

# 药物与辅料直接相互作用引起的降解——美拉德 ( Maillard ) 反应

原创 玄鹤居士 药事纵横 2022-01-07 06:00

## 1、概述

美拉德 ( Maillard ) 反应是指含羰基化合物 ( 如糖类等 ) 与含氨基化合物 ( 如氨基酸等 ) 通过缩合、聚合而生成类黑色素的反应。由于此类反应得到的是棕色的产物且不需酶催化，所以也将其称为非酶褐变。美拉德反应在食品中极具重要价值，食物的风味大多来源于此，如常见的焦香味、食物的褐变，但也会在被烹调食物中产生有毒物质。由于众多药物产品中含有伯胺或仲胺，同时其辅料含有还原性单糖、二糖和多糖 ( 如葡萄糖、乳糖、淀粉 )，故此，常常能观察到由美拉德反应导致的药物降解。

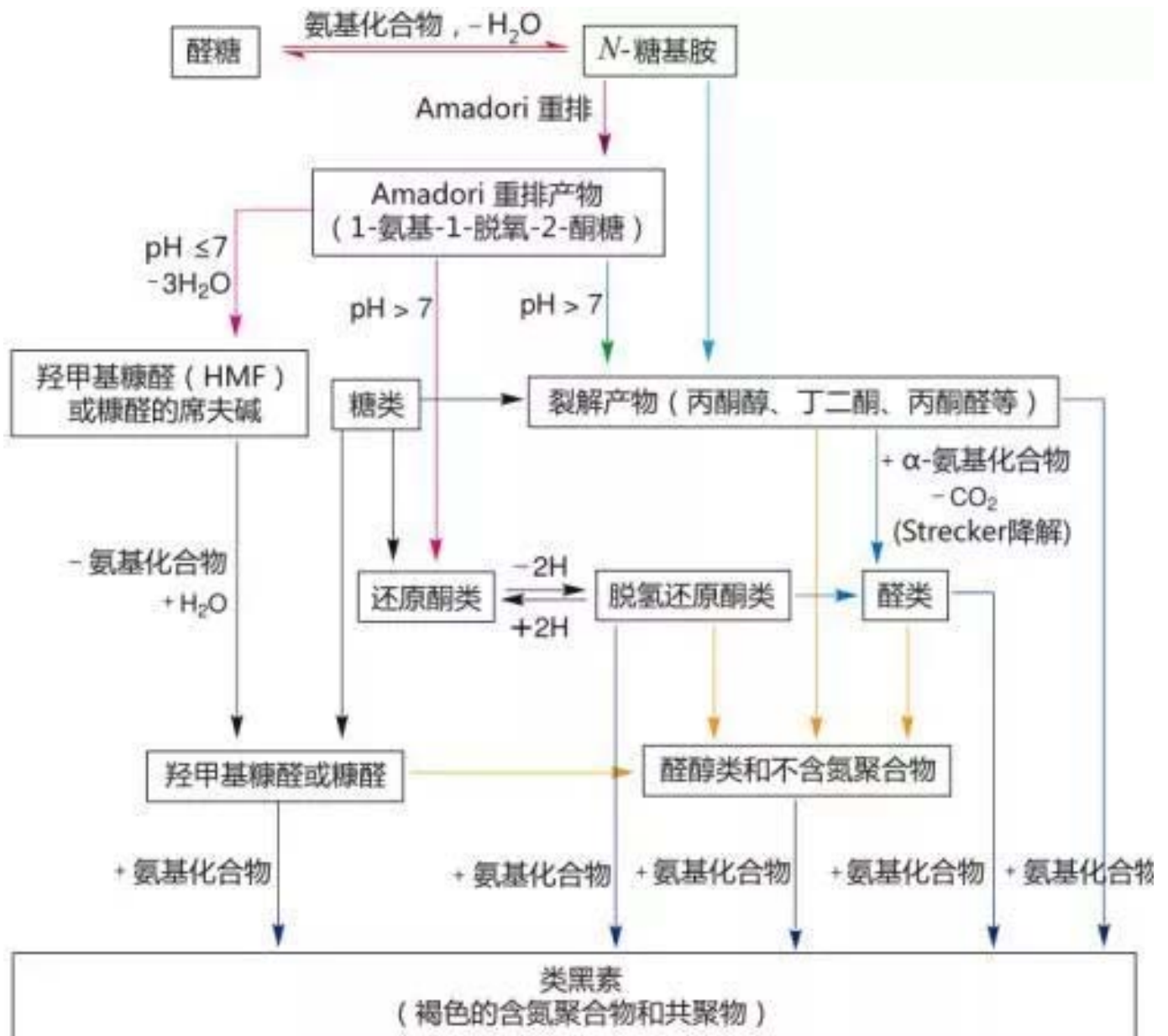
## 2、美拉德反应机理

美拉德反应具体涉及许多类型的化学反应，其首个反应始于氨基与糖的还原性末端的半缩醛羟基形成糖胺，此N-取代的醛糖胺可经历Amadori重排产生 $\alpha$ -氨基酮糖 ( 1-氨基-1-脱氧-2-酮糖 )，亦可产生许多其他的平行或系列反应，最终导致棕色色素的形成并产生多种挥发性化合物。

( 1 ) 初期反应：羰氨缩合和Amadori重排；

( 2 ) 中级阶段：分子重排产物的进一步降解，生成羧甲基糠醛等；

( 3 ) 最终阶段：中期反应产物进一步缩合、聚合，形成复杂的高分子色素。此阶段反应相当复杂，其反应机制尚不清楚。



