

质量分析

不同厂家生产罗红霉素原料药的表征及其
片剂制剂溶出的比较研究吕宝茹¹, 于鑫¹, 李宁², 王永峰^{1, 2*}

(1. 吉林大学珠海学院, 珠海 519041; 2. 珠海津之敦医药科技有限公司, 珠海 519000)

摘要 目的: 对国内市售 5 个厂家的罗红霉素原料药进行固体形态和理化性质表征, 并按照同一处方压制片剂, 考察对应的溶出曲线, 探讨不同厂家生产的原料药的固体形态和理化性质差异对制剂产品溶出行为的影响。方法: 采用 X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析、扫描电镜 (SEM) 分析、差热热重 (DTG) 分析、粉末溶解速率分析方法对 5 种罗红霉素原料药进行了表征, 并研究其在高温 (60 °C)、高湿 (90%RH) 条件下的稳定性, 最后考察对应片剂的溶出曲线差异。结果: 5 个厂家的罗红霉素原料药之间晶型状态存在显著差异, 可根据 XRPD 表征结果分为 A 和 B 类。2 类晶型在高温 (60 °C) 和高湿 (90%RH) 条件下储存都保持稳定; 但将 A 和 B 类晶型放置在水中时, B 类稳定, A 类不稳定, 并会转化为 B 类; 同时 2 类晶型在水中溶解曲线存在差异。A、B 2 类晶型原料药所制得片剂的溶出曲线也存在不可重合现象。结论: 本研究通过 XRPD 法、SEM 法、DTG 法、粉末溶解速率法来鉴别 5 种市售罗红霉素原料药差异, 药品稳定性、压片成型性、溶出度等分析结果表明 B 晶型为优势晶型, 粉末晶型的差异会影响罗红霉素片剂溶出曲线。本研究揭示了制剂开发处方前研究的重要性, 且为罗红霉素原料药质量控制和制剂原料药筛选提供了科学依据。
关键词: 罗红霉素; 大环内酯抗生素; 红霉素衍生物; 原料药; 多晶型; 处方前研究; 晶型表征; 制剂; 药品稳定性; 溶出度

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793 (2019) 04-0735-09

doi: 10.16155/j.0254-1793.2019.04.21

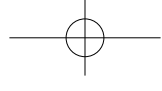
Characterizations of roxithromycin APIs from different manufacturers
and studies of the dissolution profiles of their tabletsLÜ Bao-ru¹, YU Xin¹, LI Ning², WANG Yong-feng^{1, 2*}

(1. Zhuhai College of Jilin University, Zhuhai 519041, China; 2. Zhuhai Oxforston Pharmtech Co., Ltd., Zhuhai 519000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the characteristics and physiochemical properties of five roxithromycin active pharmaceutical ingredients (APIs) in solid-sates from different domestic manufactures, and dissolution profiles of their tablets. **Methods:** X-ray powder diffraction (XRPD) analysis, scanning electron microscope (SEM)

* 通信作者 Tel: 13602008649; E-mail: yonkenafil@yahoo.co.uk

第一作者 Tel: 15919163896; E-mail: lyubaoru@163.com



analysis, differential thermal & gravimetric (DTG) analysis were used to characterize the solid-states; solubility in water and stability under high temperature (60 °C) and high humidity (90%RH) conditions were studied; dissolution profiles of the corresponded tablets were also investigated. **Results:** The differences in the solid-states of five roxithromycin APIs were classified into types A and B according to XPRD data. Both types of the APIs were stable under the high temperature and the high humidity storage conditions. However, type A crystals underwent a solution-mediated phase transformation when placed in water and transformed into type B; in addition, a significant difference in the solubility behaviors between two types of APIs in water was showed. Finally, inequality in the dissolution profiles of the corresponded five formed tablets was demonstrated. **Conclusion:** The differences among these raw materials were detected by XRPD, SEM, DTG and dissolution methods. Stability, tablet formulation and dissolution test showed that type B is an advantage form and the roxithromycin dissolution profiles can be affected by the APIs crystal form. This study reveals the importance of pre-formulation study before formulation development, and provides the basis information and the selective materials for roxithromycin tablet generic.

Keywords: roxithromycin; macrolides antibiotics; erythromycin derivatives; active pharmaceutical ingredient; polymorphism; pre-formulation study; characterization of crystallographic form; formulation; drug stability; solubility

罗红霉素 (roxithromycin), 分子式为 $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, 化学名 9-[O-[2-(甲氧基乙氧基)-甲基]-脞], 为半合成的 14 元大环内酯抗生素, 是红霉素的衍生物。在临床上主要应用于由革兰氏阳性菌引起的呼吸道、泌尿道、皮肤和软组织感染的治疗。在酸性介质中较高的稳定性, 使其表现出良好的药代动力学性质。但由于其疏水性强, 在水中的溶解度低, 属于 BCS 2 类 (低溶解度 - 高通透性) 药物, 因此, 药物的溶出速率为其在体内吸收的限速步骤^[1]。

影响口服固体制剂溶出的因素有原料药粒径、晶型、辅料、制剂处方和生产工艺等。同一固体原料药在不同的合成工艺和不同的结晶条件下会形成不同的晶型, 即不同固态形式^[2-3]。越来越多的研究表明, 不同晶型会赋予原料药不同的理化性质, 也会从各方面影响最终制剂的表现, 如晶型转变、粉末流动性、溶出曲线、药物稳定性和与辅料的相互作用^[4-7]。国内罗红霉素原料供应厂家众多, 生产工艺各异, 虽然化合物都达到了要求的化学标准, 但是因为没有统一的物态标准, 晶型、粒度等难以统一。因此, 在没有对固体原料全面表征, 尤其是与原研药品使用的原料进行比较研究的情况下, 任意使用 1 种市售原料药开展仿制药开发, 实现同原研药同质、同效的目标是难以得到保障的^[8-10]。这是市售的各个厂家制剂产品药物溶出和药效与原研药品差异显著的一个主要原

