

## 固体制剂处方设计前的工作

处方设计前工作 (Preformulation) 是指将药物原料制成各种不同剂型的第一步工作。其间需考察药物的大量理化性质特别是一些重要特性, 以及药物与辅料之间可能发生的相互作用。

一般处方设计前工作分三个阶段:

1. 选择药物的物理状态, 如酸、碱、盐等。
2. 选择合适的沉降方法, 如溶剂系统与工艺。
3. 配伍试验。

### 一、处方设计前工作之一

从事处方设计前工作的药师, 首先应制定一个计划, 了解药物样品的大致用量及试验需时多少。一般30~40天内药物用量至少10~12克。

#### (一) 粉末特征

通常采用扫描电镜方法测定药物粒子大小及形态(样品用量约20毫克)。由于要求样品在真空状态下进行制备和观察, 因此可能因溶剂的挥发和电子束引起样品部分熔化, 造成粒子破裂及其它变化。

测定粒子大小还可用光学显微镜, 如自动粒子分析仪(样品用量少于100毫克)。但应注意由于样品用量少, 可能带来测定误差。渗析或筛分法不会损伤粉粒, 粉粒还可供稳定性研究。不过相对样品用量大些, 以克为单位。

真密度 $D_t$ 定义为除了粒子间空隙外的固体, 其重量与容积之比。用一种空气比重瓶来测定。如果粉末呈无定形, 还应考虑X-衍射密度 $D_x$ 。

比表面积由渗透测量法测得的容积—表面直径和真密度计算得出。此外可用吸附法

测出, 具体用到B、E、T三氏方程式, 样品用量约1克。

如果新药的剂量较大, 仅知道松密度就行了。然而对量小的样品, 用改进的DIN法测定其充气松密度和堆(积)松密度。

药物表面颜色用三色激励测色法 (tristimulus colorimetry) 测定, 注意粉末的粗细对结果有干扰。

药物的嗅与味也应注意到, 以便考虑是否需要掩盖其嗅与味。

#### (二) X-射线衍射法(简称x-RD法)

X-RD法是检测已沉淀药物是否为结晶状态的最简便的测定方法。用Guinier-Hagg照相机比用反射计能更灵敏地检测与溶剂联结的情况(样品用量100—200毫克)。

#### (三) 热力学分析

差示热分析法(DTA)、差示扫描量热法(DSC)以及热重法(TG)均能反映药物在熔融或降解过程中水和有机溶媒是如何与药物结合的, 以及是否存在多晶型现象等(样品用量5—10毫克)。以上方法还可检测吸湿性试验、稳定性试验和可压性试验的样品, 与x-RD法结合起来则更好。

#### (四) 溶出速率、溶解度

采用转篮法测定药物的特性溶出速率既快又方便(样品用量1克), 在初步试验时, 一般用水作溶出介质, 以后再进一步考虑pH对特性溶出速率的影响。

由于样品用量受到限制, 难于用常规的平衡技术确定药物的溶解度, 易溶性的化合物尤其如此。然而这可通过药物的特性溶出速率与其溶解度之间的线性关系, 估算出药物的水溶解度。这种关系通常可适用于各种化合物, 而与其化学结构无关。

一般通过测定药物的溶解度和溶出速率，并结合测定解离常数和分配系数，就可预测其生物利用度。

在药物分子的同部位以不同取代基取代，所得系列衍生物的亲油性增加，则其溶出速率就下降。

#### (五) 吸水现象

用重量测定法绘制药物样品的吸水或脱水等温线。将样品500毫克置于不同相对湿度的恒湿器中（由各种无机盐的饱和溶液保持湿度），除重量测定法外，还采用热重法和Karl Fischer分析法测定，因为粉末样品中的有机溶媒均可被水置换。

药物受水蒸汽影响，可能形成水合物，由此改变其结晶对称性。药物置于其临界分压以上的水蒸汽中，这种效应立即发生；在长期贮存时或许会慢慢地有时则逐步形成。

药物表面吸水速率与其特性溶出速率具有相关性。这对同系列的药物，即母系分子的不同衍生物来讲，可以依次分等，以便挑选溶出速率与吸水性最佳的衍生物。

#### (六) 稳定性

根据测得药物的吸湿度结果。选取固体药物稳定性试验时的相对湿度。吸水现象符合第Ⅱ型等温线，依照该图谱选择合适的湿度（低于或高于等温线的临界值），比如在进行加速试验时，温度40℃，取30和70% RH；也可用较高的温度，如50℃、60℃，有相应合适的相对湿度。注意温度的选取，应考虑药物的熔融和晶型改变等情况。加速约10—30天后，可进行分析。反应30天后（40℃/75% RH，60℃/30% RH），若无多大变化，稳定性预测结论是好的。药物用量取决于所采用的分析方法。按照一般标准，在40℃，两个相对湿度的条件下进行试验时，以每次取样500毫克计，总共用量为2.5克。

