

文章编号 1006-8147(2021)03-0279-06

论 著

药物与辅料相互作用差异与结构特征的相关性研究

赵文静¹,李亚男¹,王玉丽²,任晓文²,汤立达³,徐为人²

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津药物研究院释药技术与药动学国家重点实验室, 天津 300193; 3. 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193)

摘要 目的:探索药物的结构特征参数在预测药物与辅料相互作用中的规律。方法:采用两室渗透模型测定不同性质的21种药物的透膜速度,考察辅料对药物渗透的阻滞作用。通过计算药物的分子大小、电荷和形状相关的特征参数,考察药物特征参数与辅料相互作用的相关性。结果:根据12 h时9种辅料对21个药物渗透速度的影响,得到辅料对药物的阻滞率,将药物分为5类。第1类药物的阻滞率小于-25%,辅料表现出加速渗透作用;第2类药物对辅料不敏感,此类药物除非极性可及表面积(ASA_P)与偶极矩(dipole)参数外都与其他药物存在显著差异($Z=-0.704, -0.503, P=0.534, 0.669$);第3类药物对表面活性剂敏感,此类药物的重原子数量(a_{heavy})、分子范德华体积(vol)、正电荷可及表面积(ASA₊)参数的差异显著($Z=-1.965, -2.211, -2.111, P=0.047, 0.024, 0.035$);第4类对表面活性剂和崩解剂敏感,此类药物参数的差异不显著;第5类药物对多类辅料敏感,此类药物的负电荷可及表面积(ASA₋)、ASA_P、dipole等参数的差异显著($Z=-2.836, -2.611, -2.462, P=0.003, 0.007, 0.012$)。结论:分子大小、极性、形状指标能够较好预测药物与辅料相互作用关系。

关键词 药物;辅料;相互作用;阻滞率;结构特征参数

中图分类号 R94

文献标志码 A

Study on the correlation between the difference of drugs and excipients interaction and their structural characteristics

ZHAO Wen-jing¹, LI Ya-nan¹, WANG Yu-li², REN Xiao-wen², TANG Li-da³, XU Wei-ren²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 3. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design And Drug Discovery, Tianjin 300193, China)

Abstract **Objective:** To explore the regularity of the structural characteristic parameters of drugs in predicting the relationship between drugs and excipients. **Methods:** The two-compartment penetrating detection devices were used to determine the permeation rate of 21 drugs with different properties, and the blocking effect of excipients on drug permeation was investigated. By calculating the characteristic parameters related to the molecular size, charge and shape of drugs, the correlation between the characteristic parameters of the drug and the interaction of excipients was investigated. **Results:** According to the influence of 9 excipients on the penetration rate of 21 drugs at 12 h, the blocking rate of excipients on drugs was obtained, and the drugs were divided into five categories. The blocking rate of the first class of drugs was less than -25%, and the excipients showed accelerated permeation. The second class of drugs were not sensitive to excipients, and these drugs were significantly different from other drugs except ASA_P and dipole ($Z=-0.704, -0.503; P=0.534, 0.669$). The third class of drugs were sensitive to surfactants, and the parameters of a_{heavy}, vol and ASA₊ of these drugs were significantly different ($Z=-1.965, -2.211, -2.111; P=0.047, 0.024, 0.035$). The fourth class were sensitive to surfactants and disintegrants, and the parameters of these drugs were not significantly different. The fifth class of drugs were sensitive to many kinds of excipients, and the parameters of ASA₋, ASA_P, dipole of drugs had significant differences ($Z=-2.836, -2.611, -2.462; P=0.003, 0.007, 0.012$). **Conclusion:** The molecular size, polarity, and shape index can better predict the interaction with drugs and excipients.

Key words drug; excipient; interaction; blocking rate; characteristic parameters of structure

口服药物从制剂中释放到吸收入血需要经过崩解、释放、吸收等过程,其中崩解和释放的过程都有辅料参与,辅料能影响药物的释放速度,从而对

药物在体内的吸收、分布过程产生巨大影响^[1-3],还可能会影响药物的稳定性与有效性^[4]。因此,在药物的研制和生产过程中,充分了解辅料对药物的影响具有重要意义。药物的结构本身决定了药物与辅料的相互作用程度,什么样的结构类别与什么样的辅料会发生较强的相互作用,是制剂处方设计时特别有价值的信息,利用这些信息可以设计不同释放目

基金项目 国家重大新药创新专项(2017ZX09101001);国家重点研发项目(2019YFA09005600)

