

环境湿度对硫酸氢氯吡格雷片溶出度的影响

胡容^{1,2}, 郝鼓鼓^{1,2}, 褚德鑫^{1,2}, 李锦霞^{1,2}, 梁日鹏^{1,2}, 游劲松^{1,2}, 黄芳芳^{1,2}, 宋学志^{1,2*} (1.东莞东阳光仿制药研发有限公司, 广东 东莞 523871; 2.广东东阳光药业有限公司, 国家重点抗感染药物开发实验室, 广东 东莞 523871)

摘要: 目的 考察 2 种处方的硫酸氢氯吡格雷片在(75±5)%相对湿度(relative humidity, RH)条件下放置时长对溶出速率的影响, 为药物溶出曲线检测异常数据的调查提供参考。方法 将硫酸氢氯吡格雷片处方 1 和处方 2 的样品装入密闭的样品盒中, 置于饱和氯化钠溶液模拟的 75%RH 的环境中放置 1, 2, 3 h 后检测溶出曲线和水分, 并与未经吸湿样品的溶出曲线进行非模型依赖相似因子比较。结果 处方 1 的样品在(75±5)%RH 下放置 2 h 后即与 0 h 不相似, 而处方 2 的样品放置 4 h 后仍然相似。处方 1 制剂在 3 h 内水分增长比处方 2 制剂快, 并且在 5 h 内持续增长, 而处方 2 制剂在 2 h 后水分增长即变缓。结论 处方 1 中的崩解剂比处方 2 多了交联聚维酮, 含有交联聚维酮的处方对环境的湿度变化比较敏感, 因此对于此类制剂不管是在保存还是检测都应该考虑环境湿度的影响。

关键词: 硫酸氢氯吡格雷片; 溶出; 交联聚维酮; 湿度; 动态水分吸附分析

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)06-0773-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20214162

引用本文: 胡容, 郝鼓鼓, 褚德鑫, 等. 环境湿度对硫酸氢氯吡格雷片溶出度的影响[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(6): 773-776.

Effect of Ambient Humidity on Dissolution of Clopidogrel Bisulfate Tablets

HU Rong^{1,2}, HAO Gugu^{1,2}, CHU Dexin^{1,2}, LI Jinxia^{1,2}, LIANG Ripeng^{1,2}, YOU Jingsong^{1,2}, HUANG Fangfang^{1,2}, SONG Xuezhi^{1,2*} (1.Dongguan HEC Generic Drug R&D Co., Ltd., Dongguan 523871, China; 2.State Key Laboratory of Anti-Infective Drug Development, Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., Dongguan 523871, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of the duration of storage under (75±5)% relative humidity(RH) on the dissolution rate of two formulations of clopidogrel bisulfate tablets, providing reference for investigating abnormal data in the drug dissolution curve. **METHODS** Samples of preparation 1 and preparation 2 of clopidogrel bisulfate tablets were placed in sealed sample boxes and stored in an environment with 75% RH simulated by saturated sodium chloride for 1, 2, and 3 h. The dissolution curves and moisture content were measured and compared with the dissolution curves of samples without humidity absorption using a non-model dependent similarity factor. **RESULTS** Samples of preparation 1 were dissimilar to 0 h after 2 h of storage under (75±5)% RH, while samples of preparation 2 were still similar after 4 h of storage. Moisture content of the preparation 1 increased faster than that of preparation 2 within 3 h and continued to increase within 5 h, while moisture content of preparation 2 increased more slowly after 2 h. **CONCLUSION** Preparation 1 contains more crosslinked polyvinylpyrrolidone as a disintegrant than preparation 2, which makes it more sensitive to changes in environmental humidity. Therefore, the impact of environmental humidity should be considered for such formulations in both storage and testing.

