

- 1321-1329.
- [18] HACHIMINE K, SHIBAGUCHI H, KUROKI M, et al. Sonodynamic therapy of cancer using a novel porphyrin derivative, DCPH-P-Na(I), which is devoid of photosensitivity [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(6): 916-920.
- [19] XU Z Y, ZHANG W M, WANG X H. The sonneluxe sonodynamic therapy for S180 sarcoma in mice [J]. *Tumor*, 2008, 28(4): 297-300.
- [20] XIONG L L. The principle and clinical application of high intensity focused ultrasound [J]. *China Med Dev Inf*(中国医疗器械信息), 2009, 15(3): 17-21.
- [21] YI L R, ZHANG C L. Care during ultrasound combining with hemophrhgrin therapy for liver cancer [J]. *Acta Acad Med CPAPF*(武警医学院学报), 2002, 11(2): 116.
- [22] HUANG X Q, XIE B, WANG X H, et al. One example of sonosensitize joint ultrasound focus knife therapy treating tube cell carcinoma [J]. *Chin Clin Oncol*(临床肿瘤学杂志), 2011, 16(8): 767-768.
- [23] MENG Y, ZOU C, MADIYALAKAN R, et al. Water-soluble and biocompatible sono/photosensitizer nanoparticles for enhanced cancer therapy [J]. *Nanomedicine*(Lond), 2010, 5(10): 1559-1569.
- [24] NINOMIYA K, OGINO C, OSHIMA S, et al. Targeted sonodynamic therapy using protein-modified TiO₂ nanoparticles [J]. *Ultrason Sonochem*, 2012, 19(3): 607-614.
- [25] ZHANG Y P, RAN H T, WANG Z T, et al. Effect of sonodynamic therapy on H22 tumor-bearing mice using hematoporphyrin-loaded PLGA ultrasound contrast agents [J]. *Chin J Ultrasound Med*(中国超声医学杂志), 2010, 26(4): 593-596.
- [26] ZHANG Y, WANG Z G, REN J L, et al. Preparation and characteristics of lipid ultrasound microbubbles loaded hematoporphyrin: experimental study [J]. *Chin J Ultrasound Med*(中国超声医学杂志), 2008, 24(7): 576-579.
- [27] HU F Q, DU Y Z, YUAN H. A kind of Chlorin e6 chitosan-stearic acid graft micelle: China, CN101524326 [P]. 2009-09-09.
- [28] CUI G H, SHEN L, ZHANG L, et al. Distribution of HPD in tissues and tumor in mice by intratumor injection of liposome-HPD [J]. *J Peking Univ (Health Sci)*(北京大学学报医学版), 2001, 33(3): 255-257.
- [29] SONG K. Photodynamic therapy to ovaterian cancer using nanoparticle carrying photosensitizers [D]. Shandong: Shandong University, 2006.
- [30] LIU B, KONG Y M, WANG X, et al. Advances in the research sonodynamic therapy and sonosensitizer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2010, 27(4): 304-306.
- 收稿日期: 2012-03-08

药物与辅料相容性研究进展

曹筱琛¹, 贾飞², 陶巧凤^{1,2*} (1.浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 对药物与辅料的相容性及相互作用机制和研究方法进展作概述和分析。方法 结合近年来国内外相关文献进行评述和展望。结果 药物与辅料的相互作用可改变药物活性分子的理化性质, 影响药物的稳定性和有效性。结论 药物与辅料的相容性研究对制剂处方设计、提高制剂质量和安全性至关重要, 药物与辅料相容性及作用机制研究的方法有热分析法、光谱法、色谱法等, 可根据试验目的和要求选择适宜的分析方法。

关键词: 药物-辅料相互作用; 相容性; 热分析法; 光谱法; 色谱法

中图分类号: TQ460.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)01-0223-06

Progress in the Study of Drug-Excipient Compatibility in Dosage Forms

CAO Xiaochen¹, JIA Fei², TAO Qiaofeng^{1,2*} (1.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize and analyze the interaction between drug and excipient, as well as various techniques used in the research of drug-excipient compatibility. **METHODS** Related literatures in recent years were reviewed. **RESULTS** The characterization of the drug would be changed by the interactions between pharmaceutical ingredients and excipients, which would influence the stability and efficacy of the drug product. **CONCLUSION** Drug-excipient compatibility research would be very crucial in the design of dosage forms, improving the quality and safety of the drug in the formulation. Thermal analysis, spectroscopy and chromatography have been frequently applied in evaluating the compatibility of drug and excipient. It is recommended that selecting the most suitable approach according to the purpose and requirement of experiment. **KEY WORDS:** drug-excipient interaction; compatibility; thermal analysis; spectroscopy; chromatography