作者简介 赵文静(1994-),女,硕士在读,研究方向:药理学;通信作者:徐为人, E-mail: xuwr@tjipr.com。

的药物,如促进低溶解度药物的释放和溶解,延缓释放实现缓释等等,因此,需要对药物和辅料的相互作用有一个系统认识^[5-6]。本研究选用包括填充剂、黏合剂、表面活性剂及崩解剂在内的 9 种常用辅料,根据药物的酸碱性质、结构对 100 多种药物进行筛选,筛选出具有代表的 21 种模型药物,通过考察辅料对模型药物透膜速率的影响得到辅料对药物的相互作用参数,计算了药物的结构特征参数,分析了药物结构特征与辅料相互作用的相关性,探索药物结构与辅料相互作用规律,为药物制剂中更好的应用辅料提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器、药品及试剂

1.1.1 仪器 DP30A 单冲压片机(北京新龙立科技有限公司);SYWF-50 水浴恒温振荡器(Labotery 公司);UV220 紫外分光光度计(Thermo 公司);BS124 电子天平(Sartorius 公司);两室渗透装置:自制的两室有机玻璃渗透装置(专利)^[7],两室分别为 A 室和 C 室,两室之间用半透膜间隔,每室有两孔用来通气和取样,半透膜的渗透面积为 10 cm²,每个室的体积为 10 mL。半透膜 MWCO 7000(上海绿鸟科技发展有限公司)。

1.1.2 药品及试剂 阿托伐他汀(河南天方药业股份有限公司,批号:110700030);坎地沙坦(浙江永宁药业股份有限公司,批号:120905);环丙沙星(浙江国邦药业有限公司,批号:104-180326-12);格列吡嗪(天津药物研究院药业有限公司,批号:TI604001J1);氢氯噻嗪(常州制药厂有限公司,批号:H181006-1);吡达帕胺(天津太平洋制药有限公司,批号:YD170102);瑞巴派特(天津药物研究院药业有限公司,批号:20190706);西地那非(武汉远成共创科技有限公司,批号:132336);特拉唑嗪(华润赛科药业有限责任公司,批号:031103);直压乳糖(天润药业有限公司,批号:L1350);玉米淀粉(北京凤礼精求商贸有限责任公司,批号:E2704);羟丙基甲基纤维素(山东赫达股份有限公司,批号:Y-Z01406002);聚乙烯吡咯烷酮 K30(北京凤礼精求商贸有限责任公司,批号:G31067PTO);羟丙基纤维素(日本曹达株式会社,批号:NCG-5311);十二烷基硫酸钠(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:131101);交联羧甲基纤维素钠(北京凤礼精求商贸有限责任公司,批号:XIBO93);交联聚乙烯吡咯烷酮[北京凤礼(原产德国 BASF),批号:49860724U0];微晶纤维素 101(上海风泓药用辅料技术有限公司,批号:6610141510);盐酸(天津风船化学试剂有限公司,批号:20181028);

磷酸二氢钾(分析纯)(天津市风船化学试剂科技有限公司,批号:20190408);吐温-20(北京伊诺凯科技有限公司,批号:KFDIP06);蒸馏水;其余试剂均为分析纯级别。

1.2 药物和辅料的选择

1.2.1 药物的选择 为了考察药物与不同辅料相互作用的结构特征,选择含有酸性基团、碱性基团、两性基团、不含酸碱基团等多种药物,筛选出 21 种代表性药物进行研究,所选药物如下:阿托伐他汀、瑞巴派特、双氯芬酸钠、沙丁胺醇、阿司匹林、利培酮、氨溴索、西地那非、二甲双胍、氯米帕明、氢氯噻嗪、特拉唑嗪、吡达帕胺、辛伐他汀、萘丁美酮、对乙酰氨基酚、格列吡嗪、地塞米松、坎地沙坦、西替利嗪、环丙沙星。

1.2.2 辅料的选择 选择最常用的辅料考察与药物的相互作用,选定辅料为:填充剂:乳糖(Lactose)、淀粉(Starch)、纤维素(Cellulose);黏合剂:羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP);表面活性剂:十二烷基硫酸钠(SDS);崩解剂:交联羧甲基纤维素钠(CCNa)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)。

1.3 辅料与药物相互作用考察

1.3.1 药物与辅料压片处理 为了提升药物与辅料的相互作用与制剂的相关性,采用辅料与药物进行压片处理,辅料与药物充分混合后进行压片,考察不同处方与药物的相互作用,对于实际处方中用量较小的辅料,以乳糖作为填充剂。根据常用辅料和原料配比进行辅料筛选和设计,得到原、辅料的设计比例,见表 1。

