

影响药物制剂的因素及其优化对策

张晶晶

郑州商业技师学院

[摘要]近年来,我国社会经济水平增速明显,国民收支水平也有了显著提升,这也导致某些疾病高发,危害着国民的身体健康和身体素质。基于此,我国医药企业改革创新,针对药物制剂生产进行了安全和稳定方面的研究、优化,已经在过去的阶段内取得了诸多成果。随着时代的进步和发展,当前社会对药物制剂的安全性、稳定性要求越来越高,尤其是药物制剂的稳定性也在一定程度上保障着其安全水平。对此,本文阐明了影响药物制剂的几点因素,并就对策、建议进行了详细分析,以达到研究药物制剂安全性与稳定性的实际目的。

[关键词] 药物制剂; 稳定性; 优化对策

【DOI】 10.12252/j.issn.2096-627X.2021.12.949

引言

新时代背景下,我国医疗体制发生了较大变化,使得药物制剂的稳定性愈发关键,尤其是它在制备、储存、临床等多个环节中展现出的稳定性内容,这几乎成为关乎质量标准的重要指标。而对于药物本身的效用来说,不同药物制剂所针对的疾病不同,以降解变质的部分药品为例,其稳定性与毒性呈现负相关,如果在治疗过程中稳定性发挥不足,将对病患造成生命威胁,这也是我们不愿意看到的。因此,药物制剂必须稳定和安全,而如何达到稳定和安全还需要一线学者、医学专家等继续研究和探索。只有将药物制剂的稳定性贯彻到处方设计、原料合成、制备生产的各个细节中,药物制剂的稳定性达标才能够有效治疗或治愈病患。

一、影响药物制剂的因素

(一) 处方因素

制备药物制剂的过程中,处方因素决定着药物制剂的稳定性,尤其是一些处方较为复杂的药物,其稳定性更容易受到干扰和影响。如pH值、离子强度、表面活性剂等,都是影响药物在制备过程中稳定性发挥的重要因素。一般来说,有些药物制剂需要的是酸性环境,其只有在酸性环境下才能够进行催化,那么相应的pH值自然发生改变,pH值也会对酸性环境下的药物催化产生影响。此外,药物制剂的氧化反应也会受到pH值干扰,酸性环境下的氧化反应一般不明显,因此会影响到药物制剂的稳定性。笔者认为,这与药物制剂水解反应过程中的溶酶极性也有一定关系,溶酶极性高会加速药物制剂的水解,反之会抑制药物制剂的水解反应。我们常见的在药物制剂中加入催化剂,再加入盐就是典型的例子,其能够有效加快药物制剂的降解速率,使其更快、更高效的发挥治疗作用。

(二) 外部因素

1. 温度因素

自古以来,研究温度对药物制剂稳定性的影响层出不穷,显示出温度对药物制剂稳定性和安全性影响较大。在一定温度范围内,高温会加快药物制剂的反应速率,有研究得出温度每上升十度,相应的反应速度能够翻三倍左右。由此可见,药物制剂对于温度这一指标十分敏感,温度变化对药物制剂的稳定性发挥有着较大影响,尤其对于特殊药物制剂来说要十分重视温度环境。

2. 湿度因素

对于药物制剂来说,空气湿度也是影响其稳定性的重要因素,尤其是本身就含有“水分”的药物制剂,湿度这一项的影响作用更加明显。某些药物在湿度较大的环境中培养,极有可能出现水化膜,也就可能导致药物制剂出现降解反应,而影响药物制剂的真实稳定性。笔者认为,影响药物制剂的重要因

素——湿度,与降解反应呈现正相关关系,湿度越大,药物制剂的降解反应可能更明显,反之亦然。

3. 光照因素

光照因素主要影响的是药物制剂的储存,其是一种自然光源,并且长期照射能够改变药物制剂的内部结构,引起相应的化学反应等等。这也解释了部分化学制剂用避光瓶保存的现象,相应的药物制剂储存也是如此。如维生素A、叶酸都是典型的例子,二者在光照条件下极易发生氧化降解现象,很可能使其最终的效果大打折扣。

4. 空气因素

空气无处不在,其对于药物制剂的影响也十分关键,如维生素、吗啡等,就容易氧化变色,或降低药性。这是由于空气中的物质会与药物制剂产生反应,进而影响到药物制剂的药性发挥和稳定性、安全性。笔者认为,空气的存在实为必然,针对这些药物制剂还应当研究制备、储存和临床条件。

