

采用FT-拉曼映射光谱法评估小剂量药物吲哚美辛在辅料混合物中的含量均匀性

目的

采用新型的拉曼光谱映射技术，比较小剂量药物吲哚美辛(0.5%)在善达™(Starch 1500®)，喷雾干燥乳糖和二水磷酸氢钙中的物理均匀性和含量均匀性。确定关键辅料在提高混合均匀性中的作用，解释善达为什么能够提高小剂量药物的含量均匀性。

背景

善达是一种多功能的辅料，可以作稀释剂，粘合剂和崩解剂。有实验表明，善达作为和主药预混的辅料，当主药的剂量只占处方量的 0.07% (w/w)，在 4 百万片的生产规模能够得到最好的含量均匀度。平均含量为 99%，RSD 为 2%^[1]。

本实验是证实善达提高小剂量药物含量均匀度的能力并解释其原因。用映射技术结合化学分析使得主药在混合样品中的物理/空间和实际的分布可视化。

方法

混合

将吲哚美辛[m.w 357.79, calculated log P 4.18, D (v,4,3) 0.749]与善达(Starch 1500, Colorcon)，喷雾干燥乳糖(FastFlo, Foremost)和二水磷酸氢钙(Emcompress, JRS Pharma)分别在 V 型混合器中混合十分钟，采用分层取样技术从混合器的不同位置分别取出 200mg 样品。

扫描电镜 (SEM)

分别采用 Cambridge Instruments Stereoscan S-360 扫描电镜(Cambridge Instruments, Cambridge, UK)对吲哚美辛，善达，乳糖和二水磷酸氢钙及混合物样品进行电镜扫描。样品采用 Edwards S150 b sputter coater 进行喷金处理。照片用来估计粒径、辅料和主药间的相互作用。

激光衍射

采用激光衍射测定主药和辅料在干态下的粒径分布，用 Malvern Mastersizer 2000 配以 Sirrocco 干粉流动附件 (Malvern Instruments, Worcs, UK)。结果与 SEM 结果进行比较。

FT-拉曼光谱映射

采用配以 NXR Genie 检测器 (liquid nitrogen cooled)和计算机控制定位工作站的 Thermo- Nicolet NXR FT-拉曼光谱仪，测定 0—4000cm⁻¹ 范围吲哚美辛在辅料混合物中的 FT-拉曼光谱。方法为分别在 1698 cm⁻¹ (吲哚美辛), 363 cm⁻¹ (乳糖), 478 cm⁻¹ (善达) 和 988 cm⁻¹ (二水磷酸氢钙) 振动波长处进行分析，采用 Smart ARK 和 OMNIC 软件进行原始数据采集，InSight 化学统计软件包进行数据分析，通过标准配置获得主药混合物不同小区域的拉曼光谱，并且得到 FT-拉曼光谱的空间定位图。

化学分析

采用 HPLC(Waters Corporation, MA, USA)测定混合物样品中吲哚美辛的含量，波长为 254nm，流动相为 0.1M 的磷酸盐缓冲液乙腈/水。重复进样 RSD 小于 2%，理论塔板数按 USP 方法计算不低于 1488。

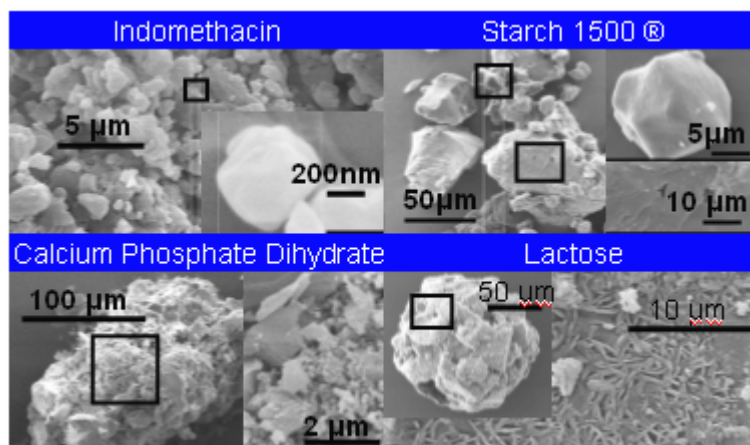
结果与讨论

采用激光衍射和扫描电镜测得的颗粒特性

采用激光衍射测得的粒径 (μm) 结果如下表：

| Material | D10 | D50 | D90 |
|----------|-----------------|------------------|-------------------|
| 吲哚美辛 | 0.64 (0.03) | 1.664 (0.18) | 5.407 (2.21) |
| 善达 | 12.25 (0.55) | 24.26 (6.65) | 53.17 (23.88) |
| 乳糖 | 16.1 (9.63) | 40.29 (29.79) | 72.12 (46.77) |
| 二水磷酸氢钙 | 49.08 (5.57) | 261.8 (36.03) | 591.63 (61.77) |

