

不同来源十二烷基硫酸钠对非布司他片体外溶出的影响

楼永军¹, 左丽丽², 何佳佳¹, 申潜¹ (1.浙江省食品药品检验研究院, 国家药品监督管理局仿制药评价关键技术重点实验室, 杭州 310052; 2.浙江工业大学, 杭州 310014)

摘要: 目的 考察不同来源十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)对非布司他片溶出行为的影响, 为其质量控制提供思路。方法 采用桨法, 以不同浓度的 SDS 溶液 900 mL 为溶出介质, 转速为 50 r·min⁻¹, 取续滤液用紫外分光光度法测定, 在 315 nm 的波长处测定溶出曲线。结果 不同来源 SDS 对非布司他片的溶出行为有着不同的影响, 借鉴相似因子法来评价其相互间溶出行为的相似性, 可将其溶出行为分为 2 类。结论 采用 SDS 作为溶出介质, 需要明确其组分, 才能保证溶出方法的耐用性, 从而起到控制药品质量的作用。

关键词: 十二烷基硫酸钠; 增溶作用; 非布司他片; 溶出度; 相似因子; 耐用性; 聚类分析

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)07-0820-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.07.008

引用本文: 楼永军, 左丽丽, 何佳佳, 等. 不同来源十二烷基硫酸钠对非布司他片体外溶出的影响[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(7): 820-823.

Effects of Sodium Dodecyl Sulfate from Different Sources on *in Vitro* Dissolution of Febuxostat Tablets

LOU Yongjun¹, ZUO Lili², HE Jiajia¹, SHEN Qian¹ (1.NMPA Key Laboratory for Core Technology of Generic Drug Evaluation, Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China; 2.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of sodium dodecyl sulfate(SDS) from different sources on *in vitro* dissolution of febuxostat tablets and provide ideas for its quality control. **METHODS** Perform the dissolution test with paddles, using 900 mL of SDS solution with different concentration as the dissolution media, the rotational speed was 50 r·min⁻¹. Continuous filtrate was determined by UV spectrophotometry and dissolution curve was determined at 315 nm. **RESULTS** Different sources SDS had different effects on the dissolution behavior of febuxostat tablets. Using the similarity factor method to evaluate the similarity of dissolution behavior between them, the dissolution behavior could be divided into two categories. **CONCLUSION** By using SDS as dissolution medium, it is necessary to define its components in order to ensure the durability of dissolution method, so as to control the quality of drugs.

KEYWORDS: sodium dodecyl sulfate; solubilization; febuxostat tablets; dissolution; similarity factor; robustness; hierarchical clustering analysis

十二烷基硫酸钠是一种阴离子表面活性剂, 用作乳化剂、皮肤渗透剂、片剂和胶囊剂的润滑剂、润湿剂等^[1], 也作为增溶剂用于配制溶出度检查用的溶出介质。质量标准收载于中国药典 2015 年版四部, 标准中明确其是“以十二烷基硫酸钠为主的烷基硫酸钠混合物”。在实际工作中经常遇到下列情况, 使用甲厂的十二烷基硫酸钠做出的溶出度符合规定, 使用乙厂的十二烷基硫酸钠做出的溶出度就不符合规定, 揭示其质量并不完全相同^[2], 国家药品监督管理局颁布的非布司他片质量标准中, 溶出度检查明确规定了配制溶出介质所用的十二烷基硫酸的来源。因此,

为保证溶出方法的耐用性, 有必要对不同来源的十二烷基硫酸钠的增溶作用进行考察, 同时本研究初步分析了十二烷基硫酸钠的组成、组分与增溶作用的关系以及不同浓度水平的增溶效果, 以期修订完善溶出度方法提供相应的技术支撑。

1 仪器与材料

1.1 仪器

708-DS 溶出仪(美国 Agilent 公司); UV-2700 紫外分光光度计、Intuvo 9000 气质联用仪均购自日本岛津公司; XPE205 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

基金项目: “重大新药创制” 国家科技重大专项(2017ZX09101001); 浙江省食品药品监督管理局科技计划项目(2018016)

作者简介: 楼永军, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0571)86459413 E-mail: louyongjun@hotmail.com