因。

目前, 国内正在开展仿制药一致性评价工作, 就意味着对仿制药品质量和疗效的要求明确统一^[11]。原料药在很大程度上决定了制剂终产品的质量特性, 尽管也可以通过其他手段来改善制剂的质量特性和制剂工艺的可靠性, 但是这些手段往往都不如直接控制原料药的特性有效。因此实施处方前研究, 可为处方工艺提供全面的设计依据^[12-14]。为了达到与原研药品一致, 要求原料药供应商对产品质量持续提高和标准透明, 使制剂仿制企业能在制剂处方、制备工艺等技术壁垒问题上分配更多资源, 药物最终能够稳定、有效, 并达到工业化生产中制剂处方和制剂工艺的要求, 有利于提升我国的制剂生产水平^[15]。本研究使用市售 5 种不同厂家生产的罗红霉素原料药, 开展了晶型表征, 研究其理化性质、稳定性、溶解曲线, 并以同一处方压制成片剂, 考察溶出行为, 揭示了仿制药品的处方前研究 (pre-formulation study) 尤其是全面深入的原料药和辅料对比研究, 对最终产品与原研药品的质量和体内生物等效性一致的重大意义。

1 仪器与试药

Empyrean DY01610 X 射线粉末衍射仪 [PANalytical (帕纳科) 公司]; JSM-6510 A 扫描电镜 (捷欧路科贸有限公司); DTG-60H 差热 - 热重同步分析仪 (岛津

公司); SHH-250 SD 药品稳定性试验箱(重庆永生实验仪器厂); GHP-9050 隔水式培养箱(上海一恒科学仪器有限公司); 1580R 多用途高速离心机(基因有限公司); DP 30 A 单冲压片机(北京新龙立科技有限公司); DHG-9140 电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司); HE83 水分测定仪(梅特勒-托利多仪器公司); 智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司); 1200 安捷伦高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司); ZORBAX OSD 色谱柱(4.6 mm × 200 mm, 5 μm, 安捷伦公司)。

罗力得[赛诺菲-安万特(Sanofi-Aventis)公司]; 罗红霉素原料药 RM-1(A 制药有限公司); 罗红霉素原料药 RM-2(B 药业有限公司); 罗红霉素原料药 RM-3(C 制药有限公司); 罗红霉素原料药 RM-4(D 药业有限责任公司); 罗红霉素原料药 RM-5(E 药业有限公司); 玉米淀粉、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、聚维酮 K30、滑石粉、硬脂酸镁、轻质无水二氧化硅、泊洛沙姆; 乙腈为色谱纯, 三

乙胺、磷酸二氢铵、磷酸均为分析纯, 实验用水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 5 种罗红霉素原料药 XRPD 分析

试验条件: X 射线源为 Cu 靶, 管压 40 kV, 管流 40 mA, 2θ 扫描范围 $4^\circ \sim 40^\circ$, 扫描速度 $8^\circ \cdot \text{min}^{-1}$, 步长 0.02° , 发射狭缝 $DS=1^\circ$, 接收狭缝 $RS=0.15 \text{ mm}$, 散射狭缝 $SS=1^\circ$ 。取 5 种罗红霉素原料药粉末进行测试。试验结果如图 1 所示, 不同原料药的晶型之间存在差异。RM-1 与 RM-4 在 2θ (6.28° 、 9.88° 、 10.42° 、 11.74° 、 12.62° 、 14.64°) 或附近有衍射特征峰, 而 RM-2、RM-3 和 RM-5 则是在 2θ (8.46° 、 9.92° 、 11.80° 、 13.36° 、 14.38°) 或附近出现衍射特征峰。从表 1 数据可知, RM-1 与 RM-4 的峰位相近, RM-2、RM-3 与 RM-5 的峰位相近。因此, 由 5 种粉末衍射的特征峰结果, 揭示市售罗红霉素原料药存在多晶型现象, 根据晶型峰位将这些原料药分为 A 类(RM-1、RM-4)和 B 类(RM-2、RM-3、RM-5)。

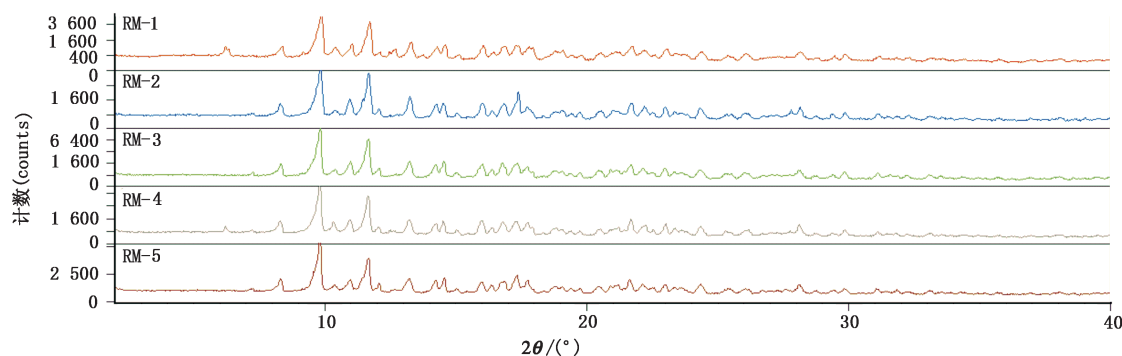


图 1 罗红霉素原料药的 X 射线粉末衍射图谱

Fig. 1 XRPD spectra of roxithromycin APIs

2.2 5 种罗红霉素原料药 SEM 分析

分别取 5 种罗红霉素原料药, 采用 JSM-6510A 扫描电子显微镜观察原料药的表现状态。

试验结果如图 2 所示, SEM 分析表征显示 5 种罗红霉素原料药的表面状态存在差异。A 类(RM-1、RM-4)晶体表面有较多小的晶粒吸附在上, 说明颗粒之间的粘附力较强; B 类(RM-2、RM-3、RM-5)晶体表面较为平滑, 平滑的表面上存在褶皱, 结晶不完好的地方存在分层现象。粒子大小顺序为 B 类晶型 > A 类晶型。

