

洛索洛芬钠片的质量分析

曹琳, 陈仲益, 章燕, 罗淑青(宁波市药品检验所, 浙江 宁波 315048)

摘要: 目的 对 2017 年浙江省药品生产及流通领域的 41 批次洛索洛芬钠片的质量进行考察分析, 评价本品的质量现状并分析存在的问题。方法 将法定检验与探索性研究相结合, 针对现行质量标准不完善等问题, 采用 X-射线衍射法考察晶型; 采用 HPLC 进行手性分离, 考察有关物质、溶出度及稳定性; 采用电感耦合等离子体发射光谱仪考察溴残留; 采用近红外光谱扫描法建立近红外光谱库。对法定检验及探索性研究的结果进行统计分析。结果 法定检验与探索性研究结果之间存在差异。结论 探索性研究结果表明部分法定质量标准不完善, 且各厂家的产品质量有差异, 应引导企业进行制剂工艺改进, 提高质量, 并采用更完善的方法全面控制产品质量。

关键词: 洛索洛芬钠片; 质量分析; 法定检验; 探索性研究

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)05-0563-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.05.010

引用本文: 曹琳, 陈仲益, 章燕, 等. 洛索洛芬钠片的质量分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 563-566.

Quality Analysis of Loxoprofen Sodium Tablets

CAO Lin, CHEN Zhongyi, ZHANG Yan, LUO Shuqing(Ningbo Institute for Drug Control, Ningbo 315048, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the current quality situation and problems of loxoprofen sodium tablets by testing and analyzing 41 batches of loxoprofen sodium tablets collected from the realm of drug production and circulation all over the Zhejiang province in 2017. **METHODS** The prescribed examination was combined with exploratory research as the current standard could not completely control the product quality. X-ray diffraction method was used to determine the crystal form. HPLC was used to determine the chiral separation, related substances, dissolution and stability. ICP-OES was used to determine the residue of bromine. Near infrared spectrum database was established by near infrared spectroscopy. The results of the prescribed examination and exploratory research were statistically analyzed. **RESULTS** There were differences between the results of the prescribed examination and exploratory research. **CONCLUSION** The results of exploratory research show that there are defects in some statutory standards. The product quality of different manufacturers is variant, and it is necessary to guide them to improve the preparation process and the quality. More perfect methods shall be used to completely control the quality.

KEYWORDS: loxoprofen sodium tablets; quality analysis; prescribed examination; exploratory research

洛索洛芬钠属苯丙酸类非甾体消炎药, 临床上广泛用于类风湿性关节炎、腰痛、肩周炎、颈肩腕综合征等疾病的治疗^[1]。日本三共株式会社最先研制, 1986 年 7 月洛索洛芬钠片在日本上市。现行药品质量标准为企业注册标准或新药转正标准及补充批件, 方法和限度均有差异, 日本药局方 17 版收载洛索洛芬钠片^[2], 欧美药典均未收载该品种。本研究对 2017 年浙江省药品生产及流通领域的洛索洛芬钠片的质量进行了分析^[3]。通过法定检验和探索性研究, 全面分析了产品质量并完善了检验方法, 为生产企业进一步改进生产工艺、提高产品质量提供了技术支持, 也为药品监管采取风险干预措施提供了决策参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters 2695 液相色谱仪(Waters 中国有限公

司); U3000 液相色谱仪(美国戴安公司); TechMate C₁₈-ST II 液相色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); At7 溶出实验仪(瑞典 Sotax 公司); Cary 300 紫外分光光度仪(美国 Varian 公司); Bruker Matrix-F 型傅里叶变换近红外光谱仪、多晶 X 射线衍射仪(德国布鲁克公司); 电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-OES, 美国 PE 公司); XS205DU 电子天平(梅特勒托利多有限公司)。

1.2 试剂

洛索洛芬钠对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100638-201502; 含量: 88.0%); 甲醇、冰醋酸、三乙胺为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 样品收集

