

· 综 述 ·

液固压缩技术在药物制剂中的应用进展

马志超^{①②} 胡雄伟^{①②} 宋洪涛^②

[摘 要] 液固压缩技术是指将药物在非挥发性溶剂中溶解,于溶剂中按照一定比例添加载体材料和涂层材料,将液体药物转化成干燥状、没有黏连、可自由流动,同时具有可压性的粉末,并可直接压片。液固压缩技术可以提高难溶性药物溶出度,同时也是制备缓释制剂的方法之一。本文对此技术的制备原理及辅料选择等方面予以综述。

[关键词] 液固压缩技术; 难溶性药物; 溶出度

[中图分类号] R943

[文献标志码] A

[文章编号] 1008-9926(2012)01-080-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1008-9926.2012.01.24

液固压缩技术(liquisolid compacts technique)作为一种新型制剂技术,能增加难溶性药物的溶出速率,以提高药物的吸收。但这种技术制备的粉末流动性和可压性较差,压片过程中易出现“液体挤出”现象和形成不合格软片^[1-2],新性能辅料的开发,弥补了该技术的缺陷,提高了粉末的流动性和可压性,使得液固压缩技术得以广泛应用。

液固压缩片的制备过程是将药物在非挥发性溶剂(nonvolatile solvent)中溶解,于溶剂中按照一定比例添加载体材料(carrier material)和涂层材料(coating material)吸附药物溶液,将液体药物转化成一种干燥状、没有黏连、可以自由流动的粉末。这种粉末压片性能良好,可使用常规压片机直接压片。

1 液固压缩技术的原理

药物在制剂中所处的形态是影响药物溶出速率的重要因素。液固压缩片中,药物在粉末底物的支持下以分子或无定形状态分散在溶液中,给药形式包括药物溶液、混悬剂等。Fania 等^[3]使用热分析法对法莫替丁液固压缩片进行表征,液固压缩片中法莫替丁的特征吸收峰消失,但混合物中药物的特征吸收峰依然存在。X 射线衍射法(XRD)验证结果与热分析法相符,证明法莫替丁晶体在液固压缩片中几乎全部转化为无定形或溶解状态,药物在载体材料中形成固态溶液。这种释药机制与装有液体的软胶囊类似,药物以无定形或分子状态给药可以提高药物的溶出度和生物利用度,液固压缩片制备过程

中不需要干燥和蒸发,即使最终剂型为片剂,药物在溶液中仍以溶解状态存在。

液固压缩片的溶出速率很大程度上取决于其所用载体材料的特性和用量,若使用水溶性载体材料,可制备使难溶性药物具有速效特性的制剂;若使用难溶性载体材料,则可制备使药物具有缓释特性的制剂。

Fania 等^[3]对液固压缩片口服后的人体药动力学进行考察,6 位健康志愿者口服 20 mg 法莫替丁市售制剂和液固压缩片,口服市售制剂 3 位志愿者的平均 $AUC_{(0-8)}$ 为 $(427.46 \pm 165.03) \text{ ng} \cdot \text{h}/\text{ml}$,液固压缩片组 $AUC_{(0-8)}$ 为 $(317.80 \pm 40.73) \text{ ng} \cdot \text{h}/\text{ml}$,经方差分析两组数据的 C_{\max} 、 t_{\max} 、 $AUC_{(0-8)}$ 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 等值均无显著性差异,证明了液固压缩技术的可行性。

2 辅料选择

选择适当的辅料可以改变药物释放机制,优化液固压缩片的处方和制备工艺,实现速释或缓释。载体材料一般选择具有良好可压性的微晶纤维素、乳糖、淀粉和丙烯酸树脂等,文献中涂层材料均选择可以维持粉末流动性的助流剂—微粉硅胶,非挥发性溶剂和添加剂,根据药物的具体性质选择加入。

2.1 液固压缩片速释材料

2.1.1 非挥发性溶剂 常使用丙二醇、丙三醇、聚乙二醇 200(PEG 200)、聚乙二醇 400(PEG 400)和聚山梨酯-80(Tween-80)等作为非挥发性溶剂制备液固压缩片,以提高药物在溶液中的溶解度^[3-5]。

