

口服制剂增溶辅料大盘点

原创 子炎 药事纵横 今天

1、概述

近些年来，难溶性新分子实体越来越多，其往往需要借助增溶处方实现满意的口服生物利用度，才能进一步进入临床研究以及实现后续的上市。随着制剂技术的不断发展，各类增溶技术逐渐趋于成熟，在难溶性药物的开发方面取得了很大成功。在各种增溶处方中，优异性能的辅料往往起到关键作用，了解这些辅料的基本性质和功能以及其在上市制剂中的应用情况，对增溶处方的开发十分有益。

2、增溶辅料

口服制剂常见的增溶策略通常包括pH调节、有机共溶剂、复合物、微/纳米悬浮液、乳剂、自乳化系统、胶束和脂质体等。在这些增溶体系中，常见的辅料主要包括水溶性有机溶剂、非离子表面活性剂、非水溶性油、离子型表面活性剂和环糊精等。下面将对这些常见辅料的基本性质进行总结。

2.1 水溶性有机共溶剂

为了加快药物的溶出速率，直接将药物制剂制备成溶液状态是常用策略。某些水溶性有机溶剂对难溶性药物具有良好的溶解性，可以形成均相溶液，跳过药物在胃肠道中的溶出过程。其中最常用于药用辅料的是低分子量的聚乙二醇（PEG 300、PEG 400）、乙醇、丙二醇、甘油等。其中，甘油和PEG 400在软胶囊制剂中更为常用。有机溶剂往往具有一定的刺激性或毒性，在选用时需要注意其使用限度。

一般而言，水溶性有机溶剂一般是为了提高原料药溶液型制剂中的溶解度。这些制剂在口服后，会被消化道中的水溶液稀释，药物可能会在消化道中发生沉淀。因此，在上市制剂中，水溶性溶剂可能需要与其他水溶性的表面活性剂或高分子沉淀抑制剂（例如PEG 4000或羟丙甲纤维素）配合，提高药物在消化道溶液中的溶解度或维持药物在消化道液体中的过饱和状态，避免析出。

2.2 非离子型表面活性剂

表面活性剂是一类同时在分子内包含亲水和疏水结构的化合物，能够在水溶液中形成胶束。一般情况下，药物分子与疏水核结合，进而使药物的在水溶液中的“溶解度”增加，但在药物被胃肠道吸收前，药物仍然需要从胶束核中释放到溶液中。

为了适应各种不同化合物分子对溶解度、稳定性和吸收等方面的需求，带有各类疏水结构的表面活性剂已经实现商业化。对于大多数的非离子型表面活性剂而言，其亲水成分都是聚乙二醇（或聚氧乙烯）链段。聚合物聚乙二醇毒性相对较低，在体内可被顺利代谢。与此同时，这些聚乙二醇链段在有机溶剂和水溶液中均具有较好的溶解度，对水和难溶性药物均有较好的亲和性。这些优良的性质，使聚乙二醇作为构建表面活性剂中的亲水成分的绝佳选择。不同的疏水物质与聚乙二醇链段连接后，

形成了不同的类型的表面活性剂，而PEG的链的变化（链段长度、链段数目、连接位置等）进一步丰富了非离子表面活性剂的可选品种。

如果将不同分子量的聚乙二醇单链与简单的脂肪烷基长链连接，就获得聚乙二醇烷基醚（Polyoxyethylene Alkyl Ethers），包括月桂醚烷基、油醇醚烷基、硬脂醇烷基、十六烷基等，这些简单的非离子表面活性剂在制剂中可作为乳化剂、增溶剂和润湿剂等。

吐温（Tween或polysorbate）也是一类较为常用的非离子表面活性剂。脱水山梨醇作为中心结构，四条PEG链段的一端连接在中心单元上。其中一条PEG链段的末尾连接脂肪长链。吐温常见的型号一般为吐温 20、吐温40、吐温60和吐温 80，这些表面活性剂中，PEG的重复单元数目总数为20，而PEG末端连接脂肪酸长链分别是月桂酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸。随着脂肪链长度的增加，疏水结构的占比增加，HLB下降，，这几个吐温的HLB通常都在15以上，因此大多数吐温是水溶性表面活性剂。吐温通常用于微乳、自乳化系统和固体分散体中。如果将吐温中的PEG链段去除或替换成脂肪长链，则得到了另一类表面活性剂，司盘。这是一类非水溶性表面活性剂，HLB通常小于10。

