

## 新药研发中药物盐型的筛选策略

秦雪<sup>1,2</sup>, 王成港<sup>2\*</sup>, 兰静<sup>3</sup>, 任晓文<sup>2</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津市药品审评中心, 天津 300191

**摘要:** 在新药研发早期阶段, 将候选化合物成盐是一种重要手段, 可改善候选化合物的理化性质, 如溶解度、结晶度、吸湿性、熔点和固态稳定性等。药物盐型的筛选首先从反离子的选择开始, 然后筛选结晶条件制备其相应的盐型, 最后根据结晶度、熔点、吸湿性、物理化学稳定性和晶型等因素确定药物的最终盐型。药物盐型的筛选对选择具有适宜药学性质的固态剂型有重要的指导作用。

**关键词:** 新药; 候选化合物; 盐型; 溶解度; 生物利用度; 晶型

中图分类号: R97 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)04-0414-04

## Salt type selection strategy in research and development of new drugs

QIN Xue<sup>1,2</sup>, WANG Cheng-gang<sup>2</sup>, LAN Jing<sup>3</sup>, REN Xiao-wen<sup>2</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Center for Drugs Evaluation, Tianjin 300191, China

**Abstract:** During the early stage of new drug research and development, to make the candidate compounds be salt is an important method for developing new drug, which could modify the physicochemical properties, such as solubility, crystallinity, hygroscopicity, melting point, and solid state stability. Salt type screening starts with the selection of possible counter ions, followed by the screening of crystallization conditions and the preparation of different salts. The final salt is determined by the crystallinity, melting point, hygroscopicity, physicochemical stability, crystal type, and some other factors. The salt type selection of new drugs could provide the guides for the selection of proper solid dosage forms with appropriate pharmaceutical properties.

**Key words:** new drugs; candidate compounds; salt type; solubility; bioavailability; crystal type

高通量筛选技术和组合化学在药学领域的应用极大促进了创新药物的开发, 在短时间内即可合成、筛选出大量的先导化合物。但这些先导化合物往往趋向于高相对分子质量、高脂溶性和低水溶性, 因此, 通过成盐方式提高候选化合物的溶解度成为药物研发早期阶段的重要手段。与药物的游离形式相比, 药物的盐型具有更高的物理化学稳定性。此外, 药物盐型的开发对降低新药研发成本、缩短产品上市时间、延长原形药物的专利保护期都具有重要的意义。本文结合实例综述了药物盐型的筛选策略及

其在新药研发中的作用。

### 1 药物盐型的特点

药物成盐是指在溶液中化合物与带有相反电荷的反离子均电离, 然后两者以离子键结合, 在适宜的溶剂中以盐的形式结晶析出的过程。与原形药物相比, 适宜的药物盐型能提高药物的溶解度, 增加物理化学稳定性, 而且药物成盐后还可改善其熔点、吸湿性、结晶类型等物理性质, 对进一步开发药物剂型具有重要作用。以有机酸或碱类活性物质为例, 该类候选化合物通常为低熔点的固体或者油状物,

收稿日期: 2012-03-28

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)课题(2012CB724000, 2012CB724002); 国家生物医药国际创新园(天津)创新药物孵化基地建设(2010ZX09401)

作者简介: 秦雪, 女, 天津中医药大学药物分析专业硕士研究生, 研究方向: 药物制剂。E-mail: qinxuebisheng@126.com

\*通讯作者 王成港, 男, 副研究员, 研究方向为药物制剂研究。Tel:(022) 23006879 E-mail: wcg666@gmail.com

易发生氧化反应, 而制成适宜的盐型后, 得到的晶体不但易于纯化、抗氧化, 还具有更高的化学稳定性<sup>[1]</sup>。有机酸或碱类活性物质在水中的溶解度很低, 而其相应的盐具有较高的溶解度, 这是由于药物盐型在扩散层表面充当自身缓冲液, 通过改变微环境的 pH 值来提高其溶解度。根据 pH - 溶解度曲线(图 1) 可以确定, 在  $\text{pH}_{\text{max}}$  以下, 药物盐型的溶解度远远大于其游离形式的溶解度。

