

第 15 卷

第 3 期

第 1 页

安捷伦真空成型 (VF)
一体成型溶出杯

第 5 页

学习、解决、讨论

第 6 页

明胶交联与酶解溶出

DAN SPISAK, 溶出产品经理

安捷伦真空成型 (VF) 一体成型溶出杯

VF 溶出杯的目标是消除杯间的变异性, 从而消除与超出指标的溶出结果相关的一个主要误差来源。

随着整个行业不断过渡到采用增强型机械认证 (MQ) 程序来获得发展动力, 这些专门生产的溶出杯确保了在不使用泼尼松片的情况下的尺寸规格完整性。1 L 的溶出杯有标准型和已验证的 TruAlign 两款, 可用于 708-DS 溶出度仪以及传统的瓦里安和 VanKel 仪器型号。已验证型包括单独的合格证书 (COC) — 增强型 MQ 的要求。这些溶出杯为安捷伦溶出度仪的用户提供了获取优异附件以及超出当前法规要求的途径。

该工艺有哪些独特之处?

传统的溶出杯通常是通过对标准玻璃储存管进行人工吹制和成型而制成的。这会导致不同供应商的溶出杯在高度、直径以及具体几何尺寸等方面产生变异性, 在某些情况下, 即使是同一供应商的产品也会有差异。虽然目前通过人工吹制方法生产的溶出杯一般可满足 USP <711> 溶出度 (1) 中的性能指标要求, 但世界各地生产的溶出杯质量差异巨大。这种变异性会导致溶出测试环境的流体力学特性出现显著差异, 进而反映在溶出速率上。



图 1 Agilent VF 一体成型溶出杯



真空成型 (VF) 一体成型溶出杯所采用的制造工艺与传统的玻璃溶出杯人工吹制工艺不同, 能够更严格地控制溶出杯的尺寸规格, 这对于确保溶出测试的重现性至关重要。该工艺通过围绕芯轴使玻璃成型来制作溶出杯, 保持了产品的一致性, 并且避免了传统溶出杯制作工艺可能造成的扭曲和瑕疵。虽然制作过程耗时较长, 安捷伦仍投资了一套专利的芯轴, 以确保产品符合最严格的性能指标, 从而更好地控制关键参数。

为什么要用 VF 溶出杯代替标准溶出杯?

我们进行溶出测试时的一个重要目标是控制外部能量源和外部变异源。溶出测试所指示的应该是制剂的质量, 而非仪器或附件的状况。在安捷伦, 我们竭尽全力去消除或最小化每个变异源。

溶出杯的尺寸是风险最高的方面之一, 它可成为溶出度仪适用性的潜在变异源 (2)。鉴于这种风险, FDA (3) 和 ASTM (4) 增强型机械认证程序要求对溶出单元的各个部件进行检验, 并通过合格证书 (COC) 或分析证书 (COA) 进行归档。

溶出杯的不一致性也是变异性的一个重要来源, 尤其是在 USP 性能验证测试 (PVT) 中。实际上, 溶出杯不规则性被认为是泼尼松测试中导致变异性的第二大潜在原因, 第一大变异源是溶解气体 (5)。该 USP 研究的一项重要发现就是 “...从一套溶出杯切换到另一套, 类似的溶出杯在平均百分溶出率和标准偏差方面却明显不同, 这表示当前的溶出杯几何尺寸的可接受范围可能并不合适 (5)。”

溶出杯尺寸在溶出测试中至关重要, 因为它们直接关系到流体力学混合模式的差异, 以及轴杆下方的体积。对多个供应商的溶出杯进行的分析发现, 不同供应商的溶出杯间存在极大的变异性, 造成 “...浆周围的溶媒体积变化可高达 18% (6)。” 该研究发现, 不仅不同供应商间的溶出杯有差异, 而且 “...还观察到同一来源的溶出杯也存在差异 (6)。”

