

对干粉吸入剂配方中 细粉影响的研究调查

作者: Jagdeep Shur, Robert Price, 英国巴斯大学
Tim Freeman, 富瑞曼科技

质量源于设计这一理念鼓励着制药业从业者追求更多的知识,以提高界定、配制及制造等活动的效率。对于众多研究人员来说,对肺部给药的广泛关注,意味着需要更加详细地了解干粉吸入等相对较新技术,由于干粉吸入剂的要求和传统片剂有很大的区别,即使是经验丰富的粉体配方设计师也必需具备快速学习的能力。

利用 DPI 将预定剂量给送到肺部,其效果依赖于吸入患者对雾化过程的控制。在配方中添加辅料细粉是增强给药效果的既定方法,但其中涉及的机制尚不十分明了。在此,我们将探讨细粉颗粒对于粉体特性的影响,以了解其对 DPI 内部行为产生的作用。主要侧重于探究各种特定粉体特性与 DPI 性能之间的直接关联。

干粉吸入剂的作用机理?

被动式干粉吸入器的药物输送动力来自患者自身。在吸入时,流经药剂的吸入气流使其流化、雾化形成粒子云,从而被吸入患者体内。高效的流化可使患者吸入全部剂量。极细的颗粒沉积在肺部,而较粗的颗粒则滞留在喉管,随后再被咽下。沉积在肺部的那部分药剂,通常根据其质量称为有效药物吸入量 (FPD) 或有效药物吸入率 (FPF)。

较粗的辅料颗粒,一般指乳糖,通常用于提高制剂流动特性。在混合过程中,细颗粒的活性药物成分 (API) 与这些颗粒相粘结,随后在雾化过程中则会发生分离。如果这种解析过程未发挥作用,则 API 就不能与粗颗粒分离并将滞留在口腔,导致活性药物成分被咽下而不是被吸入。

不同的研究人员发现,在配方中添加细颗粒辅料可提高 FPD,增强给药效果^[1,2,3]。活化区理论^[1]认为,这是因为细颗粒辅料会与粗颗粒载体中的高活化区结合,阻止了高活化区与 API 颗粒的相互作用。因而,药物成分只能与低活化区形成较弱的结合。另一方面,凝聚理论^[2]将此特性归因于辅料与药物成分间凝聚的构成,这将形成与载体间的弱结合。

虽然这些理论各具优点,但细颗粒的加入会对粉体特性和流态化行为产生怎样的影响?这方面的研究相对较少,而这可能会严重影响 DPI 性能。精细颗粒可以改变粉体的

剪切、蓬松和动态特性,但这足以解释为什么它们能提高给药效率吗?

粉体表征

粉体是由两相甚至三相(湿润状态下)系统复合而成,可以很容易地从固体转化为类似流体的行为。粒径是影响特性的变量之一,这就是为什么精细颗粒的含量十分关键的原因,不过,还有许多其它参数也会产生很大影响。其它主要变量包括颗粒形状、硬度、孔隙度和表面构造;外部参数包括湿度和含气量。因此,粉体特性的测量十分具有挑战性,也有多种表征技术可用。试图用单一测定数据来界定某种粉体特性的方法仅能描述某一方面的特性,然而,多维度表征有助于全面洞察对给定样品的复杂性,因而可以提供丰富的信息。

粉体颗粒间相互作用的强度对其特性有着显著影响。如果粒子间的吸引力比重力施加的向下拉力强,粉体就会具有粘性;如果万有引力占据支配地位,则粉体状态可被描述为自由流动(非粘性)。对于每一种粉体,这些力的相对强弱将决定材料的粘结水平。

一般而言,较小的颗粒,尤其是那些平均粒径小于 30 微米的颗粒更具粘性。这是因为,虽然颗粒形状和表面构造也会产生影响,但颗粒间吸引力会随粒径减小而增大。颗粒间更强的吸引力会阻碍重力向下拉拽,从而使粘性颗粒能在包含空气的开放结构中压实。相比之下,非粘性粉体颗粒越大,越能更有效地压实,其自由体积要小得多。