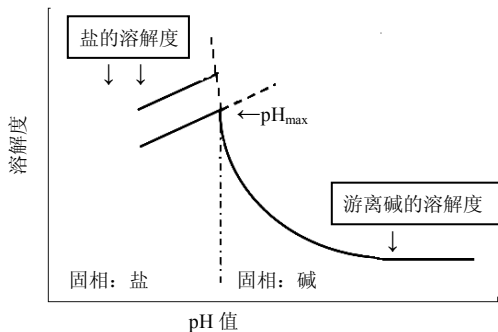


图 1 弱碱性药物游离形式和盐型的 pH-溶解度曲线

Fig. 1 pH value-solubility curves of weak alkaline drugs in free form and salt type

对于水溶性差的药物, 其吸收速率在一定程度上与溶解速率相关, 药物成盐后可改善其水中溶解度和溶出速率, 从而提高药物的生物利用度。生物药剂分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS) 根据药物的溶解性和渗透性特点将药物分为 4 类: 高溶解、高渗透药物属于 BCS 分类 I; 低溶解、高渗透药物属于 BCS 分类 II; 高溶解、低渗透药物属于 BCS 分类 III; 低溶解、低渗透药物属于 BCS 分类 IV。近年来 BCS 分类 II 类化合物, 即低溶解性、高通透性的化合物显著增加<sup>[2]</sup>。通过成盐的方式改善此类候选化合物的溶解度提高其生物利用度成为该类药物研发的重要手段。如塞来昔布的钠盐与其游离酸形式相比, 提高了水中溶解度, 动物实验显示生物利用度显著提高<sup>[3]</sup>。

## 2 药物盐型的筛选策略

药物盐型筛选的基本要求: 高结晶性、低吸湿性、不同 pH 值条件下水溶液的稳定性、加速试验中良好的化学稳定性。此外, 应选择无多晶型现象或多晶型的数量有限的药物盐型<sup>[4]</sup>。对满足上述基本要求的药物盐型再进行深入的研究工作。

### 2.1 成盐剂的选择

**2.1.1 影响反离子选择的因素——pKa 值** 筛选药物盐型首先要选择适宜的成盐剂 (反离子), pKa

值是选择反离子的关键。一般要求反离子与原形药物的 pKa 值应相差 2~3 个单位<sup>[5-6]</sup>, 以保证两者能进行有效的质子传递。制备碱性药物的盐, 反离子的 pKa 应至少比原形药物的 pKa 小 2; 制备酸性药物的盐, 反离子的 pKa 应至少比原形药物的 pKa 大 2, 这样才能使药物盐的溶解度远大于游离酸或碱的溶解度。

**2.1.2 反离子的分类** 根据反离子的带电性可将其分为阴离子和阳离子两种类型<sup>[5]</sup>。常见的阴离子型反离子包括无机酸类 (盐酸、硫酸、磷酸)、磺酸类 (甲苯磺酸、乙磺酸)、羧酸类 (乙酸、丙酸)、氨基酸类 (谷氨酸、天冬氨酸)、羟基酸类 (柠檬酸、琥珀酸) 以及脂肪酸等, 阳离子型反离子主要包括有机胺类 (三乙胺、乙醇胺)、金属钠以及精氨酸、赖氨酸等阳离子氨基酸类。其中盐酸盐和钠盐是两种最常见的盐。

**2.1.3 影响反离子选择的其他因素** 虽然反离子的选择主要取决于活性药物成分可电离基团的酸度或碱度, 但还应考虑反离子的安全性、药物适应症、给药途径和剂型等因素<sup>[4-5]</sup>。通常, 固体口服制剂或注射剂可选择盐酸盐或马来酸盐, 混悬制剂可选择恩布酸盐、依托酸盐、甲苯磺酸盐, 栓剂应选择游离碱。大相对分子质量的甲苯磺酸盐不适合于高剂量药物; 高血压或糖尿病患者对钠的摄入量有严格限制, 因此用于治疗这些疾病的药物不宜制成钠盐。动物实验显示, 马来酸可导致狗的肾损伤<sup>[7]</sup>, 一些甲磺酸盐可能具有基因毒性<sup>[8]</sup>, 因此使用这些反离子时应进行安全性研究。

