

• 直压甘露醇研究 •

口服固体制剂药用辅料的研究进展

彭琛

上海交通大学 药学院, 上海 201203

摘要: 药用辅料是药物制剂的基础材料和重要组成部分, 在制剂剂型和生产中起关键作用。随着药用辅料生产技术的迅速发展, 具有低吸湿性、对原辅料和人体惰性、优异的压片性能与口感良好的优良辅料正在口服固体制剂的开发中被越来越多地关注。从经济性与技术性评价两方面分析了乳糖、纤维素衍生物、磷酸盐、甘露醇等主流固体制剂填充与黏合剂的特点, 以便为口服固体制剂中药用辅料的筛选提供科学依据。

关键词: 口服固体制剂; 药用辅料; 直接压片; 甘露醇; 乳糖

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)04-0333-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.001

Research progress on pharmaceutical excipients in oral solid preparations

PENG Chen

School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201203, China

Abstract: Pharmaceutical excipients are essential materials and important parts in pharmaceutical preparations. They play a key role in dosage forms and pharmaceutical industry production. Along with the rapid development of the production technology for pharmaceutical excipients, the pharmaceutical excipients with low hygroscopicity, inertness to raw material and human, good compressibility and good taste are becoming more and more popular in the oral solid preparations. The major excipients for oral solid preparations such as lactose, cellulose derivatives, phosphates and mannitol were evaluated both economically and technically in order to offer the scientific basis for the selection of pharmaceutical excipients in oral solid preparations.

Key words: oral solid preparations; pharmaceutical excipients; direct compression tableting; mannitol; lactose

随着各国药品监管部门对制剂质量的监控日益增强和制剂生产技术的不断变革, 口服固体制剂药用辅料的安全性、稳定性和功能性得到了空前的关注。本文从经济性与技术性评价两方面分析了乳糖、纤维素衍生物、磷酸盐、甘露醇等主流固体制剂填充与黏合剂的特点, 以便为口服固体制剂中药用辅料的筛选提供科学依据。

1 经济性评价

1.1 影响价格的因素与使用习惯

为了理解对不同辅料的偏好, 必须先了解它们的价格范围。价格与辅料的级别、质量规格、数量等因素紧密相关, 如在《中国药典》中, 无论物理形态如何, 甘露醇仅以 *D*-甘露醇的名称收载。而事实上, 根据众所周知的行业信息, 传统的晶状甘露

醇的价格往往只是经高耗能的喷雾干燥工艺处理的直压级甘露醇的 1/10。此外, 价格也随地域和时间的变化而波动。在原料短缺、需求突变和政治事件发生时, 价格可能在短时间内发生大幅变化。因此, 本文中所提供的信息仅可作为参考。

在过去, 对填充剂最重要的要求是经济成本, 而未视其为功能性辅料。如果它在毒理学角度上可以接受, 就会被使用。因此, 口服固体制剂领域的大多数使用习惯来源于这一传统。而制剂领域严格的法规门槛也间接帮助维持了这些使用习惯, 而延缓了创新和变革。

1.2 生产工艺

价格的差异可从生产工艺的复杂程度上推导。作为西方乳制品行业的副产品, 每年有数百万吨的

收稿日期: 2013-12-06

作者简介: 彭琛 Tel: (021)38501869 E-mail: Jason.peng@merckgroup.com

乳糖从乳清中经过蒸发而沉淀出来, 随后进行重结晶^[1-2]。在欧洲市场上, 乳糖的价格通常为 1~4 欧元/kg。

微晶纤维素是最为常用的纤维素衍生物。其从木浆或棉花中精致而来, 所以来源经济而充足。在欧洲市场上, 微晶纤维素的价格通常为 2~11 欧元/kg。

二水磷酸氢钙是一种常用的惰性无机填充剂, 最初被使用的原因是由于其低廉的价格, 但由于原料的短缺, 其后磷酸盐的价格开始上涨。药用级二水磷酸氢钙的来源为磷酸和钙盐, 并通过重结晶获得。在欧洲市场上, 它的价格通常为 3~26 欧元/kg。

山梨醇在食品行业中被广泛用作无能量甜味剂和润湿剂, 也是抗坏血酸产生的中间体。山梨醇通过对葡萄糖进行氢化反应获得, 而葡萄糖则通过对淀粉或蔗糖进行酶解反应获得。这一大规模且相对简单的生产工艺可以解释为何山梨醇在欧洲市场上的价格为 2~6 欧元/kg。

