

3 讨论

片剂分割经常在药房、临床使用,针对这一现象,各国纷纷要求对刻痕进行药学研究,国家食品药品监督管理局发布的《化学药物制剂研究基本技术指导原则》^[11]和美国食品和药物管理局发布的刻痕指导原则^[7]给广大药学工作者提供了更详细的考察范围和监管依据。目前已报道的研究方式比较单一,本研究对含中刻痕的片剂进行了更进一步的药学研究,研究结果表明,含中刻痕的缬沙坦片沿中刻痕进行手掰或切药刀切都可以很好的控制损失量,而且片剂分割后能正常释放,脆碎度也符合既定要求,说明含有中刻痕的仿制制剂缬沙坦片有利于临床的剂量调整。但是临床上进行药片分劈时还可能存在着交叉污染、患者自行分割时不明确分割方法或用刀片等尖锐物品存在的安全隐患等情况,如何从临床角度出发考虑成药规格,如何从研制角度入手提高分割合理性以及加强药品刻痕监管需要各界共同努力。

REFERENCES

- [1] 朱琰,王燕婷. 住院药房片剂分劈情况分析[J]. 中国药师, 2009, 12(4): 536-538.
- [2] QUINZLER R, GASSE C, SCHNEIDER A, et al. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006, 62(12): 1065-1073.
- [3] 刘元江, 缪经纬, 杨亚勇, 等. 不同厂家刻痕片及非刻痕片分剂量评价[J]. 中国药房, 2012, 23(29): 2713-2715.
- [4] LIN Y, HUANG Y, CAI Z B, et al. Accuracy study of tablet-splitting [J]. Chin Pharm(中国药学杂志), 2013, 48(18): 1598-1601.
- [5] RODENHUIS N, DE SMET P A, BARENDIS D M. Patient experiences with the performance of tablet score lines needed for dosing [J]. Pharm World Sci, 2003, 25(4): 173-176.
- [6] Tablets [DB/OL]. SciMore EP8.5, 2015.
- [7] US FDA. Guidance for Industry Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation [S]. 2013.
- [8] 杨绮华, 刘小波, 陈曙洁. 住院患者服用分劈药片的利弊[J]. 中国药房, 2004, 15(8): 509-510.
- [9] Valsartan tablets [DB/OL]. SciMore USP38-NF33, 2014.
- [10] USFDA, Label for Diovan [EB/OL]. 2012.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 【H】GPH4-1 化学药物制剂研究基本技术指导原则[S]. 2005年.

收稿日期: 2015-02-27

舒必利片溶出度变化与原料的关联性研究

蒋林波(广东彼迪药业有限公司, 广东 开平 529331)

摘要: 目的 通过舒必利片溶出度变化与原料的关联性研究,找出导致舒必利片溶出度下降的原因。方法 以50%乙醇对研究中的3批舒必利原料重结晶,对比样品重结晶前后熔距的变化,确认原料批与批之间是否存在差异。结果 重结晶后,3批原料含量基本不变,但与溶出度变化相关批次的原料,其熔距由2.3℃缩短为0.5℃,说明原料之间存在差异。结论 实验结果和文献分析得出的结论认为,舒必利可能存在多晶型现象。导致舒必利片溶出度下降的原因,可能与舒必利的混晶原料发生转晶作用有关。

关键词: 舒必利片; 溶出度; 原料; 关联性; 熔距; 多晶型

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)08-0957-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.014

Research on the Correlation Between the Dissolution Change of Sulpiride Tablet and Its Material

JIANG Linbo(Guangdong P.D. Pharmaceutical Co., Ltd., Kaiping 529331, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Through the research on the correlation between the dissolution change of sulpiride tablet and its material, to pinpoint the causes of the dissolution decrease in the sulpiride tablets. **METHODS** The 3 batches of sulpiride that had been used to the research were recrystallized by 50% alcohol, to compare the melting range before and after crystallization, and to confirm whether there are differences between each batch of materials. **RESULTS** After recrystallization, for all batches, the contents of sulpiride were remain basically unchanged, but the batch pertaining to the dissolution change, melting range had shortened from 2.3℃ to 0.5℃. The results showed that the 3 batches of sulpiride were different. **CONCLUSION** Based on the test results and related literatures analysis, researchers came to the conclusion that polymorphism might exist in sulpiride.

作者简介: 蒋林波, 男, 工程师 Tel: (0750)2788666 E-mail: jlb1957@sina.com.cn

The dissolution decrease of sulpiride tablet in the investigational period may be due to the crystal transformation of mixed crystal materials.