光稳定性试验，采用模拟的太阳光，在特定湿度下，暴光达48小时。如果采用与避光试验相同的湿度，如30和75% RH，在一

个温度二个暴光时间的条件下进行加速试验，则需用的样品总量为2.5克。为能测定药物除化学降解外的变色现象，将待测药物压成圆片，采用三色激励测色法，测定暴光前后的表面颜色。在Fadeo计上装配碳弧灯能获得较强的光源。暴光试验所引起的化学反应在暗中可能继续进行，因此，暴光试验后的样品应贮存于暗中以观察样品在暗中是否继续进行化学反应。

#### (七) 可压性

可压性研究可在压片机上或模拟加压器上进行。进行处方设计前的研究较理想，它操作起来药物用量小，同时测量是在动态下进行的，与正常压片状态相似。然而偏心加压(excenter press)装置也是最为需要的。

用压片机解释可压性数据可有许多方法，如片剂成型能、片子孔隙率、轴半径、轴向压力周长等等。

在处方设计前工作中，采用测上、下冲的最大压力(UPPmax, LPPmax)，上冲所作的总功率(Wtot)，膨胀功及净功(Wnet = Wtot - Wexp)。

实验中如压5、6片的话（相对密度0.7~0.9），样品总用量约4—5克。

### 二、处方设计前工作之二

完成了处方设计前工作的第一阶段，即选择了合适的药物及其物理状态后，有必要选择合适的沉淀技术和溶剂系统纯化成品。选用不同溶媒和不同溶媒的混合物会形成同一药物的各种固体产物。多晶型现象是众所周知的，即药物分子的空间晶格可有不同的排列方式。而且在结晶时，溶剂分子可能被嵌在结晶晶格中，在化学计量学上称为溶剂化物或伪多晶型。

在选择溶剂/混合物和沉淀技术时，必须满足下列要求：得率必须尽可能地高；纯度要好，不应重结晶次数太多，这会影响到得率；各批产品必须结晶相同，即该法重现性

好。这些在合成大生产中相当重要，但在试验初期往往难于预测，这就要求从事处方设计前工作的药师与药物化学合成工作者在处方设计前的研究工作中能通力合作，共同研究经济效益与解决产品生产时的有关问题。

在处方设计前研究的第二阶段所采用的试验方法基本上与第一阶段相同。药物用量大些，估计10~30克。这阶段的主要目标是研究药物的基本特性，如溶解度小的药物应研究溶解度以及其它各方面均好，但粘性差的药物应研究可压性。研究加压和研磨后药物的主要性质可能很重要，因为可能对其某些理化性质产生很大的影响。

在沉淀时多晶型现象特别重要，可采用DSC和TG技术进行检测。单一结晶的X-RD法可以确定结晶的对称类型与晶格大小。同真密度相比，结晶密度(D<sub>x</sub>)对于确定产物中是否存在无定型物可能更有价值。

常需综合几方面技术来研究药物的多晶型和其性质。例如，一种取代苯甲酰胺衍生物，可呈单斜晶对称无水物、正交晶对称无水物或正交晶对称的一水合物，这都与沉淀介质中水量有关。正交晶对称无水物贮存时物理性质不稳定，短时间后，形成半水合物，长时间贮存(达半年)后，形成一水合物。对在稳定性试验中贮存六个月之久的样品，将TG、DTG和x-RD联用，仍可检测出上述各种多晶型产物。结果发现在水量低的沉淀介质中可以形成稳定的单斜晶无水合物。

又如研究苯吡烯胺二盐酸盐在贮存时的风化现象(由于贮存过程中吸附水增加而引起表面积增大)，也采用了TG、DSC、DTG和x-RD联用，同时在稳定性研究中，用气体吸附法测得粉末样品的比表面积，发现每个晶胞中有四个水分子，它的慢慢移动导致晶体的逐渐破裂。

在这一阶段，药物稳定性研究需时6个月，要作好充分准备。制订出药物贮存试验

的最佳方案，为下一阶段和上一阶段的工作提供有效信息。

### 三、处方设计前工作之三

这一阶段工作主要考察药物与赋形剂之间的配伍问题。涉及药物—赋形剂中药物的化学稳定性和可压性、流动性等物理性质。

具体采用正交试验法。常用赋形剂有：稀释剂(乳糖、甘露醇)，崩解剂(淀粉、微晶纤维素)，粘合剂(PVP、明胶)，润滑剂(硬脂酸镁、硬脂酸)，以及制粒溶媒(水、乙醇)等。按正交设计的原理，对这5个因素来讲，要进行32次试验，显然工作量太大。避免这个问题发生有两种可能性：按3因素(2<sup>3</sup>)或4因素(2<sup>4</sup>)设计进行试验，这一方法耗时长，且时间安排很紧，不适合短期内进行。另一方法，简易因素设计法，它是基于假设：三个或三个以上可变因素之间的相互作用较之主要因素或两个可变因素的相互作用是不大重要而可忽略之。这样就可4次试验中考察3个因素；直至8次试验考察7个因素；16次试验考察15个因素。