表 1 药片处方设计

Tab 1 Prescription design of tablets

组别	成分	处方量
处方 1	原料:直压乳糖	1:19
处方 2	原料:玉米淀粉	1:19
处方 3	原料:微晶纤维素 101	1:19
处方 4	原料:直压乳糖:羟丙基纤维素	1:18:1
处方 5	原料:直压乳糖:聚乙烯吡咯烷酮	1:18:1
处方 6	原料:直压乳糖:羟丙基甲基纤维素	1:18:1
处方 7	原料:直压乳糖:十二烷基硫酸钠	1:18:1
处方 8	原料:直压乳糖:交联羧甲基纤维素钠	1:18:1
处方 9	原料:直压乳糖:交联聚乙烯吡咯烷酮	1:18:1

1.3.2 试验介质和测定波长的选择 根据中国药典(2015 年版)二部^[8]、日本药局方(14 版)、欧洲药典(7.0 版)中紫外分光光度法、溶出的方法与不同 pH 溶解度中最大的溶解度来选择试验介质。使用紫外分光光度仪在 200~400 nm 范围内对各药物和

辅料的对照液进行全波长扫描,确定各药物的最大吸收波长,避开辅料的干扰波长,从而确定各药物的测定波长。

1.3.3 辅料对药物的阻滞实验 参考文献方法^[9-10],选择覆盖范围更广、代表性强的 MWCO 7000 的半透膜,在模型的 C 室中加入原料溶液或含药片混悬液,然后在 A 室中加入溶出介质,将模型置于转速为 20 r/min,37 ℃恒温水浴箱中进行透膜实验。在开始实验后的 4、8、12、24 h 从上述模型的 A 室中取样 1 mL 配制供试品溶液(每个时间点取样后补充 1 mL 试验介质)。在相应波长下测定药物的吸光度,每个样品重复测定两个数据,取平均值计算,同时测定空白辅料的干扰。

1.3.4 供试品溶液的配制 将从模型 A 室中取出的溶液,精密移取适量,以试验介质配制成含适宜检测浓度的供试品溶液。

1.3.5 对照品溶液的配制 精密称取各药品原料适量以试验介质溶解,配制成与供试品检测浓度相同的对照品溶液。

1.4 方法学考察

1.4.1 回收率试验 精密称取各药品原料 5 mg,处方量的辅料各 6 份,置于同一个 100 mL 的容量瓶中,加适量试验介质溶解,制备供试品溶液,测定,计算回收率。

1.4.2 重复性试验 根据 1.3.4 项下供试品溶液的制备方法,制成适宜浓度的供试品溶液,取 6 份对照品溶液,在各药品适宜波长处测定吸光度,计算其 RSD 值。

1.4.3 稳定性试验 根据 1.3.4 项下供试品溶液的制备方法,制成适宜浓度的供试品溶液,分别于 0、1、2、4、6、12、24 h,在适宜波长处测定吸光度,计算其 RSD 值。

1.5 透膜参数的计算 通过取样测定计算出各取样点 A 室的药物浓度后,将总的药物量除以 A 室和 C 室总体积作为“理论平衡浓度”,药物不同时间的透过率和辅料阻滞率的计算方法如下:

$$\text{辅料阻滞率}(F)=\frac{\text{原料透过率}-\text{片剂透过率}}{\text{原料透过率}}\times 100\%$$

1.7 统计学处理 采用 SCHRODINER 软件和相关公式计算模型药物的重原子数量(a_heavy)、分子范德华体积(vol)、分子可及表面积(ASA)、正电荷可及表面积(ASA+)、负电荷可及表面积(ASA-)、极性可及表面积(ASA_H)、非极性可及表面积(ASA_P)、偶极矩(dipole)、主惯性矩(pmi)、主惯性矩 X 分量(pmiX)、主惯性矩 Y 分量(pmiY)、主惯性矩 Z 分量

(pmiZ)。计算所有药物各参数的总体中位数及四分位间距,同时计算每类药物的中位数及四分位间距。用 SPSS 22 统计软件进行分析,采用 Mann-Whitney 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 测定方法的验证 根据计算的各个药物的稳定性、重复性及回收率的 RSD 值可知,各个模型药物的回收率高,重复性好,供试品溶液的稳定性良好,均符合渗透实验所需的测定浓度。

