

口服固体制剂原辅料相容性研究进展

胡士高¹, 孙备² (1.安徽省食品药品审评认证中心, 合肥 230051; 2.安徽省药物研究所, 合肥 230022)

摘要: 对近年来国内外在原辅料相容性方面的研究进行综述, 以便于制剂工作者更好地进行处方设计。笔者首先分析了口服固体制剂原辅料发生不相容的原因, 随后对各种原辅料相互作用进行了深入的阐述, 并列举了近年来研究的成果; 随后对影响原辅料相互作用的外界因素进行了分析和列举; 最后对近年来采用的原辅料相容性研究手段进行了综述, 为今后更好地开展此类研究提供参考。

关键词: 相容性; 研究进展; 原辅料; 口服固体制剂

中图分类号: TQ460.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)09-0789-05

Progress of Drug-excipients Compatibility in Oral Solid Dosage Forms

HU Shigao¹, SUN Bei² (1. Anhui Center for Drug Evaluation & Certification, Hefei 230051, China; 2. Anhui Provincial Institute of Materia Medica, Hefei 230022, China)

ABSTRACT: To summarize the recently researches of drug-excipients compatibility, in order to help the pharmaceutical dosage formula design. The reasons of the incompatibility of drug-excipients in oral solid dosage forms were analysed at first, then the interactions of drug-excipients were discussed deeply, some research achievements were exemplified. The extra-factors which influence the drug-excipients compatibility were discussed. The advanced research methods were summarized to help researches in this field.

KEY WORDS: compatibility; progress; drug-excipients; oral solid dosage forms

原辅料相容性研究是 FDA、ICH 指导原则中所要求进行的研究内容, 在 ICH 指导原则 Q8(R2) PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT^[1] 中的“2.1.1”章节中要求在制剂研发开始阶段进行原辅料相容性试验, 这里的辅料不仅仅指终产品的辅料, 还包括生产过程中用到的辅料, 如活性炭、水等。原辅料相容性的意义在于选择能够赋予原料以良好生物利用效果和可生产性的辅料, 同时又不影响原料的稳定性。目前国外制剂研发过程中对原辅料相容性的研究较为透彻, 因而制剂质量优越, 而我国原辅料相容性研究刚刚起步, 许多工作有待开展和提高。笔者对国内外口服固体制剂原辅料相容性研究情况进行综述, 希望能够对我国制剂研究提供帮助。

1 原辅料不相容的原因分析

原辅料相互作用后导致的药物不稳定可以归咎为以下 3 种情况: ①由原辅料本身造成, 包括原辅料的物理化学性质、水分、杂质、比表面积、晶型等; ②处方设计造成, 包括原辅料比例、混

合方式、制粒方式、包装等; ③外围环境导致, 包括温度、湿度、光照等^[2]。

2 原辅料相互作用情况分类

原辅料相互作用可分为物理、化学和生物药剂学 3 种类型, 作用产生的后果有利有弊。物理作用如吸附、形成复合物、晶型改变等, 可能导致药物溶解度降低或提高, 对疗效和安全性产生影响; 化学反应包括氧化、水解等反应, 导致原料降解形成杂质, 影响临床使用的安全性; 生物药剂学反应包括辅料改变胃肠道通透性, 进而改变原料的吸收程度, 或诱导 P 糖蛋白, 改变药物的吸收等, 可导致药物吸收利用的变化。

2.1 物理作用

2.1.1 形成复合物 四环素可与碳酸钙形成难溶性复合物、苯巴比妥可与 PEG-400 形成难溶性复合物, 这些都导致主药溶解度和口服生物利用度下降。Masuda 等^[3]研究发现, 阿昔洛韦可以和酒石酸形成阿昔洛韦-酒石酸共晶体, 和枸橼酸形成阿昔洛韦-枸橼酸无定型复合物, 形成复合物后阿昔