5. 包装材料

从外部原因分析影响药物制剂稳定性的因素,包装材料也是其中的一种,如使用密封性不够的包装材料就会容易引起药物制剂的变性、变质,进而对药物制剂的实际使用造成严重影响。甚至一部分药物制剂还会与包装材料发生反应,不能保证药物制剂的正常使用和药效发挥。这在药物制剂包装过程中是必须要避免的,对于包装材料的筛选和应用研究也至关重要。

(三) 生产工艺

实际上,生产工艺也在一定程度上影响着药物制剂的稳定性,不仅是对于药物的包装材料要进行严格筛选,同包装材料存在意义的包衣同样重要。如包衣口服固体制剂在熟化完成前就是典型的例子,其需要进行一定时间的物理稳定性处理,而熟化时间通常也有几分钟、几个小时、几天不等。这些都影响着药物制剂的稳定性,尤其是在药物面临短途、长途运输时,更对药物的生产工艺提出了更高的要求。由此可见,溶出率和溶出速率也是药物制剂稳定性优劣的重要参考,其也在一定程度上影响着药物的最终生产工艺、售出形态。

二、药物制剂稳定性的几种类型

药物制剂的生产受到严格规定和检测,也只有符合标准的药物才能够获得出厂审批。紧随其后的一系列运输、销售、零售等环节中,药物制剂的稳定性就显得尤为重要,只有“安全、有效、稳定”的药品才是能够获得市场认可的。针对现状,相关研究人员也应当着重药物制剂的物理和化学稳定性进行研发,避免由氧化反应、水解反应引起药物制剂的实效或减效,避免由药物制剂的物理性质不稳定产生结晶生长、分层或断裂等等。

(一) 药物制剂的氧化反应

药物制剂售出时呈现出多种形态,片剂、颗粒剂、胶囊剂等的不同也在一定程度上展示出了药物本身的特性。固体剂之所以制成固体,也是因为其物理和化学稳定性更佳,能够在生产和运输、销售等一系列操作下保持较低的成本。此外,固体剂还有着携带便利、服用方便、剂量明确的优势,在一定程度上为用药者提供了便利,当患者服下固体剂时,其能够在患者体内融解,并透过生理膜融入血液循环中。呈现固体形态的药物制剂也体现出氧化反应,其容易与空气中的水分和氧气发生化学反应,从而引起形变、性变等。值得注意的是,含有RH元素的药品一旦出现氧化反应,其药效和质量也会大幅度降低,还需要用药者结合实际情况做进一步分析。

(二) 药物制剂的水解反应

水解反应也在一定程度上影响着药物的稳定性,尤其在药物制剂贮存方面需要特殊注意和处理,避免由于封闭不严引起药物制剂水解或变质的问题。从化学反应角度来看,水解反应可以分为两个类型:一种是离子型水解,也就是离子键药物与水发生反应,但反应速率较慢,通常发生在强酸-弱碱性盐水、强碱-弱酸盐的环境下。另一种是分子型水解,也就是分子结构链断裂,而导致药物失效或减效的情况。一般情况下,离子型水解与分子型水解都有可能出现,而不同药物制剂的水解反应也不尽相同,尤其在药品受到外界温度和湿度干扰性较强时,药品的稳定性更难得到保证。

三、药物制剂稳定性问题的解决策略

(一) 稳定性分析

药物制剂稳定性包含药物制剂的化学稳定性、物理稳定性、生物学及微生物稳定性三方面内容,化学稳定性变化即通过水解、氧化等反应,使药物性质发生变化,具体体现为有效成分减少,有害成分增加;物理稳定性变化即药物物理形状的改变,以外观和气味的改变最易发现,此外还表现为均匀性、再分散性和溶解性的变化;生物学及微生物稳定性变化即药物受到微生物污染,出现变质、腐败等情况。药物制剂稳定性变化的主要途径为化学途径,即药物制剂的化学稳定性发生变化,现就水解和氧化对药物制剂稳定性造成的影响进行分析^[1]。空气中的水分和药物本身含有的水分均会对药物水解产生影响,以酰胺类和脂类化合物为主的药物较容易发生水解,当该类物质处在空气湿度较大的空间里或自身含水量较大,其稳定性将受到影响,以脂类药物为例,水解后会生成相应的醇和酸,药物安全性受到影响,服用后会引发胃肠道不良反应;氧化也会改变药物的化学结构,该过程较为复杂,以吡唑酮类、酚类、噻嗪类、芳胺类等为主的药物易发生氧化反应。