在大多数情况下，配伍研究中的化学稳定性试验是将样品置于适度的加速条件下，如40℃、30和75%RH，贮存1、3至6个月，用化学方法进行分析，用三色激励测色法分析粉末混合物的外观变化情况。为使测定结果满意，将混合粉压成圆片，并进行贮存稳定性试验。这些圆片可用压片机压制，以进行可压性试验，这是作为配伍研究的一部分。

对于光敏药物，用人造太阳光进行光稳定性试验。将药物—赋形剂混合物在人造阳光中的变色值与纯药在人造阳光或自然光中的变色值进行数值卷积，可得出结论。

完成药物—赋形剂相互作用的等温应力试验后，药物含量分析用DTA和DSC较理想。然而，许多问题与曲线的解释有关。在大多数情况下，在配伍试验中采用DTA

和DSC是在等温应力试验后作为一种主成份定量法的补充。

如果药物稳定性差而且采用其它晶型沉淀法仍得不到改善,此时配伍试验重点应放在提高药物的稳定性上。方法很多如喷雾干燥、冷冻干燥或与疏水物如三酸甘油酯、石蜡或长链乙醇等形成其沉淀物。同样,如果药物溶解度低,采用增加亲水性的方法或增大药物分子的比表面积的方法来提 高 溶 出 速 率。

#### 四、结 论

处方设计前工作的第一阶段,即选择合 适 的 药 物 及 其 物 理 状 态, 历 时 约 30~40 天, 样 品 用 量 10~12 克。

\* \* \* \* \*

#### · 文摘 ·

### 吗 啡 的 口 腔 给 药

吗啡及其同类物用于控制术后疼痛。吗啡口服时的首过效应大,故口服给药时其血浆浓度降低。因而本品常以静脉给药。有关吗啡口腔给药的吸收和效能已在40名男性矫形外科病人中进行研究。

吗啡口腔和肌注给药上镇痛效果已作了前瞻性 双 盲、双 空 白 比 较 研 究。

实验设计是每个受试者同时接受吗啡口含片剂和肌肉注射剂,另一组是应用安慰剂和含吗啡的硫酸盐(13.3mg)。20名患者接受每种有效制剂。

术后镇痛是以减少疼痛记分和缓解疼痛记分进行评定。采集血样并分析吗啡浓度。

结果发现,所提供的两种制剂镇痛程度相同;吗啡的血浆浓度口腔给药时较肌注时稍低。然而

口腔给药后血药浓度的降低却比肌注时缓慢。吗啡口腔给药后的生物利用度增加40~50%。而且口腔给药比肌注吗啡时的副作用小。

作者指出“本文有关吗啡口腔给药有限的实验表明,口含制剂在处理术后疼痛方面意味着一个实质性的进展”。作者还认为“吗啡口腔给药在治疗因恶性疾病所致的疼痛,尤其是在肌肉消瘦和恶病质限制了非肠道镇痛剂的使用以及口服疗法的效果不可靠或无法预测时同样有价值”。

〔ATP《澳大利亚药理学杂志》,66(787):785,1985(英文)〕

齐荔红译 苏开仲校

### 抗 生 素 的 钠 盐 含 量

一篇发表在联合王国的文章讨论了与非肠道应用抗生素——尤其β-内酰胺类如青霉素、头孢菌素类有关的潜在性危险。文章指出,这类化合物经常以大剂量给药,而且一般用的是抗生素钠盐。因而相当大量的钠可能被患者无意识地摄入。例如青霉素G钠注射给药时推荐的最大日剂量为20g。该剂量每天将提供56mmol钠的负荷量。

作者指出大剂量抗生素在多数情况下是适合的,然而在摄入钠时,例如肝病者尤其是有腹水者治疗时应加以调节和限制。

作者结论说,“当静注某些抗生素制剂时应注意因钠过量所致的危险性。在实际应用很大剂量抗

生素的某些患者中,这种危险性是增加的,当肾功能降低时小剂量是至关重要的”。

值得注意的是有时应用钾盐也同样需要小心监测。某些头孢菌素注射液不含钠离子,但用其它盐类如甜菜碱。

药师尤其是从事医院药局工作者,在医生开写大剂量注射用抗生素处方时可能意识不到钠盐的含量,故应提醒注意。

〔AJP《澳大利亚药理学杂志》,66(787):782,1985(英文)〕

赖小丹译 苏开仲校