

适应于氧化敏感药物 的高纯度超级崩解剂

Q. Schwing, M. Davis, D. Tewari, T. Dürig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19894-0001 USA

目的

评估高纯度的交联聚维酮 Polyplasdone™ Ultra 和 Ultra-10 在氧化敏感药物处方中的稳定性和崩解性能。

前言

药物制剂产品是活性药物（API），药用辅料和 API 与辅料所产生杂质组成的复杂混合物。过氧化氢（H₂O₂）就是 API 在加速条件下氧化降解产生的一种杂质¹。Polyplasdone™ Ultra 和 Ultra-10，做为交联聚维酮家族中的一员，是一种高纯度和低杂质（过氧化物为 30-50ppm）的超级崩解剂，适合于对氧化降解敏感的处方。本研究评估了不同超级崩解剂对氧化敏感模型药物硫酸氢氯吡格雷，非诺贝特和阿托伐他汀的杂质含量的影响。

实验方法

材料：研究所用崩解剂如表 1 所示

材料	名称	供应商
Polyplasdone™ Ultra	交联聚维酮 (USNF, Ph. Eur.)	亚什兰特种添加剂 (ASI, 美国)
Polyplasdone™ Ultra-10		
其它交联聚维酮 1		
其它交联聚维酮 2		
	交联羧甲基纤维素钠 (USNF, Ph. Eur.)	
	羧甲基淀粉钠 (USNF, Ph. Eur.)	

表 1. 研究所用崩解剂列表

A. 直接压片制备硫酸氢氯吡格雷片（98mg）

将 2% 超级崩解剂与 40.8% 硫酸氢氯吡格雷（Ria international LLC），5.0% 甲基纤维素 Benecel™ A15LV（亚什兰），50.7% 无水乳糖（Kerry Bio-Science），0.5% 胶态二氧化硅（Cabot 公司）和 1.0% 硬脂富马酸钠（Spectrum）混合。用 5/16 英寸的 FFBE 圆形冲模在 Beta Manesty 压片机上压制成 210.2mg 的片剂。

溶出: 0.1N 的盐酸溶液, USP 装置二法, 转速 50rpm, 采用 HPLC 定量分析, 紫外检测波长为 220nm。色谱柱为 Ultron ES-OVM 手性柱, 4.6 × 150mm, Agilent 702111651。

B. 湿法制粒制备非诺贝特口崩片 (ODT) (54mg)

制粒内加: 15.5% 非诺贝特 (Ria International LLC) , 35% 甘露醇 (SPI Pharma) , 24% Avicel PH101* (FMC Biopolymer) , 1.5% 十二烷基硫酸钠 (SLS) (Spectrum) 和 3%Plasdone™K29/32, 在 Colltte 高剪切混合机中制粒。

颗粒外加: 20% 超级崩解剂, 0.2% 薄荷香精, 0.4% 胶态二氧化硅 (Cabot 公司) 和 0.4% 硬脂酸镁 (Malinckrodt) 。

用 3/8 英寸的 FFBE 圆形冲模在 Beta Manesty 压片机上压制 348.0mg 的片剂。

溶出: 以 0.05M 的 SLS 溶液为介质, USP 装置二法, 转速 75rpm, 检测溶出。分别在 15, 30, 45 和 60 分钟取样, 随后立即用甲醇稀释以防止 API 在 SLS 溶液中过饱和。稀释后的样品用 0.45µm 的尼龙膜过滤, 并用 HPLC 定量检测, 紫外检测波长为 286nm, 色谱柱为 Synergi 4u Hydro-RP 80A, 250 x 4.6mm。

C. 热熔挤出制备阿托伐他汀片 (300.69g)

HME 制粒内加: 将含 40% 三水阿托伐他汀钙 (Ria international LLC) , 10% 聚乙二醇 (PEG) 4000 (Clariant) 和 50%Plasdone™S-630 混合物 2.5kg 混合 10 分钟, 置 Leistritz 18mm ZSE HP 热熔挤出机中挤出, 工艺参数如下 (表 2) , 挤出物用 Fitzmill 粉碎。

挤出工艺温度								挤出工艺条件			
1 区	2 区	3 区	4 区	5 区	6 区	7 区	8 区	饲料速度 rpm	挤出速度 rpm	荷载 %	熔融压力 PSI
40°C	80°C	110°C	160°C	170°C	170°C	165°C	155°C	100	200	37	344