KEYWORDS: clopidogrel bisulfate tablets; dissolution; crospovidone; humidity; dynamic vapour absorption analysis

药物吸湿是药物在检测和使用过程中常见的现象之一, 药物吸湿可引起结块, 溶出变化, 流动性降低, 潮解, 颜色变化, 原料药晶型改变, 含量降低或组分间配伍变化, 使药物的物理、化学和生物稳定性降低^[1]。制剂中除原料药可能具有吸湿性外, 辅料(崩解剂、稀释剂、润滑剂等)也可能吸湿。

硫酸氢氯吡格雷片在进行溶出曲线测定时, 同 1 d 内第 1 次测定的溶出数据与第 2 次测定的各点溶出度平均值相差 10%~16%, 通过排查样品批内差异、对照品、实验人员、仪器、操作、试剂

等因素, 发现样品在湿度偏高的环境下的放置时长是造成溶出差异的主要原因。因此, 本实验探讨硫酸氢氯吡格雷片在高湿度环境下放置的溶出变化, 并研究样品中辅料的吸湿情况, 为实验室这类检验结果偏差(out of specification, OOS)的调查提供思路, 或防止这一类不合格数据的发生。

1 仪器与试剂

XP205DR 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多); 1260 和 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 科技有限公司); Evolution 6300 型溶出仪、Model 2500

作者简介: 胡容, 女, 助理工程师 E-mail: hurong@hec.cn

*通信作者: 宋学志, 男, 硕士 E-mail: songxuezhi@hec.cn

型溶出仪(美国 Distek 公司);DVSINT-Std 超微量电子天平的动态水分吸附分析仪(英国 SMS 公司)。

硫酸氢氯吡格雷对照品(东莞市东阳光仿制药研发有限公司,批号:FD-WRS-080020;纯度:99.3%);2种处方的75 mg 硫酸氢氯吡格雷片(东莞市东阳光仿制药研发有限公司研发制剂,批号2104024,记为处方1;赛诺菲制药有限公司,原产地中国,批号:9A787,记为处方2);盐酸、氯化钾、氯化钠、无水磷酸二氢钾均为分析纯,均购自成都科龙化工试剂厂;甲醇、乙腈均为色谱纯,购于斯百全化学(上海)有限公司。

2 方法与结果

2.1 吸湿性样品的制备

取处方1和处方2硫酸氢氯吡格雷片置于密闭分药盒中,每个盒子装入1片。在25℃下置于相对湿度(relative humidity, RH)(75±5)%的环境中(以饱和的氯化钠溶液模拟)放置1,2,3 h,即得吸湿性样品。

2.2 介质制备

pH 2.0 缓冲液:量取0.2 mol·L⁻¹氯化钾溶液250 mL,加入0.2 mol·L⁻¹盐酸溶液65 mL,加纯化水稀释成1 000 mL,摇匀即得。

2.3 色谱条件

BDSHYPERASIL C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×50 mm, 2.4 μm);流动相:磷酸二氢钾缓冲溶液(取磷酸二氢钾1.36 g,加入超纯水500 mL,溶解后加超纯水稀释至1 000 mL)-乙腈(30:70);流速:1.0 mL·min⁻¹;进样量:10 μL;柱温:25℃;检测波长:220 nm。本色谱条件下,氯吡格雷浓度(x)在3.8~112 μg·mL⁻¹内与峰面积(y)线性关系良好,标准曲线方程为y=3.72×10⁵x+3.85×10³(r=0.999 9)。且经过方法学验证,溶剂和辅料对检测无干扰,精密度、重复性、回收率均满足检测要求,溶液在31 h内稳定。

2.4 溶出曲线测定

取吸湿和未经吸湿的处方1制剂和处方2制剂,照中国药典2020年版溶出度与释放度测定法

通则 0931 第二法(桨法),转速为50 r·min⁻¹,在“2.2”项下溶出介质1 000 mL中进行溶出试验,分别在5,10,15,20,30,45 min时,取溶液2 mL滤过(及时补充同温等量相应的溶出介质),取续滤液作为供试品溶液。另取硫酸氢氯吡格雷对照品适量,精密称定,加溶出介质定量稀释制成氯吡格雷浓度约为0.075 mg·mL⁻¹的溶液,作为对照品溶液。取供试品溶液与对照品溶液按“2.3”项下的色谱条件进样检测,记录色谱图。以外标法计算各点的浓度,得到溶出曲线,按非模型依赖相似因子比较法^[2]评价吸湿后样品与未经吸湿样品的相似性f₂,计算公式如下:

f2=50×lg[1+(1/n)∑(Ri-Ti)²]⁻⁰.⁵×100

其中,R_i为t时间点的未经吸湿样品的平均溶出量;T_i为t时间点的吸湿后样品的平均溶出量;n为取样时间点的个数。当f₂值≥50时,认为2个物质有相似的溶出特性。