2.3 5 种罗红霉素原料药差热热重分析

试验条件: 采用铝坩埚, 升温区间 $25 \sim 250^\circ \text{C}$, 氮

气流速 $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 升温速率为 $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

试验结果表明, 5 种原料药的熔融顶峰温度和吸热焓存在差异。其中 A 类(RM-1、RM-4)的温度较低, 为 123.07°C 、 122.78°C , 熔融所吸收的热量也较少, 吸热焓分别为 $-352.59 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ 、 $-318.25 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$; B 类(RM-2、RM-3 和 RM-5)的熔融顶峰温度较 A 类大, 分别为 125.76°C 、 124.43°C 和 124.66°C , 吸热焓明显高于 A 类, 分别为 $-425.55 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ 、 $-438.24 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ 和 $-373.97 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ 。试验结果说明, 在相同热力学条件下, 相对于 A 类(RM-1 和 RM-4), B 类(RM-2、RM-3 和 RM-5)呈现较高的稳定性, 因此命名 B 类为稳定晶型, A 类为亚稳定晶型。

表 1 罗红霉素原料药的 XRPD 衍射特征峰及强度

Tab.1 Bragg positions and intensity ratios (I/I_0) for XRPD characteristic peaks of roxithromycin APIs

原料药 类型 (type of API)	原料药 (API)	衍射特征峰 (bragg peak location) $2\theta/$ ($^{\circ}$)	强度 (intensity) I	相对强度 (relative intensity) I/I_0
A	RM-1	6.28	766	53
		—	—	—
		9.88	1 436	100
		10.42	566	39
		11.74	938	65
		12.62	826	58
	RM-4	—	—	—
		14.64	452	31
		6.34	462	23
		—	—	—
		9.92	2 034	100
		10.42	1 388	68
	RM-2	11.76	1 046	51
		12.66	712	35
		13.70	462	23
		—	—	—
B	RM-2	—	—	—
		8.46	304	15
		9.92	1 924	93
		—	—	—
		11.80	2 070	100
		—	—	—
	RM-3	13.36	666	32
		14.38	522	25
		—	—	—
		8.54	462	15
		9.96	2 996	100
		—	—	—
	RM-5	11.84	2 168	72
		—	—	—
		13.40	842	28
		14.38	752	25
		—	—	—
		8.42	440	17
	RM-5	9.90	2 594	100
		—	—	—
		11.78	2 212	85
		—	—	—
		13.34	652	25
		14.28	530	20

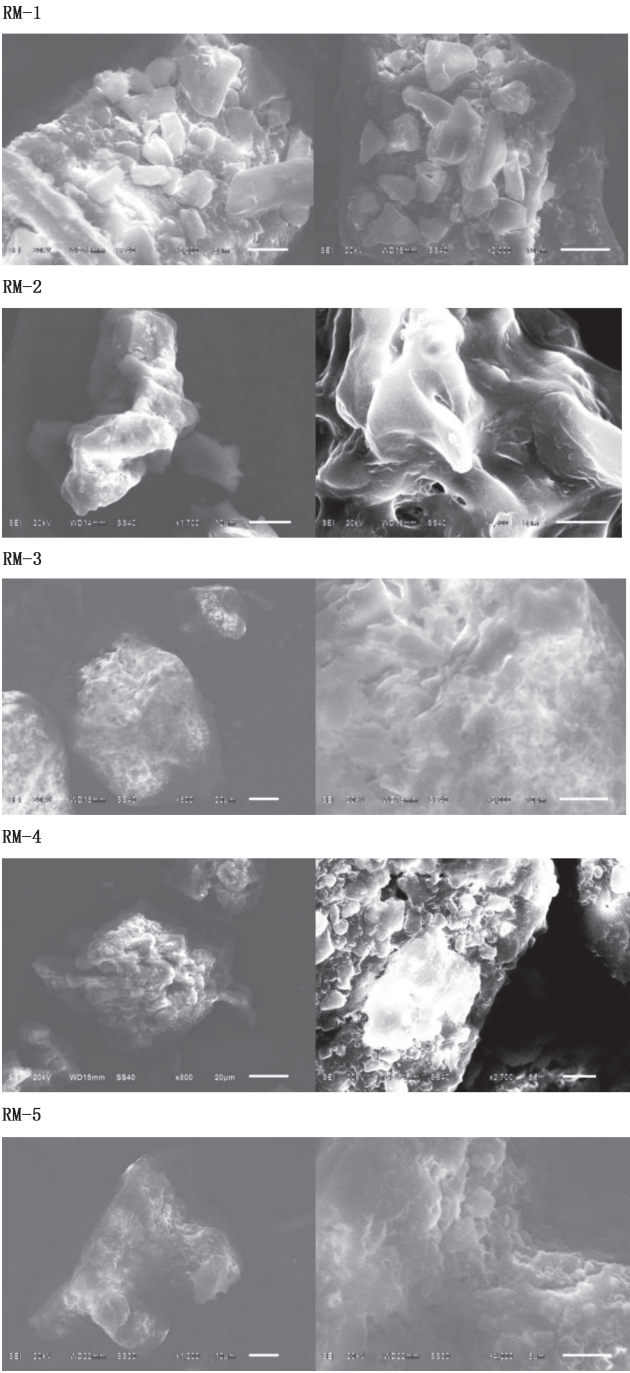


图 2 罗红霉素原料药的 SEM 表征
Fig. 2 SEM micrographs depicting the morphology of roxithromycin APIs