甘露醇的生产则更为复杂。它可以通过对果糖进行氢化反应获得, 而果糖的成本则高于葡萄糖。这一步氢化反应的产物为大约 50% 山梨醇和 50% 甘露醇, 随后需要对混合物进行分离纯化。另一种生产方法是通过对甘露糖进行氢化反应, 而甘露糖则需要通过对葡萄糖进行酶法异构化反应获得。这些复杂而收率较低的工艺可以解释为何在欧洲, 甘露醇的价格约为山梨醇的 3 倍 (6~18 欧元/公斤)。同时, 甘露醇的产量也远小于山梨醇。固体状的甘露醇可以通过结晶法或喷雾干燥法获得。结晶法成本较低, 但其产物不适合直接压片工艺。为了提升压塑性能, 甘露醇必须在结晶后造粒或进行喷雾干燥。任何一种方法都会增加它的成本。

此外, 尽管《中国药典》中仅指出了甘露醇的 *D* 型立体异构体形态, 但事实上, *D* 型甘露醇会以 4 种不同的晶型 (α 、 β 、 γ 、 δ) 出现。其中 β -甘露醇是最稳定和常见的晶型; 而对于固体状的 δ -甘露醇, 全球仅有一款商业化辅料产品。虽然从法规角度而言, 这两种晶型可被视为同一物质, 但在湿法造粒工艺中, δ -甘露醇能在多个方面体现出明显优势^[3]。市售的喷雾干燥甘露醇则有 α 和 β 两种不同晶型。

2 技术性评估

根据制药行业普遍认同的辅料筛选原则, 理想的辅料需要同时具备以下物理和化学属性: (1) 安全性: 生理惰性和高生理耐受性; (2) 相容性: 化学惰性 (与其他辅料和主药间不反应); (3) 低吸湿性与低含水

量; (4) 优秀的可压塑性和低脆碎度 (尤其对于直压工艺); (5) 口味、口感良好 (尤其对于在口腔内崩解的固体制剂, 如咀嚼片、舌下片、口崩片、含片等)。

2.1 安全性

众多辅料的不良反应已被研究证实, 而其中最重要的是与乳糖不耐症有关。遗传和后天获得型乳糖分解酶缺陷可能会诱发疼痛、肠胃胀气、便秘、腹泻和腹部痉挛, 在某些情况下也会造成头痛和精神问题。其最小治病剂量因个体的不同体现出高度差异化, 甚至可能由单一片剂中的剂量诱发。该缺陷症广泛分布于全球, 但也体现出地区差异化。南美洲和非洲有 50% 人口患有乳糖不耐症; 在亚洲的部分国家, 该比例几乎达到 100%; 在欧洲, 该比例从斯堪的纳维亚半岛的 2% 到西西里岛的 70%, 差异极大; 在美国, 15% 白人、53% 拉丁裔美国人和 80% 非洲裔美国人患有该症; 而在澳大利亚, 该比例为 6%。总体来看, 全球总人口中有 2/3 的人群患有不同程度的乳糖不耐症^[4-5]。

传统上乳糖常见于药物制剂, 但目前也流行着使用替代物的观点^[6]。即使有时片剂中的剂量不足以激发不良反应, “反安慰剂效应”也是不可忽视的: 意识到乳糖不耐症的患者会因“不含乳糖”的产品宣称产生正向的刺激^[7]。基于这些原因, 业界有强大的驱动力促使制药企业在制剂中选择替代乳糖的辅料。

应用乳糖的另一个局限来源于果糖不耐症, 其症状和乳糖不耐症非常相似。该症状的原因是低表达的转运酶引发的肠内果糖吸收障碍^[8]。据估算, 大约有 30% 西方人和 10% 亚洲人患有该症^[5]。这一问题同样体现于会在体内通过生物转化成为果糖的山梨醇上。由于人类每天正常的膳食中会摄入 11~54 g 的果糖, 所以这一吸收障碍对制剂的影响没有乳糖不耐症那么紧迫。此外, 有研究显示山梨醇会引起非特异性轻泻问题, 但引起该问题的最小剂量需要达到 50 g^[9]。

另外, 乳糖在生产中会残留微量的牛源物质 (蛋白), 因此理论上其携带有传染性海绵状脑病毒的风险。

表 1 显示了欧洲药物制剂委员会对果糖、乳糖、山梨醇和甘露醇的风险分类的比较。从中可见, 对于含 0 g 以上果糖、乳糖和山梨醇的制剂推荐添加警告标签, 而对于含 10 g 以下甘露醇的制剂无需添加该标签。同时, 未确定的甘露醇可能引发的轻泻效应可被认为是程度较轻的不良反应。

表 1 针对含有糖醇类辅料的制剂的推荐警告标签^[10-11]

