

使用部分预胶化玉米淀粉善达™(Starch 1500®)改善湿敏性药物盐酸雷尼替丁的稳定性

Raxit Y. Mehta, James Henry, Manish Ghimire, Maureen Vander Fliet and Ali R. Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

www.colorcon.com

AAPS
海报重印 2020

简介

盐酸雷尼替丁作为处方药和非处方药广泛用于治疗胃肠溃疡、胃食管反流症(GERD)以及糜烂性食管炎。有报道称,湿度和温度的升高对盐酸雷尼替丁的稳定性造成很大影响。近期,由于担心存在N-亚硝基二甲胺(NDMA)杂质,FDA建议制药公司从市场上召回盐酸雷尼替丁制剂。此次召回行动为制药公司提供了一个利用可改善药物稳定性的辅料重新研究盐酸雷尼替丁片芯配方的机会。研究表明,部分预胶化玉米淀粉善达具有改善湿敏性药物稳定性的性能,将其加入配方中能够提高药物的稳定性¹。

因此,本项研究的目的是探讨善达对湿敏性药物盐酸雷尼替丁稳定性的影响。将配方中含善达的盐酸雷尼替丁包衣片与市售产品一起进行稳定性评估。同时,将盐酸雷尼替丁片样品置于药片收纳盒(也称为多剂量用药依从性辅助工具)中,在40°C/75%RH的储存条件下暴露14天。每天测试片剂的药物和杂质含量,持续一周,然后在第14天时再进行测试。

方法

盐酸雷尼替丁片配方

从药店购买市售盐酸雷尼替丁(150mg规格)片用于本次研究,根据标签信息,片剂中的主要填充剂为微晶纤维素。同时使用盐酸雷尼替丁、微晶纤维素、善达、微粉硅胶和硬脂酸镁,开发两种分别含及不含善达的替代配方(表1)。在V型混合机中先将除润滑剂之外的粉末混合10分钟,再加入硬脂酸镁混合3分钟。然后压制成规格为150mg,目标片重为311mg的盐酸雷尼替丁片,最后进行薄膜包衣。

表1: 150mg盐酸雷尼替丁片的配方

成分	配方1: 善达: 微晶 1:2, %	配方2: 微晶, %
盐酸雷尼替丁	54.00	54.00
部分预胶化玉米淀粉 (善达, 卡乐康, 美国)	15.08	—
微晶纤维素 (Avicel PH-102, 美国杜邦营养与生物科技公司)	30.17	45.25
微粉硅胶 (CAB-O-SILM5P, Cabot Corporation, USA)	0.50	0.50
硬脂酸镁 (Peter Greven GmbH, DE)	0.25	0.25
总计	100.00	100.00

开放环境的稳定性试验设计

如图1所示，在40°C/75%RH条件下，将两种盐酸雷尼替丁片测试配方和市售产品分别存储在药片收纳盒中。在最初的7天里每天取样，继续存储14天后再取样。利用高效液相色谱法(HPLC)对样品进行雷尼替丁含量测定以及杂质分析。

图1：用于开放环境稳定性评估的药片收纳盒



药物含量测定以及杂质评估

利用HPLC梯度法测定雷尼替丁和降解物的含量，然后对药片收纳盒中3种配方片剂的稳定性进行评估。接着取10片药片溶解在比例为98:2的pH7.1磷酸盐缓冲液:乙腈溶剂系统中制成样品溶液。样品和标准品溶液通过C18色谱柱进行分析，使用比例98:2的pH7.1磷酸盐缓冲液:乙腈的流动相A以及比例为78:22的pH7.1磷酸盐缓冲液:乙腈的流动相B进行梯度洗脱，以1.5 mL/min的流速，利用LC UV检测器在230nm波长检测雷尼替丁和杂质含量。

结果

片剂性能和崩解时间

- 施加 12KN 或更高的压力，两种配方(含和不含善达)的片剂硬度都大于 10KP(>2MPa)。
- 含和不含善达的片剂配方，均能制备出脆碎度较低的片剂(<0.15%w/w)。
- 含有善达的配方能够降低推片力，表明善达具有润滑作用(含善达配方推片力为 189N，不含善达配方的推片力为 288N)。
- 善达配方的崩解时间较短，表明善达对盐酸雷尼替丁片的崩解性能具有促进作用。

药物含量测定以及杂质分析

- 图 3 和图 4 分别显示出样品中药物含量的减少以及总杂质的增长。
- 含善达的配方药物损失较少，在储存 14 天后药物剩余 85%w/w，不含善达的配方剩余 60%w/w，而市售产品剩余 59%w/w。
- 降解速度呈 S 形曲线。药物含量在前 4 天保持不变。在杂质开始出现之后，降解速度提高。含善达配方中的杂质含量明显更少(12%w/w)。