### 2.2 结晶条件的选择

制备药物盐型的结晶首先要选择适宜的重结晶溶剂, 使药物盐以结晶形式析出, 然后对其进行纯化。常用的重结晶溶剂包括甲醇、丙酮、氯仿、乙醇、醋酸乙酯等。通常, 化合物在重结晶溶剂中的溶解度随温度的变化差异较大, 制备结晶溶液时, 先用适量的溶剂在加温条件下将化合物溶解, 制备成化合物的过饱和溶液, 然后将其放置冷处, 若在室温中即可析出结晶, 则不需冷冻处理, 以免伴随结晶析出更多的杂质。化合物的结晶都有一定的形状、色泽、熔点和熔距, 这是非结晶物质不具备的物理性质, 可作为鉴定的依据。一般单体纯化合物结晶的熔距较窄, 要求在 0.5 °C 左右, 如果熔距较长则表示化合物不纯, 杂质会妨碍结晶化或改变晶型, 因此需要进一步纯化。

### 2.3 最终盐型的筛选

通过以上步骤将候选化合物制备成了多种盐型, 然后根据盐的结晶度、熔点、吸湿性、物理化学稳定性和晶型等因素确定药物的最终盐型。

**2.3.1 结晶度、熔点、吸湿性对药物盐型的影响** 吸湿性会严重影响药物的流动性, 甚至会影响药物的稳定性。低熔点的药物不利于制备固体剂型, 如在制备片剂过程中, 容易发生黏冲现象。所以熔点测定和吸湿度试验有助于初步筛选出一些候选盐型, 一般选择高熔点和低吸湿性的盐型。此外稳定性试验可以选择出有利于产品后续开发的最佳盐型。如 AMG837 是一种新型的 GPR40 受体激动剂, 临床用于治疗 2 型糖尿病<sup>[9]</sup>。其游离酸形式具有熔点低, 稳定性差、水溶性差等缺点, 需要开发成盐型来改善其物理性质。AMG837 最初以赖氨酸盐的形式进行开发。但由于其赖氨酸盐结晶度低、吸湿性强, 需要筛选其他盐型, 选择一种具有适宜药学性质的盐型进行长期开发。结果显示大多数盐型由于结晶度低、吸湿性强或者由于反离子的安全性问题而被淘汰, 最终其半钙盐二水合物由于稳定性高而被选择作为产品后续开发形式。

**2.3.2 多晶型对药物盐型的影响** 多晶型现象在药物中广泛存在, 据统计《美国药典》片剂样品中约有 40% 的药物存在多晶型现象<sup>[10]</sup>。晶型的种类对药物的溶解度、生物利用度和固态稳定性有显著的影响。药物不同的盐型可能会影响其晶型, 筛选盐型时应选择无多晶型现象或多晶型的数量有限的盐型。

由于晶型的自由能不同导致多晶型药物的溶解度差别很大。通常, 自由能越大晶型越不稳定, 溶解度越大, 反之则小。不同晶型的溶解度差别能高达 10 倍, 而晶型和非晶型之间的差别甚至可达数百倍<sup>[11]</sup>。固体药物由于晶型不同(多晶型、非晶型、假多晶型等)导致溶解度和溶出速率的不同, 从而影响其生物利用度。如无味氯霉素的水溶性极差, 在体内受胃肠道的酯酶水解, 释放出氯霉素而发挥疗效。无味氯霉素有 A、B、C 3 种晶型和无定形, 其中 B 型为亚稳型, 具有较高自由能, 在水中溶出速度比稳定的 A 型快得多, 且易为酯酶水解而吸收, 血药浓度几乎为 A 型的 7 倍<sup>[12]</sup>。此外, 晶型还可影响药物的稳定性。大多数药物的降解反应是由于分子运动引起的, 降解反应速率在溶液状态下最大, 晶型状态下最小, 非晶态居中。NCEX 是一种过氧化物酶体增植物激活受体 (PPAR) 双重激动剂, 用