颗粒间粘结强度和压实状况上的差异会影响粉体的蓬松、剪切和动态特性,以上这些特性都可以用来描述材料的粘结水平。对于工业应用,关键是测定影响材料加工性能的有关特性,因而界定粘结性的最佳方法视应用不同而异。采用 DPI 时,流动性和流化特性尤为重要,因此,测量那些能够量化的粘结性属性对上述特性究竟有多大影响,是有意义的。



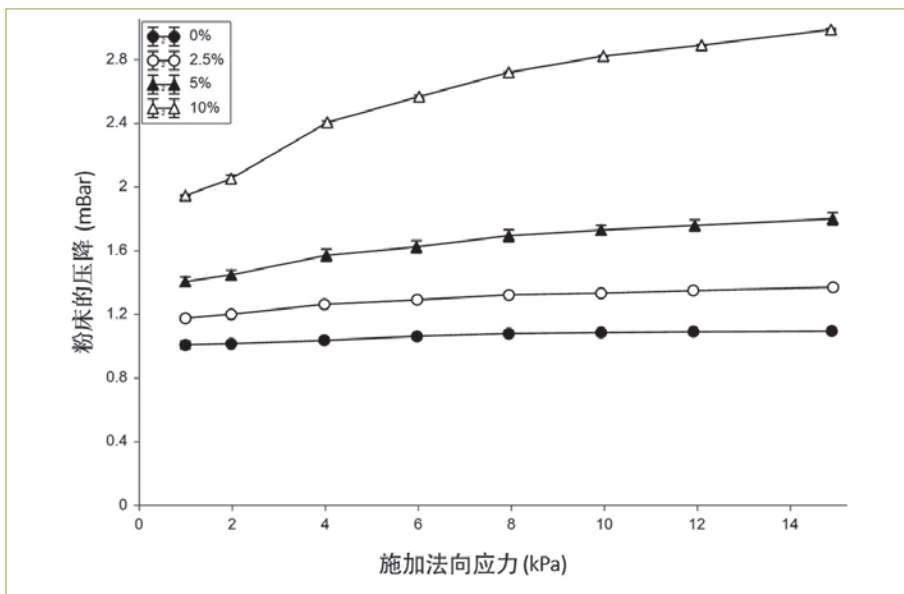


图 1：细颗粒对透气性和压实性的影响

粉体流变仪可测量粉体的动态特性、材料在运动中的特性，还能独一无二地准确表征多孔材料。最好的系统还包括剪切和松装特性测定，为分析提供最大的帮助。这些仪器对于 DPI 研究极具价值，可实现对充气流特性、流化以及透气性等松装特性的直接检测。

细颗粒影响的研究

采用英国富瑞曼科技的 FT4 粉流变仪，就精细颗粒对有关批次特性的影响进行了实验性研究。这些表面粗化乳糖粉体批次分别含 0%、2.5%、5% 至 10% 的细颗粒（德国美剂乐，Sorbolac 400）。松装密度、透气性、压实性和充气流动能均采用该仪器的标准测量方法进行测定^[4]。

随着细颗粒含量的增加，松装密度从 0.741 ± 0.009 g/ml (0% 细颗粒) 下降至 0.659 ± 0.007 g/ml (10% 细颗粒)。透气性也随细颗粒增加而下降，而压实性却上升 (图 1)。对于粘结性较高的粉体，在施加法向应力时，滞留在其相对开放的结构中的空气被挤出。尽管按照一定条件调节的松装密度因此较低，压实作用仍会产生显著影响。对于粘结性较低的粉体，由于被压实得更紧密，自由体积较小，在正常压力下体积相对变化不大。因此，这些松装密度和压实数据表明，

添加细颗粒会提高配方的粘结性。

* 因为粉体受诸多变量的影响，很难进行可重现的测量。在测量前应对粉体进行预处理，按规定方式轻轻搅拌以打破松散的团块并释放出过多的空气，达到一致的初始状态以提高分析的再现性。

粘结性更高的粉体透气性也较低，对气体流动形成更高的阻力。较小的孔隙空间加之较强的粒子间吸引力，使得空气很难在单个粒子间流动，从而在粉床上形成了更高的压力。在考虑依赖于单个粒子在向上气流中的分离和悬浮的流化行为时，透气性具有直接相关性。这些结果表明，细颗粒增多使粉床不易流动，这种情况在对充气流动能的测定中得到了印证。