1.2 药品与试剂

非布司他片(杭州朱养心药业有限公司,批号:190477;规格:40 mg);非布司他对照品(中国食品药品检定研究院,批号:101278-201802;含量:99.9%);6种不同来源的十二烷基硫酸钠:来源I(批号:20170118;含量 $\geq 59.0\%$)、来源VI(电泳级,批号:20171121;含量 $\geq 99.0\%$)均购自国药集团化学试剂有限公司;来源II(西陇化工股份有限公司,批号:1503222;含量 $\geq 86.0\%$);来源III(Aladdin Industrial Corporation,批号:D1620032;含量 $\geq 97.0\%$);来源IV(GFCO Chemical Supplies,批号:026FCZ6F0512;含量 $\geq 99.0\%$);来源V(Sigma-Aldrich,批号:SLBV9880;含量 $\geq 99.0\%$)。

2 方法与结果

2.1 溶出曲线的测定

按照国家药品监督管理局颁布的标准(YBH00432013)收载的溶出度方法进行测定。

2.1.1 溶出介质的制备 溶出介质①~⑥:分别称取6种不同来源的十二烷基硫酸钠5.0 g,加水适量使溶解,再用水稀释至1 000 mL,摇匀,即得。溶出介质⑦:称取来源IV的十二烷基硫酸钠10.0 g,加水适量使溶解,再用水稀释至1 000 mL,摇匀,即得。溶出介质⑧:称取来源IV的十二烷基硫酸钠15.0 g,加水适量使溶解,再用水稀释至1 000 mL,摇匀,即得。

2.1.2 供试品溶液的制备 取非布司他样品,采用中国药典2015年版四部通则0931第二法,以“2.1.1”项下制备的十二烷基硫酸钠溶液900 mL作为溶出介质,转速为50 r·min⁻¹,温度为(37 $\pm$ 0.5) $^{\circ}$ C,分别在10, 15, 20, 30, 45, 60 min时,取样5 mL,经0.45 μ m微孔滤膜滤过,量取续滤液2.0 mL,置10 mL量瓶中,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,即得各取样点的供试品溶液。

2.1.3 对照品溶液的制备 精密称取非布司他对照品10 mg,加乙腈-水(1:1)适量使溶解,再用“2.1.1”项下溶出介质稀释制成8 μ g·mL⁻¹的非布司他溶液,即得对照品溶液。

2.1.4 溶出度测定方法 采用紫外分光光度法,在315 nm处测定供试品溶液及对照品溶液的吸光度,计算出各取样点的溶出度。

2.1.5 溶出曲线 非布司他片在上述8种溶出介质中的各取样点的平均累积溶出曲线见图1。

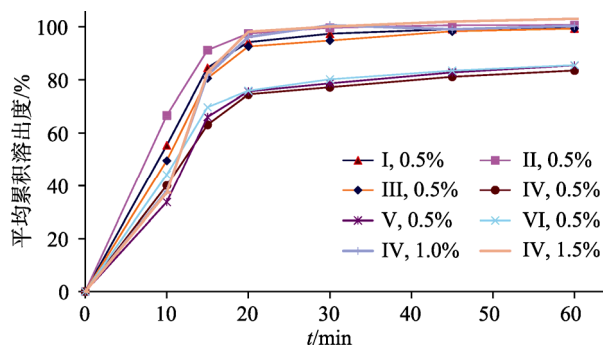


图1 非布司他片在8种溶出介质中的溶出曲线($n=6$)

Fig.1 Dissolution profiles of febuxostat tablets in eight dissolution media($n=6$)

2.2 溶出曲线相似性分析

采用相似因子(f_2)法^[3-7],分别对非布司他片在0.5%浓度的不同来源十二烷基硫酸钠中的溶出曲线进行两两间的相似性评价。 f_2 计算公式如下:

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ 1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{0.5} \times 100 \right\}。$$

其中, n 为溶出度试验取样点个数; R_t 与 T_t 分别为在不同来源十二烷基硫酸钠中非布司他片在 t 时间的平均累积溶出量(%)。当2条曲线 f_2 值 >50 时,可认为溶出曲线相似,且值越大相似程度越高。

