

图像数据化软件在仿制药体外溶出曲线一致性评价中的应用

栾妮¹, 阮昊², 石云峰², 杨伟峰^{1,2*} (1.浙江工业大学化学工程学院, 杭州 310014; 2.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052)

摘要: **目的** 利用图像数据化软件读取日本橙皮书中或 FDA 固体制剂溶出曲线数据库中溶出曲线数据, 再用 f_2 相似因子计算公式计算, 用于国产仿制药与原研药的体外溶出曲线一致性评价的预试验。**方法** 按软件使用说明, 设置坐标原点和纵坐标、横坐标最大值。利用截图软件获取参比制剂的溶出曲线图, 保存为图像文件。确定溶出曲线上需要获取数据的点, 经软件分析即可获得各个点的累积溶出量。再用 f_2 相似因子计算公式计算, 得到的 f_2 值用于仿制药与参比制剂溶出曲线一致性判断。**结果** 以盐酸雷尼替丁片为例, 通过图像分析软件可以获得日本橙皮书溶出数据库中参比制剂的累积溶出量数据, 用于仿制药与参比制剂体外溶出曲线一致性评价的预试验。**结论** 图像分析软件可以通过数据化处理, 得到文献上参比制剂的溶出量数据, 用于仿制药体外溶出曲线一致性的预试验。

关键词: 一致性评价; 溶出曲线; 图像数据化软件; 仿制药; f_2 相似因子

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)01-0078-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.01.018

Application of Graph Digitizer Software in the Consistency Evaluation of the Dissolution Curve of Generic Drugs *in Vitro*

LUAN Ni¹, RUAN Hao², SHI Yunfeng², YANG Weifeng^{1,2*} (1.College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To get the data of dissolution curve in Japanese Orange Book or FDA solid oral dosage forms database by using the graph digitizer software. By similarity factor (f_2) calculation, it can forecast consistency evaluation of dissolution curve between domestic generics and original research drug *in vitro*. **METHODS** According to the software instructions, set the value of the origin and the maximum value of the vertical coordinate and the horizontal coordinate. By screenshot software to obtain the figure of dissolution curve for reference preparation, saved as image files. The point on the dissolution curve was determined, then the cumulative dissolution data of each point could be obtained by software analysis. Calculate the f_2 value using f_2 similar factor calculation formula. The consistency of dissolution curve between generic drugs and reference preparation could be forecasted. **RESULTS** Through graph digitizer software to get dissolution data in Japanese orange book or FDA solid oral dosage forms database. Evaluate consistency of the dissolution curve *in vitro* between generic drugs and reference formulations. **CONCLUSION** The graph digitizer software can be used for data processing to get the dissolution curve data of the reference preparation in the literature, and it can be used to evaluate the consistency of the dissolution curve *in vitro* for generic drugs.

KEY WORDS: consistency evaluation; dissolution curve; graph digitizer software; generic drugs; similarity factor(f_2)

《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)中指出, 目前国内部分仿制药质量与国际先进水平存在较大差距, 应对已经批准上市的仿制药, 按与原研药品质量和疗效一致的原则, 分期分批进行质量一致性评价, 力争 2018 年底前完成国家基本药物口服制剂与参比制剂质量一致性评价^[1]。口服固体制剂体外溶出曲线测定和相似性的比较是质量一致性评价的重要技术手段, 但由于部分品种原研药较难获得, 造成与参比制剂溶出曲线一致性评价难以开展^[2-3]。本研究考察了不同品牌溶出仪的差异, 用统计学方法评估了溶出仪对溶出曲线测定结果的影响; 并以盐酸雷尼替丁片为例, 利用图像数据

化软件读取日本橙皮书中或 FDA 固体制剂溶出曲线数据库中溶出曲线数据, 再用 f_2 相似因子计算公式计算, 用于国产仿制药与原研药的体外溶出曲线一致性评价的预试验。

1 仪器与试药

Sotax AT7 溶出仪(瑞士 Sotax 公司); Logan UDT-814D 溶出仪(美国 Logan 仪器公司); Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

乙腈为色谱纯, 盐酸、冰醋酸、醋酸钠、磷酸二氢钾、磷酸均为分析纯, 水为纯化水; 盐酸雷尼替丁对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100163-201006, 供含量测定用); 盐酸雷尼替丁片(瑞阳制药有限公司, 批号: 14041501, 14041402,

