



乳糖包覆枸橼酸喷托维林微粉制备与性能

陈 博, 黄永鹏, 焦剑岚, 钟 辉, 邹传品

(防化研究院, 北京 102205)

摘要: 采用高压均质-喷雾干燥工艺制备大载药量乳糖包覆枸橼酸喷托维林可吸入复合微粉, 研究复合微粉的微观形貌、空气动力学、吸入与沉积等性能。结果表明, 复合微粉微观形貌为几何学粒径 0.5~2 μm 的规则球形颗粒, 载药量质量分数达到 78.9%, 休止角为 29°, 空气动力学质量中值直径为 0.99 μm , 气溶胶有效生成率为 63.2%, 有效部位沉积率为 19.3%, 能够有效实现干粉吸入剂的药物传递。

关键词: 枸橼酸喷托维林; 乳糖; 喷雾干燥; 高压均质

中图分类号: R286.3 **文献标志码:** A

文章编号: 1008-5548(2017)05-0064-04

Preparation and characterization of pentoxyverine citrate coated lactose powders

CHEN Bo, HUANG Yongpeng, JIAO Jianlan,
ZHONG Hui, ZOU Chuanpin

(Institute of Chemical Defense, Beijing 102205, China)

Abstract: High drug loading inhalable pentoxyverine citrate coated lactose composite powders were prepared by high pressure homogenization-spray drying process, and their microscopical morphology, aerodynamic property, inhalation and deposition property were characterized. The results show that the microscopical morphology of composite powders are 0.5~2 μm spherical particles, and the drug loading rate is as much as 78.9%. Angle of repose is 29 degrees, mass median aerodynamic diameter is 0.99 μm , aerosol availability is 63.2%, and fine particle fraction is 19.3%. All above properties of composite powders are effective for drug delivery of dry powder inhalers.

Keywords: pentoxyverine citrate; lactose; spray drying; high pressure homogenization

收稿日期 2016-11-28, 修回日期 2017-03-07。

基金项目 国防预先研究项目。

第一作者简介 陈博(1983—), 男, 工程师, 博士研究生, 研究方向为药物粉体制备与应用。E-mail: suixun76@sina.com。

通信作者简介 邹传品(1971—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为药物合成与评价。E-mail: zou404@gmail.com。

作为一种应用广泛的非成瘾性镇咳药, 枸橼酸喷托维林不仅对呼吸中枢具有直接抑制作用, 还有微弱的阿托品作用, 可轻度抑制支气管内感受器, 减弱咳嗽反射, 并可松弛痉挛的支气管平滑肌, 减小气道阻力。呼吸道给药的干粉吸入剂 (dry powder inhalers, DPIs) 相比于目前普遍使用的口服制剂, 在药理学、药动学和药效学等方面具有给药方便直接、吸收表面积大、药物交换距离短、膜通透性好、局部酶活性较低、避免肝脏首过效应等独特的优越性^[1]。制备空气动力学粒径小于 5 μm (0.5~2.5 μm 最佳) 并具有良好流动性和分散性等药物微粉是有效实现呼吸道药物传递的关键^[2-3]。

乳糖无毒无异味、流动性好、生物相容性好, 是被 FDA 批准并应用于 DPIs 的载体材料, 传统使用方式为制备成粒径 80~150 μm 的颗粒, 将药物微粒吸附于其表面, 用药时药物-载体复合微粉借助吸气气流进入上呼吸道, 随着呼吸道变窄, 气流速度加快, 药物与载体分离, 药物继续在高速气流作用下进入肺部^[4]。该配方与结构的复合微粉存在的主要不足是载药量普遍偏少, 很难超过 10%。

喷雾干燥 (spray drying, SD) 同时具备造粒和干燥过程, 可以制备出质量均一、重复性良好的微粉, 且有利于自动化、连续化生产^[5]。活塞-狭缝式高压均质 (high pressure homogenization, HPH) 利用活塞式高压均质阀迫使料液通过一个微小而均匀的缝隙, 以空穴形成、液滴-粒子碰撞、高剪切力等为驱动力, 促使液滴破裂、晶体裂解, 从而得到超细颗粒, 是前处理喷雾干燥混悬料液从而优化最终微粉性能的有效方法^[6]。

本文中以乳糖为包覆助剂, 采用高压均质-喷雾干燥工艺制备用于干粉吸入剂的大载药量枸橼酸喷托维林-乳糖复合微粉, 对复合微粉开展微观形貌、空气动力学、吸入与沉积等性能研究。