### 3、影响美拉德反应的因素

影响美拉德反应的因素很多，美拉德反应除了受到糖类和胺类的影响，还受到温度、时间、pH、水分活度的影响，前者主要影响反应产物的种类，后者主要影响反应的动力学。

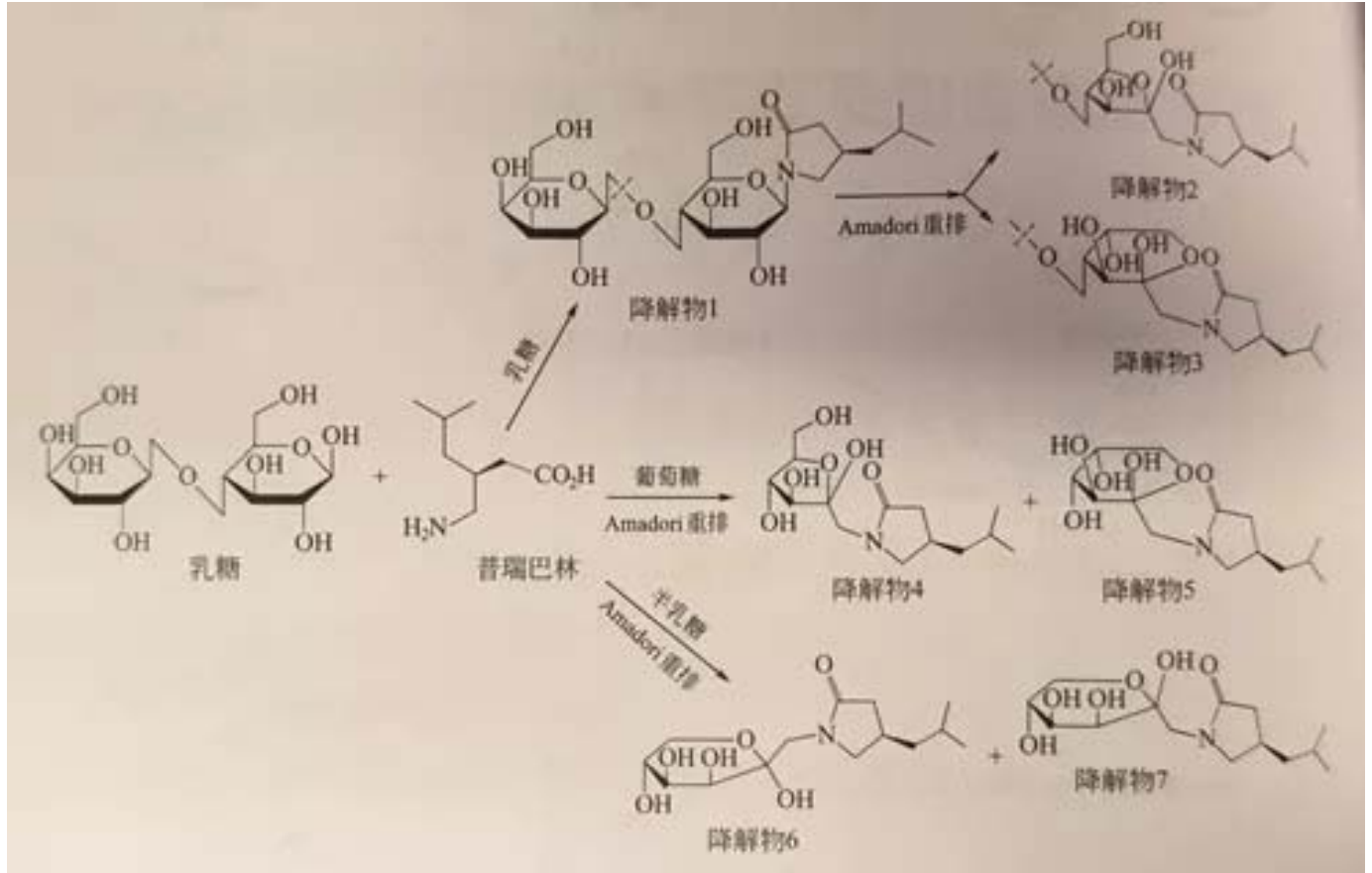
影响因素	一般规律
糖类、胺类化合物	木糖 > 半乳糖 > 葡萄糖 > 果糖，蔗糖无明显反应
温度和反应时间	随着温度升高，时间过长，越容易反应
水分活度和pH	随水分的增加有上升趋势，随着pH (3~10) 上升呈上升趋势
金属离子和化学试剂	Fe <sup>3+</sup> 、Fe <sup>2+</sup> 促进、Ca <sup>2+</sup> 、Mg <sup>2+</sup> 抑制、K <sup>+</sup> 影响小