作者简介: 胡士高, 男, 助理研究员 Tel: (0551)3710228 E-mail: hsg0922@sina.com

洛韦的溶解速度明显快于无水阿昔洛韦，无定型复合物在采用 PEG 为基质的乳膏中透皮率明显高于结晶型。

2.1.2 吸附 某些药物可以被辅料的表面所吸附，导致原料不能很好溶出和分散，进而影响药物的生物利用度。Michael 等^[4]研究发现西吡氯铵的阳离子可以被硬脂酸镁颗粒表面的硬脂酸阴离子所吸附，导致西吡氯铵的抗菌活性下降。Cotton 等^[5]研究发现马来酸依那普利可以被微晶纤维素所吸附，导致晶型改变，无定型增多，并且发生降解，形成不稳定的马来酸胺和阴离子，而采用磷酸氢钙时就可以避免这一现象。

2.2 化学反应

原辅料之间因为化学基团的可反应性而导致的不相容是可以预见的，在选择辅料时应尽量避免此类反应的发生。已知的不相容反应见表 1。

表 1 已知的药物基团与不相容物情况

Tab 1 Known incompatibilities with drug groups

功能基团	不相容物	反应类型
伯胺	单糖或双糖	胺-醛和胺-缩醛
酯、环、乳糖	碱性成分	开环、酯-碱、水解
羰基、羟基	硅烷醇	氢键
缩醛	胺、碳水化合物	缩醛-胺、Schiff 碱或葡基胺形成
羧基	碱	成盐
羟基	氧	氧化成缩醛和酮
巯基	氧	二聚化
酚	金属、氧	复合物
明胶胶囊壳	阳离子表面活性剂	变性

除了辅料本身化学结构对原料的影响外，辅料所含的杂质、自身的结构和功能等也会导致原料的降解，这一方面往往会被忽视。国外的制药

表 2 辅料中带入的杂质及可能的不相容反应

Tab 2 The impurities in excipient and possible incompatible reactions

辅 料	潜在可反应的杂质	已知的不相容情况
乳糖	蔗糖、糠醛、甲酸、乙酸、其他醛类化合物	美拉德反应、5-羟甲基糠醛的缩合反应、水解催化反应
微晶纤维素	蔗糖、甲醛、硝酸盐、亚硝酸盐	蔗糖导致美拉德反应、吸附碱性药物、非特异性氢键结合性不相容
聚维酮和交联聚维酮	显著量的过氧化物，聚维酮还含有甲酸和甲醛	药物氧化、氨基酸和多肽的质子加成
羟丙基纤维素	显著量的过氧化物	药物氧化
交联羧甲基纤维素钠	一氯乙酸、亚硝酸盐、硝酸盐	由于静电作用吸附弱碱性药物，残留的一氯乙酸会发生 SN2 亲核反应。
淀粉	甲醛、亚硝酸盐和硝酸盐	淀粉中的末端醛与盐酸胍苯吡啶中的胍结构团反应。同时淀粉可以介导水分反应、吸附药物、与甲醛反应导致崩解功能下降。
沉淀二氧化硅	重金属	在无水环境下可以作为 Lewis 酸，可以吸附药物
硬脂酸	油酸	与许多金属氢氧化物不相容，与氧化物不相容
硬脂酸镁	氧化镁	硬脂酸镁可以与水形成四种水化物。氧化镁可以与布洛芬反应。提供碱性环境加速水解降解，镁金属的络合效果导致其他成分降解。

企业会通过研究控制辅料的杂质和类型，对辅料供应商提出相应的要求，从而避免对原料的影响。

2.2.1 辅料中杂质的影响 Nieuwmeyer 等^[6]研究发现，乳糖的污染物乳糖-磷酸可以加速甾体类药物的降解，乳糖的粒径对降解有明显影响，研究显示粒径小的乳糖表面积大，污染物更多，降解反应更明显，同时温度和湿度也加剧了降解反应。辅料和原料一样，在生产过程中均会带入杂质，Narang 等^[7]对各种常用辅料可能带入的杂质进行了总结，见表 2。在使用时根据原料的性质应适当控制这些杂质。

2.2.2 辅料物理结构的影响 Mharyan 等^[8]研究了不同结晶程度的纤维素与阿司匹林混合后的相容性，纤维素的结晶程度从 49%~95% 不等，结果发现阿司匹林在一定湿度环境下与不同结晶程度的纤维素混合所产生的水解产物水杨酸含量不同，结晶度低的纤维素与阿司匹林的混合物所产生的降解产物少，表明纤维素不同结构下水分分配情况不同，影响了易水解原料的稳定性。