药物在溶液中的溶解度受溶液亲水性、黏性、极性、化学结构和分子量等性质影响,目前尚无一种非挥发性液体适用于制备所有的液固压缩片。El-Gizawy^[6]制备美洛昔康液固压缩片,药物在 Tween-80 中溶出度优于丙二醇和 PEG 400。但 Nokhodchi

作者简介: 马志超,在读硕士。研究方向:药物新剂型与新技术。

Tel: (0591) 22859972; E-mail: mazhichao369@126.com

作者单位: ① 350025 福建福州 福建医科大学福州总医院临床医学院; ② 350025 福建福州 南京军区福州总医院药学科

通讯作者: 宋洪涛, Tel: (0591) 22859459 E-mail: sohoto@vip.sohu.com

等^[7]关于吡罗昔康液固压缩片的报道恰恰相反,实验中使用了丙二醇作为非挥发性溶剂,溶出效果要优于载有相同药物浓度的 PEG 400 和 Tween-80。Javadzadeh 等^[5]关于卡马西平的报道中,则使用 PEG 200 作为非挥发性溶剂的液固压缩片溶出度最大。

2.1.2 载体材料 具有高吸收度的颗粒可以用做载体材料,选择适宜的载体可以提高粉末的流动性和可压性,如纤维素、淀粉、乳糖等。微晶纤维素具有较大的表面区域,作为载体材料吸收药物溶液或混悬液后,微晶纤维素粒子发生塑性形变,各粒子之间机械咬合,增加了粉末可压性,是一种优良的载体材料^[8,9]。

微晶纤维素根据其粒径大小、颗粒形状和含水量可以分为不同等级。Javadzadeh 等^[10,11]研究了不同型号的载体材料对粉末流动性、可压性和片剂溶出度的影响。试验中制备了吡罗昔康液固压缩片,使用丙二醇和微粉硅胶作为非挥发溶剂和涂层剂,不同级别微晶纤维素(Avicel® PH-101、Avicel® PH-102 和 Avicel® PH-200)作为载体材料。作者使用《美国药典》中的桨法测定药物体外溶出度,实验结果表明,使用 Avicel® PH-101 和 Avicel® PH-102 作为载体材料时,皮罗西康在模拟胃液中 90min 内可释放 90% 以上,两者对粉末流动性和硬度无显著性差异,但将两者放置于相对湿度 75%、25℃ 条件下 6 个月,使用 Avicel® PH-101 作为载体的制剂老化后其溶出度和硬度均无显著性变化。综上所述,Avicel® PH-101 为制备吡罗昔康液固压缩片的较优载体材料。

2.1.3 添加剂 为使粉末制剂具有合理流动性和可压性,需在处方中加入大量的载体材料和涂层材料,但这样反过来会增加每个片剂的重量,使患者难以吞服。有文献报道^[12]在处方中使用添加剂(additive): 聚维酮(PVP K25)、羟丙甲纤维素(HPMC E4M)或聚乙二醇(PEG 35000)等,可以提高载药量,降低片剂总重量。

卡马西平是一种难溶性药物,治疗剂量为 50 mg,使用剂量较大。Javadzadeh 等^[14]制备的处方中药物含量为 50% (W/W),添加剂用量为 10% (W/W),微晶纤维素和微粉硅胶用量的比值为 20。不同添加剂(PVP K25、HPMC K4M 和 PEG 35000)对卡马西平液固压缩片载药量、流动性和释放度的影响结果表明,添加 PEG 35000 的处方负载指数(L_r)高达 0.6,较直接压片(DCT)的制剂($L_r < 0.25$)明显提高,粉末仍保持较好的流动性。添加 PVP K25 的处方中药物具有更高的溶出度,这是由

于 PVP 的存在阻止了晶型的成长,抑制药物从过饱和溶液中析出,同时 PVP 可以在溶液中增大载体对药物吸收的表面积,增加载药量,提高药物溶出度。而 PEG 35000 是一种蜡状材料,材料被溶出介质润湿比较困难,药物溶出度相对较低。

