

· 综述 ·

共处理制备直接压片辅料的研究现况

王松涛¹, 林晓^{1,2*}, 冯怡²

(1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203;

2. 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203)

[摘要] 直接压片法是片剂生产的首选方法, 受粉体流动性、可压性、稀释潜力等性质的影响较大。应用粉体工程学, 通过共处理法将单一辅料在颗粒水平上相结合制备的共处理辅料能满足直接压片片剂生产过程对辅料的要求。作者简要介绍了直接压片法的优势、共处理辅料的研究对象、共处理方法, 对现有市售共处理辅料进行归纳整理, 结合实验室相关研究, 展望共处理辅料的应用前景。

[关键词] 直接压片法; 片剂; 粉体工程学; 共处理辅料; 喷雾干燥法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)04-0201-04

[doi] 10.11653/syjf2014040201

Research Situation of Direct Compression Excipients via Co-processing

WANG Song-tao¹, LIN Xiao^{1,2*}, FENG Yi²

(1. College of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 201203, China; 2. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM, Ministry of Education, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Direct compression process was the preferred method for preparation of tablets, but it was highly influenced by powder characteristics such as flowability, compressibility, dilution potential and so on. Demands of excipients in direct compression process could be satisfied by powder engineering with co-processing of single excipient in particles level. This review briefly introduced advantages of direct compression process, choosing object of co-processed excipients and co-processing methods, some of market available co-processed excipients were concluded and analyzed, and combined with laboratory research, application prospect of co-processed excipients was discussed.

[Key words] direct compression method; tablets; powder engineering; co-processed excipients; spray drying method

片剂是应用最广泛的剂型之一, 具有质量稳定、计量准确、便于服用等优点^[1]。其制备方法主要有干法制粒、湿法制粒、直接压片法^[2-3], 目前制药企

业更倾向于使用直接压片法^[4-5]。直接压片法具有操作过程少、简化生产许可、增加药物稳定性等优势, 能否应用该法主要取决于预压缩过程中粉体的流动性与可压性。辅料相比活性成分在大多数处方中占比更高, 在很大程度上影响着片剂的稳定性和安全性, 但目前大多数市售辅料无法满足直接压片法对于粉体性质的要求^[6-7]。

新型辅料的开发主要有合成新化合物、在原有基础上开发新规格、开发共处理辅料 3 种方法^[8]。后者相对于前二者均存在明显优势, 如开发合成新

[收稿日期] 20130901(006)

[基金项目] 上海市教育委员会科研创新项目(13ZZ098)

[第一作者] 王松涛, 在读硕士, 从事中药制剂关键技术研究, Tel: 15921579548, E-mail: wst_009@hotmail.com

[通讯作者] * 林晓, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事中药制剂关键技术研究, Tel: 021-51322211, E-mail: shutcmx@163.com

化合物辅料成本高^[9],在原有辅料基础上开发新规格对辅料性能的提升十分有限^[10]。共处理法通过特殊物理混合法,将两种或者多种辅料在颗粒水平上相结合,进而提升共处理辅料的性能^[8],该复合辅料无法通过简单的物理混合制备,且共处理过程中辅料成分未发生显著的化学变化^[11]。

1 直接压片法的优势

与制粒相比,直接压片需求的操作单元少,可极大地降低生产成本。由于消除了润湿和干燥过程,可增加湿热敏感药物的稳定性;与制粒相比,直接压片法生产的片剂在储存过程中主药溶出不易发生改变;可避免片剂生产中的高压,对冲头和冲模的损坏较轻,相对安全;物料与冲模接触时间短,能最大程度减少污染,易满足现行的生产规范;直接压片在无水环境下操作,生产的片剂感染细菌的可能性较小。

2 共处理在制药工业中的应用

20 世纪 80 年代随着共处理微晶纤维素与碳酸钙的出现,共处理辅料的概念被首次提出。之后纤

维素与乳糖的共处理辅料 cellactose 及 MCC 与微粉硅胶的复合辅料 prosolv 相继上市^[12-13]。共处理是通过某种方法将两种或多种辅料结合,旨在产生功能上的协同作用,同时掩盖原有辅料的不良性质^[13]。单一辅料在共处理过程中于颗粒水平相互作用,形成的复合辅料比单一辅料的物理混合物具有更好的性能^[14]。共处理过程的作用机制尚不完全清楚,但形成的复合辅料颗粒间紧密联系,这种联系是简单的物理混合无法做到的^[12]。

