接压片工艺的使用率尚不足 20%。本文将从全粉末直接压片机制与特点, 以及影响全粉末直接压片技术在中药中应用的关键问题等方面进行综述。

1 全粉末直接压片的机制及特点

1.1 全粉末直接压片成型机制^[1]: 全粉末直接压片系指在一定压力下将粉末压实, 最后变为具有一定孔隙率压块的过程, 压片过程包括加压、压力滞留、压力解除及推片等步骤。压缩是片剂制造的主要操作, 是借压力把粉末间距离缩小至产生足够内聚力而紧密结合的过程, 粉末在压实的过程中产生聚结和黏合等作用, 并发生不同性质的形变, 如塑性形变、脆性断裂等, 从而松散的结构变为相对均匀的固体而成型。

1.2 全粉末直接压片与制粒压片的工艺对比: 通过对比(表 1)可以看出, 粉末直接压片的工艺单元最少, 只需将原辅料处理后混合好压片即可, 工艺的关键在于混合后物料是否具有压片所要求的流动性和可压性。直接压片工艺的研究就是研究不制粒也能解决物料的流动性和可压性的问题, 目前采取的措施主要是改善药物粉末的形态、添加优良的辅料以改善混合物料的流动性和可压性、改进压片设备等。

1.3 全粉末直接压片对药物粉末的要求^[2]: 进行粉末直接

表 1 制粒后压片和粉末直接压片的工艺路线

Table 1 Process route of technology for powder direct tableting and tableting after granulating

不同的压片工艺	工艺单元操作
湿法制粒	原辅料粉碎—过筛—混合—制粒—干燥—整粒—总混—压片—包装
干法制粒	原辅料粉碎—过筛—混合—干压—整粒—总混—压片—包装
全粉末直接压片	原辅料粉碎—过筛—混合—压片—包装

压片的药物应具有一定的粗细度, 药物粉末应具有良好的流动性、可压性和润滑性。但多数药物不具备这些特点, 当药物的粗细度不适于直接压片时, 可通过改变其粒子大小、分布和形态等手段来加以改善。对于低剂量药物(如主药量在 50 mg 以下), 处方中含有较多的辅料, 流动性、可压性、润滑性主要取决于辅料的性能。不论药物本身的流动性和可压性好坏, 只要与流动性、可压性好的辅料混合均匀后, 即可直接压片。

1.4 全粉末直接压片的特点与优势^[3]

1.4.1 提高药物在制剂过程中的稳定性: 许多药物对湿、热不稳定, 若采用常规湿法制粒, 在生产过程中, 药物与黏合剂中的溶剂接触, 并经高温干燥, 必会对产品质量产生影响。

1.4.2 提高药物的崩解性和溶出度: 片剂的崩解主要依靠崩解剂通过毛细管作用或膨胀作用促使片剂崩解。采用粉

收稿日期: 2010-05-30

基金项目: 国家科技重大专项中药复方释药系统技术平台项目(2009ZX09310-005); “十一五”科技支撑计划项目(2006BA109B08-01)

作者简介: 岳鹏飞, 男, 硕士, 讲师, 主要从事药物新剂型与新技术研究。E-mail: ypfpharm@126.com

* 通讯作者 杨 明, 教授, 博导, 从事中药复方释药系统研究。E-mail: yangming16@126.com

末直接压片工艺制备的片剂,与湿法制粒不同,崩解剂不会由于前期接触水分而降低崩解性能,从而保证了良好的崩解特性。另外,由于没有进行颗粒压片,片剂崩解后不会形成大团状颗粒,而是形成比表面积相对较大的细粉,提高了片剂的分散均匀度,有助于药物的释放、吸收。

2 影响全粉末直接压片技术在中药制剂中应用的关键问题及对策

全粉末直接压片是一个非常复杂的机械过程,它涉及粉体的流动性、充填性和压缩成型性等,影响这些性质的因素较多,主要从以下几个方面进行阐述。

2.1 处方中药粉末所占比例大的问题:中药复方粉末通常在片剂的处方中所占的比例较大,因此粉末的粉体学性质以及辅料类型和用量需要重点评价和控制。如何使用最小量的辅料来制备各种质量指标均合格的片剂值得探讨,研究其粒径大小以及粉末形态对可压性的影响是非常重要的。许多中药在压片前经常惯性地先被微粉化,至少要过 80 目筛甚至 200 目筛。微粉化固然可提高药物的溶出度和生物利用度,但也不可避免会导致药物颗粒间摩擦力增加,从而降低其流动性,而且多数情况下会使可压性显著下降,因此必须筛选适合直接压片粉体学性质的中药粉末,选择适合的辅料进行压片。

2.2 中药粉末的吸湿性问题:中药粉末通常为含多种吸湿成分的混合物,如蛋白质、多糖、淀粉、黏液质、无机盐等,普遍具有较强的吸湿性,吸湿后的物料会表现出流动性差、黏性强等不良特点^[4]。中药全粉末直接压片前务必首先考察粉末的吸湿性,通常用临界相对湿度(critical relative humidity, CRH)、吸湿等温曲线、吸湿时间曲线、吸湿等温线、平衡吸湿等特征参数来表征^[5]。一般药物在周围环境湿度低于临界相对湿度时,吸湿量很低并很快达到平衡;但在高于临界相对湿度的条件下,药物会大量吸湿一直达到饱和。因此应该根据吸湿原理,从吸湿的热力学和动力学的角度研究中药粉末吸湿是否发生及发生的程度,以及吸湿速度^[6]。