1 实验

1.1 试剂

枸橼酸喷托维林, 自制, 纯度 (质量分数) 为

99.8% ,原药研磨后过 149 μm 筛备用 ,宏观形貌为白色粉末 ,微观形貌(见图 1)为不规则块状颗粒 ,几何学粒径分布 $d_{v,10}=3.055 \mu\text{m}$ ($d_{v,10}$ 表示粉体中体积分数 10%的颗粒粒径小于该值 ,下同) , $d_{v,50}=23.515 \mu\text{m}$, $d_{v,90}=206.257 \mu\text{m}$;乳糖 ,Alfa Aesar ,20% α 相-80% β 相 聚乙二醇 ,西陇化工 ,平均相对分子质量为 6 000~7 500 纯净水 杭州娃哈哈公司。

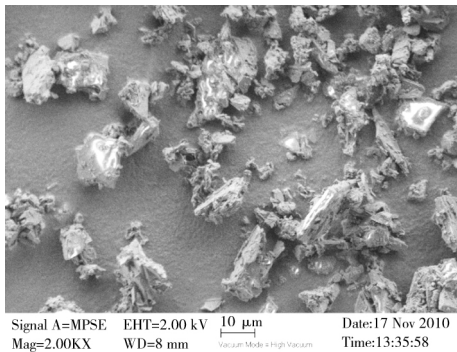


图 1 初始样品微观形貌

Fig. 1 Micro scopical morphology of initial sample

1.2 复合微粉制备

以纯净水为分散介质 ,体系中枸橼酸喷托维林质量浓度为 236 g/L (2 倍饱和溶液的质量浓度 ,混悬) ,稳定剂聚乙二醇质量浓度为 3 g/L (全溶) ,包覆助剂乳糖质量浓度范围 26.2~78.7 g/L (全溶) ;剪切乳化处理 3~5 min ,转速为 15 000 r/min (上海沐轩 C350-S) ;高压均质压力 100 MPa ,循环 5 次 (SPX APV-2000) ;喷雾干燥入口温度 170 $^{\circ}\text{C}$,进液速率 400 mL/h^[6-7] (BüCHI B-290 Advanced)。

1.3 性能分析

1) 理化性能

采用高效液相色谱 (Angilent 1260) 定量分析枸橼酸喷托维林载药量 ,条件为色谱柱 RP-8 Endcapped (C8 250 mm \times 4.6 mm 5 μm) ;流动相 0.25% 高氯酸水溶液-乙腈 (45:55, V/V) ;检测波长 200 nm ;流速 1 mL/min 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$ 进样量 5 μL 。

采用扫描电镜 (HITACHI S4800 和 JEOL JSM-6360LV) 分析混悬药物颗粒和复合微粉微观形貌 ;采用纳米粒度分析仪 (Malvern Nano ZS90) 表征混悬药物颗粒几何学平均粒径和多分散指数 (PDI) ;采用激光粒度分析仪 (苏州微流纳米生物技术) 干法测定原药和复合微粉的几何学粒径分布 ;采用粉体综合特性测试仪 (丹东百特 BT-1000) 测定复合微粉的休止角来评价流动性。

2) 空气动力学性能

精密称量复合微粉样品 ,利用高速气流将微粉喷

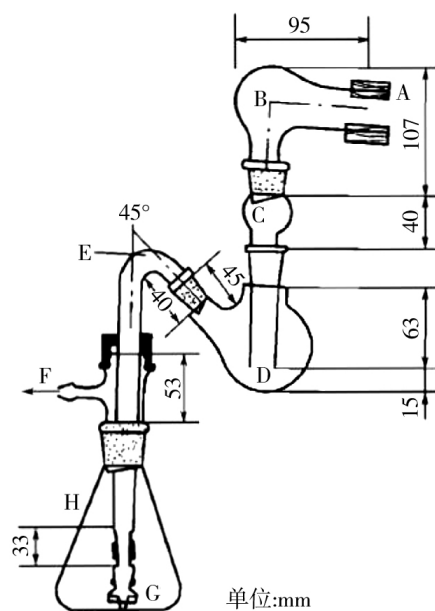
射分散至测试空间 ,通过空气动力学粒谱仪 (TSI Aerosol Particle Sizer 3321) 和智能采样器 (自制) 评价空气动力学性能 ,主要包括空气动力学质量中值直径 (mass median aerodynamic diameter, MMAD)、PM_{2.5} 粒子数分数、气溶胶有效生成率、粒子自然沉降规律等。

