

具有附加功能的辅料：配方难题解决之道

Ph.D. Ashish A.Joshi (罗盖特美国医药部项目经理)

Ph.D. Xavier Duriez (罗盖特法国医药部业务经理)

片剂和胶囊剂由于具有精确的剂量性能、良好的病人依从性、易于大规模生产和包装，一直是常用的给药剂型。近年来，这些口服固体制剂的生产工艺有明显进步，其中之一是片剂生产由湿法制粒压片发展到直接压片，这些辅料的使用可使制剂达到所期望的最终效果，从而使各种有特殊功能辅料的开发受到越来越多的关注。固体口服制剂生产中使用的大多数辅料已有三、四十年的历史，并且其中许多至今仍用于大规模片剂和胶囊剂的生产。说服配方设计者在他们的配方中加入新的辅料主要存在两方面的问题：一是使用的新辅料应得到管理机构的批准；二是要打破传统配方的研发惯例。尽管有这些问题，目前已有许多“具有附加功能的辅料”(AFEs — added functionality excipients)陆续推出，并已成功地应用于制剂工业。这些 AFEs 改进了物理、机械和（或）化学性质，有助于解决配方流动性、压缩性、吸湿性、可口性、溶出、崩解、粘着和粉尘等问题⁽¹⁾。

传统片剂对小儿、老年人和有吞咽困难、依从性差的病人存在明显缺憾；同样，在无水、持续咳嗽或呕吐反射情况下，吞咽常规片有时也会遇到各种各样的难题。近年来，由于口腔崩解片(ODTs— orally disintegrating tablets)新的给药体系，这些问题可以得到很好地解决。口崩片也被称为速崩片、速溶片、口溶片或“口腔分散片”⁽²⁾。将口崩片置于舌上，它们迅速吸收唾液，在 10~45 秒内分散或溶于其中，分散后的组份无需用水即可吞咽。传统片剂中使用的大多数辅料都不能满足口崩片的要求，需要用专门的辅料和制剂工艺来减轻药物难以入口的味道和改善其口感。

用于口崩片的理想辅料应具有下列性质：

1. 在口中几秒内分散或溶解，无残留物。
2. 能遮盖令人不快的味道，并提供愉悦的口感。
3. 可负载足量的药物，不受湿度和温度变化的影响。
4. 具有更好的直接压缩性，可使生产的片剂足够的硬度以耐受生产、包装和运输等过程，并在口腔快速分散。

生产口崩片的工艺多种多样，例如冻干、直接压片、制粒、喷雾干燥、模制、棉花糖工艺等⁽¹⁾。所有技术中，片剂快速分散的性能都是通过功能性辅料快速吸收水分并使其迅速到达片芯的能力来实现的；片剂在舌上进一步的崩解则通过使用超级崩解剂如交联聚维酮

(Crospovidone)、羧甲基淀粉钠(SSG) 或交联羧甲基纤维素钠(Croscarmellose)来实现。虽然交联聚维酮常用于口崩片处方中,但值得注意的是羧甲基淀粉钠在某些口崩片技术平台下更具优势,尤其是在湿法造粒压片或制剂体积较小时。在湿法造粒时,将羧甲基淀粉钠加入颗粒内部的优势之一,是其湿润时起黏合剂的作用,而在颗粒干燥后又能起超级崩解剂的功效。

大多数已上市的口崩片都采用甘露醇做赋形剂。与乳糖相比,甘露醇具有明显优势:吸湿性极低(图1),又与药物有很好的化学和物理兼容性、良好的可压缩性、适当的甜味和相对较低的溶出动力学。与其他口感较好辅料比较,虽然这两种辅料的水溶性相对较低(图2),但对一个优良的口崩片处方,辅料的分散性比其水溶性更重要。许多最初上市的口崩片工艺是将甘露醇先湿法制粒然后再压片,现在则可采用具有附加功能的直压甘露醇直接压片,从而使生产工艺大大简化。