另一类重要的非离子表面活性剂是聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor)或聚氧乙烯氢化蓖麻油(Cremophor RH)。蓖麻油是各类甘油三脂的混合物，与环氧乙烯反应，亲水性的氧化乙烯结构便插入到蓖麻酸和甘油之间，便得到了聚氧乙烯蓖麻油，如果蓖麻油中的双键加氢饱和后，再与环氧乙烯反应，那么得到的便是聚氧乙烯氢化蓖麻油。环氧乙烯和蓖麻油的反应位点是随机的，再加上蓖麻油本身也是混合物，因此这类表面活性剂的组成相对复杂，除了表面活性剂，也包括未反应的蓖麻油和均聚形成的聚氧乙烯，这种三元组合有利于难溶性药物的溶解。聚氧乙烯蓖麻油或聚氧乙烯氢化蓖麻油的型号是由参与反应的氧化乙烯和蓖麻油或氢化蓖麻油的比例决定的，例如Cremophor EL 40或Cremophor RH 40, 其中40代表的便是混合物中氧化乙烯和蓖麻油的摩尔比。这类表面活性剂的HLB一般在12以上，用作难溶性药物的增溶，但通常不会单独使用。

与Cremophor类似，其他油类也可以PEG化，获得非离子型表面活性剂，获得产品也通常是成分复杂的混合物，例如聚氧乙烯油酸甘油酯(Labrafil M-1944CS), 聚氧乙烯压油酸甘油酯(Labrafil M-2125CS), 和聚乙二醇辛酸甘油酯(Labrasol的主要成分)。这些含有表面活性剂的混合物通常用于基于脂质体的处方中，改善水不溶药物的生物利用度。

以PEG结构为基础的表面活性剂除了上述几种，还有一些在口服制剂中使用较多的特殊种类。维生素E聚乙二醇琥珀酸酯，通过琥珀酸将PEG1000连接到维生素E上，HLB为13。Solutol HS 15中的表面活性剂结构是，聚乙二醇15-羟基硬脂酸，但是实际上上市售的Solutol HS 15中除了这种表面活性剂，还包括PEG，是一种有机共溶剂和表面活性剂的混合物。此外，还有聚乙二醇聚丙烯嵌段共聚物，即泊洛沙姆。

以聚乙二醇为亲水基团的非离子表面活性剂，往往拥有一些共性。由于聚乙二醇主要是通过与水分子形成氢键实现的，如果可以破坏这种氢键结构，则可能造成表面活性剂沉淀，例如温度升高、化合物与聚乙二醇发生物理作用造成的沉淀。一般而言，聚乙二醇中的醚键结构容易发生氧化，这些以聚乙二醇衍生而成的表面活性剂在储存过程中容易产生氧化物，与一些容易被氧化或具有氧化性的药物容易产生相容性问题，出现变色、沉淀等。一些非离子表面活性剂中，PEG链段通过酯键与疏水结构相

连，强酸强碱下容易发生断裂。从安全性上看，一般情况下，聚乙二醇链段无毒副作用，但具有致敏性，需要特别注意。

2.3 非水溶性溶剂

对于某些非常难溶的药物，为了维持其溶解或均匀分散的状态，需要使用非水溶剂，主要包括各类天然来源的油，例如花生油、芝麻油、橄榄油、大豆油、薄荷油、玉米油；由天然油类衍生的半合成的各类氢化油，例如氢化植物油、氢化大豆油等。从化学结构上看，这些油类都是单/双/三甘油酯或者其混合物。对于单/双甘油酯，其未酯化的羟基，仍然保留一些亲水性，中链单/双甘油酯的HLB大于在5~6，而长链甘油酯的HLB几乎是完全疏水，HLB接近于0。此外，一些脂溶性化合物也可以用作非水溶性溶剂，例如维生素E，油酸、蜂蜡等。

一般而言，油类辅料一般用于软胶囊处方，也可以制成口服溶液，通常是基于脂质体的制剂策略。在其他一些处方中，这些油溶剂也可能起到一些功能性作用，例如增稠、缓释等。有研究称，相对于长链甘油酯（脂肪链中含有双键），中链甘油酯的被氧化倾向更弱，因此其在脂质体处方中更为常用。为了满足不同化合物的需求，也可以将不同种类的油配合使用。

