

知识介绍

医药和食品级高分子材料溶出物试验模拟试剂选择原则及选择方案

张俊伟^{1*}, 朱京科², 温学伟¹, 周一青¹, 曹银鹰¹

(1. 杭州安诺过滤器材有限公司, 杭州 311404; 2. 浙江大学化学工程与生物工程学院, 杭州 310027)

摘要: 高分子材料制品与医药和食品工业的液体制品在生产和储运过程中长时间接触后的材料溶出程度和溶出物质的安全性越来越受到国内外学者的关注。对于溶出物试验而言, 如何根据实际液体制品的成分确定合适的模拟试剂体系显得十分重要。本文从溶出物试验的试剂选择原则和溶剂分类理论角度入手, 提出了基于两种不同理论依据的模拟试剂选择方案, 为之后研究人员在撰写和评估溶出物试验方案时提供了模拟试剂体系的设计思路和参考意见。

关键词: 溶出物; 模拟试剂; 溶剂强度; 极性

引言

药物制剂和食品溶液生产与储存过程会直接接触一些材料, 如药物和食品溶液生产和使用过程所用到的过滤材料及容器、储存的包装材料等。这类材料主要涉及合成聚合物, 俗称塑料和橡胶。其主要成分是高分子聚合物, 同时存在各种添加剂及聚合物的降解物。当它们与药物制剂和食品溶液直接接触后, 可能会迁移进入相应的流体中, 最终影响该流体的使用性和安全性^[1]。因而在使用这些材料时, 考虑并评估材料可能的迁移程度十分必要。对于迁移至药液的材料成分, 涉及到两个重要名词, 即“溶出物”和“析出物”。前者是针对与药物制剂直接接触的材料(如人造橡胶、塑料、玻璃、不锈钢或者包被材料)在极端时间和温度下迁移到合适溶剂中的化学成分, 后者是指在常规工艺条件或者强化储存条件下, 从药物直接接触的材料迁移进入药物溶液或制剂的化合物^[2]。使用特定溶液抽提溶出物或析出物并采用适合的分析方法进行定性定量分析的过程称为溶出试验^[3]。

1 模拟溶剂及选择原则

溶出试验的抽提过程中, 如果直接使用药物制剂或食品溶液等工艺流体作为抽提剂, 析出物与工艺流体中的多数成分共存, 干扰析出物的定性定量分析, 必须考虑适合的预处理技术消除干扰。但由于析出物混杂于药物制剂中, 相比于药物制剂所含化合物, 析出物含量低得多, 使用简单预处理方法消除药物制剂的干扰异常困难。而如果溶出试验使用溶剂, 尤其是易挥发有机溶剂作为抽提剂, 则能有效减少甚至消除针对溶出物分析的干扰。所以, 使用替代溶液模拟实际药物制剂或溶液是更好的选择^[2]。然而, 不同溶剂的物性不同, 它们对不同物质的溶出效率也不同。使用不同溶剂, 其溶出试验结果是有差异的, 且有时差异较大。选择适合模拟溶剂对于进行成功且有效的溶出试验是至关重要的, 因而合理选择模拟溶剂成为关键性问题。比较理想的模拟溶剂应符合: (1) 本身不影响后继的分析; (2) 与工艺流体有相似的溶出能力; (3) 有好的热稳定性及易挥发性, 易通过简单蒸发去除^[4]。正确的溶剂选择取决于材料中潜

10.14028/j.cnki.1003-3726.2016.012.009

收稿: 2016-06-16; 修回: 2016-08-28;

作者简介: 张俊伟(1981—), 硕士, 中级工程师, 就职于杭州安诺过滤器材有限公司, 任中心实验室主任, 主要研究方向为过滤材料的应用性能分析;

* 通讯联系人, E-mail: jwzhang@anowfilter.com.