处方1制剂在(75±5)%RH环境下放置不同时间溶出曲线的结果见表1。处方1制剂受湿度的影响后溶出速率变化大,吸湿2 h后溶出速率明显增快,此时相对于未吸湿的样品在10 min和15 min时累积溶出度分别变快了14%和15%,吸湿3 h后,样品在10 min和15 min时累积溶出度分别变快了23%和22%。吸湿1,2,3 h与0 h的样品相比相似因子f₂分别为83,48,39。

处方2制剂在(75±5)% RH环境下放置不同时间溶出曲线的结果见表2。处方2制剂吸湿1,2,3 h与0 h的样品相比相似因子f₂分别为58,94,70,处方2制剂对高湿环境的敏感性较低,溶出速率变化较小,放置3 h后与0 h仍然相似(f₂>50)。

2.5 高湿环境下放置样品的水分测定

照中国药典2020年版通则 0832 第一法容量滴定法测定处方1制剂和处方2制剂在(75±5)%RH下放置不同时长的水分含量,结果见表3。1 h内处方2制剂和处方1制剂的水分含量与0 h的样品水分基本一致,这与溶出情况保持一致;吸湿2 h

表1 处方1制剂在(75±5)%相对湿度下放置0,1,2,3 h的累积溶出度(x̄±s , n=6)

Tab.1 Cumulative dissolution of preparation 1 placed at (75±5)% relative humidity for 0, 1, 2, 3 h(x̄±s , n=6)

吸湿 时间/h	累积溶出度/%					
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
0	19.19±4.36	44.08±8.02	71.31±7.60	92.16±2.86	97.01±0.82	98.28±1.01
1	19.52±6.09	45.87±11.92	74.51±13.34	93.41±2.25	96.69±1.19	97.57±1.33
2	25.67±3.15	58.43±6.07	86.37±3.87	93.37±2.10	95.51±1.74	96.36±1.75
3	26.81±5.75	66.44±14.26	93.54±2.33	97.79±0.91	99.34±2.03	99.09±1.14

表 2 处方 2 制剂在(75±5)%相对湿度下放置 0, 1, 2, 3 h 的累积溶出度($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab. 2 Cumulative dissolution of preparation 2 placed at (75±5)% relative humidity for 0, 1, 2, 3 h ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

吸湿 时间/h	累积溶出度/%					
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
0	21.11±4.42	46.79±6.82	67.37±7.24	82.03±6.38	93.00±2.73	95.27±1.21
1	25.82±2.63	53.69±4.54	74.87±4.31	88.77±4.37	97.67±2.64	98.88±1.87
2	21.85±3.27	46.05±3.96	67.18±4.74	82.54±4.40	96.20±3.40	99.24±3.10
3	18.32±6.96	42.83±9.24	63.29±11.42	77.64±11.23	91.96±8.14	95.73±4.34

后, 处方 2 制剂的水分增长了 0.18%, 处方 1 制剂增长了 0.22%, 处方 1 制剂比处方 2 制剂吸水速率略快, 此时处方 1 制剂的溶出速率也显著变快; 吸湿 3 h 后, 处方 2 制剂中水分增长缓慢, 而处方 1 制剂仍在快速增长。

表 3 处方 1 制剂与处方 2 制剂的水分增长情况

Tab. 3 Moisture growth of preparation 1 and preparation 2

吸湿时间/h	处方 1		处方 2	
	含量/%	SD/%	含量/%	SD/%
0	3.12	0.03	1.16	0.04
1	3.11	0.10	1.20	0.08
2	3.34	0.06	1.34	0.01
3	3.48	0.06	1.39	0.01
5	3.73	0.13	—	—
7	3.73	0.18	—	—

