采用不同介质中的溶出曲线评价硫酸氢氯吡格雷片的内在质量

丁盛，陈文，赵海涛，计莹，吴沉(常州制药厂有限公司，江苏 常州 213018)

摘要：目的 比较硫酸氢氯吡格雷片仿制药与原研药在4种不同溶出介质中溶出曲线的相似性。**方法** 分别以pH 2.0盐酸缓冲液、pH 4.5磷酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液和水为溶出介质测定2种片剂的体外溶出曲线，并采用f_2相似因子法考察其相似性。**结果** 在4种不同溶出介质中，2种片剂溶出曲线的f_2值分别为56，80，78和75。**结论** 2种片剂的体外溶出曲线在4种不同溶出介质中均相似。

关键词：硫酸氢氯吡格雷片；溶出曲线；f_2相似因子

中图分类号：R943.3 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2011)13-1341-02

Evaluation of Clopidogrel Bisulfate Tablets by Dissolution Profiles in Different Mediums

DING Sheng, CHEN Wen, ZHAO Haitao, JI Ying, WU Chen(*Changzhou Pharmaceutical Factory, Changzhou 213018, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the dissolution profiles of brand name drug and generics of clopidogrel bisulfate tablets in four different medium. **METHODS** The dissolution profiles of brand name drug and generics in four different medium (pH 2.0 hydrochloric acid-potassium chloride buffer solution, pH 4.5 phosphate buffer, pH 6.8 phosphate buffer and water) was determined and the similarity was investigated according to the f_2 factor method. **RESULTS** The f_2 factors between two tablets in four different medium were 56, 80, 78 and 75, respectively. **CONCLUSION** The dissolution profiles of brand name drug and generics in four different medium have significant similarity.

KEY WORDS: clopidogrel bisulfate tablet; dissolution profile; f_2 similarity factor

口服固体制剂的体外溶出数据是评价一种药物制剂的不同厂家产品或不同批次产品质量的重要数据。溶出度试验技术是剖析口服固体制剂内在质量的一种重要手段，在多种pH溶出介质中溶出曲线的测定是先进国家药物审评机构评价口服固体制剂内在质量的一种重要手段[1]。

硫酸氢氯吡格雷片最早是由法国赛诺菲-安万特集团和美国百时美施贵宝公司共同研制开发，于1998年在美国上市，商品名为波立维®(Plavix®)，主要用于预防动脉粥样硬化性事件的发生，如心肌梗死、中风和血管性死亡。2009年的世界销售额为102亿美元，仅次于立普妥®。因此，我公司立项开发了硫酸氢氯吡格雷片仿制药。本研究采用溶出度试验评价固体制剂品质的新方法与理念[2]，比较了硫酸氢氯吡格雷片仿制药与原研药在不同溶出介质中的溶出行为。

1 仪器与试药

RCZ-8B智能药物溶出试验仪(天津大学精密仪器厂)；TU-1810紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)。

硫酸氢氯吡格雷片仿制药(常州制药厂有限公司，规格：75 mg，批号：20100105)；硫酸氢氯吡格雷片原研药(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司，商品名为波立维®，规格：75 mg，批号：0906146)；硫酸氢氯吡格雷对照品(中国药品生物制品检定所，批号：100819-200601，纯度：99.9%)。

2 方法与结果

2.1 溶出度试验条件

参照美国药典中硫酸氢氯吡格雷片质量标准[3]：桨板法，以pH 2.0盐酸缓冲液1 000 mL为溶出介质，转速为50 r·min^{-1}，30 min时，取溶出液适量，滤过，取续滤液，紫外分光光度法于240 nm测定，限度为不低于标示量80%。

2.2 溶出介质

选择了4种不同pH值的溶出介质来模拟胃肠道的生理环境，分别为pH 2.0盐酸缓冲液(取氯化钾6.57 g，加水适量溶解，加0.1 mol·L^{-1}盐酸溶液119 mL，用水稀释至1 000 mL)、pH 4.5磷酸盐缓冲液(精密称取磷酸二氢钾6.80 g，用水稀释至1 000 mL)、pH 6.8磷酸盐缓冲液(取0.2 mol·L^{-1}磷酸二氢钾溶液250 mL，加0.2 mol·L^{-1}氢氧化钠溶液118 mL，用水稀释至1 000 mL)和水。

作者简介：丁盛，男，硕士，工程师 Tel: (0519)88251312 E-mail: tynsen@126.com

2.3 专属性试验

通过验证，4 种不同溶出介质的溶出度标准曲线的 r 均大于 0.999；滤膜对样品无吸附作用；辅料在 240 nm 处无紫外吸收；溶出液在 8 h 内稳定，表明该检测方法适用于本品溶出度试验。