2.4 罗红霉素原料药溶解速率试验

试验条件: 称取 5 种罗红霉素原料药各 100 mg 到锥形瓶中, 加入去离子水 10 mL, 于恒温摇床中震荡, 按不同的间隔时间 5、10、15、20、30、45、60、90、120、180、240、480、660 min, 将锥形瓶取出, 取液过滤, 吸取滤液 2 mL, 以去离子水滴定稀释 5 倍,

0.45 μm 滤膜过滤,取滤液进行 HPLC 法测定含量。色谱条件:采用 Agilent ZORBAX OSD 色谱柱(4.6 mm $\times$ 200 mm, 5 μm),以 0.067 mol $\cdot$ L $^{-1}$ 磷酸二氢铵溶液(用三乙胺调节 pH 至 6.2)-乙腈(60:40)为流动相,流速 1.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$,检测波长 210 nm,柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,进样量为 20 μL 。

试验结果如图 3 所示,罗红霉素 2 类晶型在水介质中表现出不同的溶解速率。A 类(RM-1 和 RM-4)亚稳定形式的晶型在溶解初期,由于含较大的内能,溶解速度较 B 类(RM-2、RM-3、RM-5)稳定态晶型明显的快。但是 A 类晶型的溶解速度达到高峰值后陡然降低,随着时间延长趋于稳中有降势态。溶解曲线说明亚稳定晶型在过饱和溶液中的溶解速率测定表现比较复杂,其在溶解过程中可能同时经历着晶型的转变,导致溶解度下降,药物结晶析出。

B 类(RM-2、RM-3 和 RM-5)稳定态晶型的溶解趋势稳定,曲线平滑,不存在拐点。这更进一步证明了 B 类晶型为稳定态晶型。在能够保证药物体外溶出和体内吸收的前提下,制剂应选择稳定的原料药晶型用于生产,以保证制剂质量的稳定性。

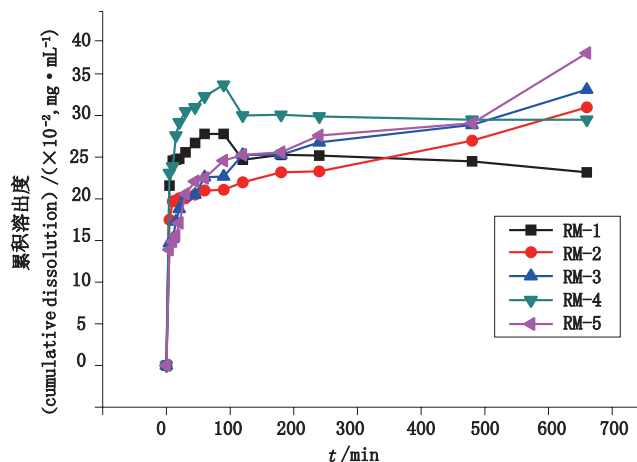


图 3 罗红霉素原料药在 37 $^{\circ}\text{C}$ 去离子水中溶解曲线

Fig. 3 Solubility curves of roxithromycin APIs in deionized water at 37 $^{\circ}\text{C}$

2.5 稳定性试验

2.5.1 高温试验 将 5 种罗红霉素原料药的样品敞口放置于洁净培养皿中,60 $^{\circ}\text{C}$ 稳定箱下放置 10 d,于第 10 天取样,应用 XRPD 对样品进行分析。

试验结果如图 4 所示,5 种原料药的特征峰并未发生明显变化,说明在高温条件下放置 10 d,2 类晶型都能稳定存在。

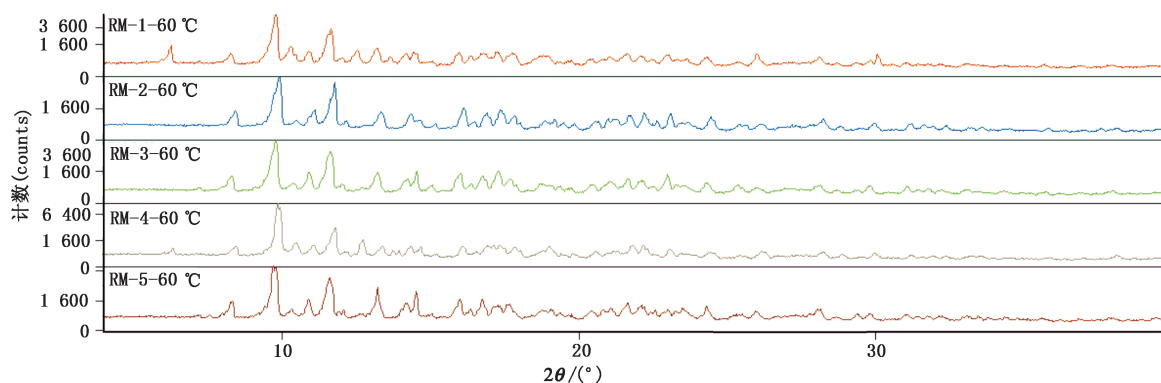


图 4 罗红霉素原料药在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下放置 10 d 的 XRPD 图谱

Fig. 4 XRPD patterns of roxithromycin APIs after storage at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 10 days

2.5.2 高湿试验 将 5 种罗红霉素原料药的样品敞口放置在洁净培养皿中,90% RH 稳定箱下放置 10 d,于第 10 天取样,应用 XRPD 对样品进行分析。

