

Diss. ETH No. 16723

Analytical characterisation of the excipient Polysorbate 80

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH
for the degree of
Doctor of Sciences ETH Zürich

presented by

Francine Isabelle Gilardi-Lorenz

Swiss Federal Diploma in Pharmacy
(Eidg. dipl. Apothekerin)

born February 21, 1976

citizen of Lichtensteig SG and Gerra Gambarogno TI

accepted on recommendation of

Prof. Dr. Hans Altorfer, examiner

Prof. Dr. Gerd Folkers, co-examiner

2006

1 Abstracts

1.1 Abstract in English

Polysorbate 80 is an excipient of either animal or vegetal source that is used as solubilising, emulsifying and wetting agent in a big variety of pharmaceutical formulations. It belongs to the group of nonionic surfactants and consists of a sorbitol ring, an oleic acid part and ethylene oxide, which is statistically distributed on the free hydroxyl groups. Variations in the ethylene oxide part and side products originating from the low purity of the sources used for manufacturing or from generation during production lead to a high degree of heterogeneity within the substance.

The goal of this study was to characterise Polysorbate 80 in detail. The analysis included the physical properties of the excipient (viscosity, surface tension, optical activity and thermal behaviour), the fatty acid part (gas chromatography and acid value), the ethylene oxide part (cloud point and refractive index), and other components (volatile substances, UV absorbing substances and peroxides). In addition, the stability of Polysorbate 80 and the excipient properties (solubility, emulsifying properties and wetting power) were analysed. Polysorbate 80 samples from different suppliers as well as batches from the same supplier were analysed. The structurally similar Polysorbate 20 was included in many experiments for comparison with Polysorbate 80.

The majority of the results showed significant differences of the physical and excipient properties between Polysorbate 80 samples from different suppliers and even between different batches from the same supplier. In addition, many degradation products and volatile substances were present, such as aldehydes and other as yet unidentified compounds. The amount of oleic acid was reduced in samples that were several months old and/or stored at room temperature, and they showed a lower surface tension, diminished emulsifying properties and increased wetting power and solubility properties. Polysorbate 80, either as a pure substance or solubilised in water, contained degradation products and impurities after a storage period of several months, even when kept at 4°C.

In contrast, Polysorbate 20 only contained a small amount of unwanted volatile compounds and had a homogenous fatty acid part. Many of the impurities found in Polysorbate 80 were not detected in Polysorbate 20. Thus, Polysorbate 20 may be favoured over Polysorbate 80 for use in pharmaceutical formulations.

Based on our findings, we recommend storing Polysorbate 80 at 4°C with protection from light and air. In addition, an expiry date should be introduced. Since differences are present from batch to batch and supplier to supplier, every batch should be analysed carefully before use in a pharmaceutical formulation.

1.2 Zusammenfassung in Deutsch

Bei Polysorbat 80 handelt es sich um einen Hilfsstoff tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, der als Lösungsvermittler, Emulgator und Netzmittel in vielen pharmazeutischen Formulierungen zur Anwendung kommt. Polysorbat 80 gehört zur Gruppe der nichtionischen Tenside und besteht aus einem Sorbitolring, einem Ölsäureteil und Ethylenoxidgruppen, die statistisch auf die freien Hydroxylgruppen verteilt sind. Unterschiede im Ethylenoxidteil und Verunreinigungen, welche bereits in den Ausgangsprodukten vorhanden sind oder während der Produktion entstehen, führen zu einem hohen Maß an Heterogenität der Substanz.

Das Ziel dieses Projektes war, Polysorbat 80 detailliert zu charakterisieren. Die Analyse umfaßte physikalische Eigenschaften des Hilfsstoffes (Viskosität, Oberflächenspannung, optische Aktivität und thermisches Verhalten), den Fettsäureteil (Gaschromatographie und Säurezahl), den Ethylenoxidteil (Trübungspunkt und Brechungsindex) und andere Komponenten (flüchtige Substanzen, UV-absorbierende Substanzen und Peroxide). Zusätzlich wurden die Stabilität und die Hilfsstoffeigenschaften (Lösungsvermittlung, Emulgierfähigkeit und Netzvermögen) untersucht. Polysorbat 80 von verschiedenen Herstellern und unterschiedliche Chargen desselben Herstellers wurden analysiert. Für Vergleiche mit Polysorbat 80 wurde in vielen Experimenten das strukturell ähnliche Polysorbat 20 einbezogen.

Die meisten Resultate ergaben signifikante Unterschiede in den physikalischen und Hilfsstoff-Eigenschaften zwischen Polysorbat-80-Proben von verschiedenen Herstellern und sogar zwischen unterschiedlichen Chargen desselben Herstellers. Zusätzlich wurden viele Abbauprodukte und flüchtige Substanzen nachgewiesen, wie zum Beispiel Aldehyde und andere noch nicht identifizierte Substanzen. In Proben, die mehrere Monate alt waren und/oder bei Raumtemperatur gelagert wurden, war der Ölsäuregehalt erniedrigt. Ausserdem waren die Oberflächenspannung und die Emulgierfähigkeit herabgesetzt, während das Netz- und Lösungsvermögen angestiegen war. Sowohl als Reinsubstanz als auch gelöst in Wasser, enthielt Polysorbat 80 Abbauprodukte und Verunreinigungen nach Lagerung von mehreren Monaten, sogar nach Lagerung bei 4°C.

Im Gegensatz dazu enthielt Polysorbat 20 kaum flüchtige Substanzen und wies einen homogenen Fettsäureteil auf. Viele der Verunreinigungen, welche in Polysorbat 80 gefunden worden waren, wurden in Polysorbat 20 nicht detektiert. Aus diesem Grund anerböte es sich, Polysorbat 20 gegenüber Polysorbat 80 in pharmazeutischen Formulierungen vorzuziehen.

Auf Grund der Resultate empfiehlt es sich, Polysorbat 80 bei 4°C unter Ausschluss von Licht und Luft aufzubewahren. Zusätzlich sollte ein Verfalldatum eingeführt werden. Weil von Charge zu Charge und von Hersteller zu Hersteller Unterschiede bestehen, sollte jede Charge sorgfältig untersucht werden, bevor sie in einer pharmazeutischen Formulierung zum Einsatz gelangt.