2.2 辅料对药物的阻滞率及药物分类 根据“1.5”项下公式,计算辅料对药物的阻滞率。将阻滞率小于-25%的标示为 N;阻滞率在-25%~25%之间的,不做标记(空白);阻滞率在 26%~50%的标示为 I;阻滞率在 51%~75%之间的标示为 II;阻滞率大于 75% 的标示为 III。因辅料促进双氯芬酸、沙丁胺醇的渗透,将这两种药物作为第 1 类药物;对乙酰氨基酚、阿司匹林、二甲双胍对辅料不敏感,将其作为第 2 类药物;利培酮、西地那非、辛伐他汀只对其中一类辅料敏感,将其作为第 3 类药物;氨溴索、特拉唑嗪、西替利嗪、环丙沙星、氯米帕明对其中两类辅料敏感,将其作为第 4 类药物;氢氯噻嗪、瑞巴派特、阿托伐他汀、坎地沙坦、地塞米松、格列吡嗪、吡达帕胺对多类辅料敏感,将其作为第 5 类药物。辅料对药物的阻滞情况及药物分类见表 2。

2.3 各类药物结构特征参数的差异

2.3.1 第 1 类药物的特征参数差异 由表 2 的结果可知,双氯芬酸、沙丁胺醇为第 1 类药物。比较这类药物与其余药物的特征参数,结果见表 3。由于样本数较少,只有 dipole 存在显著差异,vol、a_heavy、pmiY 数据上差距较大,差异没有达到统计意义。

2.3.2 第 2 类药物的特征参数差异 由表 2 的结果可知,对乙酰氨基酚、阿司匹林、二甲双胍为第 2 类药物。比较这类药物与其余药物的特征参数,结果见表 4。除 ASA_P 与 dipole 外都与其他药物存在显著差异。

2.3.3 第 3 类药物的特征参数差异 由表 2 结果可知,利培酮、西地那非、辛伐他汀为第 3 类药物。比较这类药物与其余药物的特征参数,见表 5。a_heavy、vol、ASA+ 参数与其他药物存在显著差异。

2.3.4 第 4 类药物的特征参数差异 由表 2 的结果可知,氨溴索、特拉唑嗪、西替利嗪、环丙沙星、氯米帕明为第 4 类药物。比较这类药物与其余药物的特征参数,见表 6。所有参数都不存在显著差异。

2.3.5 第 5 类药物的特征参数差异 由表 2 的结果可知,氢氯噻嗪、瑞巴派特、阿托伐他汀、坎地沙

坦、地塞米松、格列吡嗪、吲达帕胺为第 5 类药物。ASA-、ASA_P、dipole、pmiY 参数与其他药物存在显著差异。比较这类药物与其余药物的特征参数,结果见表 7。

表 2 辅料对药物的阻滞情况及药物分类

Tab 2 The blocking of excipients on drugs and drug classification

	Lactose	Starch	Cellulose	HPC	PVP	HPMC	SDS	CCNa	PVPP	分类
双氯芬酸					N		N			1
沙丁胺醇	N			N	N	N	N		N	1
对乙酰氨基酚										2
阿司匹林										2
二甲双胍										2
利培酮							I			3
西地那非							III			3
辛伐他汀							II			3
氨溴索							III	II		4
特拉唑嗪							III	III		4
西替利嗪							III	III		4
环丙沙星							III	II		4
氯米帕明							III	II		4
氢氯噻嗪	I	I	I	I	II	II	II			5
瑞巴派特	I	I	I	II	I	I	I	I		5
阿托伐他汀		I			II	II		N		5
坎地沙坦			I	I	II	II	II	I	I	5
地塞米松	I		II	I	I	I	I		I	5
格列吡嗪	II		II	II	N	I	I			5
吲达帕胺		I	I	II	I	II	III			5

注:Lactose:乳糖;Starch:淀粉;Cellulose:纤维素;HPC:羟丙基纤维素;HPMC:羟丙基甲基纤维素;PVP:聚乙烯吡咯烷酮;SDS:十二烷基硫酸钠;CCNa:交联羧甲基纤维素钠;PVPP:交联聚乙烯吡咯烷酮

表 3 第 1 类药物的特征参数差异[M(IQR)]

Tab 3 Differences in characteristic parameters of the first class of drugs[M(IQR)]