由国家局网站数据库查询, 洛索洛芬钠片有 9

作者简介: 曹琳, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (0574)89180377

E-mail: portial104@139.com

家生产企业, 9 个批准文号。本次洛索洛芬钠片抽样共收到浙江省内 10 个地市抽取的 5 家生产企业 (A、B、C、D、E 企业) 共 41 批洛索洛芬钠片样品, 文号和生产企业覆盖率为 56%, 包括生产企业 2 批、批发单位 16 批、零售单位 7 批、医院购进 16 批。其中 A 企业 22 批, 市场占有率达 54%。本品规格均为 60 mg (以 $C_{15}H_{17}NaO_3$ 计), 有效期为 24 个月或 36 个月。本品内包装均为铝塑板, 3 家企业加铝袋, 所有 41 批次样品外包装均为纸盒。

2.2 现行标准检验

洛索洛芬钠片执行质量标准均为企业注册标准或国家药品标准新药转正标准第 66 册及补充附件。本次 41 批次洛索洛芬钠片样品, 按现行质量标准进行了形状检验、化学鉴别、紫外鉴别、液相鉴别, 有关物质、溶出度、重量差异、含量均匀度、含量测定等, 41 批次均符合规定。

除 B 企业的现行标准未设有关物质检查项, 其余 4 家企业均采用 HPLC 测定有关物质; 5 家企业均采用 HPLC 进行含量测定。检验发现 C 企业杂质含量较高, 批间含量均一性较差, 应考虑进一步提高对生产工艺的控制能力。A 企业的含量更接近中值, 波动很小, 质量控制较好。结果见图 1~2。

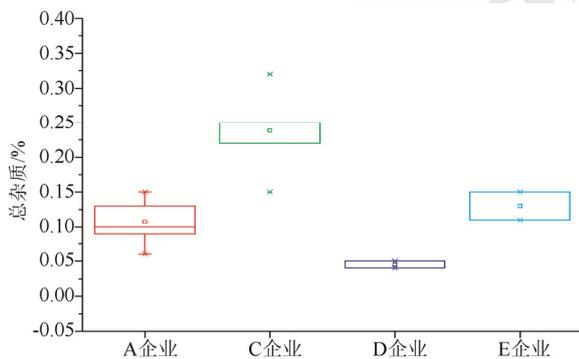


图 1 4 家企业洛索洛芬钠片总杂质含量比较图

Fig. 1 Comparison of total impurity contents in loxoprofen sodium tablets of 4 companies

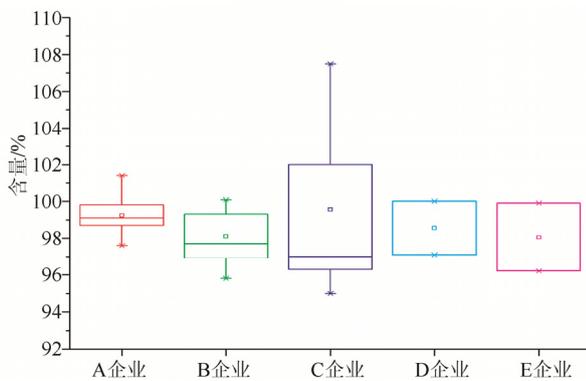


图 2 5 家企业洛索洛芬钠片含量测定比较图

Fig. 2 Content determination comparison of 5 companies

溶出度测定中, 除 A 企业和 E 企业采用紫外对照品法检测外, 其他企业均采用 HPLC 检测溶出量。E 企业 2 批样品的平均溶出量分别为 108.2% 和 111.3%, 结果明显高于其他厂家, 且比 HPLC 的含量测定结果偏高约 11%。对 E 企业的辅料进行了检测, 结果显示该企业的辅料明显干扰检测。

2.3 探索性研究

2.3.1 洛索洛芬钠原料的晶型考察 用 X 射线衍射仪检测 10 个原料样品的衍射谱^{[4]371-374}。分析结果表明样品的晶型基本一致, 其中 4 号样品 (D 企业提供原料药) 略有差异, 推测可能是原料粒径有所差异。结果见图 3。

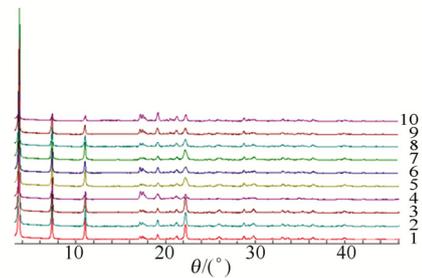


图 3 样品衍射谱

1~3-A 企业; 4-D 企业; 5~6-C 企业; 7-E 企业; 8~9-B 企业; 10-对照品。

Fig. 3 Sample diffraction spectrums

1~3-company A; 4-company D; 5~6-company C; 7-company E; 8~9-company B; 10-reference substance.