3 共处理辅料的选择

共处理辅料对象一般会选择性性质差的辅料与性质好的辅料相结合,如将可压性差、不易吸湿的甘露醇与可压性好、易吸湿的山梨醇进行共处理^[15]。可压性是片剂辅料的重要性质之一,其关键取决于辅料在塑性与脆性间寻找最佳平衡点^[1],故共处理通常选择塑性辅料与脆性辅料相结合,见表 1,但有些共处理辅料也会通过塑性辅料或脆性辅料间搭制备,如大米淀粉与微粉化微晶纤维素喷雾干燥制备的共处理辅料^[16]。

表 1 几种常用的塑性辅料与脆性辅料搭制备的共处理辅料

商品名	组成	生产厂家	改善的性质
ludipress	93%-水乳糖,3.5% 聚维酮(PVP),3.5% 交联聚维酮(PVPP)	德国巴斯夫	吸湿性低,流动性好,片剂硬度高
cellactose80	75%-水乳糖,25% 粉末纤维素	德国美剂乐	可压性好,口感好便于服用
microlac100	75%-水乳糖,25% 微晶纤维素	德国美剂乐	流动性好,适用于大剂量流动性差的活性成分
starlac	85%-水乳糖,15% 玉米淀粉	法国罗盖特	流动性好,崩解迅速,片剂硬度高

4 共处理方法^[13]

4.1 喷雾干燥 应用喷雾干燥技术雾化辅料溶液或分散体形成小液滴,小液滴呈放射状喷入热气流,由于液滴表面积和温度的升高形成适用于直接压片的球状颗粒^[17]。通过精确控制喷雾干燥参数可得到特定性质的颗粒,如进风口温度、雾化压力、进样速度、液体流速等。该方法制备的颗粒性质可控且易于工业化生产,已被广泛应用于共处理辅料的制备^[1]。

4.2 流化床制粒 流化床制粒是将一种辅料的溶液喷雾至另一种辅料的流化床上,经干燥、筛选制得共处理辅料颗粒。Davar 等^[18]通过流化床制粒法对碳酸钠和聚乙二醇进行共处理,共处理后辅料吸湿性降低并有效防止碳酸钠结块。采用该方法制备的共处理辅料可用作 pH 调节剂。

4.3 湿法制粒 该技术制备共处理辅料包括辅料与制粒溶液混合、制软材、干燥、筛选干颗粒等步骤。由于的设备较常见,如行星混合机或者高剪切混合

机等,一般作为节约成本的共处理方法。

4.4 干法制粒 在干法制粒过程中,辅料混合后制成胚片,之后经筛选粉碎至合适的粒径。Bauer 等^[19]通过干法制粒对纤维素与羧甲基淀粉进行共处理,制备的新型辅料与物理混合物相比堆密度显著提高,可用作液体或半固体制剂中助悬剂。

4.5 滚筒干燥 使用滚筒干燥法共处理辅料时,先将辅料制成均匀分散的溶液或者混悬液,然后在滚筒干燥器中干燥。Meggers 等^[20]使用滚筒干燥对乳糖与糖醇进行共处理,糖醇最好选择山梨醇或者乳糖醇。在干燥过程中,滚筒温度要足够高以保证制得以 β -乳糖晶体为主要组成的共处理辅料,这种辅料能显著提升直接压片法制备的片剂硬度。

5 常用的几种市售共处理辅料简介

5.1 ludipress ludipress 是通过流化床制粒将 PVP 和 PVPP 包合在乳糖表面制得,得到的粉末具有良好的流动性,其球形颗粒由大量具有平滑表面的小晶体组成。粒径分布于 10 ~ 600 μm ,超过 75% 的粒

子粒径 $>100\ \mu\text{m}$ 。加入 0.5% 硬脂酸镁的 ludipress 具有良好黏合性,明显优于其组分的物理混合物^[21]。改善的压实性归功于生产过程中产生的无定形 PVP, PVPP 及无定形乳糖的塑性变形。与扑热息痛合用时, ludipress 的稀释潜力低于微晶纤维素 Avicel PH101, 粉末纤维素 Elcema G250 和 Elcema P050^[22]。由于 PVPP 的存在, 低压力下 ludipress 片剂能迅速崩解, 随压力的增加, 片剂孔隙率显著降低, 阻碍吸水, 导致崩解时间增加^[19]。