当微粉中小于某一空气动力学直径的各种粒径颗粒的总质量占全部颗粒质量的 50% 时 ,将此直径称为质量中值直径 ,为了便于表征供试品在气溶胶发生初段的实际状态 ,气溶胶发生后空气动力学粒谱仪每 1 min 采样与记录 1 次 ,选取 10 min 内的数据统计出结果。

气溶胶有效生成率是采样获得的微粉实际浓度与称量计算获得的微粉预期浓度的比值 ,智能采样器采样区间为气溶胶发生后 1 min。供试样品生成气溶胶后在测试空间内自然沉降 45 min ,空气动力学粒谱仪每 5 min 记录 1 次粒子数量 ,通过粒子数量变化分析颗粒沉降规律。

3) 吸入与沉积性能

按照《中国药典》(2010 年版 2 部) 附录 L 中“粉雾剂排空率检查方法”和附录 H 中“胶囊型粉雾剂方法”^[8] ,采用双层液体碰撞器 (见图 2, 济南康发 XHKF-) 测定微粉排空率和有效部位沉积率 (fine particle fraction, FPF)。



A—入口 ,连接吸入装置 ;B—模拟喉部 ;C—模拟颈部 ;
D—一级分布瓶 ,内含 7 mL 吸收液 ;E—连接管 ;
F—出口 ,连接流量计及真空泵 ;G—喷头 ;
H—二级分布瓶 ,内含 30 mL 吸收液 ;
接受液—pH=7.4 的 PBS 缓冲溶液。

图 2 双层液体碰撞器示意图

Fig. 2 Sketch map of twin-stage liquid impinger

2 结果与讨论

2.1 混悬颗粒微观形貌与粒径分布

高压均质处理后,混悬料液中枸橼酸喷托维林颗粒微观形貌和几何学粒径分布分别如图 3、4 所示。

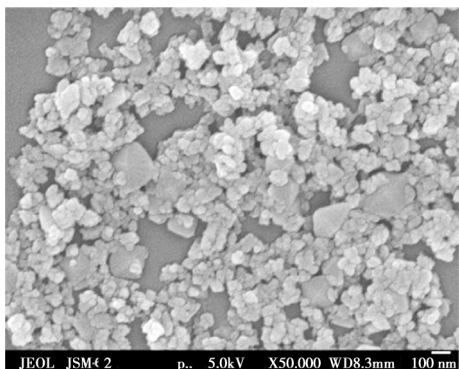


图 3 高压均质制备药物混悬颗粒微观形貌

Fig. 3 Micro scopical morphology of drug suspension particles prepared by HPH

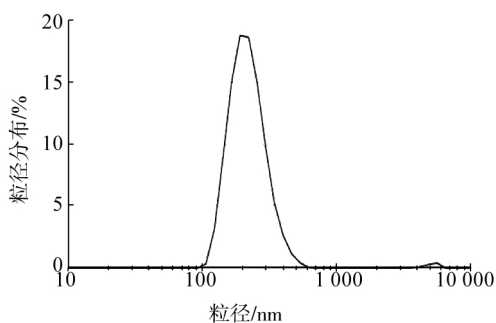


图 4 高压均质制备枸橼酸喷托维林混悬颗粒粒径分布

Fig. 4 Particle size distribution of drug suspension particles prepared by HPH

分析结果表明,经过高压均质对混悬料液前处理,料液中的药物混悬颗粒被粉碎为微观形貌规则的片状结晶,颗粒平均粒径为 231.5 nm,粒径分布范围窄,多分散指数为 0.259,有利于喷雾干燥过程中纳微颗粒自聚集为中空多孔的球状颗粒以及助剂乳糖对复合颗粒的包覆^[9]。

2.2 乳糖添加量选择

保持药物与稳定剂的浓度以及制备工艺条件不变,添加不同质量分数的乳糖,质量分数计算方法为乳糖质量除以乳糖与药物质量之和,制备复合微粉样品几何学与空气动力学粒径分布如图 5 所示。