2.3 中药粉末流动性差的问题^[7]:对于粉末直接压片工艺,中药粉末的流动性非常重要,它直接影响物料的填充性,另外在物料的贮存、传送以及混和过程中,流动性也发挥重要作用。在粉末压片生产过程中,中药粉末的流动性将影响产品质量(如质量差异、均匀度等)、物料利用率(掐头、去尾),以及生产周期(如混合时间、压片速度)等。中药粉末的流动性决定于物质本身的特性(如粒子大小、形态、表面状态、密度等)及环境的温度、压力等。

2.3.1 粒度:中药粉末越细,粉粒比表面积越大,粉体分子引力、静电引力作用增大,影响粉粒的流动;粉粒越细,粒子间越容易吸附、结团,黏结性增大。导致休止角增大,流动性变差;粉粒越细($< 74 \mu\text{m}$, 通过 200 目筛)越容易形成紧密堆积,透气率下降,压缩率增大,同样使流动性变差。

2.3.2 形态:粒径大小相等,但形状不同的粉末也具有不同流动性,球形粒子因其相互间的接触面积最小而具有最好的流动性,片状或枝状的粒子表面有大量的平面接触点和不规则

则粒子间的剪切力,故流动性差。

2.3.3 含水量:当含水量很少时,最初水分都被吸附在表面,这种吸附水对粉体的流动性影响不大;随着水分的增加,在吸附水的周围形成了薄膜水,物料间就不容易发生相对移动,故限制了物料整体的流动性;当水分增加到超过最大分子结合水时,整个物料的流动性变差,甚至整体失去流动性。而粉末干燥状态时,流动性一般较好,但过于干燥时,由于静电引力作用相互吸引黏结导致流动性变差。

2.3.4 温度:热处理过的粉末的松装密度和振实密度随热处理温度的升高有增加的趋势,可能是随温度的升高,粉末颗粒的致密度提高所致。但温度如果不断地升高,粉体的流动性会下降。在高温容器内,物料受高温作用后黏附性明显增加,易发生物料间黏附以及粉体与器壁黏附;如果温度更高时,料粉会发生化学反应而少量液化,使黏附作用进一步增强。再者,温度过高会使中药粉体的有效成分发生改变,特别是对于含挥发性成分的粉体不能采取升高温度的办法改善粉体流动性。

2.4 中药粉末可压性差的问题:中药粉末的压缩特性也称可压性(compressibility),系指中药粉末在压缩过程中压制成型的可能性、紧密性及坚实性,是粉末弹性、塑性等多种性质的综合效应。对中药粉末可压性的研究需要了解中药粉末的粉体性质与压缩成形性之间的关系或规律,弄清粉末直接压片生产工艺各环节中药粉末物理性质变化对可压性的影响,掌握各种辅料对中药粉末压缩成形性的改善或不良作用,建立片剂强度与各种影响因素之间的关系的数学模型,开发应用范围较为广阔的计算机预测模型或专家系统,以解决处方设计、工艺放大和大规模生产中可能存在的粉末可压性问题。

2.4.1 粉末的弹性变形和塑性变形对片剂可压性的影响^[8]:全粉末直接压片过程包括初步压缩、粉末堆积、初始结构形成、弹性形变、塑性形变、结合键形成及去除压力后的弹性回复等一系列变化。塑性、弹性、弹性/塑性比等是与压缩性密切相关的性质^[9]。一般塑性好的物质具有较好的可压性。中药粉末中含有大量的纤维性物质,如动物角质类、动植物皮类、矿物类药材等,弹性形变大,塑性小,会严重导致片剂的可压性不好。此外粉末的粒径过大,也会影响片剂的塑性形变。通常运用弹性回复率、抗张强度等参数来表征中药粉末可压性的好坏,进而筛选合适的辅料改善中药粉末的可压性能。

2.4.2 粉末组成成分对片剂可压性的影响:中药粉末中含有多糖、黏液质、挥发油、脂肪油等黏性成分,熔点比较低,加压时物料受压导致粉末的接触面滑动摩擦而产生热量,以及物料受压而产生弹性变形或塑性变形所消耗的能量转化为热能等因素会使物料部分熔融;解除压力后再固化,可减少粉末粒子间的内聚力,从而会影响片剂的可压性。