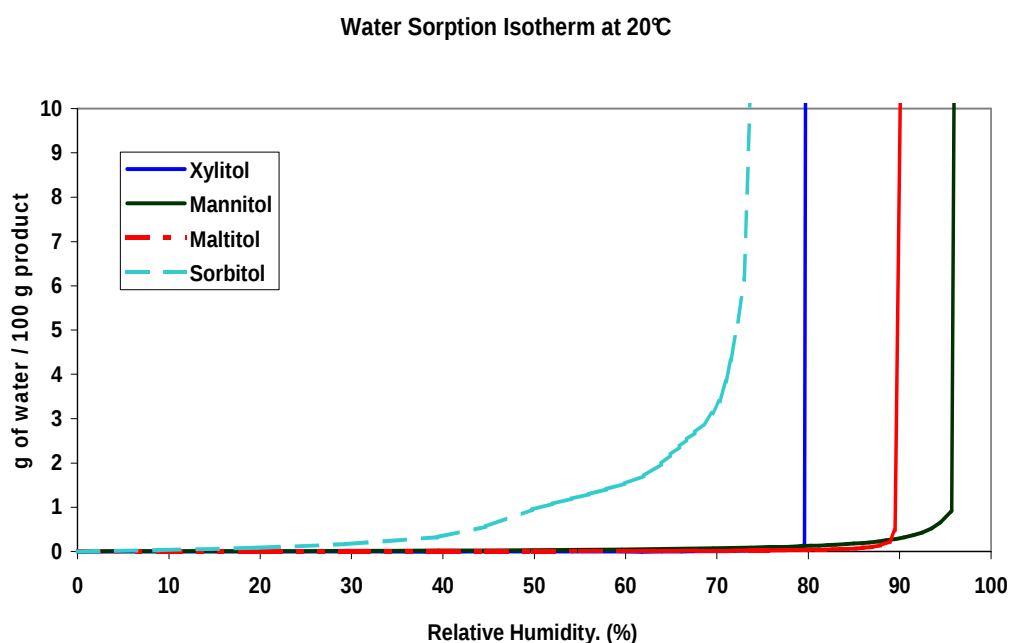


图 1: 不同辅料的吸水曲线

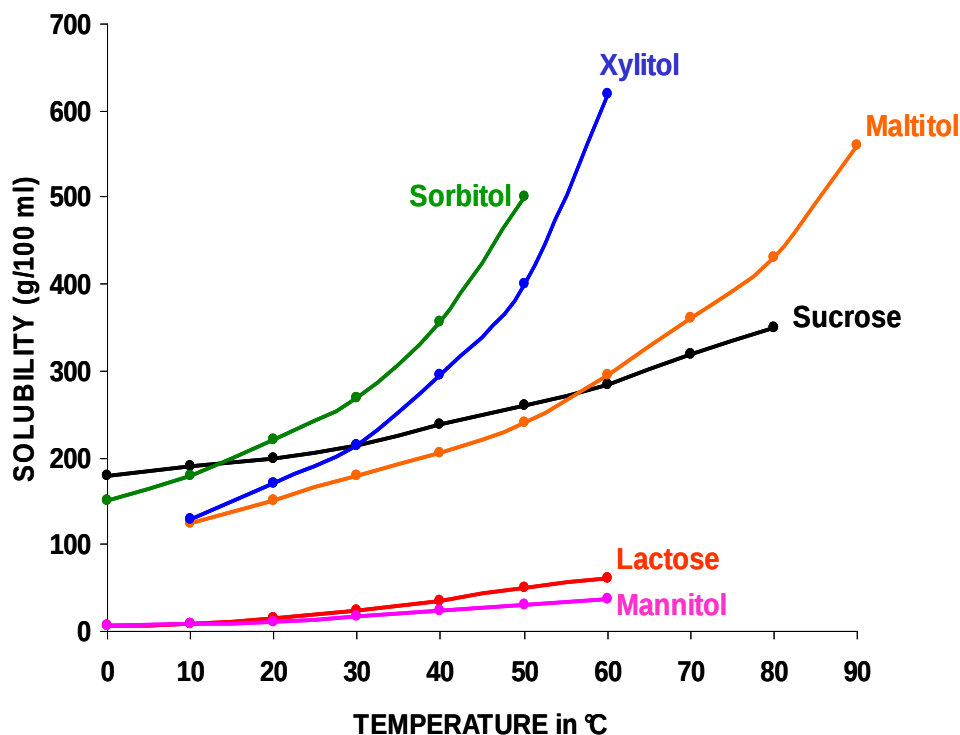
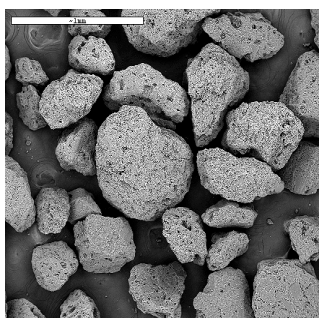