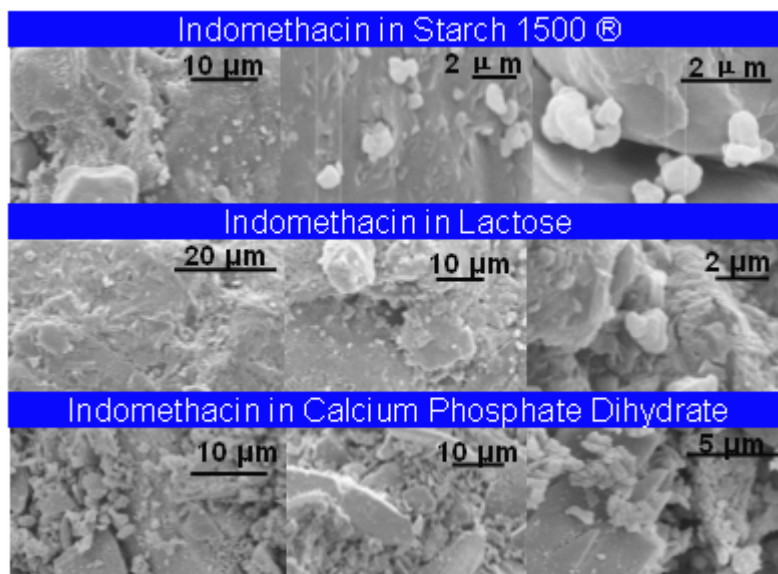
SEM 测得的颗粒特性如下图。一些可能会影响主药和辅料相互作用的表面特性也展示出来



| 物料 | 粒径(μm) | 解释 |
|--------|--------|-----------------|
| 吲哚美辛 | 0.5–1 | 玻璃态, 晶状聚集, 大的结晶 |
| 善达 | 10–70 | 盘状表面, 不规则 |
| 乳糖 | 10–100 | 多孔, 晶体深的表面褶皱 |
| 二水磷酸氢钙 | 10–150 | 精状聚集, 不规则聚集体 |

两种方法测得的粒径非常吻合，电镜观察到一些较大的吲哚美辛颗粒。然而，对于较大粒径样品的粒径分布分析，采用激光衍射比扫描电镜更有代表性。

下图给出了吲哚美辛和不同辅料之间的相互作用



善达™(Starch 1500®)

可以看出，主药吲哚美辛颗粒是附着在善达颗粒的表面并“驻扎”在善达颗粒的缝隙中。和主药在乳糖和磷酸氢钙样品中的聚集相比，善达和主药的混合物有更多独立的细颗粒。

主药的含量测定

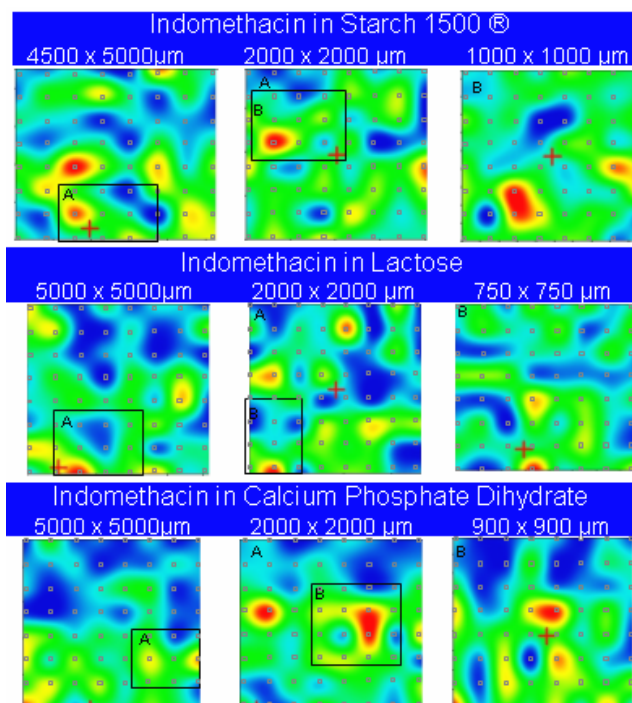
吲哚美辛在不同辅料中的含量均匀度如下表(n=6)

| 辅料 | 平均标示量百分含量 (%) | % RSD |
|--------|------------------|-------|
| 善达 | 90.85 | 1.64 |
| 乳糖 | 88.15 | 1.83 |
| 二水磷酸氢钙 | 79.97 | 2.53 |

与乳糖和磷酸氢钙相比，吲哚美辛在善达中有最好的均匀性分布，在非常短的混合时间（10分钟），能达到最高的平均含量和最低的 RSD，证实了以前的试验结果。

采用拉曼映射法测定主药的空间分布

下图为吲哚美辛在混合物中物理分布的典型拉曼图



在每张图中，选择吲哚美辛为标记物，红色和黄色区域标示吲哚美辛的存在，而绿色和蓝色区域表示没有吲哚美辛，假定黄色是表示吲哚美辛与表面的距离。

九张图分别为三种辅料和吲哚美辛混合物的拉曼映射图，从图中可以看出：

1. 吲哚美辛在善达中的分布最均匀；
2. 乳糖有好的均匀度，但聚集水平较高；
3. 磷酸氢钙混合物的均匀性最差，聚集水平最高。

结论

1. 小剂量药物吲哚美辛在三种辅料中的含量均匀度可采用 FT—拉曼映射法、SEM 和含量测定等方法进行表征。
2. 通过三种方法证实了与乳糖(FastFlo)和磷酸氢钙(Emcompress)相比，主药与善达的混合物具有最好的均一性和最低的主药聚集。
3. 善达与主药的混合均一性是因为主药细小颗粒能在善达基质的缝隙中均匀分布，善达的含水量也使得药物通过氢键结合在善达的缝隙中。

参考文献

1. Ahmed H, Shah N 2000. Amer. Pharm. Rev. 3(3):1-5.

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

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

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI, 2010. 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 实公司所有

ads_starch 1500_indometh_v1_ CHN_02_2010