2.4 溶出度试验

取本品，按“2.1”项下方法进行试验，分别以 4 种不同 pH 值的溶出介质 1 000 mL 为溶剂，转速为 50 $r\cdot min^{-1}$，分别于 5，10，15，20，30，45，60 min 取溶出液 5 mL(每次取样后补加同温度的溶出介质 5 mL)，滤过，取续滤液作为供试品溶液；另精密称取硫酸氢氯吡格雷对照品适量(约相当于氯吡格雷 10 mg)，置于 10 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，摇匀，精密量取 1 mL，置于 50 mL 量瓶中，加相应的溶出介质溶解并定容，摇匀，作为对照品溶液。取上述 2 种溶液，在 240 nm 处测定吸光度，计算每片溶出量，以时间(min)对 6 片平均溶出量(%)作溶出曲线，结果见图 1。

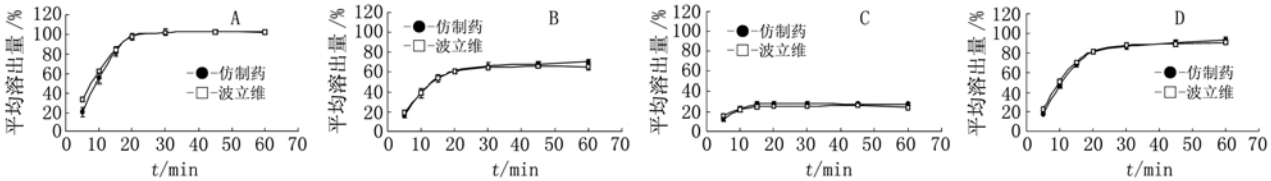

图 1 2 种片剂在不同溶出介质中的溶出曲线(n=6)

A–pH 2.0 盐酸缓冲液；B–pH 4.5 磷酸盐缓冲液；C–pH 6.8 磷酸盐缓冲液；D–水

Fig 1 Dissolution profiles in different mediums of generics and Plavix® (n=6)

A–pH 2.0 hydrochloric acid-potassium chloride buffer; B–pH 4.5 phosphate buffer; C–pH 6.8 phosphate buffer; D–water

2.5 溶出曲线相似性评价

采用美国 FDA 推荐使用的 f_2 相似因子法来评价试验药品与对照药品的体外溶出度差异，以考察其内在质量的相似性[4]。f_2 相似因子的计算公式如下：

$$f_2 = 50\log\{[1+\frac{1}{n}\sum_{t=1}^{n}(R_t - T_t)^2]^{-0.5}\times 100\}$$

式中，R_t为t时对照药品的溶出度；T_t为t时试验药品的溶出度；n为取样点的个数。f_2实际上量度了2条溶出曲线之间累积溶出度的相似性。f_2越大，表明2条体外溶出曲线差异越小，如果50≤f_2≤100，可认为2种制剂的溶出曲线相似；完全相同的2条溶出曲线，其f_2=100。根据谢沐风的报道[5]，选择合适的时间点进行4种溶出介质中的溶出曲线间的f_2值计算，结果见表1。根据溶出曲线相似性的判断标准[5]，判定2种片剂在4种溶出介质中的溶出行为相似。

表 1 不同溶出介质中溶出曲线的 f_2 值

Tab 1 The f_2 factors between two tablets in four different medium

溶出介质	f_2 值
pH 2.0 盐酸缓冲液	56
pH 4.5 磷酸盐缓冲液	80
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	78
水	75

3 讨论

硫酸氢氯吡格雷在 pH 4.5 磷酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中溶解度较小，以这 2 种溶剂 1 000 mL 作为溶出介质，硫酸氢氯吡格雷溶出较慢，60 min 溶出不完全，但 2 种片剂的溶出曲线相似性较好。

溶出度和溶解度有密切的相关性，硫酸氢氯吡格雷易溶于 0.1 $mol\cdot L^{-1}$ 盐酸溶液，因此，选择了美国药典中规定的 pH 2.0 盐酸缓冲液作为酸性溶出介质而未采用常用的 0.1 $mol\cdot L^{-1}$ 盐酸溶液。

体外溶出度试验已经成为保证仿制药品质的一种简单、有效的实验室检测方法。通过比较硫酸氢氯吡格雷片仿制药与原研药在 4 种不同 pH 值溶出介质中的溶出曲线的相似性，确保了我厂研发的硫酸氢氯吡格雷片品质与原研药的一致性。

参考文献

[1] XIE M F, ZHANG Q M, CHEN J, et al. Introduction on foreign drug administration evaluating the internal quality of oral solid formulations by drug dissolution curve [J]. Chin Pharm Aff (中国药事), 2008, 22(3): 257-261.

[2] XIE M F. Dissolution *in vitro* and bioavailability *in vivo* [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2005, 36(7): 447-451.

[3] USP 32 [S]. 2009: 1993.

[4] TIAN L, GAO X L. Study on the dissolution of compound glycyrrhizin tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2009, 26(6): 471-474.

[5] XIE M F. Evaluation methods of comparability of dissolution curve [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2009, 40(4): 308-311.

收稿日期：2010-11-18