表 2. 挤出工艺参数

颗粒外加: 将 28% 上述粉碎颗粒, 20% 超级崩解剂, 45% 磷酸氢钙 (Spectrum) , 14% Pearlitol* 200SD (Roquette) , 1.0% 阿斯帕坦 (SinoSweet & Co.) 和 0.5% 樱桃香精 (David Michael & Co.) , 1% 胶态二氧化硅和 0.5% 硬脂酸镁混合, 用 3/8 英寸的 FFBE 圆形冲模在 Beta Manesty 压片机上压片。

溶出: 以 pH6.8 的磷酸盐缓冲液为介质, 采用 USP 装置二法, 转速 75rpm, 并用 HPLC 定量检测, 紫外检测波长为 270nm, 色谱柱为 ZORBAX Eclipse XDB-C8, 3x 150mm, 5µm。

片剂稳定性考察方案:

将各处方片剂分别置于 25°C/60%RH 和 40°C/75%RH 的环境中, 分别于 1 月, 3 月和 6 月取样, 测定溶出度和杂质含量。

结果和讨论

经过 3 个月的稳定性评估, 在 40°C/75%RH 条件下, 大部分的硫酸氢氯吡格雷片出现了高于 3.0% 的杂质, 只有含交联聚维酮 Polyplasdone™ Ultra 和 Ultra-10 的硫酸氢氯吡格雷片的总杂质含量较低。

崩解剂	1月				3月			
	25°C/60%RH % 溶出 % 杂质		40°C/75%RH % 溶出 % 杂质		25°C/60%RH % 溶出 % 杂质		40°C/75%RH % 溶出 % 杂质	
Polyplasdone™ Ultra	101.6	<0.1	104.8	0.3	99.5	0.5	97.2	2.9
Polyplasdone™ Ultra-10	103.1	<0.1	104.3	<0.1	99.3	0.8	100.0	2.1
交联羧甲基纤维素钠	100.2	0.8	100.1	1.5	85.5	1.4	85.3	6.0
羧甲基淀粉钠	102.6	1.06	90.2	9.4	86.9	1.4	88.8	7.5
其它交联聚维酮 1	102.5	0.1	104.3	0.9	100.0	1.3	93.2	6.1
其它交联聚维酮 2	101.4	0.4	93.0	10.2	95.3	1.8	97.0	5.9
仅有硫酸氢氯吡格雷	98.1	1.8	98.5	0.9	81.2	4.1	88.0	6.9

表 3. 硫酸氢氯吡格雷片的药物溶出和化学稳定性

在加速条件下，与其他片剂相比，含交联聚维酮 Polyplasdone™ Ultra 的非诺贝特口崩片的药物溶出度最高（图 1）。同时，含交联聚维酮 Ultra 的片剂总体杂质含量最低（表 4）。

