

使用善达™(Starch 1500®)增强法莫替丁片剂配方的稳定性

Gus LaBella¹ 和 Kevin Hughes²

¹Colorcon, Inc., Harleysville, PA USA; ²Colorcon, Inc., Dartford, UK
www.colorcon.com

AAPS

海报重印 2015

目的

评估善达™(Starch 1500®)(部分预胶化玉米淀粉)对含有湿敏性活性成分法莫替丁配方的物理和化学稳定性的影响, 法莫替丁具有遇水降解的特性。

方法

为了全面评估善达 1500 取代目前市售法莫替丁配方中的乳糖的作用, 为此进行了三个独立的研究: 1) 药物/辅料相容性, 2) 四种不同片芯配方的敞口试验研究, 3) 比较两种配方的泡罩包装研究。

在药物/辅料相容性的研究中将法莫替丁与一水乳糖、微晶纤维素(MCC)或善达 1500 分别混合, 然后向样品中加入 10% 的水分, 随后将瓶子密封, 于 50°C 的温度下保存 4 周时间。每隔一周, 利用 HPLC 对所有样品进行分析, 测定其降解水平。

在敞口试验研究中, 将含有善达 1500 和 MCC 的配方直接与含有一水乳糖和 MCC 的市售配方相比较。此外, 以更高比例的 MCC 和乳糖替代配方中的善达 1500(表 1 和 2)。将所有四个配方压成的片剂放入敞口容器中, 于 40° / 75% RH 条件下保存 16 周。

在泡罩包装试验研究中, 将市售(含乳糖/MCC)和实验配方(含善达 1500/MCC), 不包衣或使用 3% 增重的含有 PVA 的欧巴代® II(Opadry® II)型高效薄膜包衣系统进行包衣, 再用 Aclar 2000 泡罩包装后, 将其放在 40°C / 75% RH 稳定性条件下保存 6 个月。对样品的片剂性质、杂质水平、活性成分含量和溶出度曲线进行分析。

表 1. 敞口试验和泡罩包装研究配方

配料	善达 1500 和 MCC 配方		乳糖和 MCC 配方 (市售)	
法莫替丁	20.0 mg	6.7%	20.0 mg	6.7%
微晶纤维素	135.0 mg	45.0%	78.5 mg	26.2%
部分预胶化淀粉(善达 1500)	134.5 mg	44.8%	--	--
一水乳糖	--	--	183.0 mg	61.0%
羧甲基淀粉钠	--	--	11.0 mg	3.7%
微粉硅胶	3.0 mg	1.0%	--	--
滑石粉	6.0 mg	2.0%	6.0 mg	2.0%
硬脂酸镁	1.5 mg	0.5%	1.5 mg	0.5%
合计	300.0 mg	100.0%	300.0 mg	100.0%