基于以上，有效抑制美拉德反应的方法有：隔氧法；降低温度；降低pH值和调节水分活度；添加酶活化学物质。

### 4、典型的药物美拉德反应

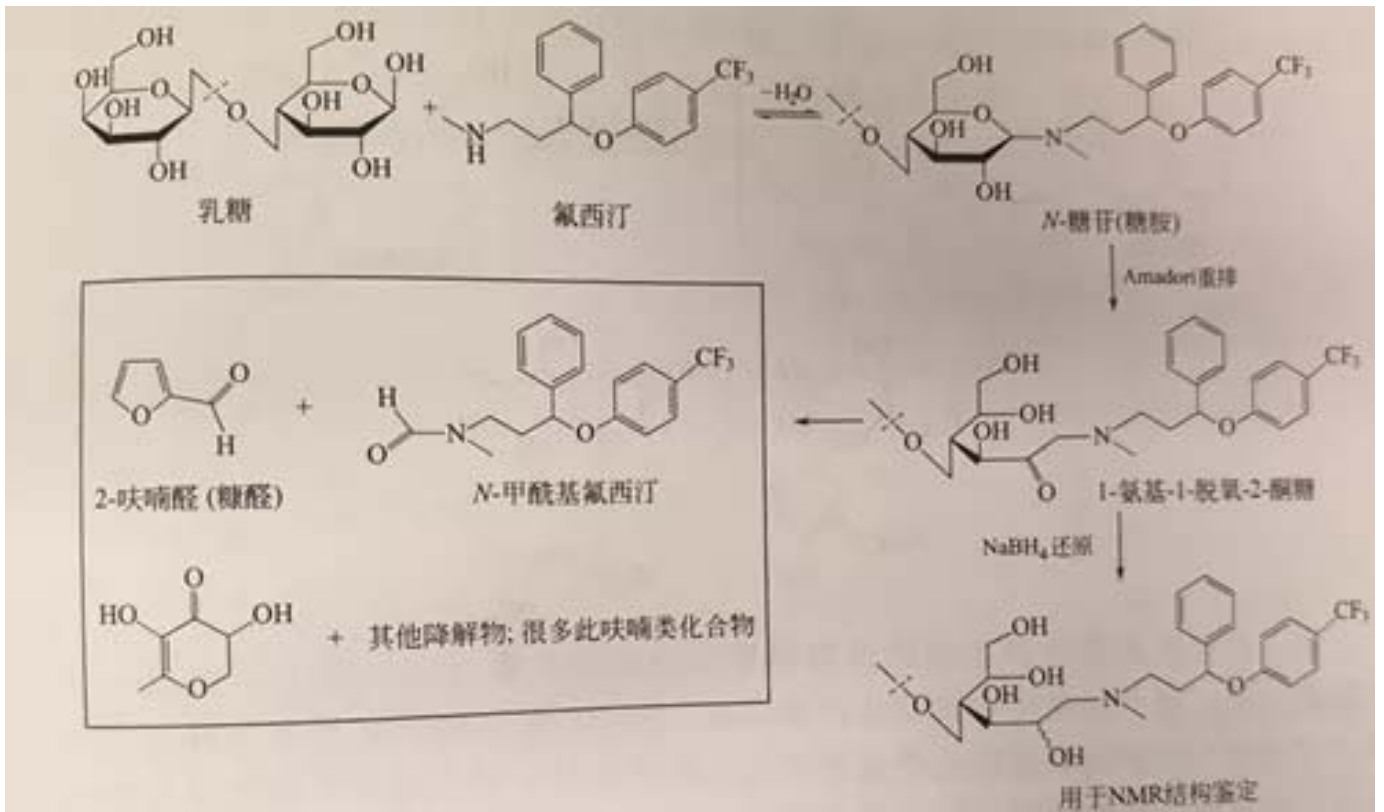
#### 4.1 普瑞巴林

目前该药物中监控的美拉德反应主要监控前段，一般是Amadori重排产物。普瑞西林是用于治疗神经性疼痛的抗惊厥药物，在其胶囊剂的长期稳定性研究中，连用普瑞西林酰胺降解物在内，共发现七个主要降解产物。这七个降解产物是活性药物成分API分别与乳糖（首要的辅料）、乳糖中其他组分（半乳糖和葡萄糖）发生美拉德反应所生成的。所有这些降解产物都具有内酰胺结构，这说明环化反应很容易发生而形成五元内酰胺环。



#### 4.2 氟西汀

氟西汀是经典的抗抑郁药，其分子结构中含有仲胺基团，在它的多个商业剂型的研究中发现，辅料中存在乳糖时，会形成N-糖基胺以及Amadori重排生成的降解产物。然而，此Amadori重排所生成的降解产物的结构以如下方法得以确认：将重排产物的酮羰基还原，以防止形成两种环化形式。此外，在加速稳定性实验条件下（40°C、相对湿度75%）还发现，Amadori反应的重排产物还会发生氧化降解，生成N-乙酰基氟西汀和一些挥发性的降解产物。



## 5、对于药物与辅料由美拉德反应引起降解的研究思路

### 5.1 处方设计初期阶段：避免选择不宜的辅料

在制剂处方开发前期，可以通过分析原料药化学结构和文献调研方式，了解辅料与药物间、辅料杂质与药物间、辅料与辅料间可能的相互作用情况，避免处方设计时选择不宜的辅料。或者在原辅料相容性研究过程中，尽早发现可能存在反应的辅料，通过前期处方优化，避免美拉德反应或其他反应的发生（可参考表1和表2）。

表1 已知的药物基团与不相容物情况

功能基团	不相容物	反应类型
伯胺	单糖或双糖	胺-醛和胺-缩醛
酯、环、乳糖	碱性成分	开环、酯-碱、水解
羰基、羟基	硅烷醇	氢键
缩醛	胺、碳水化合物	缩醛-胺、Schiff碱或葡基胺形成
羧基	碱	成盐
羟基	氧	氧化成缩醛和酮
巯基	氧	二聚化
酚	金属、氧	复合物
明胶胶囊壳	阳离子表面活性剂	变性