2.4 离子型表面活性剂

磷脂是较为常见的离子型表面活性剂之一，它是细胞膜的主要成分。甘油的一个羟基和磷酸酯化形成亲水头部结构，另外两个羟基被长链脂肪酸酯化，形成疏水尾部，便得到了磷脂。其亲水头部包括磷脂酰胆碱，磷脂酰乙醇胺，磷脂酰肌醇和磷酸，疏水尾部包含各类长链的脂肪酸，亲水头部和疏水尾部可能存在不同的组合，进而形成各类不同的磷脂。天然来源的磷脂主要包括大豆磷脂和卵磷脂，它们都是多种磷脂的混合物，已作为药物辅料应用多年。天然磷脂的疏水尾部中往往含有很程度的不饱和脂肪酸，这让其很容易被氧化。可以通过氢化这些不饱和键，获得氢化磷脂，以提高其稳定性。在人工合成的磷脂中，通常用甘油代替胆碱结构，疏水结构选择饱和脂肪链（例如二硬脂酰磷酸甘油，二甲基吡喃磷脂酰甘油，二硬脂酰磷脂酰甘油），以提高磷脂的稳定性。磷脂的HLB值在4~9.7之间，可以用于稳定乳剂，但其自乳化能力通常较弱，一般在处方中用作共乳化剂。目前在辅料中应用最广的仍然是天然来源的磷脂，主要是优异的安全性。但是其非常容易被氧化变色、被微生物污染腐败，其分子中的酯键结构，容易发生降解。总体上看，磷脂在口服制剂中的应用案例比较少。

另一种天然的离子型表面活性剂是胆酸，存在于人体胃肠道中，帮助人体消化。与常见的表面活性剂的头尾结构不同，其疏水结构通常是具有复杂立体结构的甾体，在某些情况下能够表现出特殊的增溶性能，或形成特殊的纳米结构。在难溶性药物的增溶处方中，胆酸不仅能够起到增溶作用，还可能协助药物转运，进而促进药物的吸收。

十二烷基硫酸钠是一种较为常用的阴离子表面活性剂，相对于其他混合物辅料，结构单一，性质较为稳定，HLB为40，水溶性很好。常口服制剂中用作润湿剂和增溶剂，也常在一些微纳米悬浮液中用作稳定剂。

2.5 环糊精

环糊精的增溶原理，与表面活性剂形成分子聚集体不同，其通过与化合物分子形成包合物而提高药物的溶解度。环形的聚糖分子形成一个疏水的内腔体和亲水的表面，疏水的腔体可以容纳难溶性分子或分子的脂溶性部分，从而提高药物的溶解度。最为常用的环糊精是 β -环糊精，但是其水溶性却是三种环糊精中最低的。进一步的化学修饰可以改善其水溶性，目前研究较多的是羟丙基- β -环糊精和磺丁基- β -环糊精。除了提高药物的溶解度，很多研究也显示，环糊精也能够提高药物的稳定性。

与有机共溶剂和表面活性剂增溶不同，环糊精增溶的药物在被水溶液稀释后不会发生析出，拥有独特的优势。但是环糊精本身分子量较大，载药量相对较低。

3、增溶处方

为了实现不同的制剂目标，增溶处方中的辅料成分较为多样，某些情况下不同增溶辅料也可能配合使用，由此衍生的处方组成方式多种多样；辅料之间的相容性问题也可能是需要考虑的重要问题。因此，合理设计稳定的制剂处方往往具有较大的挑战。对于需要采用增溶处方的新分子实体而言，参考同类药物或化学结构类似的药物的上市处方，无疑是较好的策略。