标准溶出杯与 VF 一体成型溶出杯的比较

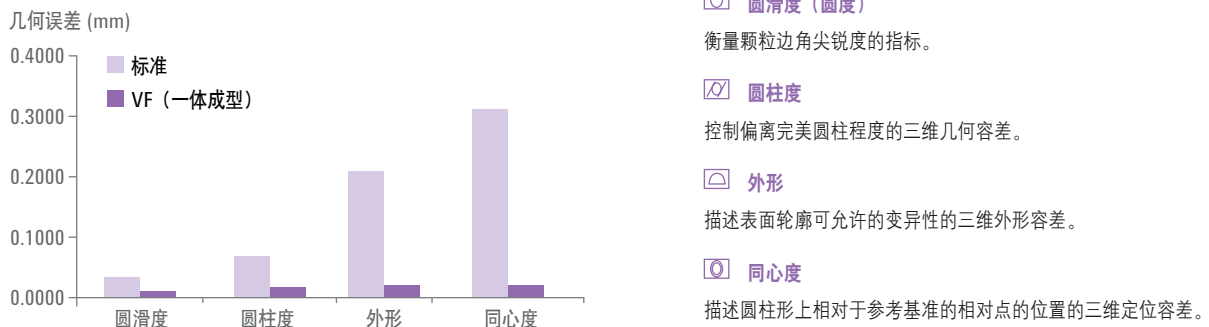


图 2 标准溶出杯与 Agilent VF 一体成型溶出杯的形状比较

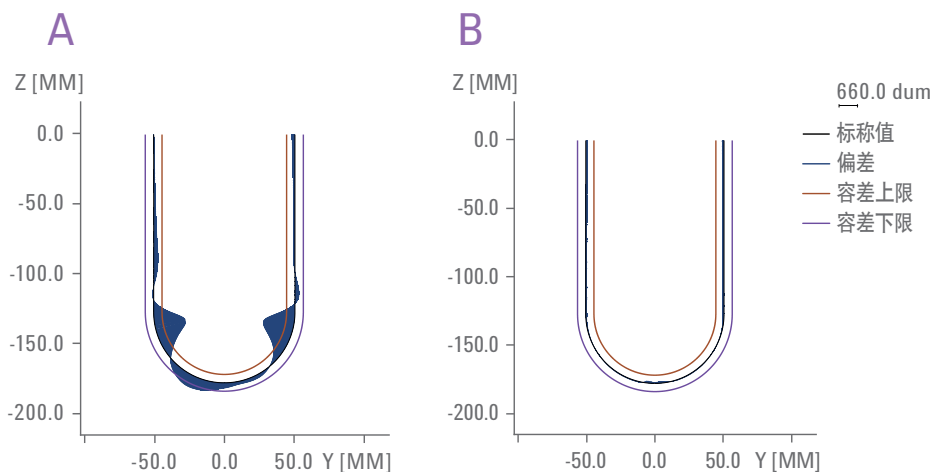


图 3 由安捷伦测试的标准溶出杯 (A) 与 Agilent VF 一体成型溶出杯 (B) 之间杯形状的差异, 该差异已超出 USP 溶出杯容差要求。三条线的中心线表示筒体和半球体的理想形状。两边绘出的两条线代表中心线左右 ± 0.3 mm。我们看到的图像并不成比例, 而是经过了放大的, 以说明传统工艺制作的溶出杯的偏差。

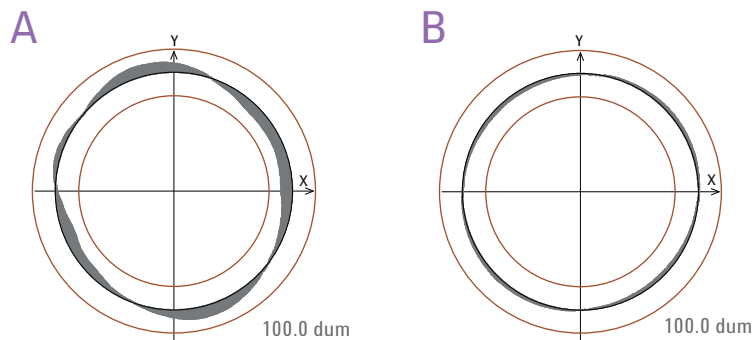


图 4 标准溶出杯 (A) 和 Agilent VF 一体成型溶出杯 (B) 之间圆度的差异。三条线的中心线表示筒体和半球体的理想形状。两边绘出的两条线代表中心线左右 ± 0.3 mm。我们看到的图像并不成比例, 而是经过了放大的, 以说明传统工艺制作的溶出杯的偏差。