在迁移物在溶剂中的溶解度^[5]。这方面,美国材料与试验协会(American Society for Testing and Materials, ASTM)发布了多项与医药和食品工业使用的高分子材料相关的溶出物实验标准,具体信息见表 1。

表 1 针对各种材料溶出试验的溶剂体系
Table 1 Solvent system used in different material extraction testing

材料	抽提剂	参考文献
Medical plastic(医用塑料)	(1) Sodium chloride injection (氯化钠); (2) Vegetable oil: a. sesame oil; b. cottonseed oil (植物油; 1. 芝麻油; 2. 棉籽油); (3) Polyethylene glycol (聚乙二醇); (4) DMSO (二甲基亚砷)	[6]
Latex, NR, and elastomeric products(乳胶,天然与人造橡胶制品)	Aqueous extractable protein in latex, natural rubber, and elastomeric products (抽提) (1) Phosphate buffer (磷酸缓冲液); (2) TES (三乙氧基硅烷); (3) N-tris[hydroxymethyl]methyl-2-aminoethane sulfonic acid hemisodium salt buffer (N-三[羟甲基]甲基-2-乙磺胺半钠盐缓冲液)	[7]
NR (天然橡胶)	Acetonitrile (乙腈)	[8]
Food product packing (食品包装材料)	4-Heptanone(4-庚酮)	[9]
Rubber(橡胶)	(1) ETA (Ethanol-toluene-azeotrope), acetone (乙醇甲苯共沸物, 丙酮); (2) H-ITM (Hydrous isopropanol-toluene mixture), acetone (水-异丙醇-甲苯混合物)	[10]
PE plastics for medical appl. 聚乙烯医用塑料	Cotton seed oil (CSO) in n-hexane of 5.5% at 50℃ (5.5% 的棉籽油正己烷溶液, 50℃ 抽提)	[11]

在更多的情况下,我们很难找到现成的标准或参考文献作为医药和食品工业高分子材料溶出物实验测试的依据。当然,也有文献报道了在缺乏溶出物详细数据的情况下,选用两种极性差异教大的溶剂作为高分子材料抽提剂的通用方案,例如水和低分子量的醇类(乙醇和丙醇)^[12,13]。

2 模拟试剂选择方案

高分子材料溶出物试验用的模拟试剂一般来说至少由两种类型的构成,最典型的组合是水和低分子量醇类物质。当经过适用性评估后,还可以适当加入一种对目标材料溶解能力更强的溶剂,这样可以进一步提取出潜在的溶出物质。当然,作为评估原则的重要一条,就是采用的溶剂或溶出物试验条件不能降解、溶解和融化材料,以免使得材料失去其物理特性^[12]。

根据以上原则,并综合已查阅到的具体医药行业生产过程中采用的高分子制品或食品包装材料在溶出试验中的抽提试剂及相关基础研究报道,本文提出以下两种模拟试剂的选择方案。

2.1 基于硅胶薄层色谱强度因子 ϵ° 值的模拟试剂选择方案

在平面色谱的硅胶薄层色谱中,目前已积累了一些常见溶剂和化合物的色谱强度因子 ϵ° 值(见表 2 和 3^[14])。强度因子与极性有关,依据 ϵ° 值相似原则,由表 3 查出药物制剂或溶液中主要成分的 ϵ° 值(无直接对应化合物时,可由结构相近化合物的 ϵ° 值代替),再在表 6 中查出具有相似 ϵ° 的溶剂作为模拟试剂。同时,由表 4^[15~16] 所列挥发性 pH 调节剂按实际药物制剂或溶液的 pH 值调节模拟试剂的 pH,最终配制成模拟试剂用于溶出试验。但 ϵ° 值是实验值,针对比较简单的药物制剂或溶液体系,应用 ϵ° 值相似原则选择模拟试剂或许是可行的。但对于成分或结构比较复杂的药物制剂或溶液,不一定能获得主要组分的 ϵ° 值,应用 ϵ° 值选择确定模拟试剂就会比较困难。要能实际解决问题,预计将涉及更复杂的数学建模问题。

表 2 溶剂在硅胶薄层色谱上的强度因子 ϵ° 值

Table 2 The strength factor ϵ° of solvents in silica gel thin-layer chromatography