于治疗 2 型糖尿病<sup>[13]</sup>。NCEX 有 I 型和 II 型两种晶型, 熔点分别为 160、130 °C。稳定性试验结果显示, 在 40 °C、75% 相对湿度条件下放置 4 周后, I 型药物的总降解率为 0.3%, II 型药物的总降解率为 6%, 非晶态的总降解率为 20%。

目前, 研究药物多晶型的常用分析方法有熔点分析法、热载台显微镜检查法、热分析法(包括差热分析法、差示扫描量热法以及热重分析法)、比色法、红外分光光度法、溶解度测定法、密度测定法(包括浮集法、比重计法及膨胀测量法)、X 射线粉末衍射法以及 X 射线单晶衍射法等。近年来一些新方法更是引起了多晶分析的研究热潮, 如固态核磁共振法、漫反射红外分光光度法、近红外分光光度法、拉曼分光光度法等<sup>[10]</sup>。

**2.3.3 生产因素对药物盐型的影响** 筛选药物盐型还应考虑实际生产因素, 如制剂性能方面(可润湿性、流动性等)和剂型剂量对盐型的要求, 以及生产自动化和可制造性。此外盐型初步确定后还应进行药理、毒理实验(如比较释药性能、作用时间、安全性等)和药动学实验研究, 最终确定最佳盐型。

## 3 知识产权和专利保护期

药物的每种盐型都是一个独立的化学实体, 具有特有的化学和生物学性质。在专利到期前, 开发药物的新盐型是将新的非专利药推向市场的一个重要策略。氨氯地平最先以苯磺酸盐的形式在美国上市, 印度某制药企业欲在美国上市氨氯地平的马来酸盐, 但是氨氯地平的基本专利已涵盖了该药物的所有盐型, 这样该公司就无法上市其马来酸盐<sup>[14]</sup>。一个性质优良的药物盐型可获得专利保护, 延长原形药物的专利保护期。如在双氯芬酸钠的专利到期前, 发现双氯芬酸二乙胺盐非常适于制备外用制剂, 并获得了专利保护<sup>[15]</sup>。

## 4 应用实例<sup>[1]</sup>

RPR127963 是一种游离碱, pKa 值为 4.10, 具有治疗心血管疾病的活性, 可用于口服和注射给药。给药剂量: 250 mg(po); 50 mg/mL(iv)。RPR127963 熔点为 119~123 °C, 有 4 种水合物形式: 无水合物、单水合物、双水合物、三水合物。

首先选择 5 种反离子(盐酸、甲磺酸、柠檬酸、酒石酸、硫酸)制备其对应盐型, 分别与 RPR127963 游离碱比较。RPR127963 的柠檬酸盐由于在水中溶解度低(0.83 mg/mL), 不能满足口服给药剂量(250 mg)和静脉注射给药剂量(50 mg/mL)的需要, 而

且熔点低而被淘汰。RPR127963 的酒石酸盐和其柠檬酸盐相同,水中溶解度低(0.89 mg/mL),而且吸湿性也不满足条件,因此被淘汰。RPR127963 的盐酸盐水中溶解度低,不适宜给药剂型的需要,而且存在多晶型和水合物现象,因此被淘汰。RPR127963 的甲磺酸盐熔点(280.9~282.2 °C)高于其柠檬酸盐和酒石酸盐;无吸湿性;无多晶型、水合物和溶剂化物;水中溶解度 108 mg/mL,远高于注射给药剂量 50 mg/mL,能满足给药剂型的需要。RPR127963 的硫酸盐熔点最高(305.7~308.9 °C);无吸湿性;多晶型、水合物和溶剂化物;水中溶解度(50 mg/mL)能达到注射给药的剂量要求。