表2 辅料中带入的杂质及可能的不相容反应

辅料	潜在可反应的杂质	已知的不相容情况
乳糖	蔗糖、糖醛、甲酸、乙酸、其他醛类化合物	美拉德反应、5-羟甲基糖醛的缩合反应、水解催化反应
微晶纤维素	蔗糖、甲醛、硝酸盐、亚硝酸盐	蔗糖导致美拉德反应、吸附碱性药物、非特异性氢键结合性不相容
聚维酮和交联聚维酮	显著量的过氧化物，聚维酮还含有甲酸和甲醛	药物氧化、氨基酸和多肽的质子加成
羟丙基纤维素	显著量的过氧化物	药物氧化
交联羧甲基纤维素钠	一氯乙酸、亚硝酸盐、硝酸盐	由于静电作用吸附弱碱性药物，残留的一氯乙酸会发生SN2亲核反应
淀粉	甲醛、亚硝酸盐和硝酸盐	淀粉中的末端醛与盐酸胍苯吡嗪中的胍结构团反应。同时淀粉可以介导水分反应、吸附药物、与甲醛反应导致崩解功能下降
沉淀二氧化硅	重金属	在无水环境下可以作为Lewis酸，可以吸附药物
硬脂酸	油酸	与许多金属氢氧化物不相容，与氧化物不相容
硬脂酸镁	氧化镁	硬脂酸镁可以与水形成四种水化物。氧化镁可以与布洛芬在碱性环境加速水解降解，镁金属的络合效果导致其他成分降解

## 5.2 药物研究后期，对美拉德反应进行必要的研究和控制

对于药物研究后期，如果原料药中含有伯胺或仲胺，处方辅料含有还原性单糖、二糖和多糖（如葡萄糖、乳糖、淀粉），推测可能发生美拉德反应，则需要对其可形成的相互作用产物进行必要的研究和控制。

首先，基于美拉德反应机理推测并合成可能的降解产物（可先考虑前期阶段，一般是Amadori重排产物）；对其降解产物进行安全性评价（Derek及Sarah软件预测，或Ames试验等），确定作为一般杂质研究还是基因毒性杂质研究（控制限度级别不同）；针对待分析降解产物建立有效的分析方法（保证其专属性和灵敏度），如采用GC-MS、LC-MS等；对典型批次样品进行检测分析，如历史批次样品、稳定性研究样品（强制降解、影响因素、加速试验和长期试验）；基于以上，制定合理的控制策略，并进行相关研究总结。

参考文献：

[1]李敏,孙亮,黄雨.药物降解的有机化学[M].化学工业出版社.

[2]胡士高,孙备.口服固体制剂原辅料相容性研究进展[J].中国现代应用药学,2012,29(9):789-793.

<END>

**药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿**



推广合作/整合营销联系:

张经理15057280775 (微信同号)  
周经理15858667450 (微信同号)

药事纵横  
技术分享, 信息传递



药融圈  
全球前沿即时医药资讯  
医药大数据平台



↓↓点击海报了解药融圈2022年度会议计划↓↓



# 做您的产品经纪人 高性价比提升商务效率

2022年药融圈品牌会议计划

- 步骤1: 让客户更熟悉您, 更易选择您
- 步骤2: 分清需求提出者和决策者
- 步骤3: 给予价值, 品牌建立不靠投钱多
- 步骤4: 想省钱, 不同企业需不同策略

各位朋友好, 觉得本文对您有帮助, 请随手点一下下方的在看, 以便让你的朋友也能看到哦。

喜欢此内容的人还喜欢

基于FDA的审评报告分析泮托拉唑钠肠溶干混悬剂质量研究中的重点关注问题  
药事纵横

20句温柔又文艺的文案

软文文案

---

天生富贵命的三大星座

白羊心理