除了浆下方体积的差异, 还发现浆尖端与溶出杯壁之间的距离也存在差异, 这会导致: “...溶出杯半球区域...不均匀的剪切速率...。由于浆-溶出杯壁间隙, 以及浆周围的溶媒体积存在差异, 溶出杯半球区域的流体力学可能会受到该溶出杯关键区域尺寸变异性的影响 (6)。” 溶出杯间直径的差异也很重要, 因为 “不一致的直径会导致不同的角动量 (7)。”

我们所关注的其他方面还包括溶出杯的畸形缺陷, 如突起、扇形突出、孔穴、凹陷和平面等。与一体成型溶出杯相比, 这些不同的变形也会导致更多的变异性。关于这些变形的深入讨论可参见 Peter Scott 的文章 “Geometric Irregularities

Common to the Dissolution Vessel (溶出杯几何尺寸的常见变异) (7)。”

真空成型或一体成型溶出杯为溶出过程中最关键的部件之一提供了更严格的容差。安捷伦以最严格的性能指标生产 VF 溶出杯, 可消除人工吹制溶出杯中常见的变异性。这些溶出杯的某些参数的容差比标准溶出杯的要求严格 10 倍以上。虽然一些制造商声称溶出杯完全可在不同位置间互换 — 或者在溶出杯需要更换时进行更换 — 但您始终应遵循您公司的 SOP 规定。

描述	部件号
TruAlign VF 一体成型溶出杯, 1 L, 用于 708-DS	12-1501
EaseAlign VF 一体成型溶出杯, 1 L, 用于 7000/7010	12-1502
TruCenter VF 一体成型溶出杯, 1 L, 用于 7025	12-1503
TruAlign VF 一体成型溶出杯, 1 L, 用于 708-DS, 已验证	13-0010
EaseAlign VF 一体成型溶出杯, 1 L, 用于 7000/7010, 已验证	13-0020
TruCenter VF 一体成型溶出杯, 1 L, 用于 7025, 已验证	13-0030

描述	系统选项
708-DS, 6 位 — VF 一体成型溶出杯选项	G7910A #130
708-DS, 8 位 — VF 一体成型溶出杯选项	G7911A #130
708-DS 与 850-DS 溶出取样系统 — VF 一体成型溶出杯选项	G7913A #130
708-DS 和 Cary 60 多池紫外溶出系统 — VF 一体成型溶出杯选项	G7926A #130
708-DS 与 Cary 60 光纤紫外溶出系统 — VF 一体成型溶出杯选项	G7927A #130

图 5 VF 溶出杯订购信息

除了独立的部件号, VF 一体成型溶出杯的 TruAlign 版本也是一个可用选项 (#130) — 可代替所示的全部可用产品编号的标准 TruAlign 溶出杯。

结论

一体成型溶出杯具有高度可靠的溶出杯几何形状, 并在溶出杯的流体力学方面具有更高的一致性。这种一致性消除了一个关键的变异源, 有助于提供更理想的溶出测试环境。

参考文献

1. USP 35 – NF 30, Physical Test <711> Dissolution, p. 299. USP **2012**, Rockville, MD, USA.
2. Salt, Alger, "Enhanced Mechanical Calibration of Dissolution Test Equipment", *Dissolution Technologies*, May **2011**.
3. "The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (cGMP); Guidance for Industry", U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington D.C, January **2010**.
4. E 2503-07 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus; ASTM International; April **2007**.
5. J. Eaton, "Perturbation Study of Dissolution Apparatus Variables – A Design of Experiment Approach", *Dissolution Technologies*, February **2007**.
6. G. Deng, "Evaluation of Glass Dissolution Vessel Dimensions and Irregularities", *Dissolution Technologies*, February **2007**.
7. P. Scott, "Geometric Irregularities Common to the Dissolution Vessel", *Dissolution Technologies*, February **2005**.