2.5 中药粉末的润滑敏感性问题:中药全粉末压片时一般均需要加入适宜的润滑剂,如滑石粉、硬脂酸镁等,以降低粉末与模圈壁间的摩擦力。中药全粉末直接压片研究中应严

格筛选润滑剂的种类及控制用量,优选混合方式及混合时间,通过上下冲的压力比、推片力等特征参数进行表征,以筛选合适的辅料。

2.6 中药粉末量的均一化问题:除流动性和可压性外,中药粉末量的均一性对于直接压片同样至关重要。首先,中药复方粉末因相容性问题易发生迁移分层;其次,混合物湿气的减少也会导致粉粒产生静电电荷而发生聚集分层;而且,原料药和辅料由于粒子大小及密度的差异也可能产生重排分层,特别是在压片机料斗和饲料部位更容易发生。分层问题可以通过保持原辅料粒径大小或密度的一致性来解决。另外,固定原辅料的混合顺序也能克服分层问题。

2.7 辅料优选问题:全粉末直接压片中辅料的选择是至关重要的,对辅料的要求除了具备一般片剂辅料的性能外,必须要有良好的流动性和可压性,还需要有适宜的松密度和较大的药品容纳量,即加入较多的药物而不至于对其流动性和可压性产生显著的影响。常用于直接压片的辅料有微晶纤维素、可压性淀粉、喷雾干燥乳糖、羧甲基淀粉钠、PVP、微分硅胶、硬脂酸镁等^[10]。此外,预混辅料(co processed)^[11]将两种或多种辅料通过某种操作,如共同干燥、喷雾干燥、快速干燥或共同结晶等预混合,使辅料在亚颗粒状态反应,产生功能协同作用,同时掩盖单个辅料的不足之处。经过这样处理,颗粒的流动性、可压性都明显优于简单混合的配方,有利于粉末直接压片工艺的使用,备受青睐。

2.8 压片设备改进问题

2.8.1 增加饲料装置:中药粉末的流动性总是不及颗粒的好,容易在饲料器中出现空洞或流动时快时慢,造成片重差异较大,在压片机上加振荡饲料或强制饲料装置可以使粉末均匀流入模孔。

2.8.2 增加预压装置:由于粉末中存在的空气比颗粒中的多,压片时容易产生顶裂。解决方法一是降低压片速度,二是经二次压缩,即第一次为初步压缩,第二次为最终压片药片。由于增加了压缩时间,因而利于排出粉末中的空气,减少裂片现象,增加片剂的硬度。

2.8.3 较好的密闭和除尘装置:因粉末具有飞扬性,粉末直接压片时,会产生较多的粉尘,有时出现漏粉现象,所以压片机应具备自动密闭加料装置、较好的除尘装置和刮粉器与转台间的严密接合。

2.9 经济学等其他方面的问题^[3]:制约直接压片工艺广泛推广的原因除原料药、辅料性质、处方因素等技术方面的限制外,还存在经济学、法规、新药审评和注册等方面的制约。选择直接压片,必须会使用价值昂贵的直接压片辅料来弥补原料药粉体学上的不足,相对增加产品的研发成本和研发周期。由于国内目前多数制药企业在产品研发和生产环节上不能实现有序衔接,因此对于研发成本较高而生产成本较低的粉末直接压片工艺技术应用不多。

3 展望

全粉末直接压片工艺在中国制药领域的推广和应用,尽管取得一定进展,但仍需要基础科研人员、企业研发人员、设备制造厂商以及辅料生产企业共同努力,挖掘其潜力,发挥其作用,重点围绕困扰全粉末直接压片技术在中药中应用的关键问题进行研究,改善中药粉末的粉体学性质。尤其随着新型辅料的开发,具有各种特殊功能的辅料会越来越多,用以解决中药粉末吸湿性、流动性和可压性等方面的问题。相信解决了这一关键技术问题,全粉末直接压片在中药中的应用就会越广泛。

参考文献:

- [1] 罗杰英. 现代物理药剂学理论与实践 [M]. 上海: 科学技术文献出版社, 2005
- [2] 高春生. 粉末直接压片工艺制药行业整体发展的助推剂 [J]. 国际药学研究杂志, 2009, 39(1): 1-5
- [3] 邹华. 粉末直接压片工艺的应用与推广 [J]. 泰州职业技术学院学报, 2008, 8(1): 60-63
- [4] 杜松, 刘美凤. 中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 932-934
- [5] 杜若飞, 冯怡, 刘怡, 等. 中药提取物吸湿特性的数据分析与表征 [J]. 中成药, 2008, 30(12): 1768-1771
- [6] 蒋且英, 廖正根, 赵国巍, 等. 吸湿原理及中药固体制剂的防潮研究概况 [J]. 中国药房, 2007, 18(33): 2626-2628
- [7] 章波, 冯怡, 徐德生, 等. 粉体流动性的研究及其在中药制剂中的应用 [J]. 中成药, 2008, 30(6): 904-906
- [8] 郑宇, 涂家生, 庞卉, 等. 药用粉末可压性研究概况 [J]. 药学进展, 2006, 30(3): 114-118
- [9] Wu C Y, Ruddy O M, Bentham A C, et al. Modeling the mechanical behaviour of pharmaceutical powders during compaction [J]. Powder Technol, 2005, 152(1-3): 107-117
- [10] 候惠民. 药用辅料应用技术 [M]. 第二版. 北京: 中国医药科技出版社, 2001
- [11] 黄朝霞. 粉末直接压片工艺的研究进展 [J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(5): 31-35