

口服固体制剂中不溶性杂质的检测方法优化及其对制剂稳定性的影响

覃忠桂*, 黄先凤

(广西中医药大学附属瑞康医院, 南宁 530011)

摘要:目的 研究优化口服固体制剂中不溶性杂质的检测方法, 并评估杂质对制剂稳定性的影响。**方法** 采用高效液相色谱(High-Performance Liquid Chromatography, HPLC)、扫描电子显微镜(Scanning Electron Microscope, SEM)和激光粒度分析技术, 测定不同批次口服固体制剂中不溶性杂质的含量、颗粒分布及药物释放度。通过加速稳定性试验, 考察样品在室温(25 °C)和高温高湿(40 °C, 75% RH)条件下存储6个月后的杂质变化、药物释放度及外观稳定性, 评估不溶性杂质对制剂质量的影响。**结果** 实验结果显示, 各批次样品中的不溶性杂质含量符合药典标准, 颗粒粒径分布均匀, 且不溶性杂质对药物释放度影响较小。通过6个月的稳定性测试, 制剂在存储过程中未出现显著变化。**结论** 通过优化的检测方法, 可以有效评估不溶性杂质的含量与分布情况以及制剂的质量稳定性, 为口服固体制剂的质量控制提供了科学依据。

关键词: 固体制剂; 不溶性杂质; 稳定性

0 引言

口服固体制剂广泛应用于临床治疗中, 其质量直接关系到药物的疗效与患者的用药安全。制剂中的不溶性杂质会影响药物的稳定性和释放度, 因此, 研究不溶性杂质的检测方法及其对制剂稳定性的影响, 具有重要的理论和实践意义。本文针对口服固体制剂中的不溶性杂质, 建立了高效液相色谱(High-Performance Liquid Chromatography, HPLC)、扫描电子显微镜(Scanning Electron Microscope, SEM)和激光粒度分析相结合的方法, 检测不同批次制剂中不溶性杂质的含量、颗粒分布及其对药物释放度和稳定性的影响, 为优化制剂质量控制体系和提升药品标准化生产提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

本研究所用的实验材料包括口服固体制剂样品、试剂及标准品。口服固体制剂样品选取了市售的多个批次药品。所用原料药均为国内某知名制药企业生产的合格产品, 且符合药典规定的质量标准。所有试剂均采用分析纯级别, 液相色谱使用的溶剂均为高纯度乙腈、甲醇和去离

子水, 确保无干扰杂质。标准品的选择依据药典或国际药品标准, 确保了实验测定的可靠性。为了提高数据的代表性, 选取的样品覆盖了不同生产批次。

1.2 实验设备与工具

本研究使用了Agilent 1260 Infinity II高效液相色谱系统(美国安捷伦公司)进行不溶性杂质的定量分析, 配备紫外检测器和自动进样器, 保证样品分析的精度与重复性^[1]。激光粒度分析采用Malvern Mastersizer 3000(英国马尔文公司), 测量范围0.01~3500 μm, 用于分析不溶性杂质颗粒的粒径分布, 并进行统计分析。扫描电子显微镜采用Hitachi SU8010(日本日立公司), 用于观察杂质颗粒的形态与表面特征, 确保图像分辨率和颗粒结构清晰可见。本研究使用了Eppendorf 5810R高速离心机(德国艾本德公司)进行样品分离, 并采用Branson 5800超声波清洗仪(美国布兰森公司)对样品进行预处理^[2]。所有设备均通过生产厂商的质量认证, 确保实验结果的可靠性。

1.3 实验条件与实验过程

1.3.1 实验环境设置

实验在标准的实验室环境中进行, 温度控制在20~25 °C之间, 湿度保持在45%~55%。该环境条件有助于确保仪器设备的稳定性, 并减少外部环境对样品和数据

* 通信作者: 覃忠桂, 主管药师, 研究方向为药物制剂。E-mail: 862332550@qq.com

的影响。实验前, 所有溶剂和样品均在相同环境下保存, 避免了温度变化可能带来的误差^[3]。此外, 实验室内所有设备, 包括 HPLC 系统、激光粒度仪和扫描电子显微镜, 均在相对稳定的环境条件下运行, 以确保结果的精确性与一致性^[4]。

1.3.2 高效液相色谱法

在分析过程中, 每个样品至少重复测量三次, 以确保数据的准确性和重复性^[5]。所有结果均通过标准曲线与已知浓度的标准品进行比较, 从而获得不溶性杂质的准确含量。

1.3.3 激光粒度分析

每次实验前, 先对激光粒度仪进行校准, 确保设备的测量精度。样品需通过液体分散, 避免颗粒团聚^[6]。激光粒度仪的测量范围从 0.1~1000 μm , 可以准确获取样品中杂质颗粒的粒径分布情况。每个样品测量至少进行三次^[7]。通过粒度分析, 不仅能够判断杂质颗粒的大小, 还能分析其对药物释放度和制剂稳定性的潜在影响。