5.2 cellactose 80 cellactose 80 将乳糖与纤维素的优点结合在一起同时改善了二者的缺点, 具有良好的流动性^[19], 优于乳糖与纤维素或乳糖与微晶纤维素的物理混合物。研究表明 cellactose 80 的压实性优于乳糖与纤维素的物理混合物^[21,23], 主要归功于碎裂乳糖的固化和纤维素塑性变形产生的协同作用^[24-25]。研究发现当压缩速率 $<330\ \text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ 时, cellactose 80 和乳糖的平均屈服压与压缩速率呈正相关, 表明压缩过程中塑性形变取代脆性形变占据主导地位^[25]; 在较高压缩速率时, 屈服压趋于恒定, 表明压缩过程主要发生脆性形变; 而二水磷酸氢钙-微晶纤维素物理混合物制备的片剂平均屈服压随压缩速率变化而变化, 说明由于微晶纤维素的存在, 塑性形变在压缩过程中占据主导地位。cellactose 80 的抗张强度不会因压缩速率增加而降低, 与乳糖-微晶纤维素物理混合物相比, cellactose 80 具有更低的润滑敏感性^[26]。当压力 $<100\ \text{MPa}$ 时, cellactose 80 制备的片剂能快速崩解; 当压力 $>100\ \text{MPa}$ 时, 崩解时间会随压力的增加而显著增加^[19,27]。

5.3 starlac 电镜扫描图显示无定形乳糖嵌入乳糖晶体与淀粉微粒时, 形成的粗糙球形粒子结构及狭窄的粒径分布使得 starlac 具有优良的流动性, 显著优于乳糖和淀粉的物理混合物^[28]。与喷雾干燥乳糖相比, starlac 具有更高的塑性形变性^[29]。淀粉在物理混合物中会进入乳糖粒子孔隙中, 而在 starlac 中却与乳糖互相独立存在, 尽管 starlac 的压缩性质略差于乳糖-淀粉物理混合物, 但流动性、片剂崩解速率、药物溶出速率均优于物理混合物^[26-27]。

5.4 淀粉-纤维素 大米淀粉可与不同比例的微粉化微晶纤维素经喷雾干燥制备共处理辅料^[28]。增加微晶纤维素的比能增强共处理辅料的可压性, 但同时会降低辅料流动性, 因为随微晶纤维素的加入, 粒子不易保持球形且具有更粗糙的表面。微晶纤维素的初始粒径对共处理辅料的压缩性无影响,

但与筛分的微晶纤维素相比, 微粉化的微晶纤维素与大米淀粉粒径接近, 致使共处理辅料粉体形状更接近球形。含有 70% 大米淀粉与 30% 微粉化微晶纤维素的共处理辅料可压性优于市售喷雾干燥大米淀粉(eratab)和 cellactose 80, 但略低于 101 型微晶纤维素^[29]。

6 讨论

共处理过程中辅料只发生物理变化, 不会发生化学变化。共处理的新颖性在于共处理辅料的物理存在形式和增强的粉体性质, 但辅料的结合方式、生产方法等十分常见, 故只要选择的辅料对象安全, 共处理辅料就是安全的, 可以不进行毒性评估。目前, 只有少数共处理辅料得到官方著作的承认, 如《英国药典》的可分散纤维素, 《美国药典》的可压性乳糖^[30], 但随着国际药用辅料委员会颁布的新型辅料安全评估手册的执行, 这种情形有望得到改善, 在新法规中, 辅料不再受限于 FDA 的药物审批过程。

课题组前期研究了微粉化乳糖与羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或 PVP 组成的共处理辅料的制备方法和相关性质, 发现与共处理前相比, 共处理可显著提高辅料的流动性、压缩性和可压性(共处理可使乳糖在 60~160 MPa 压片力范围内的压实性提高 2.9~7.4 倍)^[30]。羟丙基甲基纤维素作为常用黏合剂^[31], 通过选取合适的规格及用量, 可在获得上述性质改善的同时基本不影响所形成片剂的崩解性质, 另外研究发现共处理辅料抗张强度随着喷雾干燥料液中颗粒粒径的减小而增加。