作者简介: 曹筱琛, 女, 硕士生 Tel: 15088660360
E-mail: tqf@zjyj.org.cn

E-mail: caoxiaochen1118@163.com

*通信作者: 陶巧凤, 女, 博士, 主任药师

Tel:

辅料通常被认为是非活性且无害的,可用于确保制剂生产稳定可控,使其不受环境影响,改善制剂外观和临床用药的顺应性,辅助药物活性成分摄入和释放^[1-3]。事实上,辅料发挥功能大多通过在适宜条件下与药物活性成分发生有益的物理化学等相互作用来实现^[1]。约有 40% 的药物为水中难溶,此类固体制剂加入辅料如羟丙基甲基纤维素提高溶出度,液体制剂中添加抗氧剂、防腐剂等辅料维持药物稳定性、减少不良反应等。但因制剂处方的复杂性,其中辅料多为有机物或无机物的混合物,辅料的理化性质及质量或制剂配伍不恰当可能产生负面作用,严重影响药物的稳定性、有效性和安全性^[2,4]。因此,药物与辅料相互作用研究即相容性研究 (drug-excipient compatibility),已成为制剂研发阶段必不可少的一项重要内容。随着科学技术的快速发展,越来越多的分析技术已应用到药物与辅料的相容性研究。

本研究重点概述辅料与药物活性分子之间发生物理、化学作用及相互作用机制,并介绍药物与辅料相容性研究方法进展。

1 药物与辅料的相容性

辅料本身不具有效性,在制剂中具有明确的功能,可调整制剂的微环境使药物的理化性质稳定,保证药物疗效。对于特定药物,应在处方设计时充分考察其与辅料的相容性。因辅料改变制剂的酸碱度,可能降低对酸碱度敏感药物的稳定性;辅料也可能使药物分子发生异构化、聚合^[5]以及晶型转化^[6]等。特别需关注因辅料中引入杂质或自身生成的降解产物与药物分子发生化学反应,生成新结构和生理活性未知的杂质,降低药效,甚至产生毒性^[2-3,5,7]。下面介绍几种常见的药物分子与辅料的物理和化学作用,即通过物理力或化学键结合,改变药物的理化性质、稳定性和生物利用度等。

1.1 物理作用

1.1.1 吸附 吸附是最常见的物理作用。在制剂生产中,药物分子通过物理力(范德华力)或静电作用吸附在辅料表面,增大分子活性表面积,提高药物润滑度和溶解度^[1]。但若吸附力过强,解吸附力相对较弱,会阻碍药物释放和扩散^[2-3,5]。在制备抗菌药西吡氯铵片时使用硬脂酸镁做润滑剂,由于西吡铵阳离子被硬脂酸阴离子吸附后难以解吸附,使得药物难以释放,导致生物利用度降低^[8]。带正电荷的药物(如镇痛药羟吗啡酮)易在带负电

荷的纤维素类辅料表面发生静电吸附^[3],在选用此类辅料时应重点予以关注。

1.1.2 包埋 包埋也称包裹作用,在片剂中较常见^[3]。药物小分子通过物理力与辅料表面大分子结合,可得到均一混合物以保证剂量均匀度^[5],但辅料对药物的包裹力过大,会阻碍药物释放。预胶化淀粉有强大的膨胀能力,可显著提高难溶性药物(如塞来昔布)的溶出和释放速度^[6],同时其胶凝能力可将药物包裹于辅料中而影响释放,当胶凝速度大于膨胀速度时,药物的体内生物利用度明显降低。对亲脂性药物在使用羟丙基甲基纤维素和聚氧化乙烯作为辅料时常发生此现象^[3]。