表 2. 敞口试验研究配方

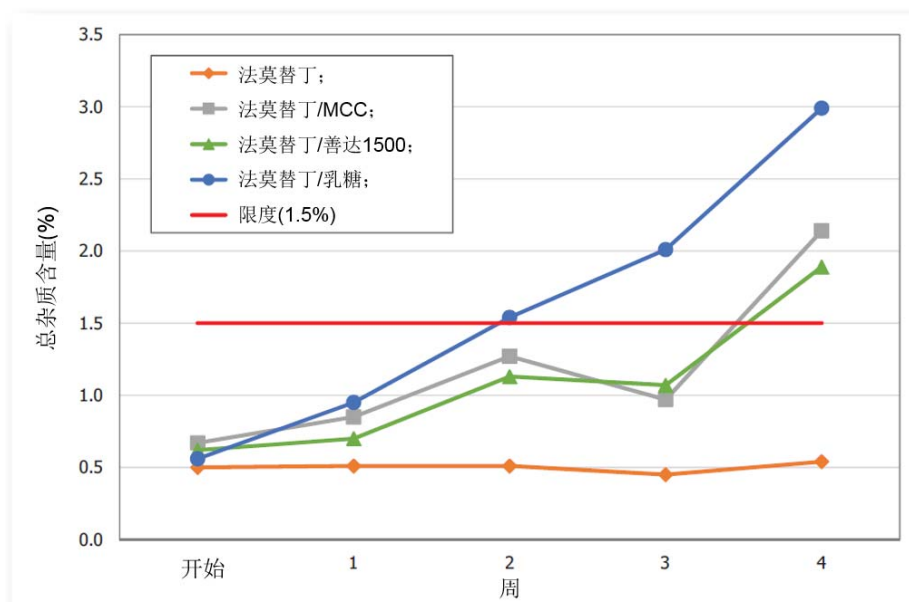
配料	MCC 配方		乳糖和 MCC 配方	
法莫替丁	20.0 mg	6.4%	20.0 mg	6.4%
微晶纤维素	269.5 mg	86.7%	135.0 mg	43.4%
一水乳糖	--	--	134.5mg	43.2%
羧甲基淀粉钠	11.0 mg	3.5%	11.0 mg	3.5%
滑石粉	6.0 mg	1.9%	6.0 mg	1.9%
微粉硅胶	3.0 mg	1.0%	3.0 mg	1.0%
硬脂酸镁	1.5 mg	0.5%	1.5 mg	0.5%
合计	311.0 mg	100.0 %	311.0 mg	100.0%

结论

法莫替丁的降解在文献中已有记载。¹ 已经报道过四种降解产物。降解产物 A 是由氧化而得, 而杂质 B、C 和 D 是由酸催化水解的结果。本研究中, 杂质 D 的含量最高。图 1 显示了药物/辅料相容性的结果, 其中所有混合物都显示出一定水平的降解。乳糖的降解水平最高, 降解产物占总杂质的 2.99%, 而善达 1500 降解产物占 1.89%。

~ ~

图 1. 药物与辅料相容性研究结果



泡罩包装试验研究的每个配方在压片机上运行良好。压片后的平均片剂性质见表 3。无论哪种配方压制的片剂都显示出良好的硬度和脆碎度结果。两种配方的崩解时间都非常好。两个配方的显著差异是含有乳糖的配方推片力较高。相同润滑剂用量水平下，善达 1500 配方的推片力非常低，原因在于淀粉具有自身润滑的特性。

表 3. 初始片剂性质

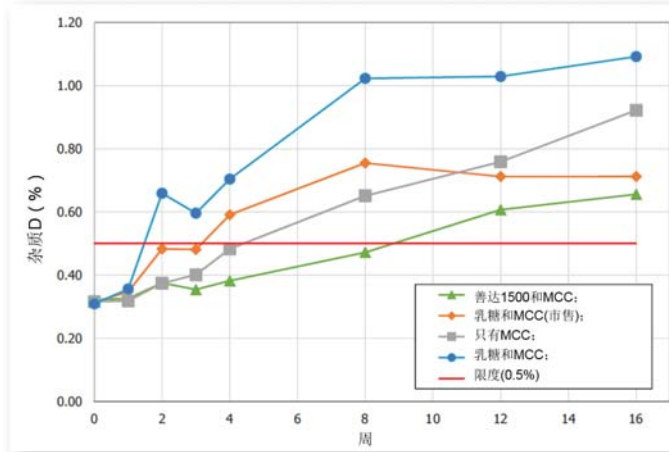
性质	善达 1500 配方	乳糖配方
片剂硬度(kp)	13.3	12.6
重量(mg)	295.3	298.4
重量差异(RSD%)	1.64	1.28
脆碎度(损失%)	0.00	0.00
崩解时间(min)	2.2	2.3
推片力(N)	55	294