2.2.3 辅料功能性质的影响 Desai 等^[9]研究了聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30 和泊洛沙姆 188 作为粘合剂和润湿剂时对含有氢氯噻嗪制剂的影响。氢氯噻嗪目前在多个降压药复方中都有使用，但它容易水解产生甲醛和游离胺，在湿度和温度的影响下，PVP K30 可以导致氢氯噻嗪产生 0.6%~2.8% 的游离胺杂质(以主药含量的百分量计)，泊洛沙姆 188 可以导致氢氯噻嗪产生 0.25%~0.31% 的游离胺杂质。而去除泊洛沙姆 188，并用预胶化淀粉代替 PVP K30 后，游离胺的产生明显减少，在相同条件下仅产生 0.06%~0.12% 的游离胺杂质。氢氯噻

嗉和其他辅料的相容性均较好,分析原因,主要是因为 PVP K30 和泊洛沙姆 188 均具有助溶作用,在有水分存在时助溶了氢氯噻嗪,导致其水解形成游离胺,高温和高湿能够加速水解。

3 外围因素对原辅料相容性的影响

加速原辅料相互作用的外界因素包括光、热、湿等。因此目前的药品研究指导原则中关于原辅料相容性的试验,要求进行原料和辅料一定比例混合后在高温、高湿、光照条件下的相容性研究。

3.1 水分

水分是制剂中加速原辅料反应的重要因素。水分子有助于原辅料反应基团的接触,从而加速反应。Chen 等^[10]研究水分对卡托普利和硬脂酸镁相互作用的影响,发现预先 110 °C 干燥的混合物红外图谱显示有较小的 1 562 cm^{-1} 峰,而未干燥的混合物有较强的 1 540 cm^{-1} 峰并含 1 556 cm^{-1} 肩峰,判断两者通过所吸附水的羟基发生反应,过量的水导致酸性的卡托普利和碱性的硬脂酸镁中和,形成新物质。

3.2 光照

通常光不敏感的辅料对药物的杂质产生影响不大,但某些辅料在光照下可以与原料发生反应,导致杂质水平升高。韩晋等^[11]在研究恩替卡韦分散片的过程中研究了恩替卡韦原料与各种辅料的相容性,结果发现甜味剂阿斯帕坦和甜橙香精在光照 4 500 Lx 条件下与原料配伍后产生的杂质分别达到 1.25% 和 1.19%,较起始时的 0.60%, 0.50% 有明显升高,而高温和高湿条件下升高没有那么明显,说明这两种添加辅料在光照时更容易与原料反应,产生杂质。

3.3 温度

高温本身对原料的稳定性就有一定的影响,同时可以加速原辅料的各反应,原料的物理性质也可能因为温度而发生改变,Rossi 等^[12]研究了对乙酰氨基酚与常用缓释骨架辅料羟丙基甲基纤维素混合物(1:9)在高温下的晶型改变,采用微傅里叶变换红外分光光度法(MFTIR)和粉末 X 衍射法进行观察,结果发现,通过短暂的 130 °C 以上高温处理,混合物中的对乙酰氨基酚晶型就可以从 I 型转化为 II 型或 III 型,显示出高温条件下辅料对原料物理性质的影响。

4 原辅料相容性研究方法

4.1 差示扫描量热法(DSC)

该方法是目前最为快速有效判断原辅料相容性的手段,可以用于原辅料相容性的初步筛选。Stulzer 等^[13]采用 DSC 等手段分析卡托普利与各种辅料的相容性,结果发现不同种类的微晶纤维素、乳糖、乙基纤维素等与卡托普利混合后 DSC 图谱是两者的叠加,说明相容性良好,但与硬脂酸镁的混合物发生吸热反应,使卡托普利的峰消失,判断可能出现了脱水反应。从而判断卡托普利与硬脂酸镁不能相容。梁荣财等^[14]应用 DSC 考察阿替洛尔与片剂辅料的相容性。结果显示阿替洛尔与微晶纤维素、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁等辅料的相容性好,与微粉硅胶、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、枸橼酸、十二烷基硫酸钠等辅料有配伍反应,DSC 峰形和峰位有明显变化。但 DSC 检测也有局限性,没有发生 DSC 峰改变的辅料也可能在温度、湿度等因素影响下与原料发生物理、化学的反应,导致原料稳定性下降。

