
保护湿敏性药物的 辅料技术

卡乐康白皮书
2020



稳定的药物配方的需求

稳定性是药品的一个基本质量属性。药物配方不稳定可能会造成活性成分减少，从而导致药物无法达到预期目标，甚至在某些情况下可能会产生毒性降解产物。同时，颜色和外观稳定性的变化也会降低患者接受度。

众所周知，水分是药物降解的主要原因，降解导致固体制剂产生杂质。2018年，一项针对300种药物的研究显示，许多药物对湿高度敏感，其中49%的药物被视为湿敏性药物。¹水分能够加速化学反应，长期以来，游离水的存在一直被认为是决定产品安全性和稳定性的一个关键因素。

随着监管机构和患者权益组织对药品中可能存在的杂质的审查越来越详细和严格，制药厂商必须积极主动地控制水分，并且必须了解辅料技术如何帮助保护湿敏性药物。内包装对于产品的稳定性和保质期至关重要，人们开始认识到使用期间的稳定性必须重视，因为越来越多的患者和护理人员从原包装中取出药物后，会将药物放入药片收纳盒中作为服药提示，从而为长期治疗时用药的依从性提供便利。这点对于老年患者而言尤为明显。

近来，药品召回的趋势一直不断上升，这可能会对公司的销售、品牌信任度和价值产生不利影响，甚至可能需要为所导致的问题承担相应的责任。在2018年和2019年的美国FDA召回事件中，不合格以及与杂质有关的召回可能是由于配方稳定性失败而造成的。²而在产品保质期内检测到杂质(未分类的)的存在可能会导致潜在的严重副作用。

影响配方稳定性的因素



实现药物配方在保质期和使用期间的稳定性是一个复杂的过程，并且受到多种因素的影响，包括药物(API)、辅料、生产工艺以及包装。

许多药物对环境条件敏感，当暴露于湿气和氧气下容易降解。辅料的选择能够影响药物的稳定性或降解。如果水分是以可参与化学反应的游离水的形式存在的，那么任何具有高吸湿性的成分都可能会导致大量的药物降解。因此，就药物与其他成分的相容性以及在水分存在的情况下它们的相互作用而言，片芯的组成至关重要。

在生产过程期间，控制工艺和相对湿度对保持片芯稳定性十分重要。多步骤的操作过程，例如湿法制粒，在加入水后需要再进行加热干燥去除水分，这样会影响并降低药物的稳定性。然而，采用不涉及水分的干法制粒和直接压片的方法，则有助于控制湿敏性药物的稳定性。

使用具有低透湿性的薄膜包衣在片芯表面进行防潮隔离是抵御环境因素的第一道防线，这点对于保持稳定性至关重要。高密度聚乙烯(HDPE)，装有干燥剂的玻璃瓶或铝泡罩包装被广泛用来帮助提高药物的稳定性，但是这样会导致生产成本增加。同样重要的是，还要考虑到产品在运输过程中，在配药之前以及最终到达患者手中后的存储方式：产品是否一直保留在原包装中；是否存放在家中；还是以一日用量包装的形式服用？

提高药品稳定性的辅料选择技术

为了降低水分的不利影响，提高配方的稳定性，如何选择最佳的片芯和包衣辅料十分重要。通常认为，药物配方中的辅料是惰性的，这意味着它们不会对最终配方产生影响；但是，事实是有些辅料会与药物或其他辅料发生相互作用。

水分存在于所有口服固体制剂之中。它在粉末表面上被不同程度地吸收，然后被带进片芯中。通常，片芯中过量的游离水会引起稳定性问题，因为游离水可能会加速水解或降解反应，破坏结晶顺序以及引起分子间的相互作用。

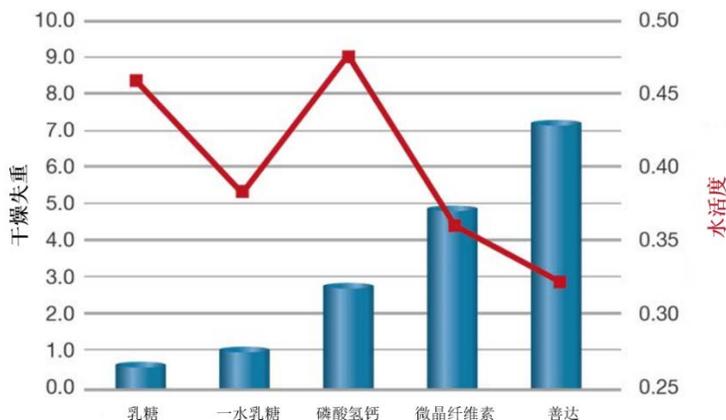


片芯配方的辅料选择

通常，片芯组成包括药物、填充剂、粘合剂、崩解剂以及其他辅料来提高片剂或工艺的性能。辅料可能会在片芯配方内部失去或吸收水分，因此了解药物周围的微环境以及水分是否结合或游离极其重要。因为游离水会导致化学或物理反应。

食品和制药行业中水状态的常用指标是水活度(a_w)，它测量系统中水的热力学能或可用性。水活度定义为与固体粉末相关的可用水的活度。它可以计算为在相同温度下物质中水的蒸汽压与纯水的蒸汽压之间的比值；比值范围从 $a_w=0$ (完全干燥)到 $a_w=1.0$ (蒸馏水)。水从高 a_w 的区域迁移到低 a_w 的区域，形成强的结合水，从而无法与药物或促进任何与药物的反应。

水活度与干燥失重 (LOD) 的比较



干燥失重(LOD)与水活度不同，它表示某种成分固有的水分含量。相比于其他常用的填充剂，部分预胶化玉米淀粉(善达™(Starch 1500®))具有更高的干燥失重；但是，它的水活度最低，这意味着它具有最大结合水分的能力，从而使得它无法与药物相互作用。