[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] Khan K A, Rhodes C T. The production of tablets by direct compression[J]. J Pharm Sci, 1975, 64(3):1.
- [3] Augsburger L L, Stephen H W. Pharmaceutical dosage forms: Tablets [M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1990:195.
- [4] Shangraw R F, Demarest D A. A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules [J]. Pharm Technol, 1993, 17(1):32.
- [5] 杜焰, 赵立杰, 李晓海, 等. 山药粉的直压特性初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12):44.
- [6] York P. Crystal engineering and particle design for the

- powder compaction process [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1992, 18(6/7):677.
- [7] 张海燕, 邹伟魁, 宋民宪, 等. 《中国药典》2010 年版药用辅料标准探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(11):289.
- [8] Meeus L. Direct compression versus granulation [J]. *Pharm Tech Europe*, 2011, 23(3):21.
- [9] Katdare A, Chaubal M V. Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems [M]. New York: Informa Healthcare, 2006:51.
- [10] Patel R P, Bhavsar M M. Directly compressible materials via co-processing [J]. *Int J PharmTech Res*, 2009, 1(3):745.
- [11] Nidhi G, Harish D, Deepak K. Co-processed excipients: A patent review [J]. *Recent Patents Drug Delivery Formulation*, 2013, 7(1):73.
- [12] Mehra D K, West K P, Wiggins J D. Coprocessed microcrystalline cellulose and calcium carbonate composition and its preparation [P]. USA: 4744987, 1988.
- [13] Reimerds D. The near future of tablet excipients [J]. *Manuf Chem*, 1993, 64(7):14.
- [14] Saha S, Shahiwala A F. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(2):197.
- [15] Compressol S. SPI Pharma Technical Bulletin [S]. SPI Pharma Group, 2011.
- [16] Limwong V, Sutanthavibul N, Kulvanich P. Spherical composite particles of rice starch and microcrystalline cellulose: a new coprocessed excipient for direct compression [J]. *AAPS Pharmsci Tech*, 2004, 5(2):30.
- [17] Bone A, Izebound E. Excipients on the move [S]. *IPEC Europe news*, 2011.
- [18] Davar N, Kavalakatt P, Pather I, et al. Polyethylene glycol coated sodium carbonate as a pharmaceutical excipient and compositions produced from the same: USA2,0100266682 [P]. 2010.
- [19] Bauer K H. Coprocessed polysaccharide product: EP, 1006148 [P]. 2000.
- [20] Meggelaars M M, Biggelaar H A, Kussendrager K D. Tableting excipient: USA, 5534555 [P]. 1996.
- [21] Schmidt P C, Rubensdorfer C J W. Evaluation of ludipress as a ‘multipurpose excipient’ for direct compression: Part I: Powder characteristics and tableting properties [J]. *Drug Dev Ind pharm*, 1994, 20(18):2899.
- [22] Baykara T, Duman G, Ozsener K S, et al. Comparing the compressibility of ludipress with the other direct tableting agents by using acetaminophen as an active ingredient [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1991, 17(17):2359.
- [23] Belda P M, Mielek J B. The tableting behavior of cellactose? compared with mixtures of cellulose with lactoses [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1996, 42(5):325.
- [24] Garr J S M, Rubinstein M H. Compaction properties of a cellulose-lactose direct compression excipient [J]. *Pharm Technol Int*, 1991, 3(1):24.
- [25] Armstrong N A, Roscheisen G, Al-Aghbar M R. Cellactose as a tablet diluents [J]. *Man Chem*, 1996, 67(10):25.
- [26] Arida A I, Al-Tabakha M M. Cellactose a coprocessed excipient: a comparison study [J]. *Pharm Dev Technol*, 2008, 13(2):165.
- [27] Casakderry M, Souto C, Cobcgeuri A, et al. Comparison of cellactose with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(4):458.
- [28] Wagner K G, Dressler J A. A corn starch/ α -lactose monohydrate compound as a directly compressible excipient [J]. *Pharm Technol Eur*, 2003, 15(3):33.
- [29] Hauschild K, Picker K M. Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation [J]. *AAPS Pharmsci Tech*, 2004, 6(2):27.
- [30] Lin X, Chyi C W, Ruan K F, et al. Development of potential novel cushioning agents for the compaction of coated multi-particulates by co-processing micronized lactose with polymers [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(2):406.
- [31] 武慧超, 杜守颖, 陆洋, 等. 药用辅料羟丙基甲基纤维素在制剂中的应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(17):360.

[责任编辑 仝燕]