在质量分数为 10%~25% 的范围内添加乳糖,随着乳糖质量分数的增加,雾化形成的液滴质量增大,干燥过程中固态壳层提早形成,液滴收缩量减小,颗粒几何学粒径增大。

颗粒空气动力学粒径(D_a)与几何学粒径(D_e)的换

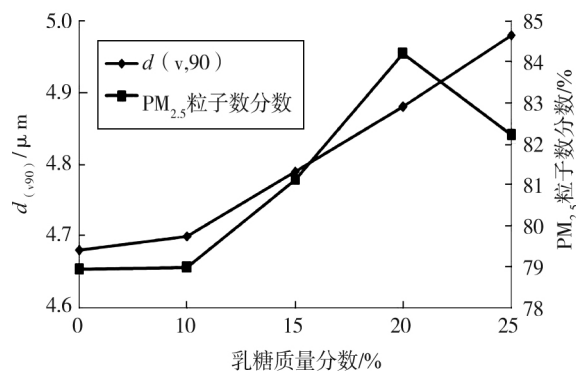


图 5 药物-乳糖复合微粉粒径分布

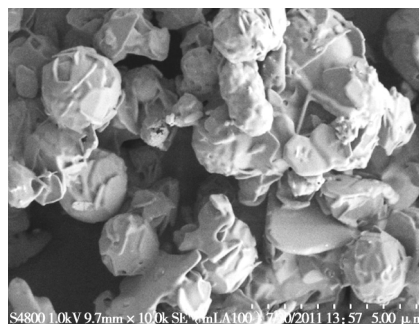
Fig. 5 Particle size distributions of drug-lactose composite powders

算关系如式(1)所示,式中 ρ 为有效颗粒密度, m 和 V 分别为颗粒质量和干燥后体积。实验结果表明,在颗粒质量和几何学粒径协同的作用下,当乳糖质量分数为 20% 时,微粉 PM_{2.5} 粒子数分数最大,空气动力学粒径分布最佳,为乳糖的优选添加比例。

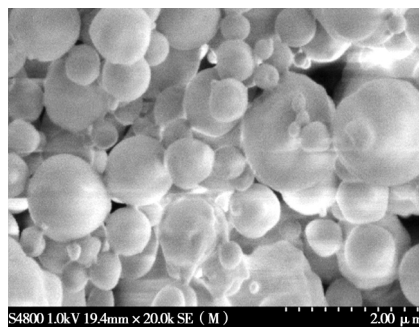
$$D_a = D_e \sqrt{\rho} = D_e \sqrt{\frac{m}{V}} = D_e \sqrt{\frac{6m}{\pi D_e^3}} = \sqrt{\frac{6m}{\pi D_e}} \quad (1)$$

2.3 复合微粉理化性能

乳糖(质量分数 20%)包覆枸橼酸喷托维林复合微粉和采用相同制备工艺未添加乳糖对照微粉样品微观形貌如图 6 所示。



a 对照微粉



b 乳糖-药物复合微粉

图 6 乳糖包覆药物复合微粉与对照微粉微观形貌

Fig. 6 Micro scopical morphologies of drug coated lactose composite powders and contrast powders

SEM 结果显示,对照微粉样品主要为料液中混悬药物纳微片状颗粒和溶质状态药物析出非晶态药物的聚集体^[7],微观形貌为近球形颗粒,几何学粒径为 1~2 μm ,颗粒外壳存在孔洞或为空心结构,彼此间有一定程度的团聚,并少量未聚集的片状颗粒。乳糖-枸橼酸喷托维林复合微粉的微观形貌为规则的球形颗粒,未见片状颗粒,几何学粒径为 0.5~2 μm ,助剂乳糖包覆于颗粒表面,颗粒表面光滑,团聚现象显著减弱。

通过测定复合微粉的载药量发现,乳糖-药物复合微粉基本保持了原料配方中的药物比例,载药量(质量分数,下同)达到 78.9%,显著提高的载药量能够降低吸入给药的剂量与给药的频率,从而降低减小人体吸入的适应性和药物的毒副作用,同时具备更大的进一步改性与配伍等优化空间。

微粉的流动性是其在外力作用下改变原有稳定趋势的性质,是微粉应用于吸入给药领域最重要的指标之一,随着微粉颗粒几何学粒径的减小,一般性规律是微粉流动性下降。测定休止角是测定微粉流动性最常用的方法之一,休止角愈小,粉体的流动性愈好。测试结果显示,几何学粒径小于 2 μm 的乳糖包覆药物复合微粉,由于具有规则的球状形貌、光滑的颗粒表面和更少的颗粒团聚,因此表现出非常优秀的流动性能,休止角仅有 29°,而对照微粉样品的休止角为 49°。