试验结果如图 5 所示,5 种原料药的衍射特征峰在高湿环境下晶型均未发生变化,说明在高湿条件下放置 10 d,2 类晶型都能稳定存在。

2.5.3 稳定性考察 将 5 种不同厂家生产的罗红霉素原料药,在 60 $^{\circ}\text{C}$ 和 90% RH 2 种条件下敞口放置,第 10 天取原料药适量,配成已知浓度溶液, HPLC 法

测定其含量。

试验结果见表 2,第 10 天时,5 种原料药的含量($n=3$)没有发生变化。并且在高湿、高温条件下含量稳定,无降解现象。

2.5.4 晶型转变 称取罗红霉素原料药粉末约 2 g 于锥形瓶中,加入 100 mL 去离子水作为介质,于 25 $^{\circ}\text{C}$, 75 r $\cdot$ min $^{-1}$ 的恒温摇床中放置 4 h,使粉末和水分充分接触。所得溶液 4 000 r $\cdot$ min $^{-1}$ 离心 10 min,烘箱干燥 12 h,获得粉末进行 XRPD 检测。

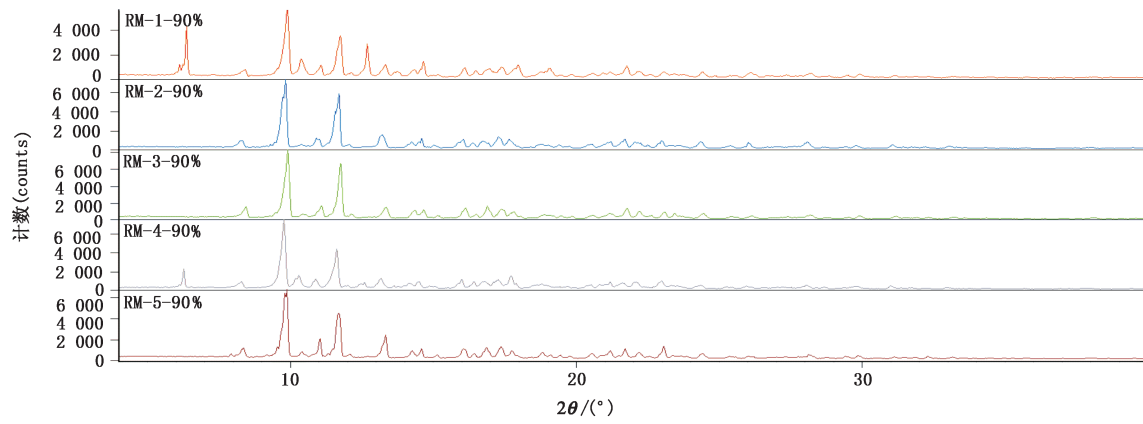


图 5 罗红霉素原料药在 90%RH 下放置 10 d 的 XRPD 图谱
Fig. 5 XRPD patterns of roxithromycin APIs after storage at 90%RH for 10 days

表 2 罗红霉素原料药稳定性考察 (n=3)

Tab.2 Drug contents of roxithromycin APIs on stability study

原料药 (API)	0 d		60 °C 10 d		90%RH 10 d	
	含量	RSD/%	含量	RSD/%	含量	RSD/%
	(content) 1%		(content) 1%		(content) 1%	
RM-1	95.60	0.60	96.38	0.24	98.01	0.08
RM-2	98.00	0.06	99.62	1.89	99.72	0.22
RM-3	98.00	0.11	99.01	0.15	99.89	0.14
RM-4	98.50	0.19	99.88	0.09	97.48	0.48
RM-5	93.70	0.47	96.76	0.31	99.12	0.19

试验结果见图 6,在粉末颗粒充分与水分接触后, A 类晶型 (RM-1, RM-4) 原本在 6.28 ° 处的特征峰消失,转变成在 8.36 ° 出现峰。而 B 类 (RM-2、RM-3 和 RM-5) 经过在水中 4 h 的处理,峰位没有明显改变,说明该晶型在水中稳定。本次试验结果进一步证明 A 类为罗红霉素的亚稳定形式,并且在适当条件下, A 类晶型会向 B 类稳定形式转变。因此由 A 类晶型制成的固体制剂存在质量不稳定和药效不稳定的可能性。

2.6 2 种不同晶型原料药初步制剂研究对比

2.6.1 溶出介质的选择和配制 按照 2015 年版《中华人民共和国药典》关于罗红霉素片溶出度要求,以醋酸盐缓冲液 (pH 5.5) (取 0.04 mol · L⁻¹ 醋酸钠溶液,用冰醋酸调节 pH 至 5.5) 900 mL 作为体外溶出介质。

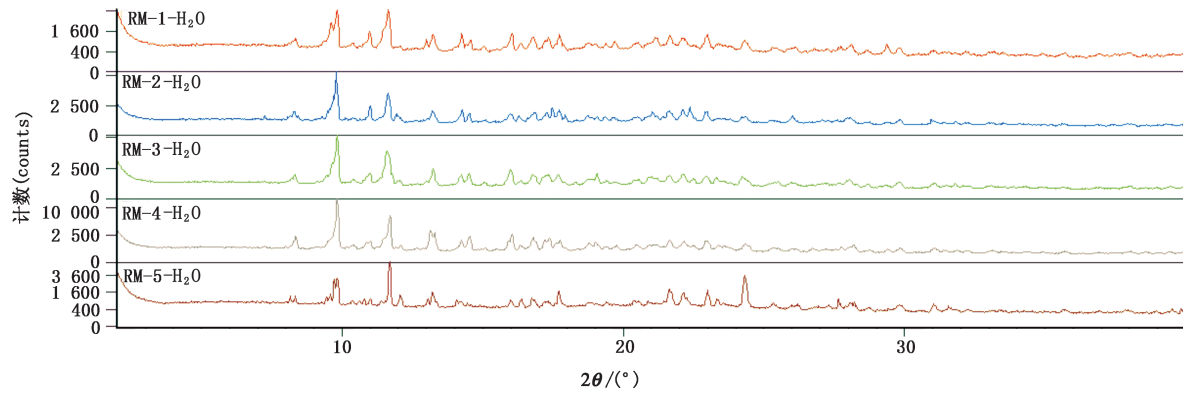


图 6 罗红霉素原料药暴露于水中 4 h 的 XRPD 谱图
Fig. 6 XRPD patterns of roxithromycin APIs after exposure to water for a period of 4 h