KEY WORDS: sulpiride tablet; material; dissolution; correlation; melting range; polymorphism

舒必利片为苯甲酰胺类抗精神病类药,已纳入国家基本药物目录。舒必利在水中几乎不溶^[1],而其片剂的主药含量较高,因此,舒必利片溶出度是制剂研究值得关注的问题。早期国内对该品种的溶出度研究表明,不同厂家生产的舒必利片崩解时限、溶出度差异很大^[2],但未见报导片剂的相关制剂技术研究。作者在采用同一原料生产商不同批号舒必利原料进行工艺验证时,发现制备的3批片剂0 d溶出度均接近100%,但加速试验中出现1批产品溶出度快速下降。经检查,该批产品所用的舒必利原料熔点偏低、熔距较长,可能存在混晶现象。

1 仪器与试剂

YRT-3 型熔点仪(天津大学精密仪器厂); ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); UV2450 型紫外可见分光光度计(日本 Shimadzu 公司); FFIR-8400 型傅立叶交换红外分光光度计(日本 Shimadzu 公司); SHH-SGD 综合药品稳定性试验箱(重庆市永生试验仪器厂)。

舒必利(浙江万邦药业股份有限公司,批号:12131204、12131215、12131219);乳糖(德国 MEGGLE,批号:L1337);维晶纤维素(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:140356);羟丙甲纤维素(HPMC,泰安瑞泰纤维素有限公司,批号:1302-25);羧甲淀粉钠(湖州展望药业股份有限公司,批号:20140402);硬脂酸镁(贵州桐梓光彩化工有限公司,批号:20140312);舒必利对照品(中国药品生物制品检定院,批号:100203-200503,

用于含量和溶出度检测);乙醇(分析纯,广州化学试剂厂,用于舒必利重结晶)。

2 方法与结果

2.1 处方工艺

舒必利 10.0 kg,乳糖 1.70 kg,微晶纤维素 0.80 kg,羧甲淀粉钠 0.65 kg,硬脂酸镁 0.065 kg,共制成 10 万片。

取舒必利、乳糖、微晶纤维素过 100 目筛,于高效湿法制粒机中预混 5 min,定量加入 4% HPMC 制粒。湿颗粒于沸腾床中,设定进风温度 70 °C,干燥 20 min(控制颗粒水分 2.0%~3.0%),以 16 目筛整粒。合格颗粒于三维混合机中,加入羧甲淀粉钠混合 15 min,最后加入硬脂酸镁,混合 5 min,压片。所得产品分装于 25 mL 药用聚烯烃塑料瓶内,密封。

2.2 稳定性考察方案

将 3 批验证产品(V-1、V-2、V-3)按中国药典 2010 年版二部“舒必利片”项下方法检验,作为 0 d 数据,同时于(40±2)°C,相对湿度 75%±5% 加速试验,在规定时间内取样检验,结果与 0 d 数据进行比较。

2.3 结果

加速试验 1 个月后,其中 V-3 产品的溶出度显著下降。溶出试验观察发现,其溶出行为已从原来的迅速崩散变为缓慢溶蚀,到达规定的测试终点(20 min)时,转篮中尚残留约 1/3 未崩解的片芯。3 批产品质量数据对比结果见表 1。

表 1 3 批舒必利片质量数据

Tab. 1 Quality data for the 3 batches of sulpiride tablet

验证产品批号	原料批号	颗粒水份/%	片剂硬度/kg	含量/%	溶出度/%				
					0 d	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
V-1	12131204	2.7	5.4	99.8	100.0	99.2	98.0	99.6	99.8
V-2	12131215	2.5	5.0	99.4	99.2	98.6	99.0	97.6	98.5
V-3	12131219	2.5	5.3	99.5	99.5	72.6	-	-	42.2

经检查,V-3 对应的 12131219 批原料红外光谱无异常,但熔点为标准下限,熔距较长。取验证用的 3 批舒必利剩余原料,参考文献[3]所用溶媒,分别以 50%乙醇重结晶(称取原料药 7.3 g,于三角烧瓶中,加入 50%乙醇 100 mL,80 °C 水浴加

温使其完全溶解,停止加热,在水浴中自然降温,缓缓析出舒必利,抽滤,以水洗涤,60 °C 真空干燥),各得细微的针状结晶约 6.1 g。经检验,3 批原料的重结晶品含量基本一致,熔距均在 1 °C 内。结果见表 2。