Table 1 Recommended warning labels for pharmaceutical formulations containing one of listed sugar alcohol excipients^[10-11]

辅料	给药途径	最小风险剂量/g	推荐警告标签
果糖	口服、注射	0	遗传性果糖不耐症患者不可服用该药
乳糖	口服	0	遗传性半乳糖不耐症、乳糖分解酵素缺乏症和葡萄糖-半乳糖吸收障碍的患者不可服用该药
山梨醇	口服、注射	0	遗传性果糖不耐症患者不可服用该药
甘露醇	口服	10	可能引起轻泻

2.2 相容性

选择辅料的另一标准是其与主药的相容性。该因素需要在处方设计前考察。在众多造成主药不稳定的反应中，水解、氧化和美拉德反应最为常见。由还原糖和胺类物质形成的美拉德反应会带来深色的副产物，并造成含有胺类基团的主药的降解。美拉德反应非常容易大量发生在含有乳糖等还原糖的处方中，这也是该类辅料的一个主要缺陷。葡萄糖、果糖和蔗糖等也属于还原糖。美拉德反应通常发生在还原糖与伯胺或仲胺之间^[12]。当然，有报道称乳糖也会与不含有伯胺或仲胺基团的主药发生反应^[13]。理论上，山梨醇、甘露醇等纯多元醇物质不会发生美拉德反应，但由于还原糖是生产多元醇的原料，故在多元醇产品中会残留有引起美拉德反应的还原性糖杂质。因此，世界各国的药典中对多元醇中还原性糖杂质的限度都有强制性要求，普遍为 0.2%~0.3%，这也体现了市售多元醇中残留的还原糖的平均水平。但在部分情况下，这样的还原糖水平已经会对主药的稳定性和固体制剂储存后的外观造成影响。当然，市场上也供应极低还原糖水平的甘露醇以解决这一问题。

为了避免主药发生氧化反应，也应尽量避免在制剂中使用氧化性物质。该类物质包括过氧化物和气相金属氧化物。有机过氧化物存在于聚乙二醇、聚维酮和交联聚维酮中。过氧化物比过氧化氢更为活泼，即使含量在药典规定的限度之下，也可能造成制剂的不稳定。聚维酮及其衍生物在很多固体制剂中被用作粘合剂或崩解剂，有报道称它们与很多原料药不相容^[13]。

乳糖中也含有可能造成与主药不相容的杂质，如多种醛、乳糖磷酸盐、有机酸、亚硝酸盐和硝酸盐。亚硝酸盐和硝酸盐通常会由于食物摄入残留在人体的胃肠道中，所以它们的相关性有所争议，但当它们存在于固体制剂中时，确实会对制剂的稳定

性带来威胁^[14]。

二水磷酸氢钙在直压工艺中可被用作填充剂。但由于其碱性特质，故与酸性的主药不相容。此外，在低温条件下，其中的结晶水可能释放到制剂中。也有报道称磷酸钙盐在没有着色剂的条件下会使片剂显灰色^[15]。

有报道称，微晶纤维素会对主药产生延迟释放效果。该效果可能是由于微晶纤维素带有负电荷的表面通过离子交换作用将阳离子药物吸附，同时主药渗入微晶间空隙也可能是原因之一。该吸附作用会对主药的含量分析、溶出行为和生物利用度产生负面影响^[16-17]。此外，微晶纤维素被报道含有影响药物稳定性的杂质，如自由基、过氧化物、还原性糖和醛类等^[14]。

2.3 吸湿性与含水量

水分的影响对主药的稳定性也举足轻重。正因为如此，制剂开发专家们倾向于使用低含水量和低吸湿性的辅料。一水乳糖本身携带有一定量的可能影响主药稳定性的水分，尤其是喷雾干燥的乳糖，在非结晶部位携带游离水^[12]。在创新药的处方开发中，山梨醇的应用也因为其较严重的吸湿性受到影响。此外，淀粉和聚维酮也可能带有较高的含水量^[13]。甘露醇是常用的填充于黏合剂中吸湿性最低的辅料。图 1 显示了通过动态水分吸附分析仪（DVS）测定的不同辅料吸湿情况的比较^[13]。在所有相对湿度下，甘露醇都表现出最低的吸水增重。表 2 则显示了不同辅料的含水量水平^[13]。

2.4 可压塑性

如果辅料在直压工艺中作为填充与黏合剂，那么它的压片性能在选择辅料时也至关重要。填充与黏合剂可以通过它们的粉体在挤压时的形变行为进行分类，通常它们可被分为具有破碎倾向的脆性物料和具有黏弹性的塑性物料。乳糖和磷酸钙盐是典型的脆性物料，而微晶纤维素和甘露醇则是典型的