2.3.2 HPLC 手性分离考察 洛索洛芬钠有 2 个手性中心, 4 个对映异构体, 结构式见图 4。用手性色谱柱进行 HPLC 分析^[5], 4 个对映异构体分离良好, 分离度均 >2.0, 典型色谱图见图 5。结果显示 5 家制剂生产企业的洛索洛芬钠片均以消旋体形式给药。

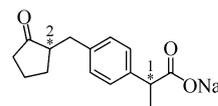


图 4 洛索洛芬钠结构式

Fig. 4 Structural formula of loxoprofen sodium

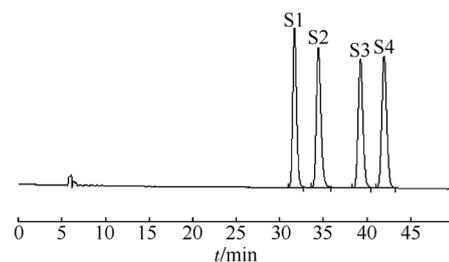


图 5 洛索洛芬钠典型手性分离色谱图

S1-(1'R, 2R); S2-(1'S, 2R); S3-(1'R, 2S); S4-(1'S, 2S)。

Fig. 5 Typical chiral separation chromatogram of loxoprofen sodium

S1-(1'R, 2R); S2-(1'S, 2R); S3-(1'R, 2S); S4-(1'S, 2S)。

2.3.3 采用 HPLC 和液质考察洛索洛芬钠片的有关物质 参考文献[6], 采用 HPLC 试验, 用 TechMate C₁₈-STII(4.6 mm×250 mm, 5 μm)液相色谱柱, 以甲醇-水-冰醋酸-三乙胺(600:400:1:1)为流动相, 检测波长为 222 nm 和 254 nm, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 4 倍, 典型色谱图见图 6。杂质 4(254 nm 特定杂质)进行了质谱定性验证, 为制剂生产过程中的降解杂质。杂质含量测定结果显示, 企业 A 杂质 4 含量最高, 但也能控制在 0.1%以下, 各厂家现有的生产工艺能有效控制杂质水平。结果见图 7。

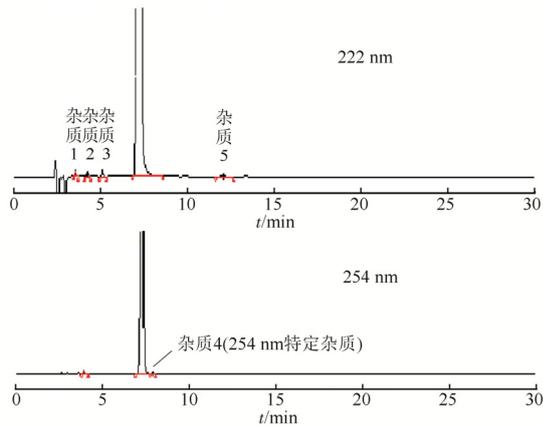


图 6 洛索洛芬钠片有关物质典型色谱图
Fig. 6 Typical chromatograms of related substances in loxoprofen sodium tablets

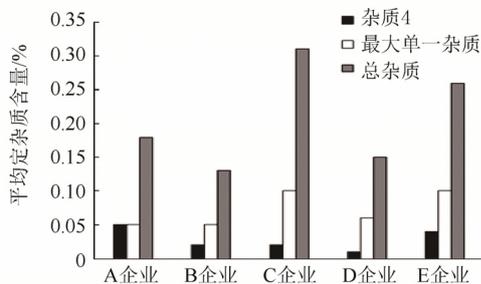


图 7 5家企业洛索洛芬钠片杂质含量比较图
Fig. 7 Comparison of impurity contents in loxoprofen sodium tablets of 5 companies