作者简介: 栾妮, 女, 硕士生 Tel: 18358184833 E-mail: 18358184833@163.com

14033001)。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱: Inersil ODS-3 C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 磷酸盐缓冲液(取磷酸 6.8 mL 置 1 900 mL 水中, 加入 50%氢氧化钠溶液 8.6 mL, 加水至 2 000 mL, 用磷酸或 50%氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.1±0.05)-乙腈(85 : 15); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 进样量: 10 μL; 柱温: 40 °C; 检测波长: 230 nm。

2.2 溶出曲线测定

照溶出度测定法(中国药典 2015 年版通则 0931 第二法), 根据溶出条件的选择原则, 分别以水、pH 1.2 缓冲液、pH 4.0 缓冲液和 pH 6.8 缓冲液 900 mL 为溶出介质, 转速为 50 r·min⁻¹, 依法操作, 经 5, 10, 15, 30, 45, 60 min 分别取溶出液(5~10 mL), 并及时补液(与取液量相同)^[4-6]。取续滤液, 用溶剂稀释制成每 1 mL 中约含 0.05 mg 的溶液作为供试品溶液; 另精密称取盐酸雷尼替丁对照品适量, 加相应的溶出介质溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 0.05 mg 的溶液, 作为对照品溶液。精密量取上述 2 种溶液各 10 μL, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图; 按外标法以峰面积计算每片在不同时间点的溶出量。以 12 片的平均溶出量为纵坐标, 时间为横坐标, 绘制溶出曲线。

2.3 不同品牌溶出仪测定结果的比较

Sotax AT7 和 Logan UDT-814D 溶出仪进行试验, 温度为 37 °C, 转速为 50 r·min⁻¹, 溶出介质为 pH 1.2 盐酸溶液, 溶出体积 900 mL, 依“2.2”项下方法测定, 平均溶出量见表 1。

相似因子(f_2)法是一种评价 2 条相同溶出曲线的相似程度的方法, 该法溶出曲线相似性的比较是将受试样品的平均溶出量(12 片/粒的均值)与参比样品的平均溶出量进行比较。计算公式为

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

其中 R_i 为参比制剂的溶出量, T_i 为受试样品的溶出量, n 为取样点的个数。采用相似因子(f_2)法比较溶出曲线相似性时, 若两条溶出曲线相似因子(f_2)数值在 50~100, 则可认为溶出曲线相似^[7-8]。对适宜取样时间点(表 1 中斜体数据)的溶出量进行 f_2 计算, $f_2=69$, 证明 2 台溶出仪同批样品的溶出曲

线一致。

由实验结果可以看出, 在初始取样点 5 min 时 2 台溶出仪平均溶出量有较大差异, 这是受样品均匀度、颗粒流动性、样品掉落在溶出杯中的位置、搅拌与加热装置同一性、自动取样针的位置分布等因素制约, 出现偏差是正常的, 也是无法避免的。

表 1 Sotax AT7 与 Logan UDT-814D 溶出仪溶出数据

Tab. 1 Datas of Sotax AT7 and Logan UDT-814D dissolution tester

仪器	平均溶出量/%				
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
Sotax AT7	33.6	49.9	68.8	98.9	104.3
Logan UDT-814D	26.3	47.5	65.8	98.5	103.2

2.4 使用 Getdata 图像数据化软件获取参比制剂的溶出数据

2.4.1 图像的生成与导入 打开日本橙皮书中盐酸雷尼替丁片的溶出数据文件, 使用截图软件截取溶出曲线图, 可对图片进行简单的编辑, 最后保存成 Getdata 支持的图片格式(jpg、tif、bmp、pcx)。

2.4.2 运行 Getdata 软件 按软件使用说明, 打开图片文件, 设置溶出曲线图纵、横坐标的最大值和最小值, 调整坐标界限。由于日本橙皮书所提供的溶出曲线图中横坐标(时间轴)为非均匀刻度, 故需多次设定横坐标的最大和最小值。

2.4.3 获取数据 在图中确定需要获取数据的点, 用 Point capture mode 分析, 即可获得该点的累积溶出量。依次获得不同取样点的累积溶出量。

2.4.4 数据的输出 可以将获得的数据按需要输出, 为便于后续的计算, 一般可输出为.XLS (Excel) 格式。

2.5 不同批次国产仿制药的累积溶出量测定

按“2.2”溶出曲线测定方法测定 3 个批次样品在 4 种溶出介质中的累积溶出量, 结果见表 2~5。

表 2 3 批样品水中平均累积溶出量

Tab. 2 Average accumulative dissolution of 3 batches of samples in water

时间/ min	平均累积溶出量/%			
	14033001	14041402	14041501	参比制剂
5	33.5	24.3	23.1	24.7
10	60.9	52.6	53.5	61.6
15	84.5	76.1	78.9	82.3
20	94.4	92.0	93.0	87.5
30	99.1	102.1	102.7	96.9
45	99.4	103.2	103.1	99.1
60	99.4	103.3	103.8	99.4
f_2	68	67	69	