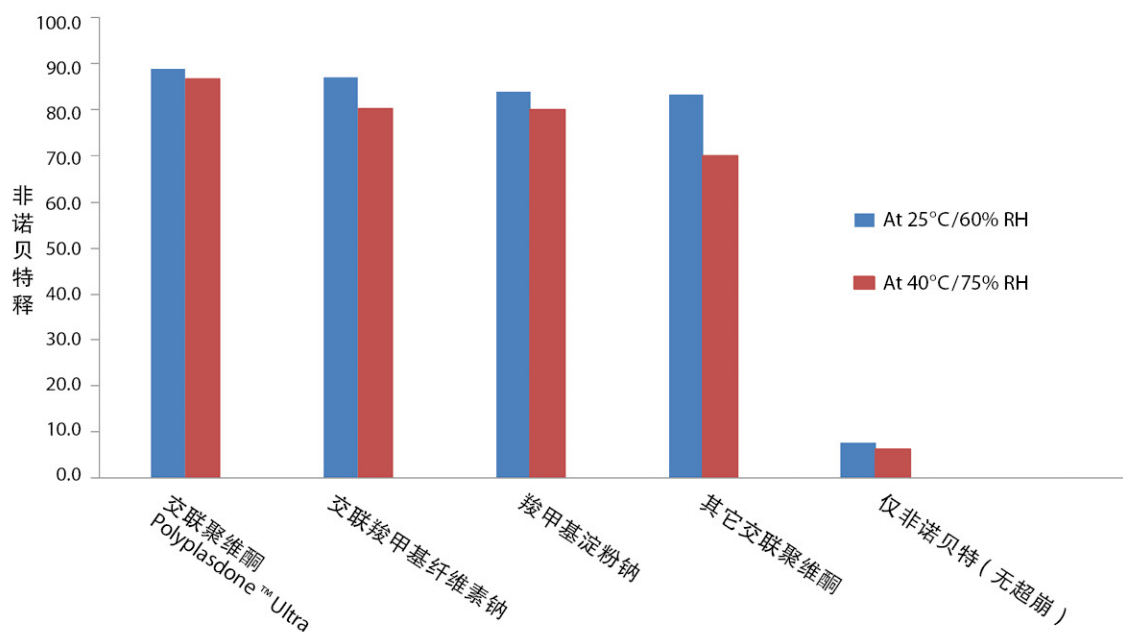


图 1. 非诺贝特口崩片稳定性实验 3 月的溶出度

崩解剂	1月		3月		6月	
	25°C/60%RH	40°C/75%RH	25°C/60%RH	40°C/75%RH	25°C/60%RH	40°C/75%RH
	% 杂质					
Polyplasdone™ Ultra	<0.1	0.1	0.6	0.9	0.3	1.0
交联羧甲基纤维素钠	<0.1	0.9	1.5	3.0	1.2	1.5
羧甲基淀粉钠	<0.1	0.1	1.5	3.2	0.9	1.5
其它交联聚维酮	<0.1	0.6	1.2	2.4	1.6	1.4
仅有非诺贝特	<0.1	0.1	1.6	1.3	0.2	0.2

由于检测值低于 0.05%，且各片剂处方之间无显著差异，故起始的杂质没有标出。

表 4. 化学稳定性—非诺贝特口崩片的杂质变化

图 2 和表 5 表明，含交联聚维酮 Polyplasdone™ Ultra 的阿托伐他汀片药物释放最快且杂质含量最少。

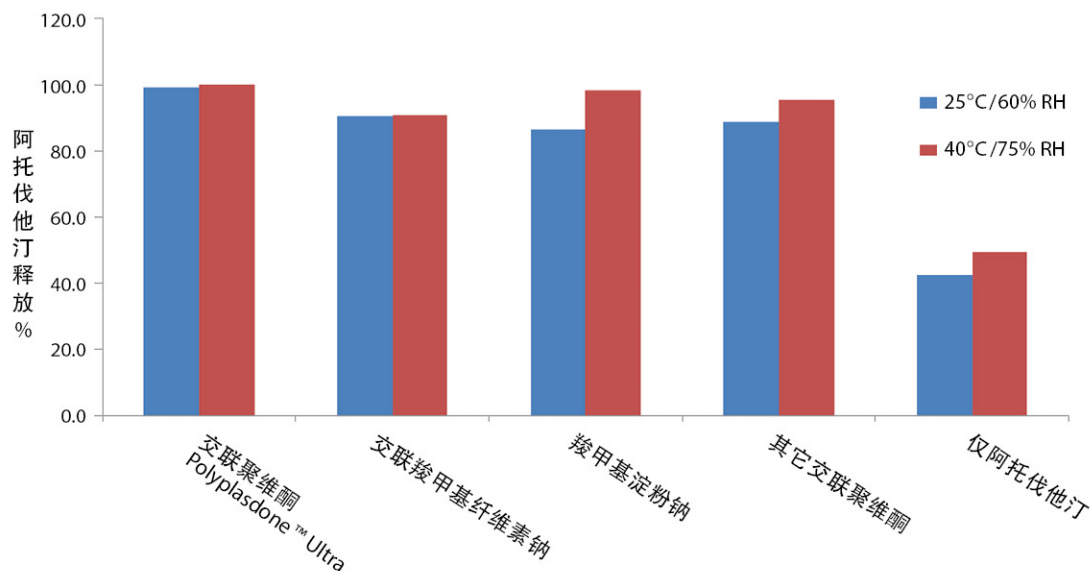


图 2. 阿托伐他汀片稳定性实验 3 月的溶出度

崩解剂	起始	3 月		6 月	
	室温	25°C/60%RH	40°C/75%RH	25°C/60%RH	40°C/75%RH
	% 杂质				
Polyplasdone™ Ultra	0.5	0.2	0.4	0.2	1.0
交联羧甲基纤维素钠	0.6	0.5	0.5	1.1	1.2
羧甲基淀粉钠	0.8	0.9	0.6	1.3	1.2
其它交联聚维酮	0.8	0.5	0.5	0.9	1.2
仅非诺贝特	0.6	0.3	0.0	0.5	0.7

表 5. 化学稳定性—阿托伐他汀片的杂质变化

结论

本研究中，与其它超级崩解剂相比，交联聚维酮 Polyplasdone™ Ultra 达到了最快的药物释放。此外，在这几个对氧化敏感的模式药物处方中，交联聚维酮 Polyplasdone™ Ultra 处方的杂质含量明显更低。

参考文献

[1] Hongfei Yue: Quantitative determination of trace levels of hydrogen peroxide in crospravodone and a pharmaceutical product using HPLC with coulometric detection. International Journal of Pharmaceutics 375 (2009) 33–40

* 第三方拥有品牌