物理作用可干扰制剂的测定。吸附和包埋作用过强,药物难以从辅料表面解吸附或包裹在辅料中不能释放,阻碍药物溶解于溶剂中,导致含量测定和回收率结果偏低,不利于质量控制。故在建立质量分析方法时,应考虑药物可能与辅料发生的物理作用,选择适宜的样品制备条件、操作步骤、提取溶剂等^[3]。

1.2 化学作用

1.2.1 Maillard 反应 Maillard 反应是一种还原糖与胺类基团(伯胺、仲胺)的反应,是最典型的药物与辅料的化学作用,见图 1 和图 2。其反应动力学多变,伯胺类药物生成糖基化中间体后可发生 Amadori 重排^[9],结果使药物杂质增加。还原糖类型、胺结构与环境酸度等都会影响 Maillard 反应速率^[10]。文献报道发生 Maillard 反应的药物有蛋白类药物、肽类药物、阿昔洛韦(acyclovir, ACV)、盐酸氟西汀等^[5, 9-11]。常见还原糖有乳糖、葡萄糖、麦芽糖等。

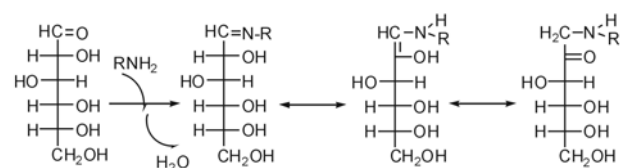


图 1 葡萄糖与含伯胺基药物的 Maillard 反应^[12]

Fig 1 Maillard reaction between glucose and drugs containing primary amine group

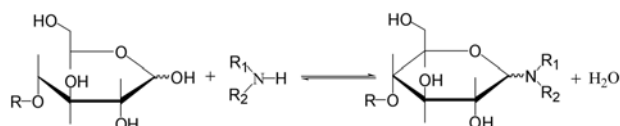


图 2 乳糖与含仲胺基药物的 Maillard 反应^[13]

Fig 2 Maillard reaction between lactose and drugs containing secondary amine group

近年来研究发现,含胺基的药物还可与淀粉、纤维素等反应^[11],因此,含胺基药物尤其是伯胺和仲胺药物在选择辅料时,应避免使用还原糖以及可能分解成还原糖的辅料。

1.2.2 氢键作用 药物分子与辅料分子以氢键结合,建立一个固态分散体系统,是提高水难溶性药物溶解度的方法之一^[14]。其原理是药物分子与载体聚合物的大分子链间形成氢键,使药物以分子形态分散在系统中而阻止其与邻近药物分子形成晶格,减小药物粒度,改善溶出度。钙拮抗剂非洛地平为生物药剂学分类Ⅱ,即渗透性好但溶解度低,与辅料聚乙烯吡咯烷酮经氢键作用形成分散体,显著提高溶出度。但辅料粒度过小会增大表面能,易发生聚合而降低生物利用度,在处方设计时应注意辅料配比^[15]。另外,氢键作用会抑制药物的有效释放,Sibel等^[4]发现塞来昔布的氨苯磺胺基可能与硬脂酸镁的羧基或胶体二氧化硅的硅烷醇基发生氢键结合,影响药物的溶出速度。Berto等^[16]认为氢键作用还发生在含胺基药物(如伯氨喹)与含羟基的辅料(如甘露醇、乳糖)之间。

1.2.3 质子转移 市售药品中45%~50%是成盐化合物,如钠盐的溶出度远远高于其弱酸离子。质子转移是将药物分子从盐转化为自由离子,酸碱反应是质子转移的常见类型之一,质子改变微环境的pH值,是导致药物理化性质改变的主要原因之一。如吡罗美辛为酸性药物,加入碳酸氢钠,生成吡罗美辛钠,改变了药物的溶解度^[17]。

1.2.4 沉淀反应 辅料与药物活性分子特别是含金属或离子态的有机化合物可发生沉淀反应。抗癫痫药苯巴比妥与聚乙二醇4000形成不溶于水的络合沉淀物,导致药物溶出度降低至苯巴比妥的三分之一^[18]。羟丙基甲基纤维素与金属盐或离子化有机物形成不溶性沉淀。助悬剂海藻酸钠溶于水形成负电荷离子,新霉素和多粘菌素B形成正电荷离子,两者反应也产生沉淀^[5]。