参数	总体	第 1 类药物	其他药物	Z	P
a_heavy	24.0(13.0)	18.0(1.0)	26.0(12.5)	-1.081	0.343
vol	323.1(143.9)	251.4(4.3)	326.3(133.1)	-1.078	0.343
ASA	565.7(186.3)	472.7(0.2)	573.9(157.7)	-1.318	0.238
ASA+	356.6(178.5)	265.5(48.9)	360.1(174.8)	-0.958	0.400
ASA-	201.6(86.1)	207.2(48.8)	201.6(81.7)	-0.120	0.952
ASA_H	431.0(202.6)	340.3(54.7)	436.7(211.6)	-1.078	0.343
ASA_P	172.1(92.8)	132.4(54.8)	172.1(93.7)	-0.359	0.771
dipole	1.4(0.9)	0.4(0.2)*	1.7(0.9)	-2.276	0.010
pmi	5 766.0(6 037.0)	2 978.0(103.3)	6 294.0(5 631.0)	-1.318	0.238
pmiX	2 869.0(3 129.0)	2 122.0(532.3)	3 266.0(4 192.0)	-0.958	0.400
pmiY	1 259.0(1 761.0)	542.1(312.5)	1 512.0(2 225.0)	-1.318	0.238
pmiZ	430.6(410.8)	314.2(116.5)	447.0(426.4)	-0.240	0.857

注:a_heavy:重原子数量;vol:分子范德华体积;ASA:分子可及表面积;ASA+:正电荷可及表面积;ASA-:负电荷可及表面积;ASA_H:极性可及表面积;ASA_P:非极性可及表面积;dipole:偶极矩;pmi:主惯性矩;pmiX:主惯性矩 X 分量;pmiY:主惯性矩 Y 分量;pmiZ:主惯性矩 Z 分量;与其他药物进行比较,*P<0.05

表 4 第 2 类药物特征参数差异[M(IQR)]

Tab 4 Differences in characteristic parameters of the second class of drugs[M(IQR)]

参数	总体	第 2 类药物	其他药物	Z	P
a_heavy	24.0(13.0)	11.0(2.0)*	26.5(10.3)	-2.721	0.002
vol	323.1(143.9)	148.1(16.6)*	346.1(109.9)	-2.714	0.002
ASA	565.7(186.3)	345.2(18.4)*	581.2(134.8)	-2.714	0.002
ASA+	356.6(178.5)	198.8(37.4)*	362.1(160.3)	-2.312	0.017
ASA-	201.6(86.1)	146.4(55.8)*	237.2(64.9)	-2.212	0.024
ASA_H	431.0(202.6)	217.2(50.2)*	440.9(160.3)	-2.513	0.006
ASA_P	172.1(92.8)	134.9(35.3)	174.9(101.3)	-0.704	0.534
dipole	1.4(0.9)	1.4(0.3)	1.4(0.9)	-0.503	0.669
pmi	5 766(6 037)	1 043(218.8)*	6 319(5 155)	-2.714	0.002
pmiX	2 869(3 129)	595.9*(169.2)	3 445(4 392)	-2.714	0.002
pmiY	1 259(1 761)	194.8(130.2)*	1 548(2 200)	-2.513	0.006
pmiZ	430.6(410.8)	17.2(36.8)*	475.1(404.8)	-2.714	0.002

注:a_heavy:重原子数量;vol:分子范德华体积;ASA:分子可及表面积;ASA+:正电荷可及表面积;ASA-:负电荷可及表面积;ASA_H:极性可及表面积;ASA_P:非极性可及表面积;dipole:偶极矩;pmi:主惯性矩;pmiX:主惯性矩 X 分量;pmiY:主惯性矩 Y 分量;pmiZ:主惯性矩 Z 分量;与其他药物进行比较,* $P<0.05$

表 5 第 3 类药物特征参数差异[M(IQR)]

Tab 5 Differences in characteristic parameters of the third class of drugs[M(IQR)]

参数	总体	第 3 类药物	其他药物	Z	P
a_heavy	24.0(13.0)	30.0(1.5)*	23.0(10.8)	-1.965	0.047
vol	323.1(143.9)	434.6(23.1)*	305.9(126.3)	-2.211	0.024
ASA	565.7(186.3)	670.7(49.8)	543.7(159.9)	-1.809	0.080
ASA+	356.6(178.5)	445.2(54.7)*	308.4(115.1)	-2.111	0.035
ASA-	201.6(86.1)	192.4(19.7)	223.1(86.5)	-0.402	0.740
ASA_H	431.0(202.6)	561.5(78.8)	402.9(196.9)	-1.709	0.101
ASA_P	172.1(92.8)	175.8(62.2)	166.6(93.9)	-0.101	0.962
dipole	1.4(0.9)	1.7(0.4)	1.3(0.9)	-0.704	0.534
pmi	5 766(6 037)	9 521(2 923)	5 326(5 099)	-1.709	0.101
pmiX	2 869(3 129)	4 733(4 127)	2 851(3 172)	-0.804	0.471
pmiY	1 259(1 761)	3 629(1 513)	1 091(1 574)	-1.508	0.153
pmiZ	430.6(410.8)	554.7(44.6)	237.4(409.6)	-1.307	0.221