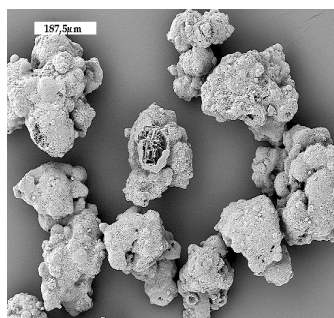
图 2: 不同辅料的水溶性曲线

具有附加功能的甘露醇在口崩片中的应用

口崩片配方的设计者都倾向于选用可直接压片的甘露醇，这使制得的片剂足够坚固，可耐受加工和运输过程的苛刻条件。通过喷雾干燥或造粒形成的甘露醇具备特殊结构，可满足直接压片的要求。这些辅料由特定工艺加工而成，具有多孔渗水和易碎的外部结构（图 3）。压缩时，这些结构容易破碎成细小颗粒，并填充于大孔颗粒的空隙间；这种粗结构的辅料也提供了良好的口感，适用于在低压力下经直接压片制备硬度较高的口崩片。



造粒甘露醇



喷雾干燥甘露醇

图 3. 粗结构甘露醇的电子扫描显微镜照片

目前上市的大多数口崩片的主要缺点之一是为了运输和操作时免于片剂受到损坏，而要求使用特殊而昂贵的包装，而且使用者需要按照说明从特殊的气泡眼包装中取出这些易碎的药片。例如，建议使用者轻柔地剥去气泡眼包装上的铝箔，而不是推挤药片将其取出。有时为确保药片即使暴露于不利的湿度和温度条件下仍保留其快速分散性，将气泡眼包装密封于防潮塑料袋中。由于这些药片的高度易碎性，不能将它们包装于普通瓶中。要解决这些问题，除了用甘露醇粉外，还可使用压片粘合剂，如纤维素的衍生物；另一种办法是研发或优化复合甘露醇，使其与直接压片的甘露醇有类似的流动性和压缩性，这样成品就具有低脆碎性，可免除特殊包装的需要。

将甘露醇与少量山梨醇一起加工生产就是制造这种辅料的方式之一。由特殊生产条件得到的连锁状结晶性山梨醇产生强连结性，可在低压力下生产出更坚固的片剂，而甘露醇可提供一个成功的口崩片配方所需的分散性和口感。打片压力曲线图（图 4）描述了由不同平均粒径的粗结构甘露醇和复合辅料生产的片剂的硬度。脆碎度—压力曲线（图 5）显示，这些片剂即使在低压力下，也表现出明显的低脆碎性。除了对片剂硬度的贡献，山梨醇也使甜味增加并有助于甘露醇独特结构的形成，使口崩片配方的口感得到改善。为得到具有附加功能的甘露醇而加入的山梨醇含量很低，不影响其符合 USP NF 药典标准，因此这种复合甘露醇的另一优点就是遵从法规要求。