溶剂	强度因子 ϵ°	溶剂	强度因子 ϵ°	溶剂	强度因子 ϵ°
正戊烷	0.0	苯	0.25	苯胺	0.48
正己烷	0.01	乙醚	0.29	二乙胺	0.49
正庚烷	0.08	氯仿	0.31	硝基苯	0.68
石油醚	0.01	二氯甲烷	0.32	乙腈	0.50
正奎烷	0.01	甲乙酮	0.39	吡啶	0.55
环己烷	0.03	甲异丁酮	0.39	异丙醇	0.63
戊烯	0.06	三乙胺	0.42	正丙醇	0.63
四氯化碳	0.14	丙酮	0.43	乙醇	0.68
二硫化碳	10.0	二氧六环	0.43	甲醇	0.73
间二甲苯	0.20	四氢呋喃	0.35	乙酸	0.77
异丙醚	0.21	乙酸乙酯	0.45	乙二酸	0.85
甲苯	0.21	乙酸甲酯	0.46		
氯化苯	0.23	戊醇	0.47		

表 3 化合物在硅胶薄层色谱上的强度因子 ϵ° 值

Table 3 The strength factor ϵ° of chemicals in silica gel thin-layer chromatography

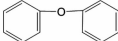
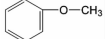
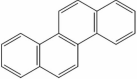
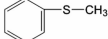
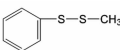
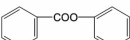
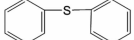
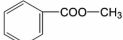
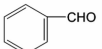
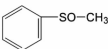
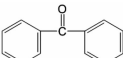
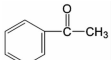
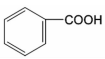
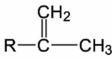
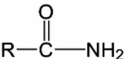
化合物	强度因子 ϵ°	化合物	强度因子 ϵ°	化合物	强度因子 ϵ°
	-0.05~0		-0.2~-0.1		-0.1~-0.05
	0~0.05	RSH	-0.2~-0.1		-0.05~0
	0.05~0.15		-0.1~0	ROCH ₃	-0.05~0.2
CIRCl	0~0.1	RSCH ₃	-0.1~0		0.05~0.1
	-0.2~-0.1		-0.15~-0.05	RNO ₂	0.15~0.2
RI	-0.2~-0.1	RSSCH ₃	-0.2~-0.1		0.1~0.15
IRI	0~0.1		-0.15~-0.1		0.1~0.15
	0.15~0.2		0.1~0.15		0.05~0.1
	0~0.1	RCHO	0.1~0.15	RCN	0.1~0.15
	0.2~0.25		0.1~0.15		0.1~0.15
RN(CH ₃) ₂	0.1~0.2	RSOCH ₃	0.25~0.3		0.15~0.2
RNH ₂	0.3~0.4		0.2~0.3		0.1~0.15
	0.25~0.35	RCOOH	0.25~0.35	ROH	0.15~0.25
	0.4~0.5				

表 4 Snyder 溶剂分组
Table 4 Solvent classification of Snyder

组号	溶剂类别	挥发性溶剂实例
VIII	Cresols,Fluoroalkanols, Water(甲酚,氟烷基醇,水)	Water(水)
I	Aliphatic ethers, Some amides(脂肪醚,部分氨基化合物)	none
II	Aliphatic alcohols(脂肪醇)	Ethanol, Methanol, and IPA(乙醇,甲醇,异丙醇)
II	Amides, Glycol ethers(氨基化合物,乙二醇醚)	Dimethylformamide(二甲基甲酰胺)
IV	Glycols(甘油醇)	Propylene glycol(丙二醇)
V	Methylene &- Ethylene chloride(二氯甲烷和氯化乙烯)	Methylene chloride(二氯甲烷)
VI	Poly-ethers, Dioxane(聚乙醚类,二氧己环)	2-Ethoxyethanol(2-乙氧基乙醇)
	Aliphatic Esters, Ketones(脂肪族脂类,酮类)	Ethyl acetate, Acetone, MEK(乙酸乙酯,丙酮,甲基乙基酮)
VII	Most aromatic solvents(大多数芳香族溶剂)	Toluene, Phenol(甲苯,苯酚)
None	Volatile pH adjusting agents(挥发性 PH 值调节剂)	Ammonia, HCl, Acetic acid(氨,盐酸,醋酸)