稳定性测试期间的片剂目测结果

- 药片收纳盒中的包衣片暴露于开放环境 40°C/75%RH 条件下，导致市售产品在 4-6 小时内包衣破裂以及两种对比配方在 24 小时内包衣破裂。
- 4天后，片芯的颜色从类白色变成棕色，并在研究的剩余时间里日趋严重。

图2：稳定性研究中的片剂外观

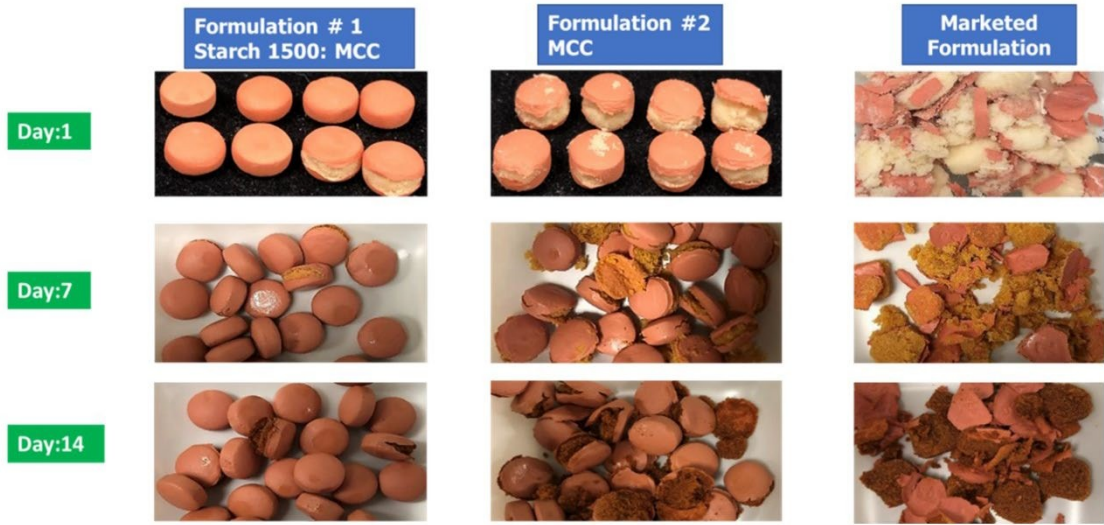


图3：盐酸雷尼替丁片药物稳定性期间含量的变化

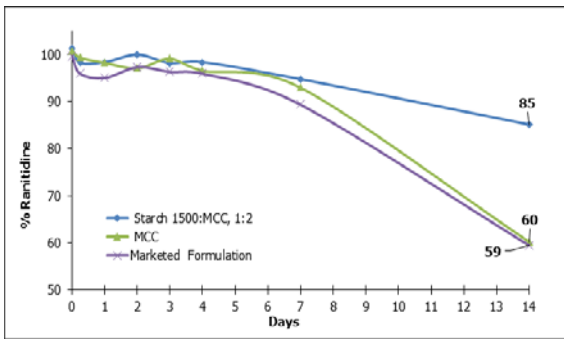
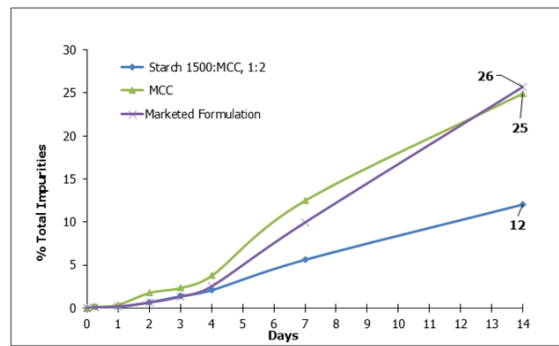


图4：盐酸雷尼替丁片稳定性期间总杂质的变化



结论

- 对含和不含善达填充剂的盐酸雷尼替丁片配方在 40°C/75%RH 下存储于药物收纳盒中的药物稳定性进行了研究。
- 片芯中含有善达的配方能够降低雷尼替丁的降解速度，减少总杂质含量。
- 盐酸雷尼替丁片稳定性的提高归因于善达对湿敏性药物的保护性能，减少了药物的水解或降解。

参考文献

Cunningham CR, Kinsey B, Scattergood LK. Formulation of Acetylsalicylic Acid Tablets for Aqueous Enteric Film Coating. Pharmaceutical Technology, DRUG DELIVERY 2001, pp 38-43.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美 +1-215-699-7733
 欧洲/中东/非洲 +44-(0)-1322-293000
 拉丁美洲 +54-11-5556-7700
 印度 +91-832-6727373
 中国 +86-21-61982300

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2020. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

AAPS_2020_Mehta_Starch1500_CN