表 3 3 批样品 pH 1.2 溶出介质中平均累积溶出量

Tab. 3 Average accumulative dissolution of 3 batches of samples in the medium of pH 1.2

时间/ min	平均累积溶出量/%			
	14033001	14041402	14041501	参比制剂
5	26.3	27.4	24.0	23.5
10	47.5	47.7	40.9	54.6
15	65.8	65.6	57.2	72.5
20	81.5	80.2	71.2	80.2
30	98.5	95.7	89.5	94.5
45	103.2	100.6	99.2	98.2
60	104.1	101.8	100.8	99.4
f_2	68	69	53	

表 4 3 批样品 pH 4.0 溶出介质中平均累积溶出量

Tab. 4 Average accumulative dissolution of 3 batches of samples in the medium of pH 4.0

时间/ min	平均累积溶出量/%			
	14033001	14041402	14041501	参比制剂
5	32.6	31.4	28.9	22.9
10	56.8	55.6	49.2	60.1
15	76.1	74.9	67.2	82.0
20	87.4	87.6	79.7	87.2
30	96.4	97.9	94.5	96.6
45	96.7	98.4	97.1	99.1
60	99.4	98.4	97.8	99.7
f_2	67	67	55	

表 5 3 批样品在 pH 6.8 溶出介质中平均累积溶出量

Tab. 5 Average accumulative dissolution of 3 batches of samples in the medium of pH 6.8

时间/ min	平均累积溶出量/%			
	14033001	14041402	14041501	参比制剂
5	34.7	25.2	23.3	26.8
10	67.5	50.4	48.7	63.7
15	88.6	68.8	70.0	83.6
20	99.1	87.5	84.4	91.5
30	103.2	99.8	95.1	95.4
45	103.4	101.0	101.1	97.3
60	103.2	100.8	101.9	98.2
f_2	66	56	55	

2.6 相似性比较

根据《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》^[4]的要求,选取表 2~5 中倾斜的数字(即溶出量>85%的时间点不超过 1 个),用于计算

f_2 值。结果国产仿制药与参比制剂体外溶出曲线的相似因子(f_2)值均>50,提示溶出曲线相似。

3 讨论

本研究以盐酸雷尼替丁片为例,说明不同品牌的溶出仪对溶出曲线测定结果的影响,以统计学方法证明溶出仪对测定结果的影响,在测定误差的范围内可以忽略,从而为利用日本橙皮书或 FDA 溶出数据库中溶出数据提供了佐证。

仿制药质量一致性评价中参比制剂的获得是一个难题,有些原研药并未在我国上市销售,即使有些在我国本地化生产,其原辅料和生产工艺已与国外产品可能已有很大差异,不宜作为参比制剂使用,而从国外直接购买,因为大多数为处方药,采购困难,另外有些国外生产企业可能出于保密的原因不愿提供,即使愿意提供,需要一次性进口批件,所花费的时间也较长。本研究利用图像数据化软件获得国外公布的参比制剂溶出曲线数据,与国产仿制药进行比较,作为一致性评价的预试验,如发现 $f_2<50$,则提示需要对原处方、工艺进行改进、提高,为一致性评价节约时间。

REFERENCES

- [1] 国务院办公厅.《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》国发[2015]44 号文[EB/OL]. http://www.gov.cn/jzhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [2] 国务院办公厅.《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》国发[2016]8 号文[EB/OL]. http://www.cas.cn/gj/201603/t20160309_4546903.shtml.
- [3] 国家食品药品监督管理总局.普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则[S]. 2016.
- [4] 仿制药质量一致性评价工作办公室.普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则[S]. 2016.
- [5] 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.
- [6] ZHANG Q M, XIE M F, NING B M. Evaluation of solid oral production by dissolution profiles in different mediums [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2009, 40(12): 946-955.
- [7] 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.
- [8] GUO X M, ZHAO Q W, MA K F. Evaluation of dissolution profiles *in vitro* between brand name drug and generics of cyclosporine capsules [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(6): 759-762.

收稿日期: 2016-08-02