2.2 基于替代化合物理论的模拟试剂选择方案

为适应更复杂药物制剂或溶液的模拟要求,本文提出了替代化合物法选择高分子材料溶出试验的模拟试剂,其基本思想是:选用适合的化合物分别替代实际药物制剂或溶液的各主要成分,再根据药物制剂或溶液的极性确定替代化合物配比组成,由此获得用于溶出试验的模拟溶剂。模拟溶剂的确定涉及替代物选择和替代物配比两个方面。

- 2.2.1 替代物选择 依据已有的文献报道^[15, 16],药物制剂或食品溶液中各类主要成分的替代物如下:
- (1) 药物制剂或食品溶液中的溶剂及无机盐——使用对应的溶剂及无机盐(如溶剂沸点较高,旋转蒸发不易去除,则选择沸点更低的同类且极性相似的化合物替代);
 - (2) 药物制剂或食品溶液中的溶质——根据其极性情况选择合适的有机试剂替代;
 - (3) 药物制剂或食品溶液中的表面活性剂——使用乙醇或异丙醇替代^[17, 18];
 - (4) 药物制剂或食品溶液的 pH 值——使用易挥发的盐酸(HCl)、乙酸(HAc)和氨水(NH₃·H₂O)等易挥发的酸或碱调节^[19, 20],有些案例也会采用对后续分析方法(TOC, HPLC 或 NMR)无影响的物质,如氢氧化钠(NaOH)溶液^[19, 20]。

2.2.2 替代物的选择实例 药用、医用和食品级高分子制品的溶出物试验中,模拟试剂各组分主要是药物制剂各组分的对应替代物。常见的溶液中各主要成分的替代物列于表 5。

- 总之,以上模拟试剂主要有 4 种主要体系。总结如下:
- (1) 水系抽提体系及特点:水系抽提系主要使用纯水作为溶剂,以及加入盐酸、醋酸和氨等调节 pH 值。水系抽提剂主要针对水溶性或极性较大的溶出物,例如对橡胶、塑料弹性体中蛋白质的抽提、聚烯烃材料等;
 - (2) 易挥发有机溶剂:主要的易挥发有机溶剂为二乙醚、丙酮、三氯乙烷、乙酸乙酯、乙醇、异辛烷、乙腈、甲醇、四氢呋喃、己烷、异丙醇;
 - (3) 双组分体系:主要使用的双组份体系有乙醇/水、乙腈/水、异丙醇/水、乙醇/乙酸乙酯、丙酮/三氯乙烷。根据实验目的可以通过调整组份比例,改变体系极性偶极矩等条件,从而达到最佳的抽提效果;
 - (4) 不易挥发化合物:主要的不易挥发化合物有植物油及无机盐。文献中采用该种体系的案例较少。

2.2.3 模拟试剂组成确定 模拟试剂由上述替代物和 pH 调节剂按一定配比混合组成。应用极性相似原则控制模拟试剂的主要成分配比,也即最终由替代物配制的模拟试剂极性与被替代的药物制剂或溶液相似或相同。溶剂极性可基于 Rohrschneider 报道的实验溶解度数据^[29]的 P' 参数。同样,针对混合溶剂,P' 参数具有加和性^[15, 30],即:

表 5 有效成分替代物

Table 5 Model system to simulate the actual product

有效成分	替代物	参考文献
溶剂	Purified Water(纯水)	
	Ethanol and Water(乙醇和水)	
	Acetonitrile and Water(乙腈和水)	
	Diethylether(二乙醚)	
	Chloroform(三氯甲烷)	
	Hexane(己烷)	
	Ethylacetate(乙基乙炔)	[17],[19],[21],[22],[23],
	Acetone(丙酮)	[24],[25],[26]
	Isopropanol(异丙醇)	
	Tetrahydrofuran(四氢呋喃)	
	Methanol(甲醇)	
	Isooctane(异辛烷)	
	Vegetable oil(植物油)	
Surfactant system (表面活性体系)	IPA(异丙醇)	[18],[27]
	Ethanol(乙醇)	[13]
	Ammonia(氨)	[20]
pH 调节剂	HCl(盐酸)	[19],[27]
	Acetic acid(醋酸)	[20],[28]
	NaOH/Water solution(氢氧化钠水溶液)	[19],[20]

$$P' = \Sigma \Phi_i P_i$$

(1)