注:a_heavy:重原子数量;vol:分子范德华体积;ASA:分子可及表面积;ASA+:正电荷可及表面积;ASA-:负电荷可及表面积;ASA_H:极性可及表面积;ASA_P:非极性可及表面积;dipole:偶极矩;pmi:主惯性矩;pmiX:主惯性矩 X 分量;pmiY:主惯性矩 Y 分量;pmiZ:主惯性矩 Z 分量;与其他药物进行比较,* $P<0.05$

表 6 第 4 类药物特征参数差异[M(IQR)]

Tab 6 Differences in characteristic parameters of the fourth class of drugs[M(IQR)]

参数	总体	第 4 类药物	其他药物	Z	P
a_heavy	24.0(13.0)	24.0(5.0)	25.0(13.3)	-0.083	0.968
vol	323.1(143.9)	323.1(66.6)	319.4(172.8)	-0.083	0.968
ASA	565.7(186.3)	549.9(121.8)	569.8(194.4)	-0.413	0.719
ASA+	356.6(178.5)	368.0(57.7)	308.4(197.9)	-0.908	0.398
ASA-	201.6(86.1)	193.4(78.5)	215.7(80.2)	-0.454	0.660
ASA_H	431.0(202.6)	498.2(110.6)	402.9(232.0)	-0.991	0.354
ASA_P	172.1(92.8)	99.6(68.9)	174.9(66.7)	-1.239	0.240
dipole	1.4(0.9)	0.8(0.1)	1.7(0.8)	-1.486	0.153
pmi	5 766(6 037)	5 766(4 193)	6 011(5 597)	-0.495	0.660
pmiX	2 869(3 129)	3 979(3 751)	2 744(3 331)	-1.239	0.240
pmiY	1 259(1 761)	1 165(495.9)	1 637(3 021)	-0.330	0.780
pmiZ	430.6(410.8)	277.1(453.9)	438.8(410.5)	-0.661	0.548

注:a_heavy:重原子数量;vol:分子范德华体积;ASA:分子可及表面积;ASA+:正电荷可及表面积;ASA-:负电荷可及表面积;ASA_H:极性可及表面积;ASA_P:非极性可及表面积;dipole:偶极矩;pmi:主惯性矩;pmiX:主惯性矩 X 分量;pmiY:主惯性矩 Y 分量;pmiZ:主惯性矩 Z 分量;与其他药物进行比较,* $P<0.05$

表 7 第 5 类药物特征参数差异[M(IQR)]

Tab 7 Differences in characteristic parameters of the fifth class of drugs[M(IQR)]

参数	总体	第 5 类药物	其他药物	Z	P
a_heavy	24.0(13.0)	28.0(7.0)	20.5(10.8)	-1.758	0.079
vol	323.1(143.9)	369.6(87)	293.4(129.5)	-1.417	0.172
ASA	565.7(186.3)	588.5(133.8)	530.2(181.2)	-1.417	0.172
ASA+	356.6(178.5)	360.1(159.5)	335.5(179.7)	-0.075	0.971
ASA-	201.6(86.1)	255.5(56.2)*	183.9(59.5)	-2.836	0.003
ASA_H	431.0(202.6)	405.9(157.0)	433.9(231.3)	-0.298	0.799
ASA_P	172.1(92.8)	196.2(61.6)*	118.3(93.6)	-2.611	0.007
dipole	1.4(0.9)	1.8(0.4)*	1.0(0.8)	-2.462	0.012
pmi	5 766(6 037)	7 782(6 050)	4 457(5 498)	-1.417	0.172
pmiX	2 869(3 129)	3 266(6 700)	2 762(2 822)	-0.895	0.400
pmiY	1 259(1 761)	2 397(2 413)*	935.4(1 116)	-2.387	0.016
pmiZ	430.6(410.8)	514.5(270.9)	237.4(401.2)	-0.895	0.400