2.3.4 洛索洛芬钠片的影响因素试验 取 5 家生产企业的洛索洛芬钠片, 按中国药典 2015 年版四部通则 9001 “原料药物与制剂稳定性试验指导原则” [4]354-356 进行高温高湿影响因素试验, 在温度 60 °C, 相对湿度 90%的条件下放置, 取样时间选择 0, 5, 10 d。有关物质总杂质及杂质 4(254 nm 特定杂质)的检测结果见图 8。

在高温高湿条件下, 各厂家片剂产生不同程度的吸湿现象, B 企业为薄膜衣片吸湿性较小, 其余 4 家企业中 C 企业变化最为明显, 而且变色也

最严重。从检验结果来看, 放置 5 d 和 10 d 后, 各企业样品总杂质和特定杂质 4 含量均随之增高; 吸湿性最大的 C 企业样品的总杂质含量相对最高, 而吸湿性相对较小的 B 企业和 D 企业样品, 总杂质含量也相对较小, A 企业和 E 企业的杂质含量增加有可能也与其中着色剂金属离子的催化有关。

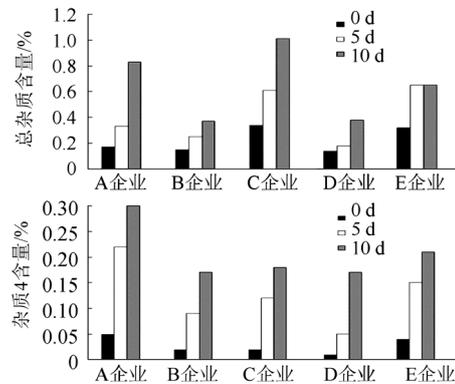


图 8 5家企业洛索洛芬钠片高温高湿影响因素试验有关物质检测结果图
Fig. 8 Results of the related substances with high temperature and humidity in loxoprofen sodium tablets of 5 companies

薄膜衣片(B 企业)虽然能有效降低总杂质产生, 但并不能显著降低特定杂质 4 产生, 该结果提示温度对杂质 4 具有明显影响。高温高湿试验结果提示, 包材的密封性和储存温度会影响杂质的产生, 需关注包材的密封性。

2.3.5 ICP-OES 考察洛索洛芬钠片中的溴(Br)残留 由于国产原料药的合成工艺中均有 Br 的参与, 实验利用电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-OES, PE 2100 DV, SPECTRO ARCOS)^{[4]42-43}进行了 Br 残留的检测, 结果 5 家企业洛索洛芬片的 Br 残留均小于检出限(5 mg·kg⁻¹)。

2.3.6 溶出度探索性研究 参考中国药典指导原则^{[4]362} 及日本橙皮书, 考察了 5 家企业生产的洛索洛芬钠片分别在水、盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 4 种溶出介质中的溶出情况。

A 企业在 4 种溶出介质中的溶出情况比较一致, 且在同一种溶出介质中的批间差异小; 其他 4 家企业的样品均存在不同程度的差异, 其中 E 企业和 B 企业的差异相对较大, 说明 A 企业的生产工艺控制水平最好, 其次是 C 企业和 D 企业, E 企业和 B 企业较差。

f₂ 因子计算结果表明, B、C、D、E 企业均与 A 企业不相似, 提示该 4 家企业均应考虑进一步

提高对生产工艺的控制能力。

E 企业溶出量也采用 HPLC 检测,排除了辅料的干扰,结果 2 批样品不能达到 A 企业质量标准溶出度 85% 的限度。

2.3.7 建立洛索洛芬钠的近红外快检方法 应用近红外光谱仪和 OPUS 软件,按照建模方法^{[4]379-380}和“一厂一品一规一模”的原则建立了 3 家企业的一致性检验模型。光谱预处理方法采用“一阶导数和矢量归一化法”;一致性指数 (conformity index, CI) 值设定为 6;数据处理谱段为 4 000~10 000 cm^{-1} 。结果表明,可以运用近红外光谱模型显著区别不同企业的洛索洛芬钠片,避免不同生产工艺、不同辅料等因素带来的影响,适用于药品的快检工作,结果见图 9。