4.2 傅里叶变换红外光谱法(FT-IR)

傅里叶变换红外光谱法的优点是避免了高温对原辅料混合物的影响。Liltorp 等^[15]研究了原辅料混合物在等温加速 3 d 后用 FT-IR 测定的结果与常温存放 12 周样品用 HPLC 测定结果的比对,结果发现存放 12 周样品用 HPLC 测得的降解产物与采用加速 3 d 条件下用 FT-IR 测得的基本一致。有 3 个辅料在采用 FT-IR 测定时发现了不相容,但 HPLC 测定时未发现有降解产物,仅发现主成分含量下降。FT-IR 与 HPLC 比较的优势是能够发现主药结构的改变,比如溴化氢盐的脱落,这可能导致溶出和生物利用度的改变。

4.3 高效液相色谱法(HPLC)

采用 HPLC 可以检测原辅料混合物在不同外界环境影响下的含量和杂质的变化。国家药品审评中心的《化学药物制剂研究基本技术指导原则》^[16]中指出,口服固体制剂可选择若干种辅料进行相容性试验,用量大的辅料按照主药:辅料=1:5 比例混合,用量小的辅料按照主药:辅料=20:1 的比例混合,取一定量,参照药物稳定性指导原则中影响因素的实验方法或其他适宜方法,重点考察性状、含量、有关物质等。

由于目前制剂中用到的辅料种类越来越多,采用 HPLC 进行含量、杂质等测定时样品量较多,测定较为繁琐,Wakasawa 等^[17]研究出了自动化的样品处理及强制降解系统,该系统能够自动将原

料与辅料按比例混合、称重、在不同条件下存放、提取、UPLC(超高效液相色谱)测定。他们采用该系统对阿司匹林和硬脂酸镁的相容性进行了研究,采用快速搅拌和振摇两种方法使原辅料接触程度有所差别。结果1:1混合的原辅料混合粉末在70℃放置9d后,两种混合方式的样品经UPLC检测的结果有所区别,而采用DSC检测的结果没有差别,说明该系统能够较好地检测出原辅料的相容性,同时大大减少了人工和费用。

4.4 液相色谱-质谱串联技术(LC-MS/MS)

随着质谱技术的普及,原辅料相容性采用质谱技术能够更好地了解原辅料反应的形式和生成新物质的结构,以便判断原辅料反应生成的物质是否具有安全隐患。Monajjemzadeh等^[18]研究阿昔洛韦与乳糖的原辅料相容性,采用DSC检测提示有不相容情况,采用FTIR未发现峰形变化,将样品进行加热破坏后用HPLC测定发现新色谱峰,随后进行分离制备,再用LC-MS/MS测定,结果发现新产生的物质为乳糖-阿昔洛韦美拉德反应产物。采用热分析和LC-MS/MS技术联用成功地判断出乳糖和阿昔洛韦的不相容性。

4.5 微热分析技术和光热微光谱技术

随着新化合物合成难度的加大,在制剂设计时能够得到的原料较少,如何在较少的原料情况下能够充分揭示原辅料相容性是将要面临的问题。Harding等^[19]采用局部热机械分析仪(L-TMA)、局部差热分析仪(L-DTA)、纳米化样品、热辅助粒子控制(TAPM)、光热微光谱等技术(PTMS),使少量的原辅料样品充分接触。以硬脂酸镁和阿司匹林为模型原辅料混合物,同时采用DSC、热台显微镜(HSM)、温控衰减全内反射(ART)傅里叶红外作为辅助手段。硬脂酸镁的局部热机械分析和宏观热机械分析表明,其熔融所导致的DSC吸热峰没有对应产生明显的液化。采用热辅助粒子控制技术可以在粒子水平上将药物直接放置在辅料的表面,并进行热处理,随后采用L-TMA和L-DTA技术测定,这种方法使得样品实现纳米化并了解原辅料粒子实际接触后的情况,实现了粒子水平上的原辅料相容性研究。

