

原淀粉作为药物辅料有其局限性,主要是容易吸湿成团块、流动性差、对润滑剂敏感等。这限制了它在片剂中的用途,所以要对原淀粉进行变性,提高其压片和控释的能力。变性方法主要有物理法、化学法和酶法。

1 物理法

物理法主要是通过加热或机械挤压使淀粉的葡萄糖分子长链部分断裂,从而成为一种胶状物质。物理变性不使用化学试剂,具有工艺简单、易于操作、无污染等优点。

预胶化淀粉 (pregelatinized starch) 也称为可压性淀粉。它是淀粉经物理或化学变性,在水存在情况下淀粉颗粒全部或部分破坏的产物。为干燥白色粉末,无臭无味,性质稳定,不溶于有机溶剂,10% ~ 20% 可溶于冷水。预胶化淀粉是一种新型药用辅料,口服无毒安全,在片剂中有诸多用途。预胶化淀粉由于其中游离态支链淀粉润湿后的巨大溶胀作用和非游离态部分的变形复原双重作用,因此具有良好的崩解和溶出性能。预胶化淀粉本身具有润滑作用,可以减少润滑剂量;粘胶性低,生产过程中会改善粉末混合物与机器金属部分的粘胶作用。另外,预胶化淀粉可用作胶囊剂的填充物^[1],能降低填充量变化系数和胶囊中药物的溶出时间。大量使用预胶化淀粉可以改进溶解度差的药物的溶出,而不影响到胶囊的最大填充量。国外现有专门的预胶化淀粉商品 Starch 150Q 在生产过程中直链淀粉和支链淀粉间的氢键部分断裂,所以产品中含有 5% 的游离态直链淀粉,15% 游离态支链淀粉,80% 非游离态淀粉。不同物理状态的三种淀粉的配合,使得其具有良好的流动性、可压性和自身润滑性,制成的片剂具有较好的硬度,崩解性能好,可改善溶出速率,改善成粒性能,适于流化制粒及粉末直接压片。但 Starch 150Q 对碱性硬脂酸盐润滑剂非常敏感,应避免或少量使用此类润滑剂,否则会影响片剂的硬度和药物的溶出^[2]。

化学方法是主要的淀粉改性方法,它是用化学试剂,通过化学反应使淀粉的化学结构发生变化,从而改变其性质。化学法包括交联化、乙酰化、磷酸化和复合变性等,得到的变性淀粉统称为淀粉衍生物。

高直链交联淀粉 (cross-linked high amylose starch) 高直链交联淀粉已经发展成为赋形剂并广泛应用在片剂配方中,具有良好的黏合崩解性能。与其他赋形剂相比,高直链交联淀粉是一种亲水性辅料,性价比高,工业生产工艺简易可行,具有较高的药物装载量,并且对大多数药物都可能完成近似零级方式释放^[3]。高直链交联淀粉的交联程度和化学结构对其性质影响很大。提高交联程度,能提高吸水率,加快药物释放速率,并增大平衡溶胀。结构参数如结晶度则直接关系到淀粉产品的物理和机械性能。当结晶度中等偏下,V-型和 B-型两种结构在无定形区共存时,由其制成的片剂具有最好的释放特性和最高的机械硬度^[3,4]。另外,由高直链交联淀粉制成的片剂,性能非常稳定,当药片形状或压片压力改变时,对药物的释放性能影响很小^[3]。

淀粉醋酸酯 (starch acetates) 淀粉醋酸酯由原淀粉与乙酸酐制备而成,是一种多功能的直接压片赋形剂,在直接压片药方中可充当填充黏合剂,并具有控释效果,可适用于一些新颖的药方设计。淀粉醋酸酯有着与原淀粉不同的溶解性能,较其他变性淀粉的亲水能力弱。乙酰基取代的程度对其物理和机械性质影响非常大,同时也会影响到片剂的硬度和药物的释放性能。所以,通过选择特定取代程度的淀粉醋酸酯就可能获得所需要的药物释放特性^[5]。另外,由于相邻淀粉醋酸酯分子链间的强作用力,由其制成的膜具有密集结构和良好的机械性能,水蒸气和药物渗透能力弱,非常适合作为药物包衣的成膜材料^[6]。

羧甲基淀粉钠 (sodium carboxymethyl starch) 也称为淀粉乙醇酸钠,系淀粉羧甲基化衍生物。羧甲基的引入使淀粉粒

具有较强的吸湿性和吸水膨胀性。故可用作优良的片剂崩解剂。羧甲基淀粉钠具有良好的流动性和可压性,可改善片剂的成型性,增加片剂的硬度而不影响其崩解性。既可用于直接压片,又适用于湿粒法压片。一般用量较少就可以显示出优良的崩解性能。对于疏水性药物用量就更少,用量过多会延长崩解时间。另外,羧甲基淀粉钠水溶液有较高的黏度,还可以用作增稠剂。

3 酶法

酶对于淀粉的催化水解具有高度的专一性。酶法变性主要是通过酶的作用,破坏淀粉原有的结构,产生新的结构和性能。酶法制备安全无毒,产率较高。一些低聚糖类药物辅料如葡萄糖,也可通过酶水解淀粉来制取。

麦芽糊精 (maltodextrin) 麦芽糊精是由淀粉经高温液化酶作用,再经提纯、干燥而成,具有甜度低、溶解性好、耐热性强、吸湿性小和稳定性好等优点,可作为药用糖的增稠剂和稳定剂,也可作为片剂或冲剂的赋形剂和填充剂。喷雾和流化床干燥的麦芽糊精,对润滑剂敏感。当润滑剂浓度增大,药片会因为粒子间黏结性减弱变得疏松,硬度也随之下降。而滚筒干燥的麦芽糊精因为具有较大的表面积和体积密度,对润滑剂相对不敏感,依然保持较强的压塑性^[7]。