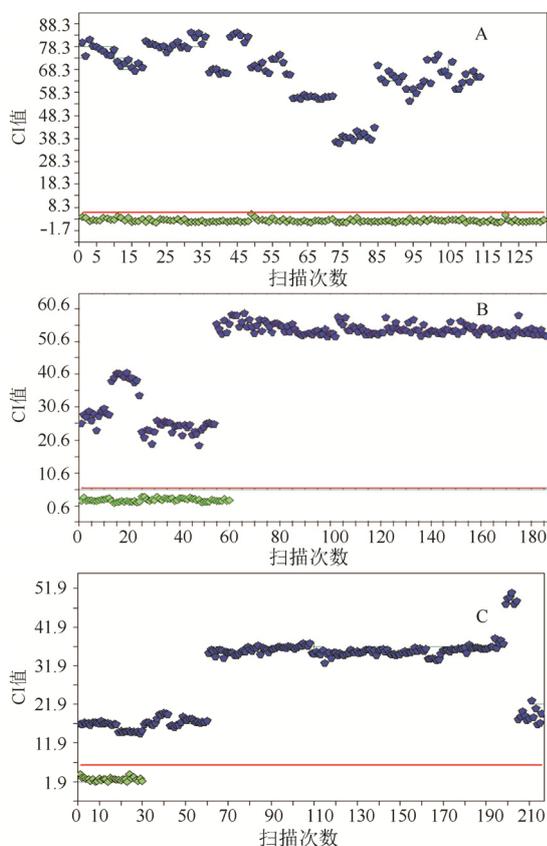


图 9 企业一致性检验模型验证图

A-企业 A; B-企业 B; C-企业 C。

Fig. 9 Verification diagram of consistency checking model
A-company A; B-company B; C-company C.

3 讨论

3.1 总体评价

本品种总体质量良好。D 企业仅有 2 批样品,代表性不强。E 企业也仅有 2 批次产品,且溶出量偏低,需考虑处方工艺改进。C 企业批间均一性较差,杂质含量较高,应考虑进一步提高对生产工

艺的控制能力;影响因素试验中的吸潮变色现象也最为严重,应进一步改进产品的包装密封性。

3.2 存在的问题及建议

3.2.1 现行标准不完善 E 企业采用紫外对照品法检测溶出度,实验结果显示该厂家的辅料明显干扰紫外法测定溶出量,结果明显偏高,导致质量不可控。本研究通过方法学验证,统一了溶出度的 HPLC 检测方法。有关物质质控比较薄弱,1 家企业(B 企业)的质量标准未设有关物质检查项,设立有关物质检查项的检查方法也不完善,结合文献资料及实验结果,建议增加系统适用性试验指标和特定杂质控制。各企业的质量标准项目设置、标准限度也有差异,会造成产品质量控制不一的情况,应进行洛索洛芬钠片质量标准的完善统一。

3.2.2 药品包装 从本研究的测定结果来看,包装的密封性对产品的稳定性有影响,吸潮会加速洛索洛芬钠的降解。企业应采用有效密封的药品包装,严格按照密封干燥的贮存条件保存,以保证产品质量。

3.2.3 药品质量的有效性 体外溶出的一致性考察结果显示,B、C、D、E 企业与 A 企业均不相似,应考虑进一步改进处方工艺,提高药品质量的有效性。

3.2.4 药品质量的安全性 通过对有关物质杂质的考察可知,其特定降解杂质需进一步考察长期稳定性实验结果和毒理试验,提高药品质量的安全性。

REFERENCES

- [1] ZHANG H, WANG G c, ZHAO D b, et al. A randomized, controlled, double-blind, double-dummy, parallel-group, non-inferiority clinical study of loxoprofen sodium hydrogel patch versus loxoprofen tablet in treating swelling and pain caused by trauma [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(22): 2645-2650.
- [2] JP XVII [S]. 2017: 1178-1179.
- [3] LING X, ZHANG D M, WANG S, et al. Quality assessment of mezlocillin sodium for injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(8): 990-994.
- [4] 中国药典. 四部[S]. 2015: 371-374, 354-356, 42-43, 362, 379-380.
- [5] DING W J, ZHENG W H, XU X, et al. Chiral separation of loxoprofen sodium by high performance liquid chromatography [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2004, 32(7): 908-911.
- [6] SHI B J, JI Y, HUANG C Y. Study on the impurity 2-[(4-acetyl-phenyl) methyl] cyclopentanone of loxoprofen sodium[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2015, 35(12): 2199-2203.

收稿日期: 2018-03-05

(本文责编: 李艳芳)