1.2.5 水解反应 辅料中的水分是影响药物稳定性的重要因素之一,有些辅料如聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁的含水量高,制剂过程若不控制水分易导致药物降解,如阿司匹林水解。

1.2.6 其他 除上述几种化学作用外,一些含特定官能团的药物与常用辅料也可能存在相互作用。肾上腺素^[19]、盐酸异丙肾上腺素^[20]与抗氧化剂亚硫酸盐发生磺化反应;含伯胺基的药物与含双键的辅料发生类似迈克尔加成反应,如抗抑郁药

马来酸氟伏沙明中氟伏沙明的伯胺基可与马来酸分子的双键发生反应^[16];含羧酸基团药物与多元醇发生酯化反应,如抗过敏药西替利嗪口服溶液和口服滴剂使用山梨醇和甘油作辅料,生成单酯化合物^[21];含醇羟基、酚羟基药物易受氧化性辅料催化氧化,气态金属氧化物(如气态二氧化硅)可氧化阿托伐他汀和胞苷核苷类似物^[5]。

2 药物与辅料相容性研究方法设计

目前,药物与辅料相容性研究并无统一的规定和指南。通常选用相容性研究方法时基于药物理化性质的表征,如光谱法和热分析法等。方法设计时要考虑其适用性、专属性、灵敏性、精确度和建立的实验模型^[22]。

大多数相容性试验中都选择配制处方药用辅料比为1:1的混合样品^[4, 11, 23-24]。Giovanna等^[25]在考察氟哌啶醇与几种常用辅料的相容性时,分别配制2种不同主药辅料比(20:80和80:20)的混合样品,结果表明,主药与PVP存在相互作用,且在主药辅料比为20:80的样品中作用更明显。另外,可依据处方中不同功能辅料配比,设置主药与辅料比为1:5(稀释剂)、3:1(粘合剂、崩解剂)、5:1(润滑剂)、10:1(着色剂)。在国家食品药品监督管理局发布的《化学药物制剂研究基本技术指导原则》^[26]中提出,考察口服固体制剂与辅料相容性时,若辅料用量较大(如稀释剂等),主药与辅料以1:5混合,若辅料用量较小(如润滑剂等),可按主药辅料比20:1混合。为了快速、显著地发现药物与辅料的相互作用,试验中多提高辅料比例,放大其对方方的影响,使相容性试验的结果更具有预测性。建议在相同条件下采用相同方法同时检查制剂产品与制备的样品,以验证预测结果。

样品与辅料的混合方式和处理方法也会影响药物与辅料的相容性研究结果。Mura等^[27]考察异丁普生与辅料相容性时,分别采用简单搅拌、研磨的方式制备样品,结果表明研磨会促进药物与辅料的反应。Qiu等^[10]发现研磨和压片会促进盐酸甲氧氯普胺与乳糖的Maillard反应,且研磨时间越长,Maillard反应越迅速,原因是研磨与压片可增加药物与辅料的接触,并发现在研磨过程中引入水分也会加速此反应。Abou-taleb等^[6]在考察罗非昔布与常用辅料相容性时,经研磨制得的样品的溶出速度高于其他方法制备的样品。

温度和相对湿度(RH)是药物与辅料相容性试

验的两个重要参数,可依据中国药典 2010 年版二部附录 XIX C “原料药与制剂稳定性试验指导原则”^[28] 选择 $(40\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 和 $(75\pm 5)\%\text{RH}$,也可根据药物与辅料的性质选择其他温湿度控制条件。

若考察药物长期稳定性,宜选择等温加速试验(IST)。该试验考虑到固体制粒过程中使用干法制粒或湿法制粒,将有一定湿度(加 10%或 20%水)或无湿度的药物辅料混合物放置在高于一贮存温度条件($>50^{\circ}\text{C}$)若干时间(通常 3 周到 4 周甚至 6 个月),然后根据试验目的和要求选择适宜的检测方法如 FTIR、HPLC、MS 和 XRPD 等^[11,29]分析加速样品。该实验时间较长且需借助其他仪器,操作较复杂,但 IST 试验特别适用于研究药物降解途径,发现降解产物,开展定性、定量分析。有时为缩短试验时间可提高温度,但是过高加速条件下获得的实验结果可能与常温贮存条件下的实际情况不一致。另一方面,试验时所采用的相对湿度与实际环境也有差异,有时无法反映制剂生产以及贮存过程中引入的水分对药物稳定性的影响。