2.2 液固压缩片缓释材料

2.2.1 非挥发性溶剂 使用液固压缩技术制备缓释制剂时,常使用 Tween-80 作为非挥发性溶剂。Tween-80 作为一种潜溶剂具有可塑化效应,能够降低高分子载体材料的玻璃态转化温度(T_g),当温度达到材料 T_g 以上时,载体材料的聚合物微粒由无定形的“玻璃态”转化为具有低孔率、高迂曲度、网状结构的“橡胶态”,“橡胶态”载体吸附非挥发性溶液后,药物溶出受限,溶出的主要机制趋向载体材料的溶蚀。

Gruetzmann 等^[13]研究表明,使用 30% (W/W) 的 Tween-80 做溶剂可以将载体材料 Eudragit. RL 的 T_g 值从 64℃ 降低到 15℃ 左右。吡罗昔康和双氯芬酸钠的液固压缩片中,由于 Tween-80 的加入,载体材料 Eudragit. RL 和 Eudragit. RS 在液固压缩片中均以 T_g 以上保存,药物于体温条件下实现缓释。

2.2.2 载体材料 丙烯酸树脂中的 Eudragit. RL 和 Eudragit. RS 是两种缓释材料,使用其作为液固压缩片的载体材料,药物可以实现缓释。Nokhodchi 等^[4]在试验中均采用 Tween-80 为非挥发性溶剂、微粉硅胶作涂层材料,Eudragit. RL 和 Eudragit. RS 为载体材料,制备茶碱液固压缩片。体外溶出数据表明,常规片剂中药物在 1 h 内释放 80%,而液固压缩片仅为 10%,释放度低于常规片,但两者 16 h 内均能释药 90% 以上。

2.2.3 添加剂 液固压缩片的缓释处方中添加一定量的 HPMC E4M 可显著影响药物释放($P < 0.05$)。Javadzadeh 等^[14]研究发现,茶碱片剂中添加同等剂量 HPMC E4M 的常规片和液固压缩片,液固压缩片处方中添加 6% 的 HPMC E4M 可将药物释放度在 1 h 内由常规片剂的 80% 降到 10%,两组药物 16 h 内的释放量均达到了 90% 以上。添加剂用量分别为 6%、10% 和 15% (W/W) 时,茶碱 5 h 内释放度分别为 39.5%、31.1% 和 26.9%。随着添加剂用量的增加,药物溶出度逐渐降低^[4]。在不同非挥发性溶剂中,HPMC E4M 的缓释作用不受影响。

3 液固压缩技术数学模型

Spireas 等^[15,16]引入了液固压缩技术的数学模型,以计算载体材料和涂层材料的重量,优化处方中辅料的用量,增加粉末的流动性和可压性。

载体材料吸附溶剂的最大量称为负载指数(L_f)，负载指数是影响液固压缩片载药量的重要指标。载体材料重量(Q)和涂层材料重量(q)的比值称为 R 值。通过计算 R 值可以确定粉末最优 L_f 。

$$\varphi = \frac{\text{溶剂重量}}{\text{固体重量}} \quad (1)$$

φ 值代表辅料在保持合理流动性时固定非挥发性溶剂的所需的最大保留势能，可以通过测试辅料的滑动角(Angle of slide)以确定 φ 值^[17]。 φ_{CA} 代表载体材料对非挥发性溶剂的最大保留势能， φ_{CO} 代表涂层材料对非挥发性溶剂的最大保留势能。