2.6.2 色谱条件 色谱柱: Agilent ZORBAX OSD (4.6 mm × 200 mm, 5 μm); 流动相: 0.067 mol · L⁻¹ 磷酸二氢铵溶液 (用三乙胺调节 pH 至 6.2) - 乙腈 (65 : 35); 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 检测波长: 210 nm; 柱

温: 30 °C; 进样量: 20 μL。
2.6.3 罗红霉素片剂在溶出介质中的溶出度测定 以醋酸盐缓冲液 (pH 5.5) 900 mL 作为溶出的介质, 浆法转速为 50 r · min⁻¹ 或 65 r · min⁻¹, 温度为 (37 ± 0.5)

℃,分别在5、15、30、45、60、90 min时,取样10 mL,经0.22 μm微孔滤膜滤过,按“2.6.2”项下色谱条件进样分析,测定罗红霉素的含量。

2.6.4 罗红霉素片制备 通过查阅罗红霉素片参比制剂说明书以及制剂制备预试验结果^[16],初步确定罗红霉素片剂的辅料组成和用量。

处方:罗红霉素(70%)、玉米淀粉(17.25%)、低取代羟丙基纤维素(5%)、聚维酮K 30(4%)、滑石粉(2%)、硬脂酸镁(0.75%)、轻质无水二氧化硅(0.5%)、泊洛沙姆(0.5%)。

制备工艺:(1)将罗红霉素原料药过80目筛,称取处方量的原料药、玉米淀粉、L-HPC、滑石粉物理混合均匀;(2)配制浓度为4%的聚维酮K 30溶液,作为黏合剂,备用;(3)将制备好的黏合剂溶液加入到(1)的混合物中,制成湿软材,软材过18目筛制粒;(4)制得湿颗粒在60℃烘箱干燥,检查水分低于2%后,过18目筛整粒;(5)依次加入0.5%轻质无水二氧化硅和0.75%硬脂酸镁,均匀混合;(6)将总混合物料放置到单冲压片机上进行压片,冲模为6.5 mm浅凹圆形冲头,理论片重为每片110 mg。按照此法将A、B 2类晶型对应的原料药压制成片剂。

2.6.5 罗红霉素标准溶液配制 精密称定罗红霉素对照品适量8 mg,用上述溶出介质溶解并稀释制成每1 mL含0.08 mg的溶液,以0.45 μm滤膜过滤,即得对照品溶液。按“2.6.2”项下条件进样测定含量。按外标法以峰面积计算出每片的溶出量,限度为标示量的80%应符合规定。

2.6.6 溶出曲线测定及不同转速对比 取2种晶型的罗红霉素自制片,按照上述方法测定,在5、15、30、45、90 min时,分别取溶液10 mL,0.22 μm微孔滤膜滤过,并及时在溶出杯中补充等温溶出介质10 mL,续滤液作为供试溶液进行含量测定,计算每片在不同时间的溶出量($n=6$)。

以50 r·min⁻¹作为溶出转速,在5、15、30、45、90 min时取样进行测定。结果(图7)表明,在50 r·min⁻¹低转速下,2种片剂的溶出差异明显,A类晶型的罗红霉素片溶出较B类晶型溶出慢。A类晶型压片后片剂粘度较大,在介质中崩解缓慢,足够长时间后,不再继续崩解溶出。而B类晶型,压片后片剂粘度适中,溶出过程崩解较快。90 min时A类晶型片剂与B类晶型片剂的溶出度分别为72.34%

和78.38%。由于最终溶出量偏低,由此推测50 r·min⁻¹转速过低,片剂沉在溶出杯底部未被搅匀,也由此发现A类晶型粉末制得的片剂的崩解行为与B类晶型的有差异,故调整浆转速再验证。

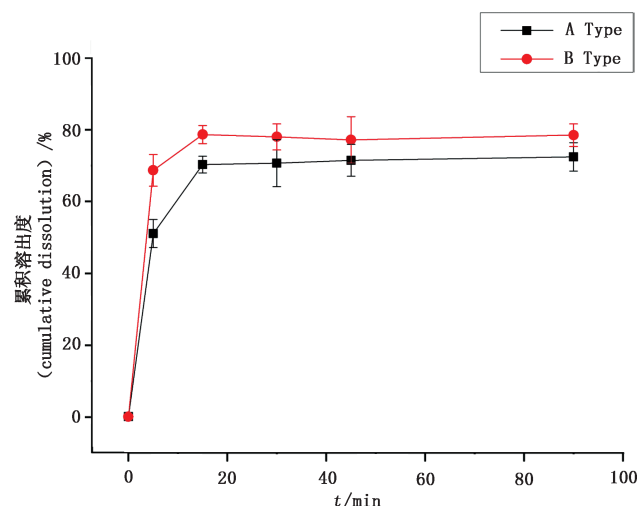


图7 A、B类晶型压片后对应片剂溶出曲线(50 r·min⁻¹)