1.3.4 扫描电子显微镜分析

为避免表面电荷积聚影响成像质量, 所有样品在测试前均经过喷金处理。SEM 的加速电压为 15 kV, 工作距离为 10 mm。通过对颗粒表面形态的观察, 进一步探讨杂质对药物溶出、稳定性以及最终产品质量的影响。SEM 成像为分析颗粒的形态提供了直观依据, 帮助理解杂质颗粒是否对制剂的物理化学性质产生负面影响^[8-9]。

1.4 评估标准

不溶性杂质含量应符合药典限量要求, 超标则判定不合格。药物释放度测试参照药典溶出度方法, 需在规定时间内达到标准比例。颗粒粒径分布要求控制在合理范围内, 避免过大颗粒影响药物溶出和稳定性。稳定性评估通过存储条件下的质量变化, 考察不溶性杂质对药物释放度及外观的影响^[10]。

1.5 数据来源

本研究数据包括实验室 HPLC、激光粒度仪、SEM 等设备生成的样品数据, 经过多次校正以确保准确性。标准品数据来自药典及国际标准, 用于验证实验结果的可靠性。数据分析采用 SPSS 统计软件, 保证统计显著性。

2 结果与分析

2.1 不同批次口服固体制剂中不溶性杂质的含量

不溶性杂质的含量是影响口服固体制剂质量的重要指标。各批次制剂的杂质含量受原料、生产工艺及储存条件等多种因素的影响, 杂质含量过高可能影响药物的稳定性、释放度甚至疗效。不同批次口服固体制剂中不溶性杂

质的含量见图 1, 不同批次的杂质含量差异明显。批次 A 的杂质含量最低, 仅为 0.3%, 符合质量标准, 表明生产控制较好。批次 B 和 C 的杂质含量较高, 分别为 1.2% 和 2.0%, 可能反映生产过程中杂质控制存在问题, 影响药物稳定性与释放度。批次 D 的杂质含量为 0.7%, 较为适中, 但仍需进一步优化以减少杂质。批次 E 的杂质含量为 0.4%, 接近批次 A, 质量控制稳定, 但仍有改进空间。

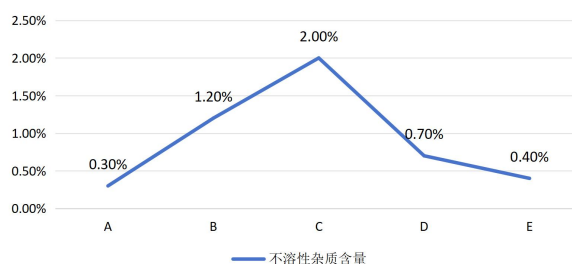


图 1 不同批次口服固体制剂中不溶性杂质的含量

2.2 不溶性杂质颗粒的粒径分布

不溶性杂质颗粒的粒径分布直接影响制剂的溶出特性与稳定性, 粒径较大的颗粒可能影响药物的生物利用度, 不同批次口服固体制剂中不溶性杂质颗粒的粒径分布见表 1。激光粒度仪分析显示, 不同批次制剂的杂质颗粒粒径分布差异明显。批次 A 颗粒较小, 集中在 0.1~5 μm , 平均 3.2 μm , 最大 8 μm , 影响较小。批次 B 颗粒较大, 范围 1~50 μm , 最大达 50 μm , 可能显著影响药物释放。批次 C 的颗粒最大, 范围 5~100 μm , 最大 98 μm , 可能影响溶出。批次 D 和 E 粒径较均匀, 分布较小, 预计对药物释放影响较低。

表 1 不同批次口服固体制剂中不溶性杂质颗粒的粒径分布

批次	颗粒粒径范围/ μm	颗粒分布 /%	平均粒径/ μm	最大粒径/ μm
A	0.1~5	45	3.2	8
B	1~50	60	8.6	50
C	5~100	30	15.2	98
D	0.5~30	55	5.3	30
E	0.1~10	40	2.5	10

2.3 不溶性杂质对药物释放度的影响

不溶性杂质, 尤其是较大颗粒的杂质, 可能导致药物释放速率的降低, 从而影响药物的吸收和治疗效果, 不同批次口服固体制剂中不溶性杂质对药物释放度的影响见表 2, 不溶性杂质含量与释放度呈负相关。批次 A 杂质含量较低(0.3%), 30、60、120 min 的释放度分别为 45.2%、78.3%、98.1%。批次 B 和 C 杂质较高(1.2%、2.0%), 释放度分别降至 72.5% 和 65.4%, 60 min 后差异明显, 可能影响药效。批次 D 和 E 杂质含量较低, 释放度较好, 但批次 D 在 60 min 后略低, 可能受杂质粒径分布或形态影响。

表2 不同批次口服固体制剂中不溶性杂质对药物释放度的影响

批次	药物释放度 (30 min)	药物释放度 (60 min)	药物释放度 (120 min)	不溶性杂质含量 /%
A	45.2%	78.3%	98.1%	0.3
B	39.8%	72.5%	90.7%	1.2
C	33.5%	65.4%	85.3%	2.0
D	41.3%	76.1%	95.0%	0.7
E	47.1%	80.6%	98.5%	0.4