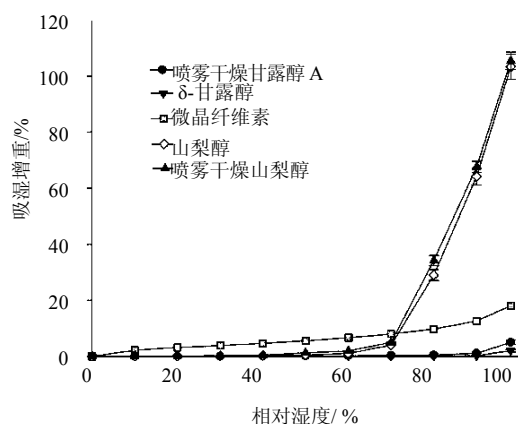


图 1 DVS 测定的不同辅料吸湿性的比较

Fig. 1 Comparisons on hygroscopicity by DVS measurement of different excipients

表 2 不同辅料的含水量

Table 2 The water content of different excipients

辅 料	含水量/%
微晶纤维素	<7
一水乳糖	<1
淀粉	<15
异麦芽糖醇	<7
直压蔗糖	<1
甘露醇	<0.3

塑性物料。一般来说，脆性物料比塑性物料对润滑剂更敏感，而塑性物料则对压片速度更敏感。然而，事实上，有报道显示，添加甘露醇和微晶纤维素可降低片剂在储存中硬度下降的风险。不仅如此，添加甘露醇还可降低处方对压片速度的敏感性，并且可以增加物料的成形性^[18-21]。

对于最常用的填充剂，直压级的物料均已上市。然而，它们的可压塑性却大相径庭。微晶纤维素是可压塑性最高的填充剂之一，仅次于喷雾干燥的山梨醇。市售的甘露醇有多种规格，其中可压塑性最佳的是经过喷雾干燥的具有相当大比表面积的材料，它的可压塑性甚至与微晶纤维素相当。图 2 显示了在 99%待测辅料与 1%硬脂酸镁下，单冲压片机压片，片质量 500 mg，片身 11 mm 下的相关研究结果^[19]。图 3 显示了在 50%抗坏血酸、49%待测辅料与 1%硬脂酸镁下，单冲压片机压片，片质量 500 mg，片身 11 mm 下的相关研究结果^[19]。

2.5 口感

考虑固体制剂的给药部位对选择合适的填充剂也是非常重要的。微晶纤维素和二水磷酸氢钙难溶

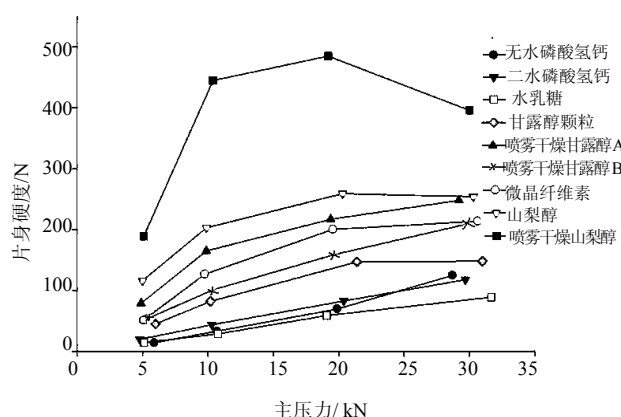


图 2 载药前不同直压级辅料可压塑性的比较

Fig. 2 Comparison on compressibility of different direct compression excipients before drug-loading

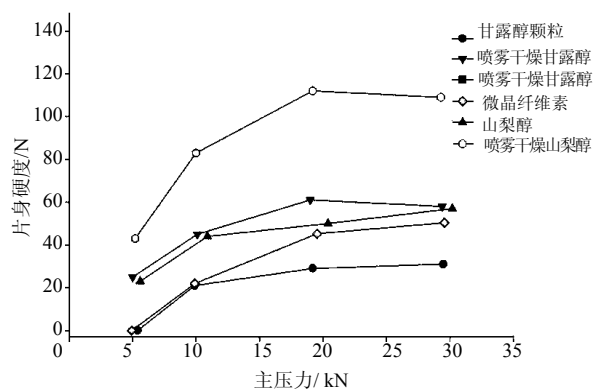


图 3 载药后不同直压级辅料可压塑性的比较

Fig. 3 Comparison on compressibility of different direct compression excipients after drug loading