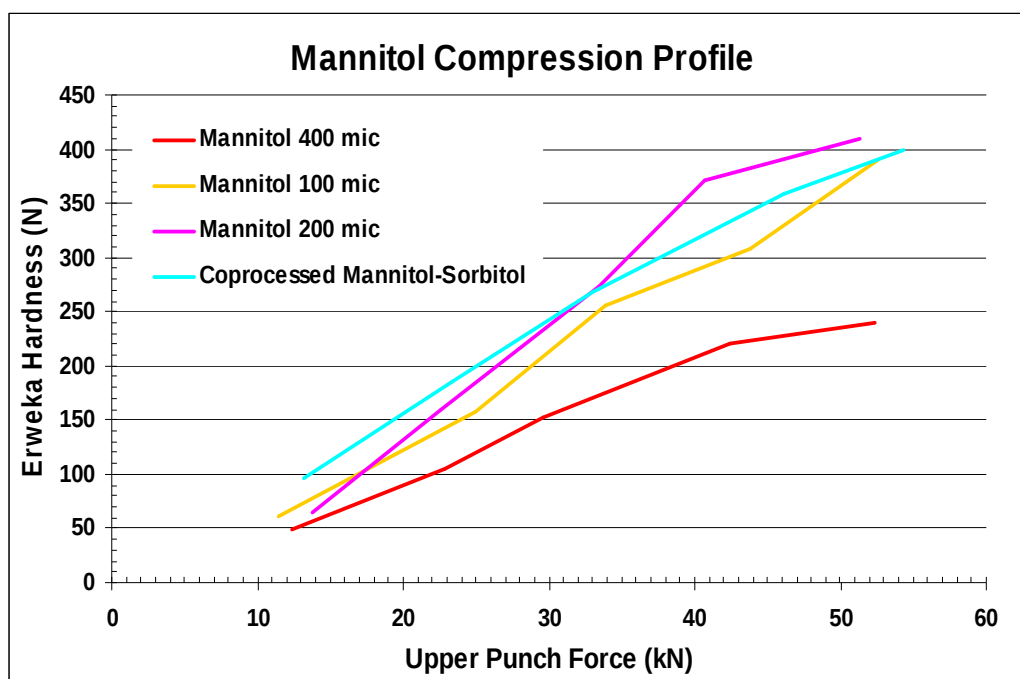


图 4: 甘露醇的打片压力曲线

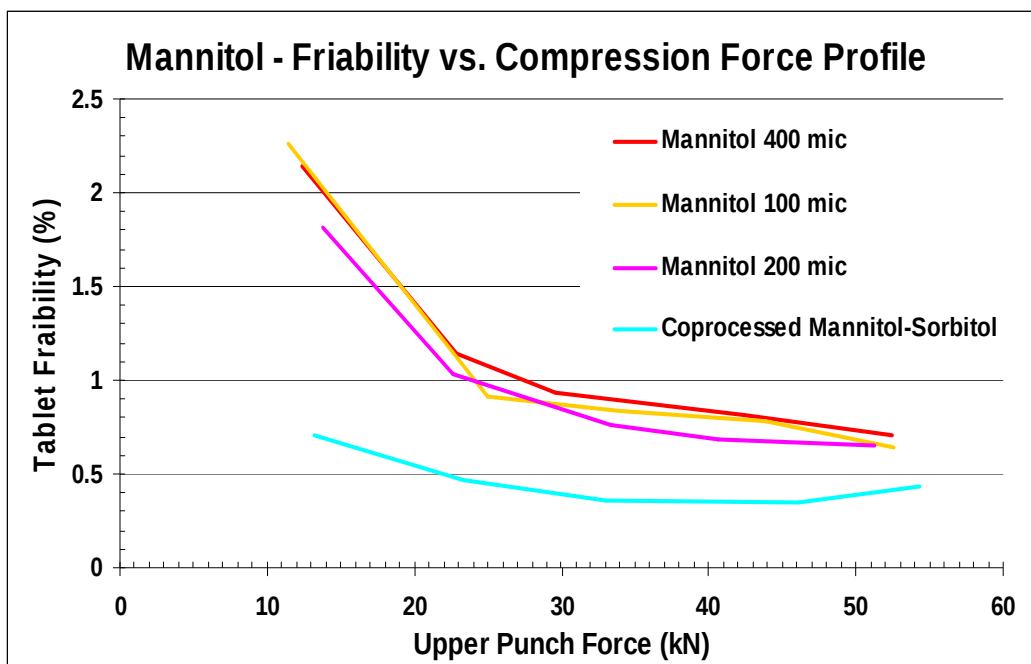


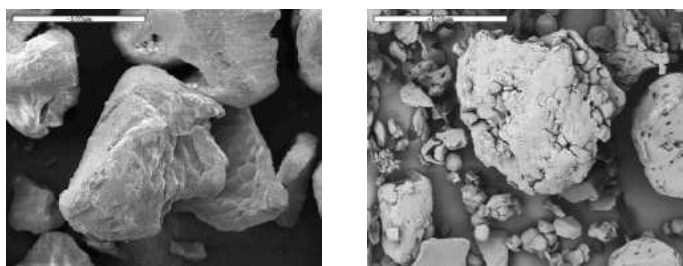
图 5: 甘露醇的脆碎度对压力曲线

口崩片市场从2000年的4亿美元在最近10年得到了迅猛发展⁽³⁾。未来口崩片研发的焦点之一是提高产品的性价比。虽然普通甘露醇仍将继续作为可供选择的辅料,但具有附加功能的辅料对开发更坚固和低脆碎性的口崩片可提供更大的帮助。这些片剂可用普通瓶包装,免除特殊包装的需要,从而使成本明显降低。