下表总结了许多上市药物的增溶处方，可以在增溶处方的开发实践中进行借鉴。

药物	剂型	规格	辅料	开发公司
阿普唑仑	片剂	0.25mg 0.5mg 1mg 2mg	多库酯钠 十二烷基硫酸钠	Xanax/Pfizer
阿米替米	片剂	25mg	HPMC PEG 吐温 80	Qualitest
安瑞那韦	软胶囊	50mg 150mg	TPGS PEG 400 丙二醇	Ageneras e/GSK
	口服溶液	15mg/ml	TPGS PEG400 丙二醇	
阿托伐醌/阿托莫西汀	片剂	250/100mg 62.5/25mg	泊洛沙姆 188 PEG 400 PEG800 PVP K30	Malarone/ GlaxoSmithKline
贝达喹啉	片剂	100mg	HPMC 2910 吐温 20	Sirturo/Janssen
贝那普利/氢氯噻嗪	片剂	5/6.25mg 10/12.5mg 20/25mg 20/12.5mg	氢化蓖麻油 泊洛沙姆 188 PEG 吐温 80	Sandoz
贝沙罗汀	软胶囊	75mg	PEG 400 吐温 20 PVP	Targretin/ Ligand
博苏替尼	片剂	100mg 500mg	泊洛沙姆 188 PVP K25	Bosulif/Pfizer
丁螺环酮	片剂	15mg	十二烷基硫酸钠	Mylan
骨化三醇	软胶囊	0.25mg 0.5mg	椰子油部分中链甘油酯	Rocaltrol/ Roche
	口服溶液	1mg/ml	棕榈籽油部分中链甘油酯	
卡马西平	缓释胶囊	100mg 200mg 300mg	PEG 1450 丙二醇 十二烷基硫酸钠 山梨醇单月桂酸酯	Teva
克拉霉素	片剂	250mg 500mg	HPMC PEG PVP 山梨醇单油酸酯	Biaxin/Abbott
环孢素 A	软胶囊	25mg 100mg	乙醇 玉米油甘油三酯 丙三醇 丙二醇 生育酚	Neoral/ Novartis
	口服溶液	100mg/ml	乙醇 玉米油甘油单/双/三酯 氢化蓖麻油聚氧乙烯醚 40 生育酚	

			丙二醇	
	软胶囊	25mg 50mg	乙醇 玉米油	 Sandimmune Novartis

药物	剂型	规格	辅料	开发公司
		100mg	甘油 亚油酸聚乙二醇甘油酯	rtis
	口服溶液	100mg/ml	乙醇 橄榄油 亚油酸聚乙二醇甘油酯	
	硬胶囊	25mg 100mg	乙醇 PEG 蓖麻油聚氧乙烯醚 吐温 80 丙二醇 山梨醇单油酸酯	Gengraf/ Abbott
地西洋	片	5mg 10mg	十二烷基硫酸钠	Mylan
双氯西林钠	胶囊	250mg 500mg	PEG 十二烷基硫酸钠 山梨醇单月桂酸酯	Teva
地高辛	软胶囊	50mg 100mg 200mg	PEG 400 乙醇 丙二醇	Lanoxin/ GSK
丙吡胺	胶囊	100mg 150mg	PEG 十二烷基硫酸钠 山梨醇单月桂酸酯	Teva
双硫仑	片	250mg 500mg	泊洛沙姆 188	Qualitest Pharmace uticals
骨化醇	软胶囊	2.5mg	乙醇 椰子油部分中链甘油酯	Hectorol/ Bone care
决奈达隆	片	400mg	HPMC 泊洛沙姆 407 PEG6000	Multaq/S anofi
度他雄胺	软胶囊	0.5mg	单、双辛酸甘油酯	Avodart/ GSK
草酸右旋西 酞普兰	片	10mg 20mg	HPMC 2208,2910 PEG 吐温 80	InvaGen
非诺贝特	片	40mg	泊洛沙姆 188 PEG6000	Fenoglide /Sciele Pharma
	片	54mg 160mg	十二烷基硫酸钠	Ohm Laboratori es
格列美脲	片	1mg 2mg 4mg	泊洛沙姆 188 PVP	Qualitest Pharmace uticals
灰黄霉素	片（超微 粉化）	25mg 250mg	泊洛沙姆 188 PEG400 PEG8000	Rising Pharmace uticals
	固体分散 体	/	PEG8000	Gris- PEG/Vale