综上,RPR127963 的甲磺酸盐和硫酸盐均能够满足口服和注射给药的要求,因此需要进一步研究这两种药物盐型。如非水溶剂中的溶解度、特定溶出速率和粉体流动性等,最终选择在共溶剂中溶解度高的硫酸盐作为 RPR127963 的后续开发盐型,以甲磺酸盐作为备选盐型。

## 5 结语

将候选化合物成盐可改善其理化性质,如溶解度、结晶度、吸湿性、熔点、结晶类型和固态稳定性等,有利于制成适宜的剂型,满足临床需要。此外,药物盐型的开发对降低新药研发成本、缩短产品上市时间、延长原形药物的专利保护期都具有重要的意义。但是新药研发初期,选择候选化合物的游离形式还是其对应的盐进行后续开发,取决于两者的相对药理学性质和商业利益<sup>[4]</sup>。如果游离酸或碱是一种高熔点的水溶性固体,一般而言成盐就没有必要。虽然药物成盐之后有许多优点,但某些药物无法制备出性质稳定的盐,在这种情况下,正确的选择就是开发游离酸或碱。也可根据药理学性质来确定药物成盐的可行性。如要求获得稳定的血药浓度,而游离酸或游离碱已可提供充足的血药浓度,就没必要开发其盐型。

## 参考文献

- [1] Stahl P H, Wermuth C G. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* [M]. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2002: 1-7.
- [2] Ku M S. Salt and polymorph selection strategy based on the biopharmaceutical classification system for early pharmaceutical development [J]. *Am Pharm Rev*, 2010, 13(1): 22-30.
- [3] Guzmán H R, Tawa M, Zhang Z, et al. Combined use of crystalline salt forms and precipitation inhibitors to improve oral absorption of celecoxib from solid oral formulations [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(10): 2686-2702.
- [4] Kumar L, Amin A, Bansal A K. Salt selection in drug development [J]. *Pharm Tech*, 2008, 32(3): 128-146.
- [5] Bastin R J, Bowker M J, Slater B J. Salt selection and optimisation procedures for pharmaceutical new chemical entities [J]. *Org Proc Res Dev*, 2000, 4(5): 427-435.
- [6] Tong W Q, Whitesell G. *In situ* salt screening—a useful technique for discovery support and preformulation studies [J]. *Pharm Dev Technol*, 1998, 3(2): 215-223.
- [7] Everett R M, Descotes G, Rollin M, et al. Nephrotoxicity of pravastatin maleate (WIN 48098-6) in dogs: Evidence of maleic acid-induced acute tubular necrosis [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1993, 21(1): 59-65.
- [8] Snodin D J. Residues of genotoxic alkyl mesylates in mesylate salt drug substances: real or imaginary problems? [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 45(1): 79-90.
- [9] Morrison H, Jona J, Walker S D, et al. Development of a suitable salt form for a GPR40 receptor agonist [J]. *Org Proc Res Dev*, 2011, 15(1): 104-111.
- [10] 冒莉, 郑启泰, 吕扬. 固体药物多晶型的研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2005, 17(3): 371-375.
- [11] Huang L F, Tong W Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(3): 321-334.
- [12] 张伟国, 刘昌孝. 多晶型药物的生物利用度研究概况 [J]. *天津药学*, 2007, 19(2): 59-61.
- [13] Tong W Q. Crystal form screening and selection strategies in the accelerated drug discovery and development process: balancing resources and risks [C]. // Philadelphia: Polymorphism and Crystallization in Pharmaceutics Conference, 2000.
- [14] Verbeeck R K, Kanfer I, Walker R B. Generic substitution: The use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 28(1/2): 1-6.
- [15] Raumer V M, Dannappel J, Hilfiker R. Polymorphism, salts, and crystallization: The relevance of solid-state development [J]. *Chem Today*, 2006, 24(1): 41-44.