通常在气流速度增加过程中测量充气流动能，直到粉体发生流化。图 2 所显示的，是在 8 mm/s 的气流速度下测得的四种样品的充气流动能。结果表明，充气流动能随着细颗粒含量的增加而上升，即包含更多细颗粒的样品会在流化时形成更大的流动阻力。在粘结性粉床上，空气很难将粒子分离并润滑，因而这种材料往往流化状况不佳；非均匀流化和沟流现象非常普遍。这使得它们即使在充气情况下也难以自由流动。

这项研究实现了细颗粒对于 DPI 开

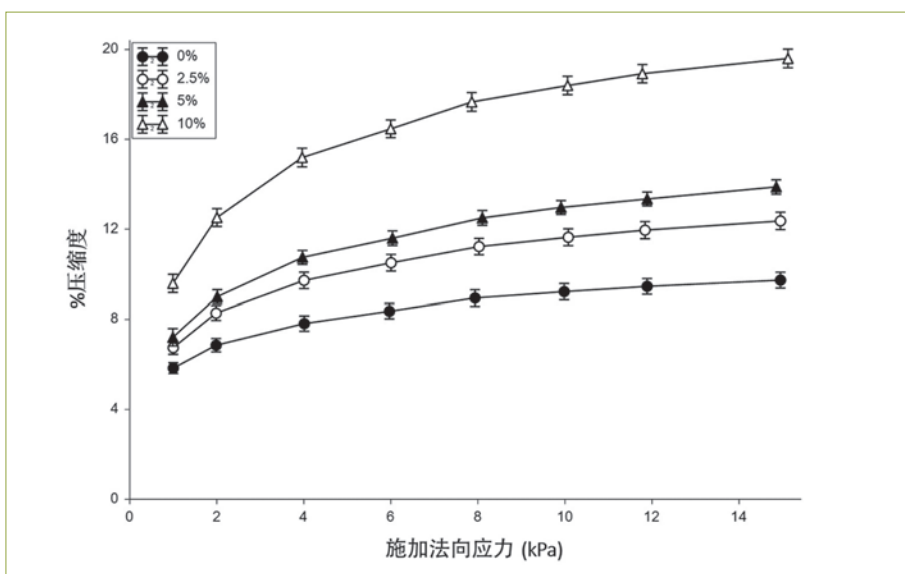


图 2：细颗粒对充气流动能的影响

发 / 操作极其重要的粉体参数的影响。总之，它们增加了材料的粘结性，使其对气流具有更大的阻力且更不易流化。

粉体特性与 DPI 性能的联系

为了解细颗粒含量对 DPI 性能的影响，将用于先前研究的乳糖样品与 1.6% 丙酸氟替卡松进行管式混合，生成含 API 的配方。使用 Cyclohaler® DPI 对这些样本的分散表现进行评估。根据有关粒径的空气动力学数据来确定 FPD。

结果表明，FPD 随细颗粒含量的增加而增加，充气流动能与细颗粒剂量之间存在直接关联（见图 3）。细颗粒的增加提高了粉床对流动的阻力，而这种流动则是增强给药效果所需的。对雾化过程的更详细的检测突出表明了其中的缘由。

整个压实粉床范围内的压降与流体向上流经粉床的流体速度成正比，直至达到流化点（参见图 4）。在一定的速度下，源自流体的向上作用力与作用于粒子的向下重力作相等，假定粒子间不存在吸引力，粉床将开始发生流化。这是初始流化点，其发生时的速度被称为最小流化速度（MFV）。在现实生活中，总有一些粒子间的吸引力和速度会在粉床发生流化前升高并超过 MFV。压降的大幅下滑是流化的标志。

此处的研究工作表明，含更多精细颗粒的配方对流化的阻力更高。增加精细颗粒含量会增加粘结性，使粉床具备更高的抗拉强度。其结果是，在发生流化前，这些材料的压降和穿过粉床的速度会出现上升。在初始流化点，配方颗粒受到运动的气流与静态的粉床之间的最大速度差，空气动力阻力达到峰值。这些作用力推动雾化，促进粒子间以及粒子与设备管壁间的碰撞，使 API 从载体脱离。在粘结性更高的粉床上，这种作用力更高，会发生更充分的分散。