2.4 空气动力学和吸入与沉积性能

复合微粉的 MMAD、PM_{2.5} 粒子数分数、气溶胶有效生成率以及装入明胶胶囊后干粉吸入剂排空率、有效部位沉积率见表 1,颗粒沉降规律如图 7 所示。

分析结果显示,乳糖包覆药物复合微粉 MMAD 小于 1 μm ,近 85% 的颗粒空气动力学粒径小于 2.5 μm ,气溶胶有效生成率大于 60%,经过 45 min 的自然沉降,依然有超过 40% 的颗粒保持在大气中的悬浮状态,具有优良的空气动力学性能,非常有利于干粉吸入剂的药物传递。与此同时,良好的流动性使复合微粉干粉吸入剂的排空率接近 80%。由于枸橼酸喷托维林和乳糖均具有极高的水溶性和引湿性,因此较大比例的复合微粉干粉吸入剂被双层液体碰撞器的一级分布瓶接

表 1 复合微粉空气动力学和吸入与沉积性能

Tab. 1 Aerodynamic-inhalation and deposition properties of drug coated lactose composite powders

性能	数值
平均 MMAD/ μm	0.99
MMAD 范围/ μm	0.948~1.031
PM _{2.5} 数量百分比/%	84.2
气溶胶有效生成率/%	63.2
排空率/%	79.4
FPF/%	19.3

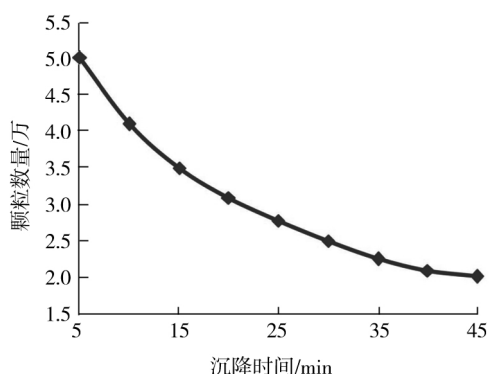


图 7 复合微粉颗粒沉降规律

Fig. 7 Deposition characteristic of composite powders

受,但仍有约 20% 的药物可以到达肺部,而滞留在支气管等上呼吸道的药物同样能够发挥镇咳作用。

3 结论

采用高压均质-喷雾干燥工艺制备乳糖包覆枸橼酸喷托维林高载药干粉吸入剂复合微粉,工艺条件为分散介质纯净水,枸橼酸喷托维林质量浓度为 236 g/L,乳糖质量浓度为 59 g/L,聚乙二醇质量浓度为 3 g/L;剪切乳化预处理 3~5 min,速率为 15 000 r/min;高压均质压力为 100 MPa,循环 5 次;喷雾干燥入口温度为 170 $^{\circ}\text{C}$,进液速率为 400 mL/h。研究表明,复合微粉具有优良的理化性能、空气动力学性能和吸入与沉积性能,微观形貌为粒径 0.5~2 μm 表面光滑的规则球形颗粒,载药量达到 78.9%,休止角仅为 29°,空气动力学质量中值直径为 0.99 μm ,PM_{2.5} 粒子数分数为 84.2%,气溶胶有效生成率为 63.2%,排空率为 79.4%,有效部位沉积率为 19.3%,能够有效实现和优化干粉吸入剂的药物传递。

参考文献(References):

- [1] CRYAN S A. Carrier-based strategies for targeting protein and peptide drugs to the lungs[J]. The AAPS Journal, 2005, 7(1): 20-41.
- [2] GUPTA R B, KOMPELLA U B. 纳米粒给药系统 [M]. 北京: 科学出版社, 2011.
- [3] 李凤生, 刘宏英, 陈静, 等. 微纳米粉体技术理论基础[M]. 北京: 科学出版社, 2010.
- [4] 罗明生, 高天惠. 药剂辅料大全 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2007.
- [5] 赵长青, 王晓波, 刘维民. 喷雾干燥技术在制备超微及纳米粉体中的应用及展望[J]. 材料导报, 2006, 20(6): 56-59.
- [6] 陈博, 黄永鹏, 钟辉, 等. 高压均质法制备枸橼酸喷托维林纳米颗粒[J]. 中国粉体技术, 2016, 22(2): 18-21.
- [7] 陈博, 钟辉, 黄永鹏, 等. 喷雾干燥工艺制备枸橼酸喷托维林微粉[J]. 中国粉体技术, 2015, 21(6): 43-46.
- [8] 国家药典委员会. 中国药典(2部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [9] 胡婷婷, 乐园, 赵宏, 等. 高压均质技术结合喷雾干燥法制备布地奈德多孔微球[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2009, 36(2): 9-13.