2.6 辅料吸湿性

查阅处方 2 制剂说明书, 基质中含有的非活性成分有氢化蓖麻油、低取代羟丙纤维素、甘露醇、微晶纤维素、聚乙二醇 6000, 作为崩解剂的主要是微晶纤维素和低取代羟丙纤维素; 而处方 1 基质中含有的非活性成分为甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、微粉硅胶、氢化蓖麻油, 其中崩解剂为微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮。崩解剂是确保片剂在胃肠液中将剂型分解成细小颗粒的辅料, 通常会促进水分渗透到片剂基质中以启动崩解过程^[3], 因此, 在高湿环境下会促使溶出变快的辅料最有可能是作为崩解剂的微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮。

采用可以准确控制温度和湿度, 具有超微量电子天平的动态水分吸附分析仪^[4]对微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮在不同 RH 环境下对水分的吸附速率和吸附能力进行研究, 结果见图 1。由图 1 可见, 微晶纤维素在 1 306 min 时吸湿增重达到 12.85%, 低取代羟丙纤维素在 1 765 min 时吸湿增重达到 30.68%, 交联聚维酮在 2 912 min 时吸湿增重达到 55.99%, 吸湿增重

最快和最大的为交联聚维酮。微晶纤维素在 80%RH 环境下比之前的吸湿速率更快, 吸湿饱和和时间延长; 交联聚维酮和低取代羟丙纤维素在整个加湿阶段增重速率均很快, 在 75%RH 附近吸湿速率开始显著变快。水溶性药物的吸湿性取决于药物的临界相对湿度(critical relative humidity, CRH), 药物的 CRH 越小越易吸湿, 水溶性药物或辅料的混合物的 CRH 往往低于其中任意组分的 CRH^[1,5]。根据图 1 的结果可知, 交联聚维酮的 CRH 约为 75%, 低取代羟丙纤维素和微晶纤维素的 CRH 约为 80%, 因为交联聚维酮本身吸水快、CRH 低, 使得含有交联聚维酮的处方对环境的湿度变得比较敏感。因此对于含有交联聚维酮的制剂不管是在保存还是检测过程都应该考虑环境对制剂的影响。

对处方 1 和处方 2 中非崩解剂甘露醇、微粉硅胶、聚乙二醇 6000 也进行了动态水分吸附测定, CRH 值均>85%, 说明这些辅料均不易吸湿, 而氢化蓖麻油在整个加湿过程中质量基本无变化。

3 讨论

3.1 考察方式的考虑

本研究中并未以裸片直接置于高湿环境下考察, 而是使用了分药盒(图 2), 主要是考虑到部分实验人员会习惯性认为装入分药盒的样品受环境影响小, 忽视了密闭容器不能隔绝水分的细节。

3.2 对样品检测的建议

通常情况下, 溶出仪安装运行的环境要求为室温 15~30 ℃, RH≤75%, 虽然许多实验室的环境要求的 RH 为≤75%, 但是有些溶出实验室并未控制湿度。对于含有交联聚维酮等易吸湿辅料的样品, 如若遇到 RH 在 75%左右的环境, 样品打开包装后未及时开始溶出实验, 仅做密闭处理而不是密封处理^[6], 可能会因为吸湿而影响检测结果的准确性。且短暂的吸湿并不明显改变样品的外观, 因而在结果出现问题时也不容易排查出导致数据异常的因素。