表2 3批原料重结晶前后实验数据

Tab. 2 Test data for the 3 batches of material before and after crystallization

原料批号	含量/%		熔距/℃	
	原料	重结晶品	原料	重结晶品
12131204	99.5	99.6(6.1 g)	0.5(178.7~179.2)	0.6(178.7~179.3)
12131215	99.5	99.4(6.2 g)	0.7(178.1~178.9)	0.7(178.8~179.5)
12131219	99.6	99.5(6.1 g)	2.3(177.0~179.3)	0.5(179.0~179.5)

3 讨论

3.1 溶出度下降的原因

3.1.1 原料检验质量数据分析 各国药典收载舒必利的熔点不完全一致,分别为 177~180 °C^[1]、约 178 °C(分解)^[4]、177~181 °C^[5],中国药典与日本药局方收载的舒必利红外光谱图一致,但与英国药典红外光谱图有较明显差异^[6-8],可能存在晶型的问题。原料不纯(包括杂质和混晶)会引起熔点下降,熔距拉长。通常认为,熔距<1 °C的原料晶型较纯^[9]。实验中 12131219 批原料熔距达 2.3 °C,经重结晶后,含量基本不变,但熔距明显缩短,熔点与其它批号趋于一致,说明重结晶前原料熔点和熔距的差异与杂质无关,而可能与原料存在多种晶型的混晶有关。

3.1.2 原辅料的相容性分析 本验证是在原辅料相容性试验和小试基础上进行。虽然不同批次原料制备的产品 0 d 质量基本一致,但加速试验溶出度出现明显差异,说明相容性试验和小试受原料批次局限,未能全面反映原料与辅料的相容性以及工艺的适应性问题。

3.1.3 相关文献分析 国内对舒必利制剂的溶出度研究表明^[2],以人工胃液为溶出介质检测 5 个厂的舒必利片,仅有 1 个厂家产品 10 min 达 90%以上,其它厂家产品 60 min 溶出分别为 89%, 77%, 58%和 45%,与现行药典标准 20 min 不得<75%的要求相差甚远。从该文献提供的产品批号信息分析,所考察的产品出厂时间相距约 1 年 6 个月,产品检验时间距出厂时间已达 5 个月以上。由此判断,崩解时限和溶出度不合格可能是在贮存期中发生,与作者观察到的溶出度下降的情况相类似。

晶型药物占化学药物总数的 70%以上。具有多晶型的药物在制剂生产、运输和贮存过程中受压力、溶剂、温度、湿度等因素影响均可能发生转晶现象^[10],导致片剂变硬,崩解迟缓或不崩解,药物溶出度下降。由于制剂中有辅料影响,要测

定制剂中晶型的变化,在技术上比较困难。目前,国际上推荐以溶出度检测作为监测制剂中晶型变化的替代方法^[11],说明溶出度的变化与晶型变化存在关联性。

综上所述,舒必利片溶出度下降可能与药物晶型的转变有关。

3.2 本验证结果带来的启示

3.2.1 处方设计必须基于原料晶型研究 多晶型原料因具有不同的物理和机械特性,影响到药品的可制造性、工艺的可重复性等技术问题,并影响到药物的溶出度和生物利用度等药品质量问题,在处方工艺设计的研究初始阶段,必须对原料可能存在的晶型进行确认,否则形成的处方工艺在生产应用中将存在一定的局限性。

3.2.2 制剂生产必须对原料晶型进行控制 目前,大多企业尚未将药物的晶型纳入常规控制项目。原料晶型不受控,是固体制剂生产过程中偏差产生的来源,也是某些国产药与原研药疗效存在差异的主要原因之一。虽然,晶型分析已具备多种技术和方法,如熔点法(MP)、偏光显微法(PM)、红外光谱法(IR)、拉曼光谱法(RM)、粉末 X-射线衍射法(PXRD)、差示扫描热量法(DSC)等,但国内一般生产企业很难满足所有条件。根据晶型药物原料的熔点、光学特性和红外光谱图可能存在差异的特点,生产企业可先利用 MP、PM、IR 等常规检测资源,逐步开展原料晶型的质量控制活动。

3.2.3 晶型控制应纳入原料供应商审计项目 难溶于水和常用有机溶剂的药物可能存在多晶型问题,应引起制剂企业的充分重视,在对该类原料供应商的质量审计中,要与供应商确认适合本企业处方工艺的原料晶型,并制订相应的控制方法,以保证药品质量的一致性和稳定性。

因限于条件,未对实验相关的原料晶型作进一步的确证。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2010: 1044
- [2] 瞿发林, 丁青龙, 殷强. 舒必利片溶出度考察[J]. 中国医院药学杂志, 1991, 11(5): 209-210
- [3] 王福兰, 李桂玲, 唐登峰. 舒必利的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(11): 487-488
- [4] JP. X VI. [DB/OL]. [2015-01-27]. (<http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/JP16/download.aspx?filename=Sulpiride-1459>).