3 常用分析方法

1965 年, Lach 等^[30]首次报道采用漫反射光谱法(diffuse reflectance spectrum, DRS)研究土霉素与三硅酸镁等辅料的相互作用。在随后的半个世纪,许多分析技术应用到此领域中,其中最常用的是热分析法(thermal analysis, TA)、高效液相色谱法(HPLC)、傅里叶变换红外光谱法(fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)、X 射线粉末衍射法(X-ray powder diffraction, XRPD)。热台显微镜法(hot-stage microscopy, HSM)、扫描电子显微镜法(scanning electron microscope, SEM)等被认为是研究药物与辅料相容性的补充手段;核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)、液质联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)等已用于研究药物辅料相互作用机制,鉴定作用产物。

3.1 TA

TA 是在升温条件下将药物与辅料的物理变化或化学变化作为温度的函数进行研究^[31]。常用的热分析方法有热重法(thermogravimetry, TG)、差热分析法(differential thermoanalysis, DTA)、示差扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)。DSC 以其简便、快速、灵敏度高、样品用量少(以 mg 计)、重复性好等优点,多用于原料药鉴别,并已成为快速考察药物与辅料固态相容性

的最常用方法,适用于处方前辅料筛选、预测潜在的相互作用。然而,也有人对 DSC 法结果的可靠性提出质疑, Balestrieri 等^[32]采用 DSC、HPLC、紫外可见分光光度法、FTIR 分别考察福辛普利和奈法唑酮与硬脂酸镁和乳糖的相容性,在相同条件下制备样品, DSC 表明其存在相互作用,而应用其他 3 种方法检测时并未发现相似结果。类似的情况也曾出现在其他一些文献报道中^[23,33]。DSC 主要依据二元或多元混合物与单一物质的热分析曲线异同,如峰偏移、吸热、放热效应消失或焓值改变等^[24],而实际应用时两者热分析曲线的差异,可能由以下原因造成:①常温条件下反应较缓慢以至可忽略,但升高温度($>300^{\circ}\text{C}$)后反应动力学提高,药物与辅料的物理化学性质发生改变^[32-33];②水分会促进药物与辅料发生物理化学作用^[2,22,29];③一种成分的物理化学性质发生变化(如熔点)改变了混合物环境,可能使混合物中另一种成分也随之发生变化^[32];④药用辅料混合操作可能降低单个物质的纯度^[24]。通过以上分析可知, DSC 具有一定的局限性和不确定性,为获得更可靠的试验结论,建议同时使用其他方法如 FTIR, HPLC, HSM, SEM, XRPD 和 LC-MS 等^[4,11,23,25,33],提高结果的准确性和可靠性。

本法的不足在于试验采用高温条件,不适用于考察对热不稳定的药物与辅料的相容性。

3.2 HPLC

Monajjemzadeh 等^[11]首先用 DSC 初步判断阿昔洛韦与乳糖可能存在 Maillard 反应,并采用 HPLC 进一步确证 DSC 的实验结果。取阿昔洛韦、乳糖、药物辅料混合样品在 95°C 放置 24 h 后,分别取未加热和加热的样品采用 HPLC 检测,加热后的阿昔洛韦分解生成鸟嘌呤,而加热后的混合样品出现未知杂质峰,初步判断可能为 Maillard 反应产物,最终采用 LC-MS 确证了未知杂质结构。HPLC 作为 DSC 的互补技术,可对 DSC 结果可靠性进行确证;与 IST 结合,适用于考察对高温不稳定药物。具体方法是测定加速试验条件下主药辅料混合样品中药物的含量变化^[22],考察药物有无降解。若需进一步确证降解产物化学结构,可与 IR^[29], NMR^[34], GC/MS^[10], LC-MS^[11]等联用,并分析降解产物的来源和降解途径,判断药物与辅料是否会发生化学反应。