环糊精 (cyclodextrin) 淀粉经环糊精葡萄糖基转移酶作用,产生的糊精两端的葡萄糖分子以 α -1,4糖苷键相连,形成立体的闭合的中空筒状结构,称为环糊精。常见的环糊精包括 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精三种类型,目前应用较多的为 β -环糊精。 β -环糊精是一种新型辅料,为白色结晶性粉末,由于其水中溶解度小,随温度变化而变化,有利于获得包合物,且空穴大小较适合药物分子,故常用于药物的包合。环糊精及其衍生物适用于包括多肽和蛋白质药物在内的各种处方,能够增加药物的溶解度和溶出度,提高药物的稳定性和生物利用度,并能掩盖药物的不良臭味和降低药物的刺激性、毒性及副作用^[8]。

极限糊精 (amylodextrin) 极限糊精 (也称直链糊精) 是一种改性淀粉聚合物。它在水中不溶胀,有很好的黏合性,可充当黏合剂。Van der Veen等人实验表明纯极限糊精制成的药片在水中不会崩解,可以大大减少药物的突释效应,适当地加大压片压力,在药物含量 75% 时也可以得到稳定的药物释放^[9]。片剂的释放速率可以通过改变药片的厚度来调整,也可以用添加易溶的乳糖或疏水的滑石粉进行调节。Rob S等人认为水分会影响极限糊精的黏弹性和压制性^[10,11]。虽然水分含量低,由其制成的片剂疏松度小,可以增加硬度,但可获取的最大片剂硬度会因为粒子间成键的减少和弹性系数的降低而减小。同时水分会引起释放速率的变化,疏松度大,药物释放快,很快溶出。在足够的压力下,由 10% ~ 17% 水分含量的极限糊精制成的片剂保持持续的释放速率。所以应控制适当的水分含量才能使片剂具有合适的疏松度、硬度和溶出性能。另外,极限糊精也具有润滑作用,会减弱疏松度的影响,改善片剂的稳定性。

部分脱支淀粉 (partly debranched starches) 部分脱支淀粉是一种多功能的药用赋形剂,可以充当黏合剂、填充剂和崩解剂。Wai-chiu等人对支淀粉含量 90% 以上的淀粉酶解脱支,得到的混合物含有游离支淀粉,部分脱支淀粉,以及这两种淀粉的结合物,另外还含有占质量 20% 以上的短直链淀粉^[12]。这些短直链淀粉由 5~65 个不等的 α -1,4葡萄糖苷

键组成。干燥后,产品具有明显的可压性,能够吸湿,有润滑助流作用,制成的药片表面光滑。

4 结束语

目前,纤维素类药物辅料的价格比较昂贵,选择价格相对低廉、性能同样良好的淀粉类药用辅料,无疑会大大降低生产成本,提高经济效益。所以,在许多片剂的制备中,人们已经全部或部分应用于淀粉类药用辅料。相信随着淀粉辅料性能的不断改进,特别是新型淀粉辅料的出现,其应用前景会越来越广阔,并有望提高现有药剂的质量,推进制剂技术的发展。

[参考文献]

- [1] Usha C G, Fridman P, Neil T. Investigations Into the Use of Pregelatinised Starch to Develop Powder-filled Hard Capsules [J]. International Journal of Pharmaceutics 2004, 285(1~2): 51~63
- [2] Jivraj M, Martini Luigi G, Thomson Carol M. An Overview of the Different Excipients Useful for the Direct Compression of Tablets [J]. Pharmaceutical Science & Technology Today, 2000, 3(2): 58~63
- [3] Lenaerts V, Moussa I, Dumoulin Y, et al. Cross-linked High Amylose Starch for Controlled Release of Drugs: Recent Advances [J]. Journal of Controlled Release, 1998, 53(1~3): 225~234
- [4] Ispas-Szabo Pompiliu, Ravenelle Francois, Hassan Man, et al. Structure-properties Relationship in Cross-linked High-amylose Starch for Use in Controlled Drug Release [J]. Carbohydrate Research, 2000, 323(1~4): 163~175
- [5] Korhonen O, Raatikainen P, Harjunen P, et al. Starch Acetates—Multifunctional Direct Compression Excipients [J]. Pharmaceutical Research, 2000, 17(9): 1138~1143
- [6] Tarvainen M, Sutinen R, Pellonen S, et al. Starch Acetate—A Novel Film-forming Polymer for Pharmaceutical Coatings [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002, 91(1): 282~289
- [7] Mollan Jr Matthew J, Metin C. The Effects of Lubrication on the Compaction and Post-compaction Properties of Directly Compressible Maltodextrins [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1996, 144(1): 1~9
- [8] Kaneto Uekama. Recent Aspects of Pharmaceutical Application of Cyclodextrins [J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2003, 44(1~4): 3~7
- [9] Van der Veen J, TeWierk G H, Van der Wal L, et al. Controlled Release of Theophylline Monohydrate from Amylodextrin Tablets: In Vitro Observations [J]. Pharmaceutical Research, 1994, 11(4): 499~502
- [10] Rob S, Anco E C E, Henderik W, Frijlink, et al. Plasticisation of Amylodextrin by Moisture: Consequences for Drug Release from Tablets [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2000, 204(1~2): 23~33
- [11] Rob S, Henderik W, Frijlink, Coenraad F Lerk, et al. Plasticisation of Amylodextrin by Moisture: Consequences for Compaction Behaviour and Tablet Properties [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, 14(3): 245~254
- [12] Wai-chiu C, Kasica J. Enzymatically Debranched Starches as Tablet Excipients [J]. Biotechnology Advances, 1997, 15(1): 263

(责任编辑: 黄小平)