于水，因此在研发口崩片时应选择其他辅料。填充剂的水溶性对固体制剂接触唾液后的快速溶出和快速崩解是至关重要的。其次，良好的水溶性可使口崩片、咀嚼片和舌下片等制剂具有令人愉悦的口感，进而提高患者的服药依从性。所以，相对于微晶纤维素和二水磷酸氢钙，多元醇非常适合运用在崩解于口腔的固体制剂中。此外，山梨醇、甘露醇等多元醇不含能量，并能通过它们奶油般的质感、甜味和清凉感改善制剂的口味。特别需要指出的是，甘露醇在上述这些制剂中尤其被推荐。其出众的理化性质使直压工艺生产的制剂兼具优秀的可压塑性、快速溶出性能和令人愉悦的口感。

3 结语

综上所述，考虑到所有方面的局限性，在固体制剂领域并没有一种十全十美的填充与黏合剂。原

料药的性质、制剂的目标属性和性价比等因素都在辅料的选择中起到重要的作用。不过宏观的市场研究显示,甘露醇的地位正变得日趋重要。由于其低吸湿性,对原辅料和人体的惰性,以及优异的压片性能,甘露醇正在被越来越多地应用在新的制剂中。当然,对于那些以低成本为主要卖点的制剂,这点也许并不适用。另一方面,在仿制药行业,快速的处方开发也变得非常关键。如果某种辅料可以使任意处方快速建立直压工艺,并对原料药的稳定性几乎没有任何影响,这将大幅降低总体成本。由于乳糖不耐症和美拉德反应,乳糖的重要性正在降低,但目前它仍占有着相当大的市场份额。

参考文献

- [1] McSweeney P H, Fox P F. *Advanced Dairy Chemistry Volume3: Lactose, Water, Salts and Minor Constituents* [M]. New York: Springer, 2009: 105-120.
- [2] Gordon J. *Food Industries Manual* [M]. London: Blackie Academic & Professional, 1997: 75-138.
- [3] Yoshinari T. Polymorph of mannitol [J]. *Int J Pharm*, 2003, 258(1/2): 121-131.
- [4] Vesa T H, Marteau P, Korpela R, *et al.* Lactose intolerance [J]. *J Am Coll Nutr*, 2000, 19(Suppl 2): 165S-175S.
- [5] Born P. Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(43): 5687-5691.
- [6] Eadala P, Waud J P, Matthews S B, *et al.* Quantifying the "hidden" lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(6): 677-687.
- [7] Picksak G, Stichtenoth D O. Tablets containing lactose in lactose intolerance [J]. *Med Monatsschr Pharm*, 2009, 32(1): 27-28.
- [8] Gibson P R. Update on lactose intolerance [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(4): 349-363.
- [9] Peters R. Lactose intolerance overview [J]. *Lock Br Med J*, 1958, 2(5097): 677-678.
- [10] http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf.
- [11] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf.
- [12] Flemming A, Picker-Freyer K M. Compaction of lactose drug mixtures: quantification of the extent of incompatibility by FT-Raman spectroscopy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(3): 802-810.
- [13] Bharate S S, Bharate S B, Bajaj A N, *et al.* Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review [J]. *J Excipients Food Chem*, 2010, 1(3): 3-26.
- [14] Wu Y, Levons J, Narang A S, *et al.* Reactive impurities in excipients: identification and mitigation of drug-excipient incompatibility [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12(4): 1248-1263.
- [15] Weiner M L, Kotkoskie L A. *Excipient Toxicity and Safety* [M]. New York: Marcel Dekker, 1999: 81.
- [16] Okada S, Nakanara H, Isaka H. Adsorption of drugs on microcrystalline cellulose suspended in aqueous solutions [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(2), 761-768.
- [17] Al-Nimry S S, Assai S M, Jalal I M, *et al.* Adsorption of ketotifen onto some pharmaceutical excipients [J]. *Int J Pharm*, 1997, 149(1): 115-121.
- [18] Bolhuis G K, Armstrong N A. Excipients for direct compaction – an update [J]. *Pharm Dev Technol*, 2006, 11(1): 111-124.
- [19] Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S, *et al.* Physical Properties and compact analysis of commonly used direct compression binders [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2003, 4(4): E62.
- [20] Narayan P, Hancock B C. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts [J]. *Mater Sci Eng*, 2003, 355(1/2): 24-36.
- [21] Badawy S I, Shah K R, Surapaneni M S, *et al.* Effect of spray-dried mannitol on the performance of microcrystalline cellulose-based wet granulated tablet formulation [J]. *Pharm Dev Technol*, 2010, 15(4): 339-345.