使用高速摄影^[5]对雾化进行可视化研究，所采集的结果对这一发现提供了支持。这项工作表明，流化机制可发生改变，这取决于粉床的抗拉强度。对于粘结性粉体，粉床会在一定速度下会发生破裂，粉体上升形成柱塞状，然后破裂形成致密的粒子云。在这一高能过程中，粒子云中的流动是无序的，且分散十分高效。另一方面，低粘结性配方的流化则是通过一个渐进的气蚀过程来完成。当通过粉床的速度超出一定值时，粉囊被从表面拖离。

总结

用于 DPI 的配方必须以适当的方式进行流化和雾化，以确保药物能有效给送到肺部。细颗粒会改变配方对气流

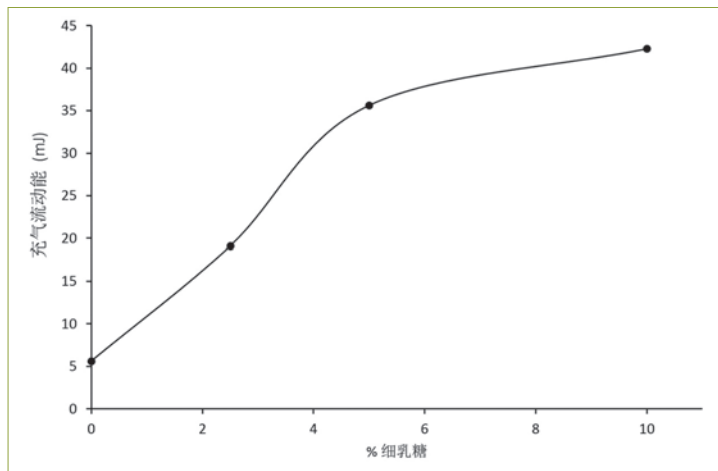


图 3: FPD 与充气流动能之间的关联

的反应，提升了粉床的粘结性和抗拉强度。这可以促进更有效的雾化，并提高 FPD。

这种行为可反映在充气流动能和

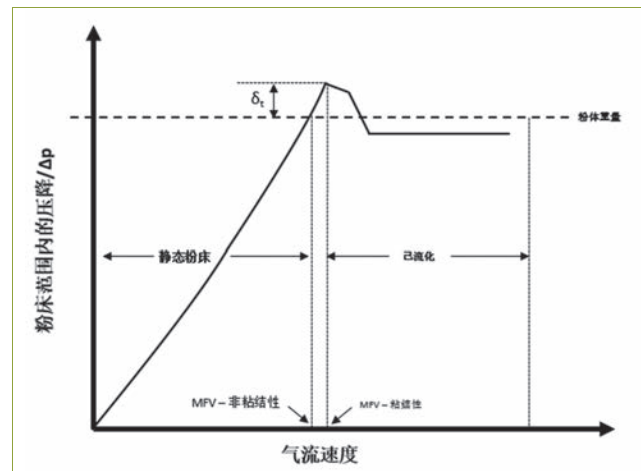


图 4: 压降与粉床气流速度之间的关联

FPD 的直接关联上，因此，粉体流变仪为 DPI 配方设计师提供了一种有用的工具。这些系统能进行松装、剪切和动态特性检测，使设计师能最深刻地洞察粉

体特性，从而提供可加速并优化产品开发的深刻认知。

IQNC

本文初版于2008年6月刊登于英国伦敦的《制造化学家》杂志

参考文献

- [1] J.A.Hersey 'Ordered mixing : a new concept in powder mixing practice' Powder Technology 11 : 41 - 44 (1975)
- [2] P. Lucas et al. 'Protein deposition from dry powder inhalers: Fine particle multiplets as performance modifiers.' Pharm Res 15 : 562- 569 (1998)
- [3] N. Islam et al. ' Lactose surface modification

by decantation : 'Are drug-fine lactose ratios the key to better dispersion of salmeterol xinafoate from lactose-interactive mixtures?' Pharm Res. Vol 21 p 492- 499.

[4] R. Freeman 'Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders – A comparative study using a powder rheometer

and a rotational shear cell.' Powder Technology 174 (2007) 25 - 33

[5] J. Shur et al, 'The role of fines in the modification of the fluidization and dispersion mechanisms with dry powder inhaler formulations', Pharmaceutical Research (OnLine), 1 February 2008