ANDREW DAMON, 技术市场营销项目专家

学习、解决、讨论

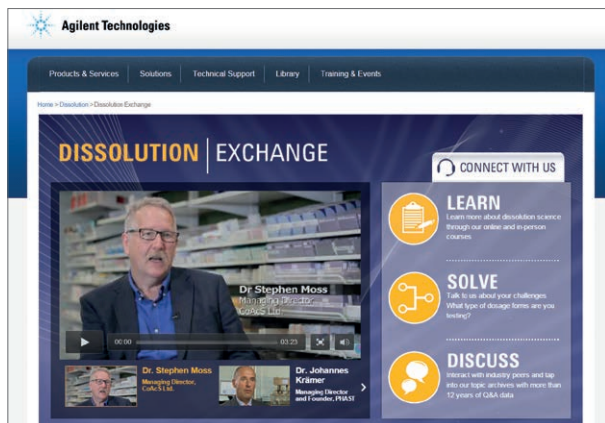


图 6 Dissolution Exchange 门户网站

随着药物开发环境的复杂性不断增加, 与溶出方法学的发展保持同步的挑战性也越来越大。安捷伦 Dissolution Exchange 是您与知识渊博的溶出专家携手合作、交换科学信息、获取最新的行业指南和最佳实践方案等的首选场所。

您是否正在寻找帮您培训溶出测试分析人员的资源? 您是否更喜欢自定义进度或现场实践的培训课程? 安捷伦提供多种学习工具, 可为您的教育需求(如自选在线研讨会)提供帮助。了解更多有关方法开发、验证、溶出单元认证、成功使用自动化技术的信息, 以及其他溶出度方面的热门话题。

安捷伦经验丰富的化学家团队还能为您解决从仪器选择到具体制剂的测试要求、从应用到方法开发的各种问题。请通过安捷伦 Dissolution Exchange 门户网站联系我们。我们很高兴能为您提供帮助!

另外, 通过安捷伦 Dissolution Exchange 门户网站还可访问溶出测试技术论坛(DDG), 这是一个溶出分析用户的全球性论坛, 用户在这里讨论行业问题、溶出测试问题和相关法规指南等。您可关注现场讨论, 或者下载过去四年中的会议视频, 其涉及的主题包括溶出度仪机械认证; 5 年回顾, 溶媒的脱气; 关于热空气的一切; 溶出实验室审计; 明胶胶囊的交联。

G. BRYAN CRIST, 科学事务经理

明胶交联与酶解溶出



图 7 薄膜形成问题

USP 章节的修订: <711> 溶出度和 <2040> 膳食补充剂的崩解与溶出已经在 US 药典论坛 40 中发布 (6)。现行溶出度章节主要关心的是当因交联导致溶出失败而需要进行二级溶出度测试时, 所用酶的效力问题。2014 年 3 月, 位于美国马里兰州罗克维尔市的 USP 总部举行了一个研讨会, 目的是解决当前使用胃蛋白酶和胰酶处理 pH 4.5 - 6.5 的中性溶媒中的明胶胶囊溶出时, 由于明胶胶囊产生交联而致使溶出测试无效的具体问题。

- 交联是指“明胶链之间形成简单的氢键和离子键以外的强烈化学键”
- 该反应通常不可逆
- 使明胶变得不可溶解
- 反应可由一些化学和环境因素催化 (1)

交联会使胶囊壳的内部明胶表面或外部明胶表面形成一层薄膜, 从而延迟或阻止胶囊壳打开。如果观察到胶状薄膜或凝胶状物质, 可确认发生了交联。偶尔还可观察到稀薄纤细的凝胶束, 在稳定性研究中, 这是发生交联的早期信号。

当前 ICH 协调的 USP 针对不符合溶出指标的硬质或软质明胶胶囊以及明胶包衣片剂的要求是:

“当使用 pH 低于 6.8 的水或溶媒作为专论章节中所述的溶媒时, 可在相同的溶媒中加入纯化的胃蛋白酶, 其活性为每 1000 mL 不超过 750000 单位; 对于 pH 为 6.8 或更高的溶媒, 可以加入胰酶, 其蛋白酶活性不超过每 1000 mL 1750 USP 单位。” (2)