(二) 改进药物的生产工艺

现阶段,我国部分药企生产流程缺乏合理性,导致药物制剂的稳定性大大降低,影响着药物制剂的实际药效发挥,也对病患造成了严重的影响。针对此类问题,相关企业有必要加大研发力度,改进药物的生产工艺,完善生产监督和管理机制,以制度、体系约束生产流程,为药物制剂的稳定性发挥保驾护航。针对易水解的药物制剂,相关生产和制备应当给予固体化,以固定药物的形态达到维持稳定性的效果,具体药物还可以结合实际情况确定片剂、颗粒剂等。到现在为止,除以上两种固体化形式外,还有颗粒剂剂型较为常见,有的药物研究人员甚至开发出了易水解药品与高吸水性物质混合的剂型,当然相关质量和克重还需要结合具体情况具体分析。例如,阿司匹林肠溶片就以二氧化硅作为干燥剂,二者间地混合在一

定程度上保证了药物制剂的稳定性。对于部分较敏感的药物来说,其药物制剂的研发和运输、储存等过程中都需要保证低温条件;而对于更多受不同环境影响较强的药物来说,需要的条件还有避光、密封等,那么便可以对药物制剂进行固体化,同时采用包衣工艺进行生产制造。为药物制剂包衣,在一定程度上实现了药物制剂的避光、密封储存,也能够大大加强药物制剂的环境适应力,从而能够有效保证药物制剂的稳定性发挥。例如,维生素C对于外界环境要求较高,因此可以采用包衣工艺生产和制备,以乳糖和微晶纤维素等为辅料,对维生素C药物进行包衣,在保证其稳定性的同时加强安全性与质量。此外,不同制剂的包衣材料还有很多,可以根据具体影响因素再分析、再设计,相关研究人员也应当积极探索将少数药品加工成微囊或包合物的生产工艺,为我国药物制剂的改革与创新做出贡献,保证药物制剂在医学临床中的应用效果发挥到极限。

(二) 制备较稳定的衍生物

一般来说,药物制剂的水溶性越小,其稳定性相对更高。因此,药物制剂生产单位可以将水溶性较大的药物制成药物衍生物,保证药物制剂稳定性的同时不影响其药性发挥。这在护肤品生产和制备过程中十分常见,当然维生素A、维生素E制成醋酸酯,维生素C制成苯甲酸酯等,也是存在的普遍案例,能够有效增强药物制剂本身的稳定性。笔者认为,将药物制剂制成相关衍生物是可行且有效的,相关研究人员还应当再接再厉,争取以衍生物的方式提升药物制剂稳定性。

(三) 改进药物包装、储存

站在客观角度分析,许多药物制剂对环境因素比较敏感,相应的制备、储存、临床等也都容易受到环境因素的干扰。尤其在包装材料方面,这影响着药物制剂的最终使用体验、使用效果。笔者认为,药企生产过程中应当充分重视包装环节,尽可能用恰当的包装材料统一包装,降低药物制剂受湿度影响而水解反应的程度、降低药物制剂受光照条件影响而变性或变质的概率。例如,假如用过深的包装盒储存药物制剂,药物制剂在光照较强的情况下就可能受到温度和光照影响,而容易出现结构分解、变性失活等不良反应。包装材料的影响按下不表,储存空间的温度、湿度等也是影响药物制剂稳定性的重要因素,温度过高的化学反应速率加快、湿度过高的水解反应加强,都对药物制剂的稳定性提出了更高要求。由此可见,改进药品包装材料、储存条件实为必然,还需要一线研发人员、工作人员潜心研究,尽可能避免包装和储存对药物制剂的稳定性造成不良影响。

结束语

总而言之,影响药物制剂稳定性的因素有很多,具体可以分为处方因素与外部因素、生产工艺,针对这些影响因素也可以采用改进药物生产工艺、制备较为稳定的衍生物、改进药物包装和储存条件来解决。以上对策必须保证药物制剂从生产到使用的稳定性发挥,才能够保证药物的药性与治疗性,才能够发挥作用治疗或治愈患者。谨以此篇,供相关专业人员参考和借鉴,以期为我国药物制剂稳定性贡献绵薄之力。

参考文献:

- [1]丁晓波.影响药物制剂稳定性的因素及解决策略[J].医药卫生(文摘版),2016,000(003):00076-00076.
- [2]陈浩,赵宇.药物制剂稳定性的影响因素及优化策略探寻[J].康颐,2020(6):1.
- [3]王九.(2016).影响药物制剂稳定性的因素及解决策略.商品与质量(21).