5 总结

药物制剂研究过程中辅料的选择往往对制剂的质量起着关键的作用,尤其是新的化合物在处方筛选的过程中需要首先了解原辅料配伍的稳定

性。我国的药品安全“十二五”规划中已经提出我国的化学药品质量要与国际接轨,因此提高我国的辅料质量、认真做好原辅料相容性工作,对推进我国制剂质量水平的提升具有重要的意义。

通过对同类化合物和同类辅料的物理化学性质分析和使用经验的总结,可以避免今后处方设计中的缺陷,同时也让我们逐渐认识到在今后的每个产品的处方设计中要充分原料的性质,并对辅料做出相应的要求,包括杂质残留等。

通过对最新原辅料相容性研究方法的了解,可以为我国今后开展这方面的研究提供更好的借鉴。更快更准确的检测手段是未来发展的方向,例如机器人程序检测方法等。采用多种检测方法的系统评价也是今后发展的方向,例如X衍射等物理检测方法与HPLC/MS等化学检测方法的结合,可以更好地了解原辅料反应的机制。同时,由于新化合物处方筛选之初合成成本较高,因此微量分析手段也是今后发展的方向。

REFERENCES

- [1] Q8(R2), ICH Guidelines [S]. 2009.
- [2] SCHMITT A E, PECK K, SUN Y, et al. Rapid, practical and predictive excipients compatibility screening using isothermal microcalorimetry [J]. *Thermochemica Acta*, 2001, 380: 175-184.
- [3] MASUDA T, YOSHIHASHI Y, YONEMOCHI E, et al. Cocrystallization and amorphization induced by drug-excipient interaction improves the physical properties of acyclovir [J]. *Int J Pharm*, 2012, 422(1): 160-169.
- [4] RICHARDS R M, XING J Z, MACKAY K M. Excipients interaction with cetylpyridinium chloride activity in tablet based lozenges [J]. *Pharm Res*, 1996, 13(8): 1258-1264.
- [5] COTTON M L, WU D W, VADAS E B. Drug-excipient interaction study of enalapril maleate using thermal analysis and scanning electron microscopy [J]. *Int J Pharm*, 1987, 40(1): 129-142.
- [6] NIEUWMEYER F, VAN DER VOORT MAARSCHALK K, VROMANS H. Lactose contaminant as steroid degradation enhancer [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(11): 2666-2673.
- [7] QIU Y H, CHEN Y S, ZHANG G Z, et al. Developing Solid Oral Dosage Form: Pharmaceutical Theory & Practice [M]. 1st ed. Waltham: Academic Press, 2009: 125-145.
- [8] MIHRANYAN A, STRØMME M, EK R. Influence of cellulose powder structure on moisture-induced degradation of acetylsalicylic acid [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 27(2): 220-225.
- [9] DESAI D S, RUBITSKI B A, VARIA S A, et al. Povidone- and poloxamer-mediated degradation of hydrochlorothiazide in an antihypertensive combination tablet product [J]. *Int J Pharm*, 1996, 142(1): 61-66.
- [10] CHENG W T, WANG S L, LIN S Y. Effect of moisture content on solid-state interaction at the interface between magnesium stearate and captopril [J]. *Appl Surface Sci*, 2008, 225(5): 2782-2786.
- [11] HAN J, YI M, WU R R, et al. Formulation and technology of