该方法的问题是胃蛋白酶在 pH 约为 2 时活性最高, 在 pH 约为 4.5 时也有良好的活性。胰酶在 pH 约为 6.8 时活性最高, 在 pH 为 6-8 范围内活性良好。对于需要在 pH 约为 4-6.8 的溶媒中溶出的产品, 该方法存在一定的问题, 因为上述酶在此 pH 范围内没有足够的活性, 如下面的活性曲线所示: 图 8。

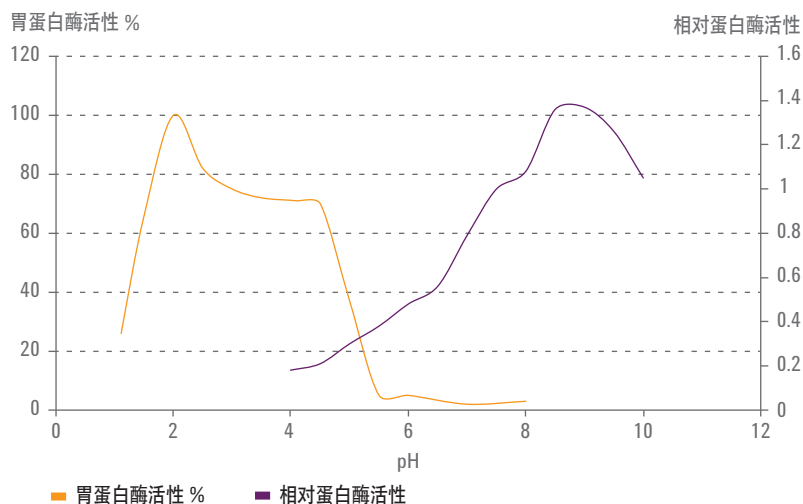


图 8 胃蛋白酶和蛋白酶活性与 pH 的关系

USP 研讨会推荐了两种在中性 pH 范围溶媒中具有足够活性的新酶：木瓜蛋白酶和菠萝蛋白酶。它们也包括在 US 药典论坛中，将会收录入 USP <711> 溶出度章节。木瓜蛋白酶来源于未成熟的青木瓜，而菠萝蛋白酶来自菠萝的茎。这两种酶在 pH 约为 5 时活性最高，并且在 pH 4.0–6.8 的范围内活性良好。推荐的活性水平是：木瓜蛋白酶不大于 550000 单位/L，菠萝蛋白酶在溶媒中不大于 30 明胶消化单位 (GDU)/L。木瓜蛋白酶的活性测定可在 USP 的专论章节找到，而菠萝蛋白酶的活性测定位于试剂说明章节。此外，还将阐明在 pH ≤ 4.0 的环境下应继续使用胃蛋白酶。

在溶出方法开发阶段，应使用“健全的”明胶胶囊测试酶与溶媒，以及制剂产品间的相互作用。如果因为出现交联现象而需要使用酶进行附加测试，则应验证和记录为 2 级测试选择合适酶的过程。

参考文献

1. USP Stimuli to the Revision Process, Use of Enzymes in the Dissolution Testing of Gelatin Capsules and Gelatin-Coated Tablets – Revisions. USP-PF 40(6)
2. US Pharmacopeia 38, NF 33, Physical Test <711> Dissolution; US Pharmacopeial Convention 12610 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852
3. Use of Enzymes in Dissolution Testing, Thomas Langdon – American Laboratories, Inc., Presented at USP Workshop on Dissolution testing of Capsules, March 24-25, 2014, USP, Rockville, MD

了解更多有关安捷伦溶出度解决方案的信息

www.agilent.com/chem/dissolution

订阅实用解决方案通讯

www.agilent.com/chem/practical_solutions

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

安捷伦科技大学：

<http://www.lscachina.com.cn/agilent>

浏览和订阅 Access Agilent 电子期刊：

www.agilent.com/chem/accessagilent-cn

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2015

2015年8月1日，中国印刷

5991-5952CHCN



Agilent Technologies