具有附加功能的部分预胶化淀粉

具有附加功能的辅料不仅可解决新技术研发中出现的问题(如口崩片),也可改进使用普通辅料时工艺中出现的问题(如预胶化淀粉)。工业中使用的预胶化淀粉(Pregelatinized starches),根据淀粉凝胶化的程度,有“完全预胶化”和“部分预胶化”两种。部分预胶化淀粉可用作硬胶囊的填充剂(5~75%)、直接压片或湿法制粒压片的黏合剂(5~20%)或片剂的崩解剂(5~10%)⁽⁴⁾。尽管市场销售的预胶化淀粉存在生产中扬尘和减慢药物溶出的明显缺陷,目前仍有许多胶囊剂和片剂把它用作填充剂。

改变淀粉的组成和凝胶工艺,可增加预胶化淀粉的功能和减少现有部分预胶化淀粉的缺陷。用各种组成和不同生产方法生产部分预胶化淀粉,其电子扫描显微镜照片显示淀粉颗粒的母体结构有明显的差异。与颗粒松散结合的预胶化淀粉相比,由紧密嵌合的母体颗粒构成的预胶化淀粉的易碎性明显降低(图6)。



母体结构紧密的
预胶化淀粉

颗粒松散结合的
预胶化淀粉

图 6. 预胶化淀粉的电子扫描显微镜照片

具有附加功能的预胶化淀粉在生产工艺上的另一重要改变，是较好地控制了其粒度分布，母体结构紧密的预胶化淀粉具有的低碎性和相对较窄的粒度分布（图 7），可使细小颗粒的含量减少，最终有助于减轻打片或胶囊填充时的扬尘问题，并可改善物料的流动性（表 1）。

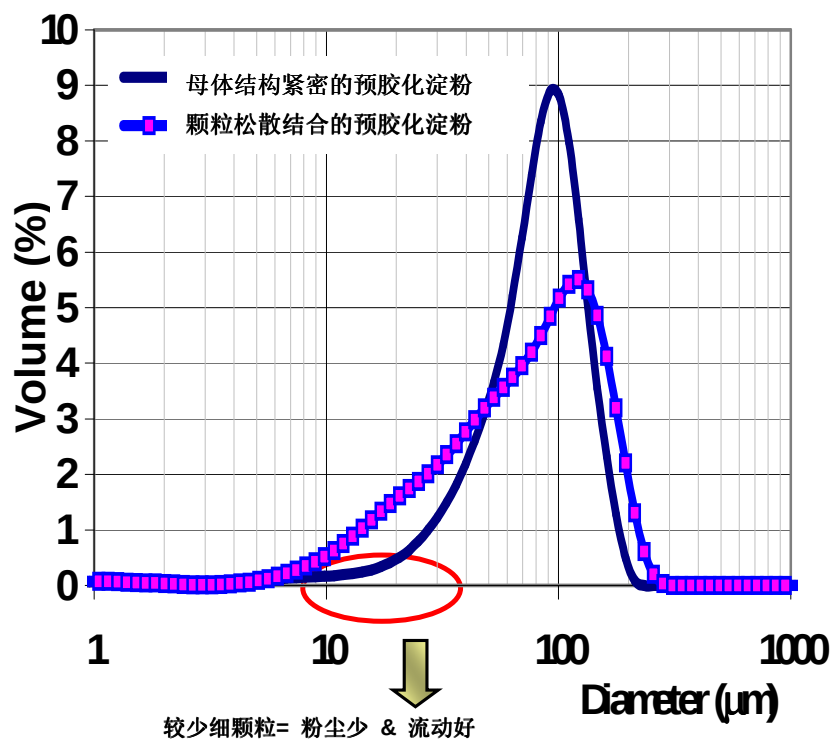


图 7: 部分预胶化淀粉的粒度分布

参数	母体结构紧密的 预胶化淀粉	颗粒松散结合的 预胶化淀粉
Mean Particle size	100 μm	90 μm
Bulk density	0.64 g/mL	0.61 g/mL
Tap density	0.81 g/mL	0.79 g/mL
Flow (EP method)	5 sec	7 sec
Angle of repose	35°	41°