本法具有分离效能高、分析时间短、灵敏度高的特点。与 DSC 相比,药物与辅料的比例、温

度和湿度几乎不会对 HPLC 测定结果的准确性产生影响^[22]。但在辅料初步筛选阶段, HPLC 花费时间较长。

3.3 FTIR

FTIR 将原料药和辅料以及药物辅料混合物的红外光谱图进行比较^[11], 根据官能团的吸收峰强弱变化以及是否出现新的吸收峰判断药物与辅料是否发生相互作用, 对测定结果进行峰归属, 揭示作用机制^[4,6,29]。此法的优点是快速、非破坏性、样品无需预处理, 可准确检查药物与辅料的结构变化、晶型变化等^[29]。在样品制备时不需热能(DSC 需高温加热)和机械能(如研磨等), 排除发生固相转换反应的可能性^[24]。FTIR 特别适用于考察固体药物与辅料之间的化学作用。Chen 等^[17]在考察药物与辅料发生酸碱反应时不推荐使用 HPLC, 原因是 HPLC 在样品制备时的溶剂会加速酸碱反应, 影响结果的可靠性, 而使用 FTIR 则无需考虑溶剂的影响。但有时该法因官能团吸收出现重叠峰而无法得出明确结论^[11]。

3.4 XRPD

在制剂生产与贮藏过程中, 因辅料的存在, 药物可发生形态转化、晶型转化、水合程度变化等, XRPD 是监控此类物理转化的关键技术之一, 作为研究药物结晶性和固相成分定量分析的重要方法, 此法也已逐渐应用于药物辅料相容性研究^[35]。通过比较药物辅料粉末混合样品与单一药物粉末和单一辅料粉末的衍射图中晶面间距(d)、相对衍射强度的差别、衍射峰变化等明确药物的结构特征变化, 判断药物与辅料是否存在相互作用。另外, 还可通过结晶度变化来考察样品处理方法对药物稳定性的影响^[10]; 也常用于鉴定制剂中采用辅料的状态(如无水物还是水合物)^[25]; 抗惊厥药卡马西平主要以二水合物、多晶型 I、多晶型 III 形态存在, 其中二水合物最稳定, 但其溶解性和溶出度较其他两种晶型差, 为了抑制多晶型 I、多晶型 III 转化成二水合物, Tian 等^[36]采用 XRPD 考察不同辅料对抗惊厥药卡马西平晶型转化的抑制作用, 对比加入辅料的样品粉末与多晶型 I、多晶型 III 以及二水合物粉末的衍射图, 旨在筛选出可提高药物溶出和溶解性能的辅料。

XRPD 现多作为 TA 结果确证的互补手段, 是最终判定药物辅料相容性的重要依据之一。其优点是特异、准确、快速、操作简便, 在多数情况下, 样品量少, 不需前处理^[35]。

随着检测技术的不断发展, 药物与辅料相容性分析方法向高效率、高准确度、高灵敏度、低样品量、低成本的方向发展。如阶梯式程序升温与微量量热法结合的高灵敏度示差扫描量热法^[37]; Harding 等^[38]采用局部热机械分析法、局部差热分析法、纳米取样法、热辅助微粒(取样)操作等多项技术考察药物与辅料的相容性, 该法特点是可考察微粒水平的药物辅料相互作用; Wakasawa 等^[39]将机器人技术应用于分析技术研究, 建立一种快速、高效、省时、制样先进、成本低的高通量分析方法; 细胞生物学模型的应用如 Caco-2 细胞模型考察药物与辅料相互作用对药物溶解度和渗透性的影响^[4], 也推动药物与辅料相容性研究进入到更高水平。

4 结语

药物与辅料相互作用可归结为物理化学作用, 也可能是生理作用。辅料影响制剂的稳定性、安全性、有效性, 其影响程度主要取决于药物性质、辅料性质和质量以及辅料在制剂中的比例。药物与辅料相容性研究方法各有利弊, 寻求建立准确且快速的分析手段始终是科技工作者们努力的方向。目前, 在众多方法中, TA 无疑是应用最普遍的方法之一, 尤以 DSC 最为常用。但因其结果的局限性和不确定性, 故宜采用 FTIR, HPLC, HSM, SEM, XRPD 等多种方法修正实验结果, 同时, 应优化实验设计、样品制备条件等。虽然相容性试验结果无法完全准确地反映制剂常规贮存条件的真实情况, 但试验中可发现药物与辅料可能发生的物理化学作用, 其高预测性和指导性对于新剂型处方前研究阶段的辅料筛选至关重要。