研究显示，含有部分预胶化淀粉的配方能够通过优先结合游离水并降低与环境达到平衡相对湿度的速率来提高药品的稳定性。

善达水结合能力的基础研究

了解部分预胶化玉米淀粉——善达为什么与水结合以及如何对稳定性产生积极影响，这点非常重要。淀粉是一种由以 α 1,4糖苷键连接的葡萄糖单体，以不同形式结合而组成的多糖(直链淀粉是最简单的淀粉形式，是一种线性聚合物；而支链淀粉是一种具有许多键连接的高度分支淀粉形式)。构成淀粉的葡萄糖单元含有非常亲水的羟基。在改性淀粉的无定形区内，水分子与脱水葡萄糖单元结合；由于富含羟基，水对淀粉具有很强的亲和力。这种材料具有较高的结合水能力，能够较为缓慢地平衡到较高水平的活动的水，因此，与较低水结合能力的材料相比，显示出更高的与湿敏性药物的化学相容性。

当善达开始暴露于水时，由于范德华力、氢键和离子偶极力的作用，水分子开始以单分子层形式粘附在颗粒表面。随着水分比例的增加，逐渐形成多分子层，最后水分被吸附在孔隙区域的表面上。善达具有非常多孔的结构，孔隙很多，表面积较大，导致水分子的物理截留。

为了更好地阐释这一技术，卡乐康与英国萨塞克斯大学的A. Nokhodchi教授共同合作，对淀粉基药用辅料的水蒸汽吸附原理进行了研究。研究结果发表在2020年的*Carbohydrate Polymers*期刊上。³

- 部分预胶化或完全预胶化的善达不会影响吸附等温线的类型
- 预胶化程度可能影响吸水率；完全预胶化的淀粉可能导致更慢的水分吸收。完全预胶化的淀粉产品被用作粘合剂，而不是填充剂
- 本项研究建议利用善达开发湿敏性药物的稳定配方。

为了补充这一研究，卡乐康利用热重分析、差示扫描量热法和动态蒸汽吸附技术对善达与水的相互作用进行了三项基础研究。其中，前两项研究明确显示，由于只有游离水在冷却时结冰，然后在加热时融化，因此在未改性的善达中，只有一小部分水分子是游离的，其余的水分子非常紧密地结合在一起。动态蒸汽吸附(DVS)是一种重量法吸附测试技术，在制药行业中通常用于监测药物、辅料和包装的水分吸附特性，从而确定稳定性和储存条件。它通过使载气在规定的相对湿度下流过样品来测量水分的吸收或流失(变化率和吸收或流失的水分总量)。由于在解吸或干燥过程中并非所有被吸附的水分子都能解离，所以会形成一个滞后回线，相当于一种特定粉末的‘指纹’，即回线的形状以及间隙开始和结束的位置是粉末的一个特性。关于这些研究的详细信息将另行公布。善达的滞后回线内的面积大于其他常用辅料，显示出善达与水紧密结合的能力，它使水无法在配方中游离出来而导致稳定性问题。

防潮型薄膜包衣的影响

薄膜包衣能够提供防止或限制水吸收的屏障，从而增加产品的稳定性。一项研究显示，高性能的防潮型薄膜包衣系统欧巴代®amb II(Opadry® amb II)会对阿莫西林和克拉维酸制剂(抗生素复合阿莫西林-克拉维酸的关键成分)在使用期间的稳定性产生积极影响，在此期间将样品放入药盒并随着时间的推移进行监测。这项研究表明，当从内包装中取出药物后，防潮型薄膜包衣在减少两种活性成分的降解方面极为有效。⁴

结论

对于有效的药物配方而言，不仅要了解辅料与药物的相互作用，还要了解辅料与水分的相互作用，这点至关重要。湿敏性药物尤其如此，这类药物可能占到目前市场上药物的一半。

多项研究表明，善达通过与配方中或微环境中的水紧密结合，从而降低导致药物降解的游离水的量来提高配方的稳定性。虽然与善达相互作用的水的状态会有所变化，但是在所有案例中，善达都能以结合的形式而保留大量的水分。

为了确定配方中应包含的善达的量，需要从药物本身和最终剂型开始考量剂型的各个方面；然后是流动性、可压性、崩解性和稳定性要求。大部分情况下，药物特性至关重要，能够决定选择哪种辅料来平衡这些参数。

在配方中加入含量低至10%w/w的善达也会大有裨益。而且善达可以与其他压片辅料配合使用来增强配方性能。同时，善达在胶囊剂和已经上市的多个产品中也起到去除水分影响的作用。

除了选择片芯辅料外，还可以通过使用专门的薄膜包衣系统(包括防潮型薄膜包衣系统欧巴代 amb II)，生产过程中的环境控制和内包装帮助控制水分。随着老年患者越来越多地使用多剂量用药盒，关于用药可接受参数的指南也正在给出，不仅是在药品保质期内，而且包含在药品的预计使用周期内，这反映出患者可能是如何从内包装中取出药品再来服用的。

参考文献

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-recalls-> Accessed May 2020.
2. Rosenberg et al, Which oral solid medications should be protected from light and/or moisture? Drug Topics, 2018.
3. Rajabnazhad et al, Investigation of water vapor sorption mechanism of starch-based pharmaceutical excipients, Carbohydrate Polymers, 2020.
4. <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/film-coatings/immediate-release/opadry-ambii/item/2000-this-article-is-taken-from-innovations-in-pharmaceutical-technology-march-2015-issue-pages-44-47> Accessed June 2020.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2020. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

Moisture Excipient Science_2020_CN