表 1: 部分预胶化淀粉的流动性

预胶化淀粉颗粒的组成和粒度分布的变化, 将影响最终制剂的溶出动力学。以含有慢溶解药物如对乙酰氨基酚的胶囊为例, 用母体结构紧密的预胶化淀粉制备的胶囊, 与用颗粒松散结合的预胶化淀粉制备的胶囊比较, 前者乙酰氨基酚的溶出速度明显快于后者 (图 8)。预胶化淀粉组成的特定变化可降低它在冷水中的溶解性 (CWS), 使与水接触时的粘度变小, 从而减少药物溶出时的阻力。值得注意的是, 在母体结构紧密的预胶化淀粉的制剂中, 对乙酰氨基酚的迅速溶出与 pH 无关。快速而不受 pH 影响的药物溶出方式具有以下优势: 这样按照 FDA 药物品审和研究中心对临床试验的要求, 可在"生物弃权" (即免做生物利用度稳定性实验) 情况下来选定合格的新配方 (5)。

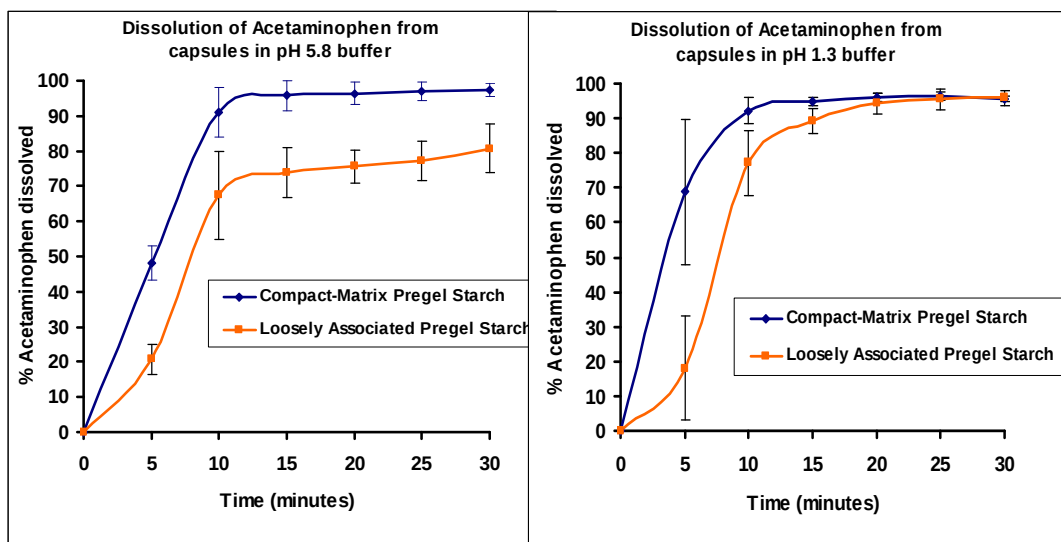


图 8., 对乙酰氨基酚快速而不受pH影响地从母体结构紧密的预胶化淀粉的制剂中溶出

更好地了解生产的变化和市场需求，有助于开发特殊的辅料来增加药物制剂的功效。制药工业的全球化，使人们更加关注产品的可调整性，即在一个地区研发的产品能否在世界其他地区同样应用。为促进新药的全球性发展，配方设计者应密切关注辅料对多重标准的符合性，对各种调整性问题如辅料来源的改变和贮藏条件的认证也应给予重视。感谢辅料生产企业所做的工作和提供的经验，如今，具有附加功能的辅料在面对各种困难配方的挑战中起着重要作用。随着这些辅料品种的普及，药物配方研发者还应选择可靠的辅料供应商，这些供应商要具有大范围的可选产品、技术经验丰富并能在全世界提供出色的服务。

参考文献

1. Nachegari, S.K. and Bansal, A.K., "Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms", *Pharmaceutical Technology*, 28(1), pp 52-64, January 2004.
2. Parakh, S.R. and Gothoskar, A.V., "A Review of Mouth Dissolving Tablet Technologies", *Pharmaceutical Technology*, 27(11), pp 92-100, November 2003.
3. Dubin, C.H., "Making Bitter Better", *Pharmaceutical Formulation and Quality*, pp 24-32 April/May 2003.
4. Rowley, G., "Starch Pregelatinized", in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, edited by Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Weller, P.J., 4th edition, pp 609-611, 2003.
5. FDA-CDER website: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.htm>