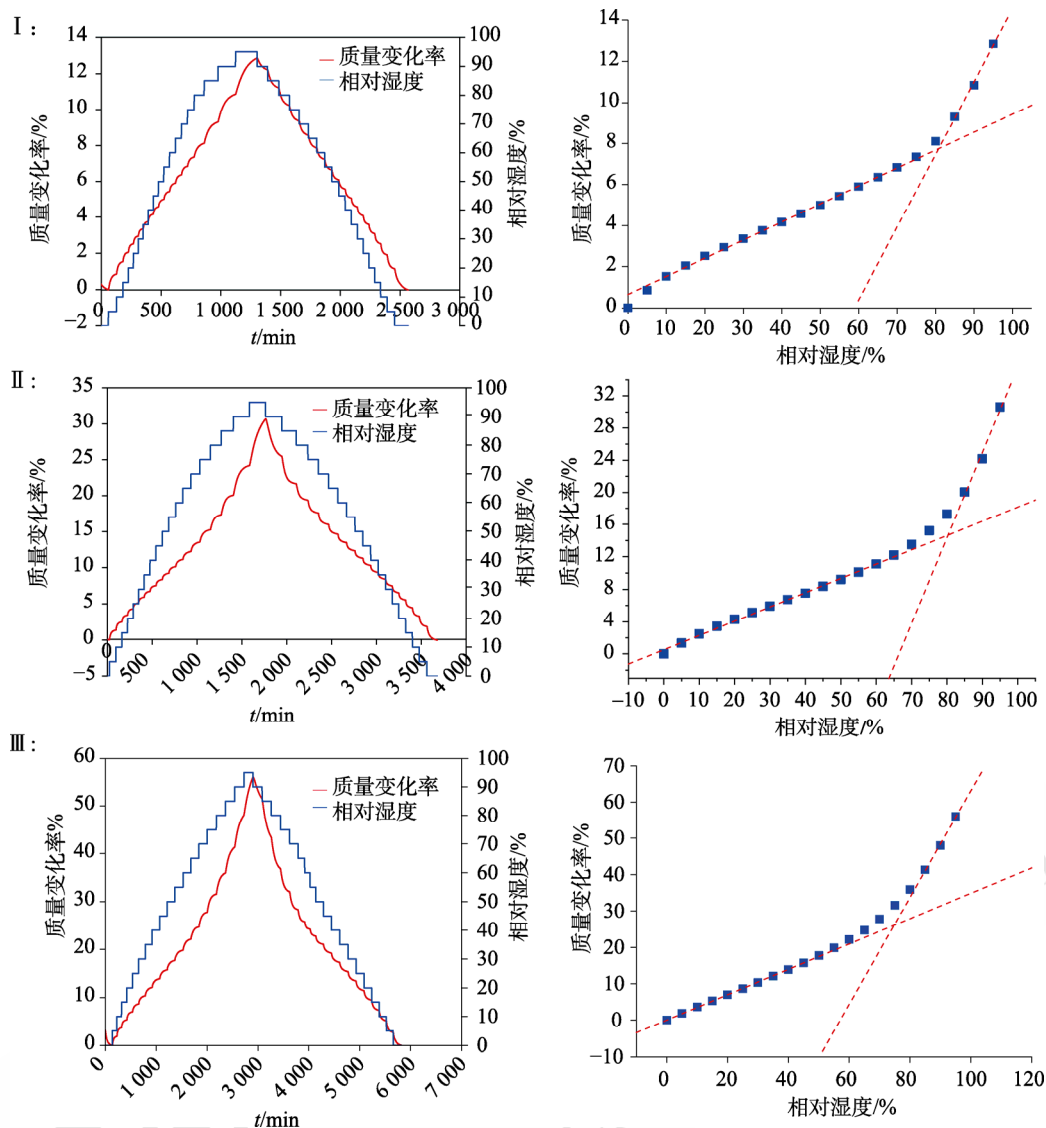


图 1 辅料的等温水分吸附线

I-微晶纤维素；II-低取代羟丙基纤维素；III-交联聚维酮。

Fig. 1 Vapour absorption and desorption isotherm of excipients

I-microcrystalline cellulose; II-low substituted hydroxypropyl cellulose; III-croscopovidone.



图 2 实验用分药盒

Fig. 2 Boxes used in the test

REFERENCES

- [1] 陆彬. 固体制剂吸湿性研究进展(上)[J]. 中国药师, 2007, 10(5): 445-447.
- [2] 国家药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出试验技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=c560ae7462430d5f>.
- [3] DESAI P M, LIEW C V, HENG P W S. Review of disintegrants and the disintegration phenomena[J]. J Pharm Sci, 2016, 105(9): 2545-2555.
- [4] XIN Z, ZHANG Q M. Introduction of dynamic vapour absorption analysis and its applications on pharmaceutical research[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2008, 28(10): 1779-1782.
- [5] 崔福德. 药剂学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [6] 中国药典 2020 年版. 凡例[S]. 2020.

收稿日期: 2022-04-20

(本文责编: 曹粤锋)