- entecavir dispersible tablets [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2009, 44(22): 1718-1722.
- [12] ALESSANDRA R, ALESSANDRA S, MARCELLA B, et al. Solid-state characterization of paracetamol metastable polymorphs formed in binary mixtures with hydroxypropyl-methylcellulose [J]. *Thermochim Acta*, 2003, 406(1/2): 55-67.
- [13] STULZER K H, RODRIGUES O P, CARDOSO M T, et al. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations [J]. *J Therm Anal Calorimetry*, 2008, 91(1): 323-328.
- [14] LIANG R C, FAN B J, SUN K X, et al. Study on compatibility between atenolol and tablet excipients by DSC [J]. *China Pharm*(中国药业), 2009, 18(10): 19-22.
- [15] LILTORP K, LARSEN T G, WILLUMSEN B, et al. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55(3): 424-428.
- [16] GPH4-1, Chemical pharmaceutical research and basic technical guidelines [S]. 2005: 6.
- [17] WAKASAWA T, SANO K, HIRAKURA Y, et al. Solid-state compatibility studies using a high-throughput and automated forced degradation system [J]. *Int J Pharm*, 2008, 355(1/2): 164-173.
- [18] MONAJJEMZADEH F, HASSANZADEH D, VALIZADEH H, et al. Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73(3): 404-413.
- [19] HARDING L, QI S, HILL G, et al. The development of microthermal analysis and photothermal microspectroscopy as novel approaches to drug-exci-pient compatibility studies [J]. *Int J Pharm*, 2008, 354(1/2): 149-157.

收稿日期: 2011-12-13

聚磷腈免疫佐剂的研究应用概况

侯保才, 宋林花*, 姜翠玉, 刘会萍(中国石油大学(华东)理学院, 山东 青岛 266555)

摘要: 聚磷腈免疫佐剂是一类以聚磷腈骨架为基础的新型免疫佐剂, 在免疫刺激性能, 药物运输性能方面具有其他佐剂无法比拟的优点。本文从聚磷腈免疫佐剂的结构特性、合成、分类、作用机理、降解性能及其微球制备等方面, 阐述聚磷腈作为疫苗佐剂的优势和特点, 并对聚磷腈免疫佐剂的发展前景进行了展望。

关键词: 聚磷腈; 免疫佐剂; 聚[二(对羧基苯氧基)]磷腈; 聚[二(丙酸钠苯氧基)]磷腈

中图分类号: R943.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)09-0793-06

Study and Application of Polyphosphazene Immunoadjuvant

HOU Baocai, SONG Linhua*, JIANG Cuiyu, LIU Huiping(*College of Science, China University of Petroleum, Qingdao 266555, China*)

ABSTRACT: Polyphosphazene adjuvants is an emerging type of vaccine immunoadjuvants, which is based on apolyphosphazene backbone. It has many advantages than other adjuvants especially in both immune irritancy and drug delivery performance. This paper deals with some specific aspects of Polyphosphazene adjuvants, such as structural properties, synthetic strategy, systematization, mechanism of action, degradation property of polyphosphazene as vaccine immunoadjuvants and preparation of polymer microspheres. The advantage and characteristic of polyphosphazene as vaccine immunoadjuvants have also been elaborated in this research. Ultimately, the developing prospects in this field are forecasted.

KEY WORDS: polyphosphazene; immunoadjuvant; PCPP; PCEP

疫苗是目前人类可以预防控制某一传染性疾病的唯一武器, 但由于各种应激性、免疫抑制性因素的存在, 导致许多疫苗的免疫效果不佳甚至无效, 需要加入免疫佐剂来增强其效力。传统的免疫佐剂如铝佐剂、乳液佐剂、弗氏佐剂在提高疫苗的免疫反应性能方面起到了重要的作用, 但是也存在着安全性不高, 有效性低及普适性差等问题。随着合成肽疫苗、基因工程疫苗、核酸疫

苗、转基因植物口服疫苗等弱免疫原性疫苗的相继问世, 免疫佐剂又面临着前所未有的挑战, 寻求安全、高效、普适性强的新型免疫佐剂就显得尤为迫切。

聚磷腈高分子是以 P、N 原子交替排列作为主链结构的一类新型无机-有机高聚物, 具有有机高分子难以比拟的特性: ①无机骨架能够进行水解, 水解速率可通过侧基调节; ②合成方法对取代基

作者简介: 侯保才, 男, 硕士生 Tel: 15264259763

E-mail: houbaocai521@163.com

通信作者: 宋林花, 女, 硕士, 副教授, 硕士

Tel: (0532)86981571 E-mail: yanfs@upc.edu.cn