注:a_heavy:重原子数量;vol:分子范德华体积;ASA:分子可及表面积;ASA+:正电荷可及表面积;ASA-:负电荷可及表面积;ASA_H:极性可及表面积;ASA_P:非极性可及表面积;dipole:偶极矩;pmi:主惯性矩;pmiX:主惯性矩 X 分量;pmiY:主惯性矩 Y 分量;pmiZ:主惯性矩 Z 分量;与其他药物进行比较,* $P<0.05$

3 讨论

近年来,对药用辅料的研究越来越多。研究发现,辅料通过吸附作用、改变药物表面性质、影响溶出介质的 pH、改变溶出介质的性质等方面对口服固体制剂的溶出造成一定的影响^[6]。控制口服药物吸收的关键因素是药物在胃肠环境中的溶解度和药物通过胃肠膜的可计量性^[11]。药物辅料在一定程度上决定了药物新剂型的质量^[12],还在一定程度上影响了药物的生物利用度。因此,充分了解药用辅料与活性成分之间的内在作用,用合理的方法筛选辅料在研究药物处方中尤为重要,而在这种原辅料的相互作用中,药物的结构特征参数是非常关键的,掌握相互作用与结构特征参数的相关性,能更好的促进辅料的筛选与应用。

2017 版 FDA 指出处方中辅料如填充剂、崩解剂、黏合剂、润滑剂、助流剂等的变化范围,表明了这些辅料在处方中的重要性。本研究选用 4 种类型的 9 种常用辅料, Lactose、Starch 和 Cellulose 为常用的填充剂, HPC、HPMC 和 PVP 为常用的黏合剂, CMC 为常用的崩解剂, SDS 为常用的表面活性剂。本研究在每个药物处方中加入不同的常用药物辅料,充分混合制成片剂进行渗透性研究,而不是仅充分混合原辅料,这样能较好的模拟片剂在体内的崩解、溶出、渗透,并且考察了不同辅料对药物渗透行为的影响,结果显示,辅料的设置能在一定程度上反映辅料与药物作用的情况。

目前的研究多着眼于辅料对药物的宏观作用,着重于辅料对药物增溶促渗透作用,对原、辅料相互作用与原料结构特征相关性的研究较少。本研究对

100 多种酸碱性、结构不同的生物药剂学分类系统 (BCS) 各分类下药物进行筛选,选择了不同分子量,分别含有酸性基团、碱性基团、两性基团、不含酸碱基团的 20 种药物,以考察药物与不同辅料相互作用的差异,进一步探索辅料与药物相互作用的结构特征参数差异。计算了不同辅料对药物的阻滞率,该阻滞率差异较大,提示此参数可以用于考察辅料与药物的相互作用程度,从而帮助药物选择合适的辅料。

本研究考察了辅料、药物相互作用程度与药物结构特征参数的关系,发现分子大小指标(a_heavy、vol、ASA)、分子极性指标(ASA+、ASA-、dipole)、分子形状指标(pmi、pmiX、pmiY、pmiZ)能够较好反映与药物、辅料相互作用关系。第 1 类药物总体特征是分子偏小,pmiY 数值较小且与 pmiZ 接近,提示为线性形状分子。第 2 类药物的参数除 ASA_P 与 dipole 外都与其他药物存在显著差异,且药物分子非常小,提示当分子结构很小时,即使有极性大的基团,药物与辅料相互作用程度也较小。第 3 类药物特征参数差异中 a_heavy 和 vol 可以看作关联指标,从 a_heavy 和 vol 2 个方面说明分子较大,ASA+ 指标偏大,提示 ASA+ 较大,是药物与表面活性剂类辅料作用的基础。第 4 类药物特征是非极性表面积较小但没有统计差异,其余参数均与总体没有较大差异,分子中都有碱性氮原子。第 5 类药物的 ASA-、ASA_P 和 dipole 较大且大部分特征参数较其他药物大,综合上述指标,可以归纳为分子大或极性非常强,提示具有此类特征的药物可能较易与多类辅料存在相互作用。

(下转第 290 页)

药机制主要包括产生 β -内酰胺酶、生物被膜的形成、外膜孔蛋白的缺失、抗菌药物主动外排等,抗菌药物耐药基因播散是临床多重耐药菌株增多的重要原因^[4]。阴沟肠杆菌广泛存在于自然界中,是肠道正常菌种之一,但可作为条件致病菌。随着头孢菌素的广泛使用,阴沟肠杆菌已成为医院感染的主要病原菌,尤以免疫功能低下的慢性阻塞性肺病及支气管肺癌患者多见。鲍曼不动杆菌是一种严格需氧、非乳糖发酵的条件致病菌,不具鞭毛,移动性差,但适应力极强,已经成为重症监护病房医院感染的主要来源。