计算结果显示,在来源IV,V,VI的十二烷基硫酸钠中非布司他片两两间的溶出曲线相似因子 f_2 值均 >50 ;在来源I与II,I与III的十二烷基硫酸钠中非布司他片两两间的溶出曲线相似因子 f_2 值均 >50 ,在来源II与III的十二烷基硫酸钠中非布司他片两两间的溶出曲线相似因子 f_2 值为47;而来源IV,V,VI与来源I,II,III间的 f_2 值均 <45 。以上数据表明,来源IV,V,VI的十二烷基硫酸钠对非布司他片溶出行为的影响相似,来源I,II,III的十二烷基硫酸钠对非布司他片溶出行为的影响也较为相似,而来源IV,V,VI与来源I,II,III间的差异较大。因此,可以将不同来源十二烷基硫酸钠对非布司他片的增溶作用分为2类,即来源I,II,III为一类,来源IV,V,VI为另一类。

3 讨论

由于在不同来源的十二烷基硫酸钠中表现出不同的溶出行为,因此对十二烷基硫酸钠的组分及含量进行了测定。测定方法在文献[2]的基础上,对供试品制备的前处理以及气相条件的柱温进行了优化,采用相似度检索匹配组分,面积

归一化法测定含量,主要组分及含量的测定结果见表1。

表1 不同来源十二烷基硫酸钠的组分及含量

Tab. 1 Composition and content of sodium dodecyl sulfate from different sources %

来源	十二烷基硫酸钠	十四烷基硫酸钠	十六烷基硫酸钠
I	70.3	27.3	0.4
II	64.2	23.8	7.4
III	59.4	26.4	5.4
IV	96.0	0.7	—
V	97.7	0.2	—
VI	97.7	0.3	—

不同来源十二烷基硫酸钠的组分及含量不尽相同。在配制的溶出介质(表观)浓度为0.5%时,6种不同来源十二烷基硫酸钠对非布司他片的增溶效果存在明显差异:含有的十二烷基硫酸钠组分含量越高(即高纯度),其增溶效果反而弱;而含有十四烷基硫酸钠组分的(即多组分),其增溶效果反而强。在不同来源的十二烷基硫酸钠中,含有十二烷基硫酸钠组分达到>95%的表现出相似的增溶效果,含有十四烷基硫酸钠组分在25%左右的又表现出另一类相似的增溶效果。上述结果显示:不同来源十二烷基硫酸钠对非布司他片的溶出行为有不同的影响,十二烷基硫酸钠的组分构成与增溶作用存在相关性,但各组分具体的量效关系有待进一步研究。因此只研究某种组分来评价十二烷基硫酸钠质量不能完全反映十二烷基硫酸钠的增溶性能。

由于高纯度的十二烷基硫酸钠对非布司他片增溶效果差,尝试提高其浓度以进一步了解对非布司他片溶出行为的影响。选取其中来源IV的十二烷基硫酸钠配制成1.0%,1.5%(表观)浓度的溶出介质来测定非布司他片的溶出度,发现在1.0%浓度的溶出介质中20 min时的溶出量>90%,表现出与来源I,II,III的在0.5%浓度时相似的增溶效果,进一步提高浓度至1.5%,未观测到更强的增溶效果。上述研究进一步证实十二烷基硫酸钠的组分构成以及浓度水平均会影响增溶效果。

在溶出度研究中,由于多组分的十二烷基硫酸钠含有不同碳链长度的烷基硫酸钠,精准控制其组分及含量也并非易事,固定来源或许是一种解决方式。同时,可以将其转化为合适浓度的高纯度的十二烷基硫酸钠,相对于多组分的十二烷

基硫酸钠,高纯度的十二烷基硫酸钠的质量就比较容易控制,从而保证了溶出方法的耐用性,达到有效控制制剂质量的目的。

关于溶出曲线相似性的评价,来源II与III间溶出曲线的 f_2 值为47,依据相似因子法,应判定来源II与III间的溶出曲线不相似。但考虑到47接近相似性判断的限度值(即50),因此借助聚类分析法^[8-11]进行了进一步归类评价:以非布司他片在0.5%浓度的不同来源十二烷基硫酸钠中各时间点的平均累积溶出量作为变量,采用SPSS 24.0进行系统分类,距离计算方法采用欧氏平方距离,聚类方法采用Ward法,其分类的系统聚类树状图见图2。由树状图可知,6个样本可聚分为2类,即来源IV,V,VI聚集为一类,来源I,II,III聚集为一类。通过对非布司他片溶出曲线的相似因子评价和聚类分析,都可将十二烷基硫酸钠对非布司他片的增溶作用分为2类,而且相似因子评价和聚类分析的分类结果完全一致。上述研究也表明,当 f_2 值处于限度值附近(如在45~55),应该审慎判断,应当借助某些辅助方法,如聚类分析,生物等效性研究等,进行综合权衡。