氢氯噻嗪/厄贝沙坦	片	12.5/150mg 12.5/300mg	HPMC 泊洛沙姆 188 PEG400	ant Teva 药事纵横
药物	剂型	规格	辅料	开发公司
			PEG6000 PVP K30	
硫酸羟氯喹	片	200mg	HPMC 2910 PEG3350 吐温 80	Ranbaxy
厄贝沙坦	片	75mg 150mg 300mg	泊洛沙姆 188 PVP K30	Avapro/Sanofi
异维甲酸	软胶囊	10mg 20mg 40mg	蜂蜡 EDTA 氢化豆油 氢化植物油 大豆油	Accutane/Roche
	胶囊	10mg 20mg 30mg 40mg	PEG-32-氢化棕榈油 甘油 山梨醇单油酸酯	Absorica/Ranbaxy
伊曲康唑	口服溶液	10mg/ml	羟丙基 β 环糊精 PEG	Sporanox/Ortho Biotech and Janssen
洛匹那韦/利托那韦	软胶囊	133.3mg/33.3mg	蓖麻油聚氧乙烯醚 丙二醇	Kaletra/Abbott
	片	100mg/25mg 200mg/50mg	HPMC PEG3350 吐温 80 山梨醇单月桂酸酯	
	口服溶液	80/20mg/ml	氢化蓖麻油聚氧乙烯醚 40 乙醇 甘油 丙二醇	
氯雷他定	糖浆	1mg/ml	枸橼酸 EDTA 甘油 丙二醇	Claratin/Schering
洛伐他汀	片剂	10mg 20mg 40mg	泊洛沙姆 188	Carlsbad Technology
硝苯地平	软胶囊	10mg 20mg	PEG 400 甘油 薄荷油	Procardia/Pfizer
	缓释片剂	30mg 60mg 90mg	HPMC PEG 400 吐温 20 PVP K30	Kremers Urban

		90mg	PVP 丙二醇	
尼莫地平	软胶囊	30mg	PEG400 甘油薄荷油	Nimotop/ Bayer
	缓释片	30mg	PEG 400 吐温 20	Kremers Urban
奥美拉唑	迟释胶囊	10mg 20mg	HPMC	Dr. Reddy's

药物	剂型	规格	辅料	开发公司
		30mg	泊洛沙姆 407 PVP 丙二醇 十二烷基硫酸钠	Laborator ies
盐酸普拉罗 林	片	5mg	吐温 20	Hi-Tech Pharmaca l
利匹韦林	片	25mg	吐温 20	Edurant/J anssen
利托那韦	片	100mg	HPMC PEG400 PEG3350 吐温 80 单月桂酸山梨醇酯	Norvir/A bbott
	软胶囊	100mg	聚氧乙烯蓖麻油 乙醇 椰子油	
	口服溶液	80mg/ml	聚氧乙烯蓖麻油 乙醇 丙二醇	
沙奎那韦	软胶囊	200mg	中链单双甘油酯 PVP 生育酚	Fortovase /Roche
舍曲林	片	50mg	HPMC 2910 PEG 400 吐温 800	InvaGen
西罗莫司	片	0.5mg 1mg	生育酚乙酯 油酸甘油酯 泊洛沙姆 188 PEG8000 PVP K29/32	Rapamun e/Wyeth- Ayerst
	口服溶液	1mg/ml	抗坏血酸棕榈酸酯 乙醇 1.5-2.5% 单、双脂肪酸甘油酯 胆碱 丙二醇 大豆脂肪酸 吐温 80	
马来酸替加			单硬脂酸甘油酯 HPMC	Zelnorm/

色罗	片	4mg	泊洛沙姆 188 PEG 400	Novartis
替拉那韦	软胶囊	250mg	聚氧乙烯蓖麻油 丙二醇 单、双辛酸甘油酯	Aptivus/ Boehringer Ingelheim
维 A 酸	软胶囊	10mg	蜂蜡 氢化大豆油 氢化植物油 大豆油	Vesanoid/ Roche 药事纵横

4、总结

处方中辅料的选择往往基于稳定性、可生产性和生物利用度的考虑，除去个别化合物分子外，单一的辅料往往难以满足多重制剂目标，而增溶处方的辅料选择往往更为复杂。了解常用增溶辅料的基本性质以及上市制剂中的增溶处方组成可以为增溶制剂的开发提供基本参考，提高制剂开发效率和成功率。

参考文献：

Robert G. Strickley , Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations , Pharmaceutical Research, 2004 , Vol. 21, No. 2 , 201-230 ;

Barnabás Palcsó, Romána Zelkó , Different types, applications and limits of enabling excipients of pharmaceutical dosage forms , Drug Discovery Today: Technologies, 2018, Volume 27, July, Pages 21-39.

药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿



Pharmaguiders

药 事 纵 横

药事纵横

技术分享，信息传递



药海书香

医药前沿，行业洞见



 药事纵横

喜欢此内容的人还喜欢

人类历史上10个具有里程碑意义的药物

药事纵横

1类新药“大爆发”！恒瑞、东阳光药.....16个重磅品种获批，抗肿瘤新型疗法药物崭露头角

米内网

恒瑞 JAK1 抑制剂全球 II 期临床达到主要终点，治疗溃疡性结肠炎

Insight数据库