式中： Φ_i —— 溶剂 i 在混合液中的体积分数； P_i —— 纯溶剂 i 的 P' 值；

例如，水/乙醇混合物的极性可由下式计算^[18,31]：

$$P_m = \Phi \times P_{\text{ethanol}} + (1 - \Phi) \times P_{\text{water}}$$

由于式(1)表明了化合物极性具有加合性，只要能够获得与纯物质极性相关的参数，就能以极性相似为原则确定模拟试剂中各替代物配比组成。最后再根据表 5 所列的挥发性 pH 调节剂按实际药物制剂或溶液的 pH 值调节模拟试剂的 pH。由此，模拟试剂选择问题转换成了如何获取纯化合物的极性参数的问题。

2.2.4 化合物极性参数的获得

2.2.4.1 基于文献报道的实验值 Scifinder 和 Chembiofinder 中输入药物制剂或溶液中主要成分的名称或 CAS 号,查阅涉及化合物与极性相关的物理参数,如偶极矩(dipole)等。此外,Reaxys 数据库(<https://www.reaxys.com>),也提供化合物理化参数。

2.2.4.2 基于在线网站 上述 Chembiofinder 中除可获得相关实验理化参数外,还提供化合物理化参数的预测值。其它可用在线网站有 Vcclab 旗下的 E-Dragon(<http://www.vcclab.org/lab/edragon>)和 ALOGPS(<http://www.vcclab.org/lab/alogps>)等。

2.2.4.3 基于构效关系模型计算的预测值 Dragon 计算软件包^[32]是一款构效关系模型计算软件。应用 Dragon 软件计算前,需确定化合物结构。步骤是先在 Chemoffice 的 ChemBioDraw Ultra 11.0 中画出化合物结构式,保存为.chm 格式文件,在 Hyperchem 7.5 软件包^[33],调用该.chm 文件,并优化分子结

构。保存优化后化合物分子结构为.hin 格式文件,导入 Drogon 工具包计算该化合物的有关极性参数,获得极性参数后,按 2.2.1 和 2.2.3 节的原则确定替代药物制剂或溶液的模拟试剂。另一软件包是 ACD/Labs 可用于计算化合物与极性有关的物理参数。在 ACD/Labs 工具包中构建化合物分子结构,以图形输入的方式计算化合物的极性参数,然后按 2.2.1 和 2.2.3 节确定模拟试剂。此外,还有 Chem3D 和 MOE 等计算软件可考虑使用。

3 结 论

目前,国际上针对医用或食品级高分子材料溶出试验的研究报道相对丰富,但大都是针对具体材料使用某类溶剂作为抽提剂用于溶出试验。本文在综合已有文献基础上,提出用易挥发化合物替代药物制剂或溶液主要成分,以极性相似为原则确定模拟试剂作为医用材料(包括过滤材料)溶出试验抽提剂的方案。在具体计算关键的化合物极性参数方面,因涉及不同计算软件和在线专业网站,还需合理应用已有资源及计算方法,以获取适宜于模拟试剂选择的化合物相关极性参数。

参考文献:

- [1] Yu X C, Wood D, Ding X Y. *Biopharm Int*, 2008, 21(2): 42.
- [2] Bestwick D, Colton R. *BioProcess Int*, 2009, 7(2): 88~94.
- [3] Mahajan E, Ray-Chaudhuri T, Vogel J D. *Pharm Eng*, 2012, 32(30): 1~3.
- [4] Wakankar A A, Wang Y J, Canova-Davis E. *J Pharm Sci*, 2010, 99 (5): 2209~2218.
- [5] Schollerl D, Vergnaud J M, Vergallen H, Bouquant J, Feigenbaum A. *Packag Technol Sci*, 2003, 16(5): 209~220.
- [6] ASTM: F619-14. Standard practice for extraction of medical plastic.
- [7] ASTM: D5712-15. Standard test method for analysis of aqueous extractable protein in latex, natural rubber, and elastomeric products using the modified Lowry method.
- [8] ASTM: D5778-09. Standard test method for colorimetric/spectrophotometric procedure to quantify extractable chemical dialkyldithio-carbamate, thiuram, and mercaptobenzothiazole accelerators in natural rubber.
- [9] ASTM: F1308-98. Standard test method for quantitating volatile extractables in microwave susceptors used for food products.
- [10] ASTM: D5774-95. Standard test methods for rubber—chemical analysis of extractables.
- [11] ASTM: F639-09. Standard specification for polyethylene plastics for medical applications.
- [12] Colton R, Seete A, Martin J. *BioProcess Int*, 2008, 6(1): 44~52.
- [13] Ding W B, Nash R. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2009, 63(4): 322~338.
- [14] 何丽一. 色谱技术丛书:平面色谱方法及应用. 第二版. 北京:化学工业出版社, 2005, 90~113.
- [15] Snyder L R. *J Chromatogr*, 1974, 92:223~230.
- [16] Snyder L R. *J Chrom Sci*, 1978, 16:223~234.
- [17] Jenke R D, Castner J, Egert T. *J Pharm Sci Technol*, 2013, 67: 448~511.
- [18] Roark J M, Jacques M N, Tullo E J, Blakinger A T, Lehman T C. *Pharm Technol*, 2013, 37(8): 51.
- [19] Jiang T B, Maurice P. *J Pharm Sci Technol*, 2003, 57(4): 287~99.
- [20] Kao Y-H, Bender J, Hagewiesche A, Wong P, Huang Y F, Vanderlaan M. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2001, 55(5): 268~77.
- [21] Jenke R D, Barge V J. *J Appl Polym Sci*, 2015, 132(5): 41223.
- [22] Wojcik-O'Neill Kathleen M, Ello M. *J Pharm Sci*, 1991, 80 (8): 783~784.
- [23] Jenke R D. *Int J Pharmac*, 2001, 224(1/2): 51~60.
- [24] Bernard L. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(6): 1651~1659.
- [25] Zsolt B, Bálint S S, Márton N, Susanne H, Zoltán N, Tamás R, Zsuzsanna E. *J Agric Food Chem*, 2014, 62 (41): 10028~10037.
- [26] Lin Q B, Li B, Song H, Li X M. *J Liq Chromatogr R T*, 2011, 34(9): 731~743.
- [27] Jenke R D, Jen K. *Int J Pharmaceut*, 2005, 297(1/2):120~133.
- [28] Jenke R D. *Int J Pharmaceut*, 2006, 315(1/2):75~92.
- [29] Rohrschneider L. *Anal Chem*, 1973, 45: 1241.
- [30] Snyder L R, Kirkland J J. 现代液相色谱法导论.陈新民,高虹译. 第二版. 北京:化学工业出版社,1990, 246~251.

- [31] Jenke R D, Alex O, Mitchell P. Eur J Pharm Sci, 2006, 27: 133~142.
- [32] Todeschini R, Consonni V, Mauri A, Pavan M. Dragon 5.5 for Windows Talete srl. Milan, Italy; 2008.
- [33] HyperCube Inc. Release H C. 7. 5 for Windows Molecular Modelling System. Ontario, Canada; 2004.

Selection Principle and Solution for Simulation Solvent Used in Extractables Tests for Medical, Pharmaceutical and Food-grade Polymer Materials

ZHANG Jun-wei^{1*}, ZHU Jing-ke², WEN Xue-wei¹, ZHOU Yi-qing¹, CAO Yin-ying¹

(1. Hangzhou ANOW Microfiltration Co. Ltd, Hangzhou 311404, China;

2. College of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: The safety and degree for the extractable and leachable of polymer material used in storage and transportation of the process liquid in medical, pharmaceutical and food industry have attracted more and more attention by public. For extractable test, it is important to determine simulation solvent system based on actual liquid product ingredients. After explaining the principle of solvent selection and theory of solvent classification, the review proposes the two solutions for selection simulation solvent in extractable experiment, based on the induction and summary of reported article and literature. It can provide researchers with ideas and advice for design and evaluation simulation solvent system in extraction experiment in the future.

Key words: Extractable; Simulation solvent; Solvent strength; Polar