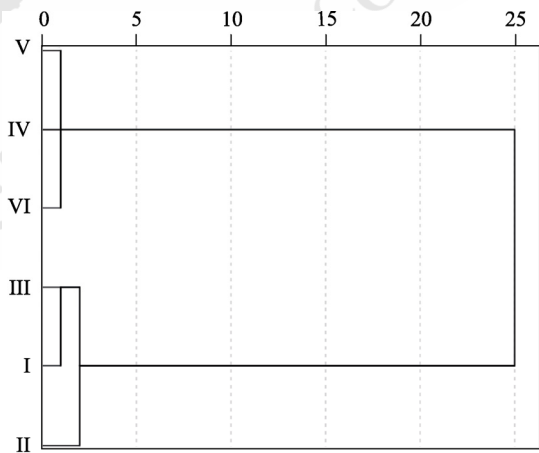


图2 基于非布司他片溶出行为的不同来源十二烷基硫酸钠的聚类分析

Fig. 2 Cluster analysis of sodium dodecyl sulfate by the dissolution characteristics of febuxostat tablets in the different media of sodium dodecyl sulfate

4 小结

本研究通过考察十二烷基硫酸钠对非布司他片溶出行为的影响,发现其组成/组分与增溶效果关系密切,因此采用十二烷基硫酸钠作为溶出介质,需要明确其组成/组分,才能保证溶出方法的耐用。

REFERENCES

- [1] ROWE R C, SHESKEY P J, OWEN S C. Handbook of Pharmaceutical excipients(Sixth Edition)[M]. London Chicago: Pharmaceutical Press, 2009: 651-653.
- [2] LIU J Z, CHENG Q L, HANG T J, et al. Quality control research of sodium dodecyl sulfate[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2009, 29(7): 1152-1154.
- [3] FU H, SUN Y, ZHANG Z, et al. *In vitro* dissolution behaviors of diclofenac sodium enteric-coated tablets[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2018, 53(16): 1419-1424.
- [4] JIN F F, YIN J, NAN N. Study on quality and efficacy consistency evaluation of chemical oral solid generic drugs[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2018, 38(4): 575-581.
- [5] TANG W, YIN J, ZHANG Y, et al. Evaluation the dissolution curve similarity of naproxen tablets and study on the *in vitro-in vivo* correlation model[J]. Her Med(医药导报), 2019, 38(7): 899-905.
- [6] DING Q, TANG L. Effects of different grinding methods on *in vitro* dissolution of ursodeoxycholic acid capsules[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2016, 51(23): 2037-2040.
- [7] ZHANG Y, CAO L, CHEN Z Y, et al. Comparison of dissolution of loxoprofen sodium tablets from different manufacturers[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学杂志), 2019, 36(20): 2531-2534.
- [8] CAO Y X, LI K, QIN X M, et al. Quality evaluation of different areas of Astragali Radix based on carbohydrate specific chromatograms and immune cell activities[J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2019, 54(7): 1277-1287.
- [9] ZHANG P, ZHANG X S, YANG L H, et al. Hierarchical cluster and principal component analysis for Herba Artemisiae Annuae from different habitats with FTIR specific spectrum [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2008, 28(10): 1633-1636.
- [10] KONG D X, HUANG S S, HUANG R S, et al. Comparative study on the infrared fingerprint of *Abrus cantoniensis* based on the methods of sequential analysis of dual-indexes and cluster analysis[J]. Spectrosc Spectr Anal(光谱学与光谱分析), 2010, 30(1): 45-49.
- [11] LI B X, DONG S T, MA Z. Determination of five hazardous elements in Wikstroemia from different areas and principal component analysis and cluster analysis of inorganic elements[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(20): 2548-2552.

收稿日期: 2020-01-03
(本文责编: 李艳芳)