Fig. 7 Dissolution profiles of tablets of crystal type A and B

以65 r·min⁻¹作为溶出转速,在5、10、15、20、30、45 min时取样进样测定。结果(图8)表明,在65 r·min⁻¹适当转速下,2种片剂的溶出曲线可以区分开,差异在前10 min时间段尤为明显。A类晶型的罗红霉素片溶出度较B类晶型慢,这可能是因为A类晶粒之间粘附力较大,制粒后粉末颗粒流动性较差,压片后片剂较为紧实,导致溶出时崩解较慢。在足够长时间后,2种晶型制得制剂溶出度A类为78.55%,B类为80.29%。

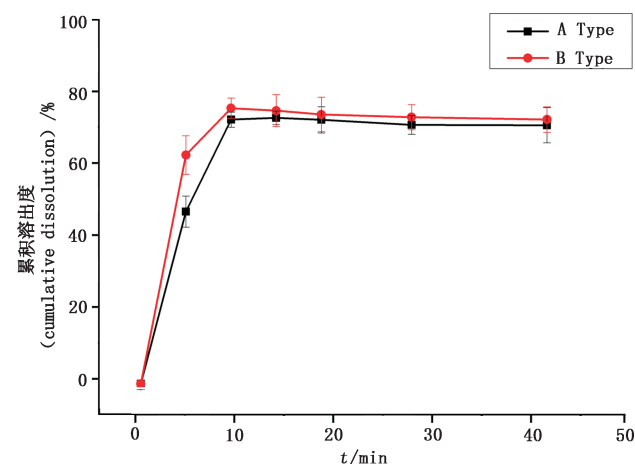


图8 A、B类压片后对应片剂溶出曲线(65 r·min⁻¹)

Fig. 8 Dissolution profiles of tablets of crystal type A and B

2.7 2类晶型片剂与原研片剂 XRPD 对比

试验条件同“2.1”项。取2类晶型对应片剂、原研罗力得片剂和本处方纯辅料进行研磨后,测定。

试验结果见图9, A、B 2类晶型原料药经压片后均未发生晶型改变,因此推测晶型差异的影响能延续到溶出曲线的检查。如图9所示, B类晶型片剂与原研片剂在 2θ 8.56°、9.98°、10.56°、11.16°、11.84°、

13.44°或附近出现衍射特征峰,而 A类晶型片剂则在 2θ 6.45°、8.52°、10.02°、10.48°、11.2°、11.86°出现衍射特征峰。由数据可知,辅料和制剂过程对原料药晶型干扰较少, B类晶型片剂压片后粉末与原研片粉末的峰位相近,与 A类晶型片剂有明显差别。因此,在保持与原研药品所用原料药物态一致的前提下,应优先选择 B类晶型原料药用于制剂研发,以确保溶出曲线的一致。

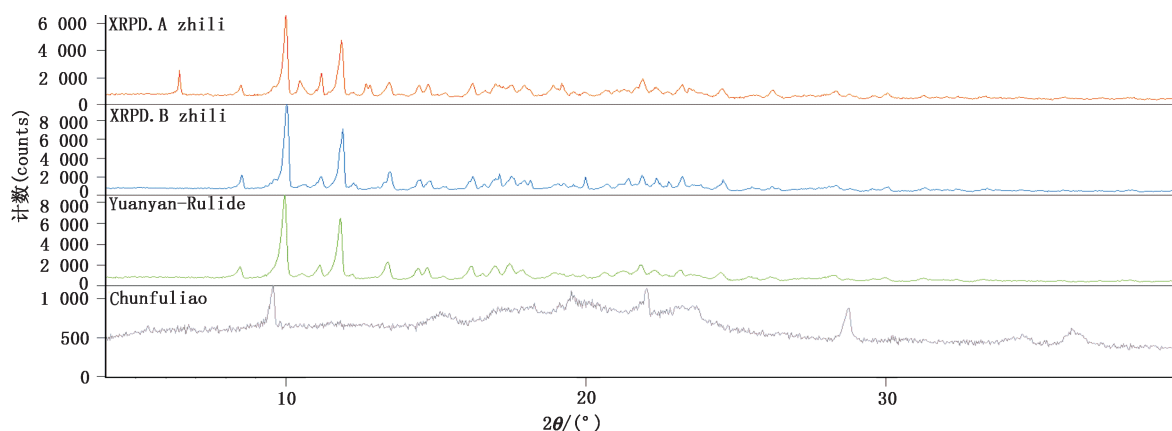


图9 2类罗红霉素片剂、原研药罗力得和纯辅料 XRPD 图谱

Fig. 9 XRPD patterns of two-type crystal form tablets, blank excipients and Rulide

3 讨论

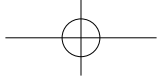
药物多晶型现象是影响药品质量与疗效的重要因素之一,一般药物晶型的研究对水中难溶性的口服固体药物更具意义,这对在处方开发早期降低风险十分重要。药物表面自由能差异所造成结晶颗粒之间的粘附力不同,会影响制剂颗粒的流动性、片剂的崩解速度和制剂的稳定性。现代药品开发的趋势是把控制点前移,制剂质量问题的调整 and 解决应该首先考虑原料药的性质,其次是辅料包材的相容性,再次考虑制剂的处方工艺。

原研药品的溶出来源于临床试验,即测定溶出度的方法和限度是根据临床而不是药学确定的,一般情况下原研药品已经根据临床作用的效果做了晶型的筛选。直接检查原研制剂的晶型只在部分载药量较高的情况下才可行,且要确定辅料没有干扰,即使可靠性有限,但也可以作为制剂前研究的参考。药物终制剂的所有表观结果都是各方面微观原因的综合体现,实质不研究清楚,就无法获得可靠、可重复、质量一致的结果。溶出曲线一致,也会有助于提高生物等效性的成功率。