- [5] BP.2013. [DB/OL]. [2015-01-27]. (<http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/BP2013/data/6745.html>).
- [6] 药品红外光谱集. 第1卷[S]. 1996: 510
- [7] JP. X VI. [DB/OL]. [2015-01-27]. (<http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/JP16/download.aspx?filename=Sulpiride-1955>).
- [8] BP.V. [DB/OL]. [2015-01-27] (<http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/BP2013/data/4314.html>).
- [9] 国家药典委员会. 药品晶型研究及晶型质量控制指导原则 (征求意见稿) [EB/OL]. 2014: 339. [2014-11-12]. (<http://www.chp.org.cn/export/sites/chp/resource/2014/2014072815285044809.pdf>)
- [10] 吕扬, 杜冠华. 晶型药物[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 143-148.
- [11] ICH. Q6A.1999:8-9 [EB/OL]. [2015-01-23]. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf).
- 收稿日期: 2015-02-27

近红外光谱法快速分析不同厂家炒栀子配方颗粒的质量

孙胜斌^{1,3}, 陈翔宇², 高晗¹, 姜国志³, 李军山¹, 李振江¹ (1.神威药业集团有限公司, 石家庄 051430; 2.河北省中药注射液剂工程技术研究中心, 石家庄 051430; 3.中药注射剂新药技术开发国家地方联合工程实验室, 石家庄 051430)

摘要: 目的 考察不同厂家炒栀子配方颗粒的质量。方法 利用近红外光谱仪直接对各厂家样品进行积分球漫反射全波长扫描, 用马氏距离法分类建模, 计算不同厂家配方颗粒间的距离。结果 A、B、C 厂家炒栀子配方颗粒间距离均较大, 相互间区别明显。结论 不同厂家生产的炒栀子配方颗粒质量相互间有一定差异。

关键词: 近红外光谱法; 炒栀子; 配方颗粒; 质量

中图分类号: R944.27

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)08-0960-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.015

Rapid Analysis of the Quality of Formula Granule of Stir-baked Gardeniae Fructus Formula from Different Manufacturers by Near-infrared Spectroscopy

SUN Shengbin^{1,3}, CHEN Xiangyu², GAO Han¹, JIANG Guozhi³, LI Junshan¹, LI Zhenjiang¹ (1. *Shineway Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 051430, China*; 2. *Hebei Province Engineering Research Center for TCM Injection, Shijiazhuang 051430, China*; 3. *State-local Joint Engineering Laboratory of New Drugs Development Technology for TCM Injection, Shijiazhuang 051430, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyse the quality of formula granule of stir-baked Gardeniae Fructus from different manufacturers. **METHODS** Integrating sphere diffuse full-wavelength scanning of samples from different manufacturers were measured by near-infrared spectroscopy. Mahalanobis distance was used to categoriz modeling and calculate the distance between different manufacturers. **RESULTS** The distances of formula granule of stir-baked Gardeniae Fructus formula produced by A, B and C were obviously different. **CONCLUSION** There are certain diversities of quality of formula granule of stir-baked Gardeniae Fructus from different manufacturers.

KEY WORDS: near-infrared spectroscopy; stir-baked Fructus Gardeniae; formula granule; quality

炒栀子配方颗粒为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实的炮制品经加工制成的单味颗粒。配方颗粒有免煎易服、携带方便、剂量准确、调配方便、依从性强等优点, 受到广大医师和患者的欢迎。配方颗粒质量越均一, 其作用和用量越容易控制^[1]。因此, 各厂家生产的配方颗粒的同一性显得尤为重要, 但目前还没有

方法快速评价同种配方颗粒的同一性。

近红外光谱法具有快速、高效、检测简便等优点^[2-3], 因此近红外光谱的定性判别分析被广泛应用于制药领域的原辅料、中间体和终产品的质量控制在^[4-7]。主成分分析——马氏距离分类法^[8-11]既充分利用量测信息表征过程质量, 又能快速获得多组分品质信息, 常应用于过程质量控制与分

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项项目(国中医药科 2013ZX07)

作者简介: 孙胜斌, 男, 工程师 Tel: (0311)88030066-6532 E-mail: sunshengbin2003@163.com