2.4 不溶性杂质对制剂稳定性的影响

不同存储条件下的稳定性测试显示, 不溶性杂质对制剂的长期稳定性和外观质量具有明显影响(见表3)。批次A在室温存储条件下, 不溶性杂质含量仅增长了0.3%, 药物释放度变化较小, 仅为1.5%, 且外观无明显变化, 说明该批次稳定性较好。批次B在高温高湿条件下存储, 不溶性杂质增加了1.1%, 药物释放度变化为3.4%, 并出现了轻微结块现象, 表明较高的杂质含量和存储条件的影响导致稳定性下降。批次C与批次A类似, 室温存储条件下杂质增长较少, 外观变化不明显, 但药物释放度略有变化。批次D在高温高湿条件下, 不仅杂质含量增加了1.3%, 且药物释放度下降显著, 结块现象明显, 说明该批次的不可溶性杂质对稳定性产生了较大负面影响。批次E表现与批次A相似, 存储条件良好, 杂质增长较少, 药物释放度变化较小, 稳定性较好。

表3 不同存储条件下不溶性杂质对制剂稳定性的影响

批次	存储条件	不溶性杂质增加 /%	药物释放度变化 /%	外观变化
A	室温(25 °C)	0.3	1.5	无明显变化
B	高温高湿 (40 °C, 75% RH)	1.1	3.4	轻微结块
C	室温(25 °C)	0.5	2.0	无明显变化
D	高温高湿 (40 °C, 75% RH)	1.3	4.2	结块明显
E	室温(25 °C)	0.4	1.2	无明显变化

3 讨论与结论

不溶性杂质对口服固体制剂的质量与稳定性具有显著影响, 制剂中杂质含量与其药物释放度、长期稳定性以及外观质量密切相关。本研究通过不同批次的分析, 揭示了不溶性杂质在制剂中的重要作用, 并探讨了其对制剂性能的影响。

不溶性杂质的粒径和含量是影响药物释放度的关键因

素。在本研究中, 不同批次中杂质的粒径和含量差异显著, 粒径较大的杂质颗粒往往会导致药物释放度的下降, 在批次C中, 较大颗粒的杂质对药物的释放速率产生了不利影响。高含量的不溶性杂质不仅会延缓药物的释放, 还可能在储存过程中对制剂的稳定性产生负面效应。批次B和批次C的杂质含量较高, 释放度降低, 稳定性也表现较差。

针对不溶性杂质对制剂稳定性的影响, 结果显示在不同存储条件下, 杂质的增加导致了制剂外观的变化, 尤其是在高温高湿条件下, 杂质的积聚加速了结块现象, 严重影响药物的生物利用度。批次D和B在高温高湿环境下的表现最为突出, 结块现象对其后期的使用造成了潜在的风险。批次A和E在常温下储存时, 杂质增加较少, 稳定性表现较好。

综上所述, 本研究验证了不溶性杂质对口服固体制剂质量的深远影响。未来的生产过程中, 应进一步优化原料选择与生产工艺, 严格控制不溶性杂质的含量, 保证制剂的药效和稳定性。通过严格的质量控制, 可以有效减少杂质积累, 从而提高制剂的质量与市场竞争力。

参考文献

- [1] 朱家乐, 刘清梁, 王莉. 口服固体制剂连续制造的工艺技术研究进展[J]. 流程工业, 2024, (06): 44-47.
- [2] 刘霏霏, 闫方, 宋晓, 等. 循环系统药物口服固体制剂仿制药生物等效性研究考虑要点[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(05): 778-784.
- [3] 徐晓宏, 李飞, 付盟, 等. 基于审评角度对口服固体制剂研发中粉体学性质控制的一般考虑[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(12): 1781-1788.
- [4] 何驰宇, 朱雪萍, 胡玉玺. 口服固体制剂粒度和粒度分布相关问题探讨[J]. 药学研究, 2023, 42(11): 884-890.
- [5] 徐晓宏, 李飞, 付盟, 等. 口服固体制剂注册型研发中粉体学研究的一般考虑[J]. 中国医药工业杂志, 2023, (11).
- [6] 孟永刚, 侯鹏, 王亚敏. 口服固体制剂经鼻胃管给药体外评价试验的一般考量[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(07): 651-653.
- [7] 罗林秀, 管天冰, 罗安琪, 等. 口服固体制剂颗粒的离散元建模与破碎行为分析[J]. 药学学报, 2024, 59(04): 1057-1066.
- [8] 李翠荣, 尚金燕, 张丽. 口服固体制剂技术在剂型药物制作中的进展研究[J]. 北方药学, 2024, 21(01): 193-196.
- [9] 魏赫, 李雪梅. 口服固体制剂注册申报工艺验证常见问题考量[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(22): 2098-2102.
- [10] 王燕敏. 化学药口服固体制剂变更原料药供应商研究流程[J]. 中国药业, 2023, 32(21): 73-79.