本研究通过使用 XRPD、SEM、DTG、粉末溶解速率等手段,对市售的 5 个厂家生产的罗红霉素原料药进行晶体形态和理化性质表征,揭示了其存在稳定(B类)和亚稳定(A类)2类晶型。考察溶解速率发现2类晶型粉末在水中的溶解曲线显著不同。初步制片剂考察溶出曲线,观察到了2类晶型片剂溶出曲线的明显差别。考察片剂溶出曲线,观察到了2类晶型片剂溶出曲线的不可重合现象。同时,2类晶型原料药自制片与原研片研磨后的粉末,经 XRPD 比对发现 B类晶型与原研药品所用晶型更为相近。就上述研究结果来看,不同厂家生产的罗红霉素原料药的晶型状态确实存在差异,但其是否会对最终制剂质量产生影响有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 王建,曾红霞,洪利娅. 罗红霉素在胃肠道介质中溶解度、油水分配系数、稳定性及原研片溶出行为研究[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(10): 1787
WANG J, ZENG HX, HONG LY. Solubility, oil/water partition coefficient and stability of roxithromycin in gastrointestinal medium, and the dissolution behavior of original tablets[J]. Chin J Pharm



- Anal, 2013, 33(10): 1787
- [2] 胡欣, 金鹏飞. 仿制药和专利药临床疗效差异的技术思考[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(6): 601
HU X, JIN PF. Technical discussion on the curative effect differences between generic drugs and proprietary drugs[J]. *Chin J New Drugs*, 2012, 21(6): 601
- [3] 赖安平, 吴朝刚, 关键, 等. 研究化学原料药生产中的结晶问题[J]. 化工管理, 2016, 423(26): 68
LAI AP, WU CG, GUAN J, *et al.* Study on crystallization in the production of chemical ingredients[J]. *Chem Enterprise Manage*, 2016, 423(26): 68
- [4] 付莉娜, 郑金琪, 陶巧凤. 不同晶型替米沙坦对制剂溶出行为的影响[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(8): 1137
FU LN, ZHENG JQ, TAO QF. Effect of different crystal type of telmisartan on the dissolution behavior of preparation[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2017, 34(8): 1137
- [5] 张娜, 赵赢, 杨世颖, 等. 不同来源普伐他汀钠原料药的晶型研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(12): 2139
ZHANG N, ZHAO Y, YANG SY, *et al.* Study on crystallographic form of crystalline materials of pravastatin sodium from different sources[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2016, 36(12): 2139
- [6] 王建, 曾红霞, 陈悦. 罗红霉素晶型分析及与溶解速率、溶出度的关系[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(10): 1094
WANG J, ZENG HX, CHEN Y. Relationship of roxithromycin crystal types, dissolution rates and dissolution[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2013, 30(10): 1094
- [7] 张涛, 赵先英. 药物研究和生产过程中的多晶型现象[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(10): 615
ZHANG T, ZHAO XY. Polymorphism during study on drugs and production[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2003, 22(10): 615
- [8] 陈桂良, 李君婵, 彭兴盛, 等. 药物晶型及其质量控制[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(8): 1503
CHEN GL, LI JC, PENG XS, *et al.* Drug polymorphism and related quality control[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2012, 32(8): 1503
- [9] 薛晶, 许鸣镝, 南楠, 等. 原辅料及制剂处方工艺对口服固体制剂溶出行为的影响[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(12): 1370
XUE J, XU MD, NAN N, *et al.* Effect of APIs, excipients, formulation and technologies on the dissolution profile of solid oral preparation[J]. *Chin J New Drugs*, 2017, 26(12): 1370
- [10] BIRADAR SV, PATIL AR, SUDARSAN GV, *et al.* A comparative study of approaches used to improve solubility of roxithromycin[J]. *Powder Technol*, 2006, 169(1): 22
- [11] 杜冠华, 吕扬. 仿制药一致性评价相关药物晶型的问题分析[J]. 医药导报, 2017, 36(6): 593
DU GH, LÜ Y. Discussion on polymorphs in the consistency assessment of generic drugs[J]. *Her Med*, 2017, 36(6): 593
- [12] 吕扬, 张丽, 杨世颖, 等. 多晶型药品的质量控制技术与方法应用要求[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(7): 759
LÜ Y, ZHANG L, YANG SY, *et al.* Requirements of technologies and methods for quality control of drug polymorphism[J]. *Chin J New Drugs*, 2014, 23(7): 759
- [13] 王蕾, 刘德胜, 潘宁, 等. 药物多晶型与固体制剂的关系研究进展[J]. 辽宁药物与临床, 2001, 4(1): 35
WANG L, LIU DS, PAN N, *et al.* Research progress on the relationship between drug polymorphism and solid preparation[J]. *Liaoning Drugs Clin Rem*, 2001, 4(1): 35
- [14] 郝甜媛, 刘欢, 陈常青. 晶型转化对药物稳定性的影响研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 457
HAO TY, LIU H, CHEN CQ. Advances in study on influence of crystal transformation on drug stability[J]. *Drugs Clin*, 2013, 28(3): 457
- [15] AUCAMP M, STIEGER N, BARNARD N, *et al.* Solution-mediated phase transformation of different roxithromycin solid-state forms: implications on dissolution and solubility[J]. *Intl J Pharm*, 2013, 449(1-2): 18
- [16] 吉顺莉, 倪华, 何磊. 罗红霉素片的制备及溶出度考察[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(9): 802
JI SL, NI H, HE L. Preparation and *in vitro* dissolution evaluation of roxithromycin tablets[J]. *Chin J Antibiot*, 2017, 42(9): 802

(本文于 2017 年 10 月 21 日收到)