在敞口试验研究中，在记录的时间点发现所有四种配方的杂质 D 都超过 0.5% 的限度(表 4)。图 2 显示敞口试验存放期间，所有配方中的杂质 D 的含量变化。

表 4. 敞口试验研究结果

不合格时间点	配方	不合格原因	16 周时的总杂质量 USP 限度 1.5%
2 周	乳糖和 MCC	杂质 D 超出限度	1.885
3 周	乳糖和 MCC(市售)	杂质 D 超出限度	1.093
5 周	只有 MCC	杂质 D 超出限度	2.252
9 周	善达 1500 和 MCC	杂质 D 超出限度	1.598

图 2. 敞口试验中杂质 D 的结果



在泡罩试验研究中, 杂质 D 是两种配方中最大的单杂质。杂质 A、B 和 C 在整个 6 个月的研究中始终保持小于 0.50%。总杂质代表已知杂质总量, 不包含未知化合物。两种配方的药物含量和溶出度在 6 个月的时间点都达到合格水平。

对于未包衣片剂(图 3), 杂质 D 随着时间的推移而增加。在 3 个月的时间点, 善达 1500 配方显示杂质 D 达到 0.49% 的合格水平, 而乳糖配方则显示杂质 D 为 0.65%, 不合格。在 6 个月时, 两个未包衣片剂显示出杂质 D 分别为 0.55% 和 0.96% 的不合格的结果。应用具有防潮性能的薄膜包衣的这些产品显示, 善达 1500 配方的稳定性有所改善(图 4)。在三个月的时间点, 善达 1500 配方显示杂质 D 为 0.44%, 而乳糖配方则显示杂质 D 为 0.63%。而在 6 个月时, 分别显示为 0.38% 和 1.05%。

图 3. 未包衣片剂的 Aclar 泡罩试验稳定性

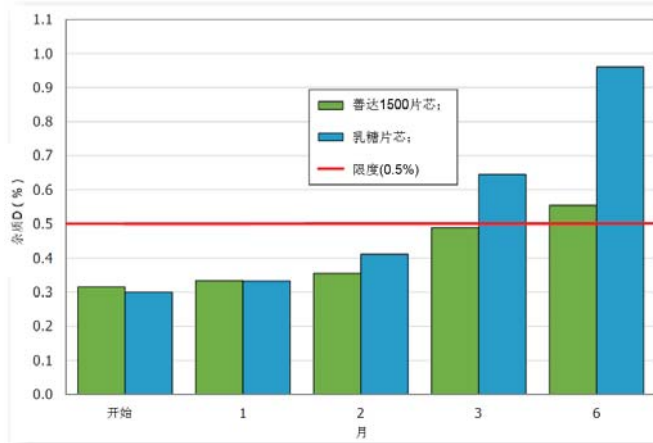
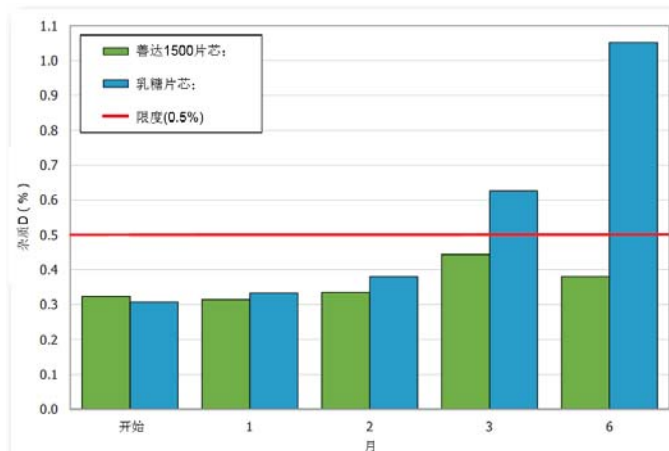


图 4. 薄膜包衣片剂的 Aclar 泡罩试验稳定性



与含有乳糖的配方相比，含有善达 1500 的配方保持着较低的杂质水平。这可能是由于善达 1500 的水活度性质，即善达中的水处于紧密的结合状态。²然而，含有乳糖的配方中的水分更易于移动和反应，从而导致较高的降解水平。