本论文报道采用多重 PCR 方法检测痰液标本中 6 种常见病原菌的基因检测方法,及时准确的作出病原学诊断,大幅度缩短了致病菌的鉴定时间,提高了检测效率,特别在多重细菌感染的检测更具优势。同时应加强与临床医生的沟通,提高抗生素治疗前的细菌培养标本送检率,帮助临床选择敏感的抗感染药物,缩短住院治疗时间,延缓和控制耐药菌株的产生。

参考文献:

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 2018 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(1): 1
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. M100-S22. Wayne PA: CLSI, 2012
- [3] 陈倩倩, 宋缘缘, 唐洪影, 等. 2015-2018 血流感染病原菌菌群分布及耐药性分析[J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(3): 271
- [4] 刘又宁, 施毅. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9
- [5] 邢楣, 符琳琳. 一种 PCR 检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌株新方法的建立[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(3): 283
- [6] 彭亚柏, 朱秀云, 刘赛云. 不同基因型 HCV 感染患者重叠 HBV 或 HIV 感染的病毒学特征[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7): 861
- [7] 向蕾, 陈仕菊, 王昕, 等. 实时荧光定量 RT-PCR 快速检测四种呼吸道病毒的研究[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(4): 461
- [8] 胡继红, 胡云建. 正确应用药敏标准提供准确药敏结果[J]. 中华医学检验杂志, 2012, 35(8): 685
- [9] 糜琛蓉, 倪语星, 唐毅, 等. 2010-2014 年医院金黄色葡萄球菌感染的流行病学研究与耐消毒剂分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2444
- [10] Welti M, Jatón K, Altwegg M, et al. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory tract secretions[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2003, 45(2): 85
- [11] 将开龙, 代作林, 秦冬梅, 等. 医院临床感染性疾病常见病原菌分布及耐药情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(18): 2708
- [12] 张鹏. 医院多重耐药菌的检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(16): 2389
- [13] 伍勇, 陈丽华. 重视细菌生物被膜导致的细菌耐药及其解决方案[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(10): 725
- [14] 刘平, 张坚磊, 刘晔华, 等. 碳青霉烯类抗菌药物的肺炎克雷伯菌的基因分型研究[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(9): 701

(2020-11-09 收稿)

(上接第 284 页)

药物、辅料相互作用与辅料也有一定关系,由于辅料多为聚合物,分子大小不一,单一结构单元的结构特征无法准确表征,从辅料的角度值得进一步研究。该研究仅从药物的角度已经能够发现比较明确的规律,可以在一定程度上从药物的结构层面预测药物与辅料的相互作用的程度,对实验研究具有较好的参考价值。该研究涉及的药物和辅料种类相对较少,要得到系统而准确的辅料和药物相互作用的规律,还需要更多的深入研究。

参考文献:

- [1] 何秉踊. 我国药用辅料行业期待更高质量发展[N]. 中国医药报, 2019-05-27(4)
- [2] 陈思雨, 陈露露, 王欣桐, 等. 药用辅料对 CYP3A 活性的影响及其对仿制药质量和疗效一致性评价的指导作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(4): 460
- [3] 杨锐, 孙会敏, 于丽娜, 等. 药用辅料对药品安全性的影响[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7): 1309
- [4] 靳贵英. 药用辅料 β -环糊精中 7 种重金属元素的分析[J]. 今日药学, 2017, 27(4): 228
- [5] Garcia-Arieta A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: impact on bioequivalence[J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 65: 89
- [6] 薛晶, 许鸣镛, 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
- [7] 李均艳, 孟策, 张卫敏, 等. 羟丙甲基纤维素对托拉塞米渗透的影响[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(4): 390
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 二部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015
- [9] 黎少志, 黄紫玉, 任晓文, 等. 基于药物与羟丙甲基纤维素凝胶相互作用的缓释特征参数研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 1059
- [10] 王博, 张来华, 李苑新, 等. 亲水凝胶骨架缓释片释药机制评价方法的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(10): 782
- [11] Shekhawat P B, Pokharkar V B. Understanding peroral absorption: regulatory aspects and contemporary approaches to tackling solubility and permeability hurdles[J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(3): 260
- [12] 陈娇婷, 詹怡飞. 药用辅料的研发与应用[J]. 山东化工, 2015, 44(18): 21

(2020-10-27 收稿)