REFERENCES

- [1] JACKSON K, YOUNG D, PANT S. Drug-excipient interactions and their affect on absorption [J]. Pharm Sci Tech Today, 2000, 3(10): 336-345.
- [2] PIFFERI G, RESTANI P. The safety of pharmaceutical excipients [J]. Il Farmaco, 2003, 58(8): 541-550.
- [3] LEE C. Addressing Drug Excipient Interactions [M]// B.nickerson. Sample preparation of pharmaceutical dosage forms: challenges and strategies for sample preparation and extraction. Groton: American Association of Pharmaceutical Scientists, 2011, 131-143.
- [4] BOZDAĞ-PEHLIVAN S, SUBAŞI B, VURAL I, et al. Evaluation of drug-excipient interaction in the formulation of celecoxib tablets [J]. Acta Pol Pharma, 2011, 68(3): 423-433.
- [5] FATHIMA N, MAMATHA T, QURESHI H K, et al. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development [J]. J Applied Pharm Sci, 2011, 1(6): 66-71.
- [6] ABOU-TALEB A, ABDEL-RAHMAN A, SAMY E, et al. Formulation and evaluation of rofecoxib capsules [J]. Saudi

- Pharm J, 2009, 17(1): 40-50.
- [7] WU Y, LEVONS J, NARANG A S, et al. Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility [J]. AAPS PharmSciTech, 2011, 12(4): 1248-1263.
 - [8] RICHARDS R M E, XING J Z, MACKAY K M B. Excipient interaction with cetylpyridinium chloride activity in tablet based lozenges [J]. Pharm Res, 1996, 13(8): 1258-1264.
 - [9] WIRTH D D, BAERTSCHI S W, JOHNSON R A, et al. Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine [J]. J Pharm Sci, 1998, 87(1): 31-39.
 - [10] QIU Z, STOWELL J G, CAO W, et al. Effect of milling and compression on the solid-state maillard reaction [J]. J Pharm Sci, 2005, 94(11): 2568-2580.
 - [11] MONAJEMZADEH F, HASSANZADEH D, VALIZADEH H, et al. Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 73(3): 404-413.
 - [12] MIZUTARI K, ONO T, IKEDA K, et al. Photo-enhanced modification of human skin elastin in actinic elastosis by N-(carboxymethyl) lysine, one of the glycoxidation products of the maillard reaction [J]. J Invest Dermatol, 1997, 108(5): 797-802.
 - [13] SERAJUDDIN A, THAKUR A B, GHOSHAL R N, et al. Selection of solid dosage form composition through drug-excipient compatibility testing [J]. J Pharm Sci, 1999, 88(7): 696-704.
 - [14] YANG Z J, GUAN H Z. Molecular interaction in solvents between pharmaceutical excipients and water insoluble drug nitrazepam [J]. J Chin Pharm Univ(中国药科大学学报), 1998, 29(6): 408-412.
 - [15] KARAVAS E, KTISTIS G, XENAKIS A, et al. Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2006, 63(2): 103-114.
 - [16] BERTOL C, CRUZ A, STULZER H, et al. Thermal decomposition kinetics and compatibility studies of primaquine under isothermal and non-isothermal conditions [J]. J Therm Anal Calorim, 2010, 102(1): 187-192.
 - [17] CHEN X, GRIESSER U J, TE R L, et al. Analysis of the acid-base reaction between solid indomethacin and sodium bicarbonate using infrared spectroscopy, X-ray powder diffraction, and solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 38(4): 670-677.
 - [18] BENET L Z, BHATIA V, SINGH P, et al. Effect of inert tablet ingredients on drug absorption, I. Effect of polyethylene glycol 4000 on the intestinal absorption of four barbiturates [J]. J Pharm Sci, 1966, 55(1): 63-68.
 - [19] HIGUCHI T, SCHROETER L C. Kinetics and mechanism of formation of sulfonate from epinephrine and bisulfite [J]. J Am Chem Soc, 1960, 82(8): 1904-1907.
 - [20] CAO Q S, HU M, HUANG W, et al. Research of the related in isoprenaline hydrochloride and its injection [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012, 32(5): 838-842.