图 5 和 6 显示片剂的物理性质也随着时间的变化而变化。含乳糖片剂的硬度首先增加，然后在 6 个月的研究结束时出现大幅下降(下降 46%)。含有善达 1500 片剂的硬度则保持相当稳定，下降不超过 15%。随着时间的推移，包衣和未包衣片剂会吸收一定的水分。含有善达 1500 的未包衣配方吸收水分最多，但这并没有导致最高的降解水平。含乳糖的配方吸收的水分较少，反而导致较高的杂质水平。

图 5. 片剂硬度的变化

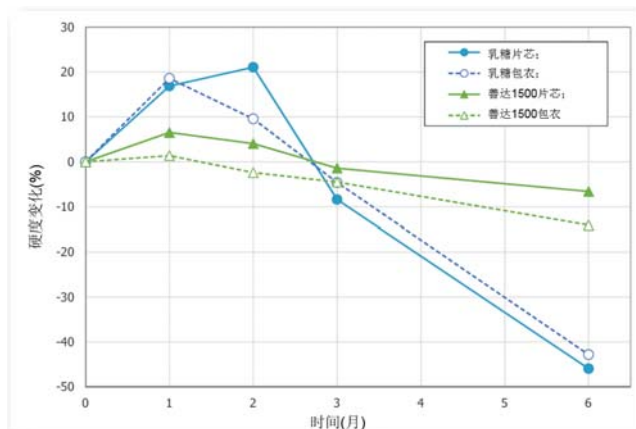
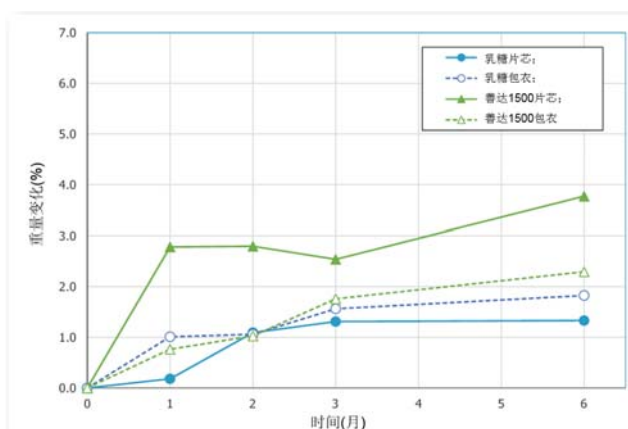


图 6. 片剂重量的变化



结论

善达 1500 显示出与法莫替丁最好的相容性。在敞口试验中，配方中含有善达 1500 可降低法莫替丁水解的降解水平。这是由于善达 1500 的低水活度和具有消除水分对药物的影响的潜力。在泡罩试验研究中，在 40°C/75%RH 条件下放置 6 个月后，唯一合格的配方是含有善达 1500 和 MCC，而且使用含 PVA 的欧巴代 II 型薄膜包衣材料包衣并用 Aclar 2000 进行泡罩包装的片剂。含有一水乳糖的配方稳定性较差，并且包衣和未包衣配方杂质含量都不合格。而且含乳糖配方的水解还导致了不明降解产物的产生。

参考文献

1. S. Singh et al Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 91. 1, Jan 2002. G. Junnarkar Pharma Research Vol 12, 4, 1995.
2. Ali R. Rajabi-Siahboomi, Marina Levina, Sampada B. Upadhye and Jason Teckoe, 'Excipient Selection in Oral Solid Dosage Formulations Containing Moisture Sensitive Drugs in; Excipient Applications; editors: Narang AS and Boddu SHS, Formulation Design and Drug Delivery, ISBN: 978-3-319-20205-1.

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。即不担保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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2015. 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

pr_aaps_fam_starch_10_2015_CHN