将测定的 φ_{CA} 值和 φ_{CO} 带入公式(2)，求得 L_f 。

$$L_f = \varphi_{CA} + \varphi_{CO} \quad (2)$$

求得 L_f 后，再将溶剂重量(W)和实验中使用的 R 值带入方程(3)和(4)，计算出 Q 和 q 。

$$Q = W/L_f \quad (3)$$

$$q = Q/R \quad (4)$$

以上数学模型的计算，可以得出具有良好流动性和可压性处方中使用载体材料和涂层材料的最优用量。

4 展望

近年来，多种改善药物溶出度和生物利用度的新技术不断涌现，如微粉化、环糊精包合、固体分散体、自乳化、纳米结晶技术等。不同技术适用于不同种类药物，但均存在一定局限性。如环糊精包合技术对包合的客体分子大小有要求，应用范围受到限制；微粉化的药物粉末具有疏水性，粉末有聚集的趋势，导致药物表面积减少，生物利用度降低；部分难溶性药物制成固体分散体后，在胃肠道中渗透性减弱，形成过饱和溶液，药物不能及时吸收而产生重结晶，生物利用度不高；自乳化药物的制备工艺严格，成本较高。液固压缩技术的速释、缓释原理与固体分散体类似，但固体分散体技术采用冷冻干燥法或喷雾干燥工艺制备共沉淀物时，对设备和工艺的要求很高，传统的溶剂法又难于处理黏性过大的共沉淀物，难以大规模应用于工业化生产，而液固压缩技术制备工艺简单，对设备要求不高，易于在工业上实现大规模生产。目前，国内外还未有上市的液固压缩片，但随着对新型辅料和液固压缩技术研究的不断深入，液固压缩技术拥有广阔的应用前景。

[参考文献]

[1] Liao C, Jarowski C. Dissolution Rates of Corticoid Solutions Dispersed on Silicas[J]. *J Pharm Sci*, 1984, 73(3): 401-403

- [2] Tayel S, Soliman I, Louis D. Improvement of dissolution properties of carbamazepine through application of the liquisolid tablet technique[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(1): 342-347
- [3] Fania H, Mohammed 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
- [4] Nokhodchi A, Aliakbar R, Desai S, et al. Liquisolid compacts: The effect of cosolvent and HPMC on theophylline release[J]. *Colloids Surf B*, 2010, 79(1): 262-269
- [5] Javadzadeh Y, Siah M, 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
- [6] El-Gizawy S. Effect of formulation additives on the dissolution of meloxicam from liquisolid tablets[J]. *Egypt J Biomed Sci*, 2007, 25(3): 143-158
- [7] Nokhodchi A, Javadzadeh Y, Siah-Shadbad M, et al. The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from liquisolid compacts [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2005, 8(1): 18-25
- [8] Spireas S, Bolton SM. Liquisolid systems and methods of preparing same[P]. US Patent: 1999. 5968; 550
- [9] Sun G, Grant D. Effect of initial particle size on the tableting properties of L-lysine monohydrochloride dehydrate powder[J]. *Int J Pharm*, 2001, 215(1-2): 221-228
- [10] Javadzadeh Y, Shariati H. Effect of some commercial grades of microcrystalline cellulose on flowability, compressibility, and dissolution profile of piroxicam liquisolid compacts [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(2): 243-251
- [11] Javadzadeh Y, Siah MR, Barzegar Jalali M, et al. Enhancement of Dissolution Rate of Piroxicam Using Liquisolid Compacts [J]. *Il Farmaco*, 2005, 60(4): 361-365
- [12] Javadzadeh Y, Navimipour B, Nokhodchi A. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine) [J]. *Int J Pharm*, 2007, 341(1-2): 26-34
- [13] Gruetzmann R, Wagner KG. Quantification of the leaching of triethyl citrate/polysorbate 80 mixture from Eudragitragit RS films by differential scanning calorimetry [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 60(1): 159-162
- [14] Javadzadeh Y, Musaalrezaei L, Nokhodchi A. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices [J]. *Int J Pharm*, 2008, 362(1-2): 102-108
- [15] Spireas S. Theoretical and Practical Aspects of Liquisolid Compacts. Ph D Thesis, St. John's University [D]. New York, 1993
- [16] Javadzadeh Y, Siah M, Asnaashari, et al. An investigation of physicochemical properties of piroxicam liquisolid compacts [J]. *Pharm Develop Tech*, 2007, 12(3): 337-343
- [17] Ngik T, Amal A, Elkordy. Effects of liquisolid formulation on dissolution of naproxen [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73(3): 373-384

(收稿日期: 2011-09-06; 修回日期: 2011-10-19)

(本文编辑 梁爱君)