 - [21] YU H, CORNETT C, LARSEN J, et al. Reaction between drug substances and pharmaceutical excipients: Formation of esters between cetirizine and polyols [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 53(3): 745-750.
 - [22] MALAN C, DE VILLIERS M, L TTER A. Application of differential scanning calorimetry and high performance liquid chromatography to determine the effects of mixture composition and preparation during the evaluation of niclosamide-excipient compatibility [J]. J Pharm Biomed Anal, 1997, 15(4): 549-558.
 - [23] STULZER H, RODRIGUES P, CARDOSO T, et al. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations [J]. J Therm Anal Calorim, 2008, 91(1): 323-328.
 - [24] TITA B, FULIAS A, BANDUR G, et al. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms [J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 56(2): 221-227.
 - [25] BRUNI G, BERBENNI V, MILANESE C, et al. Drug-excipient compatibility studies in binary and ternary mixtures by physico-chemical techniques [J]. J Therm Anal Calorim, 2010, 102(1): 193-201.
 - [26] Guidance for basic technology on pharmaceutical preparation research research group. Guidance for basic technology on pharmaceutical preparation research [EB/OL]. Beijing: SFDA. 2005[2012-03-23]. <http://www.sda.gov.cn/gsz05106/04.pdf>.
 - [27] MURA P, FAUCCI M, MANDEROLI A, et al. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy [J]. J Pharm Biomed Anal, 1998, 18(1): 151-163.
 - [28] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版.二部) [S]. 2010: Appendix 199-201.
 - [29] LILTROP K, LARSEN T G, WILLUMSEN B, et al. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods [J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 55(3): 424-428.
 - [30] LACH J L, BORNSTEIN M. Diffuse reflectance studies of solid-solid interactions. Interactions of oxytetracycline, phenothiazine, anthracene, and salicylic acid with various adjuvants [J]. J Pharm Sci, 1965, 54(12): 1730-1736.
 - [31] ZUO Z H. Current headway of thermal analysis in the field of pharmic research [J]. Drug Stand Chin(中国药品标准), 2004, 5(1): 14-17.
 - [32] BALESTRIERI F, MAGRÈ A D, MAGRÈ A L, et al. Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-excipient compatibility [J]. Thermochim Acta, 1996, 285(2): 337-345.
 - [33] B BRUNI G, AMICI L, BERBENNI V, et al. Drug-excipient compatibility studies. Search of interaction indicators [J]. J Therm Anal Calorim, 2002, 68(2): 561-573.
 - [34] SERAJUDDIN A, THAKUR A B, GHOSHAL R N, et al. Selection of solid dosage form composition through drug-excipient compatibility testing [J]. J Pharm Sci, 1999, 88(7): 696-704.
 - [35] ZHU J, CHEN G L. Application of X-ray powder diffraction measurement in pharmaceutical analysis [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2005, 25(10): 1281-1284.
 - [36] TIAN F, SAVILLE D J, GORDON K C, et al. The influence of various excipients on the conversion kinetics of carbamazepine polymorphs in aqueous suspension [J]. J Pharm Pharmacol, 2007, 59(2): 193-201.
 - [37] SOUSA E SILVA J P, SOUSA LOBO J M. Compatibility studies between nebicapone, a novel COMT inhibitor, and excipients using stepwise isothermal high sensitivity DSC method [J]. J Therm Anal Calorim, 2010, 102(1): 317-321.
 - [38] HARDING L, QI S, HILL G, et al. The development of microthermal analysis and photothermal microspectroscopy as novel approaches to drug-excipient compatibility studies [J]. Int J Pharm, 2008, 354(1/2): 149-157.
 - [39] WAKASAWA T, SANO K, HIRAKURA Y, et al. Solid-state compatibility studies using a high-throughput and automated forced degradation system [J]. Int J Pharm, 2008, 355(1/2): 164-173.

收稿日期: 2012-05-02