

盐酸舍曲林片与原研制剂溶出一致性及药典方法合理性的研究

汪佳萍¹, 谢浙裕^{2*} (1.绍兴市药品不良反应监测中心, 浙江 绍兴 312000; 2.绍兴市食品药品检验研究院, 浙江 绍兴 312071)

摘要: 目的 考察 8 厂家盐酸舍曲林片与原研制剂溶出行为的一致性, 探讨中国药典方法的可行性。方法 分别以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸(pH=1.2)、乙酸盐缓冲液(pH=4.5)、磷酸盐缓冲液(pH=6.8)和水为溶出介质, 选用中国药典溶出度色谱条件考察溶出曲线, 采用相似因子法评价 8 厂家产品在各介质中与原研制剂溶出行为的相似性。结果 8 厂家的仿制药与原研制剂在不同介质中溶出曲线差异较大, 说明各企业的处方工艺差异较大; 在 pH=4.5 介质、75 r·min⁻¹ 条件下原研和各厂制剂溶出量在 15 min 内均>85%。结论 通过不同介质溶出曲线的比较和 f_2 的计算, 仿制药与原研制剂存在较大差异, 建议企业改进工艺。同时中国药典的溶出条件有待商榷, 建议国家药典委员会参考国外药典标准, 修改转速或限度。**关键词:** 盐酸舍曲林片; 溶出度; 溶出曲线; 一致性; 相似因子

中图分类号: R927.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)09-1085-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.011

引用本文: 汪佳萍, 谢浙裕. 盐酸舍曲林片与原研制剂溶出一致性及药典方法合理性的研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1085-1088.

Study on the Consistency of Dissolution and Rationality of Chinese Pharmacopoeia Method for Sertraline Hydrochloride Tablets

WANG Jiaping¹, XIE Zheyu^{2*} (1. Shaoxing ADR Monitoring Center, Shaoxing 312000, China; 2. Shaoxing Institute for Food and Drug Control, Shaoxing 312071, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To inspect the consistency of dissolution of sertraline hydrochloride tablets from 8 manufacturers with the original manufacturer, and probe into the rationality of Chinese Pharmacopoeia method. **METHODS** Evaluated the similarity of dissolution of sertraline hydrochloride tablets from 8 manufacturers and original manufacturer by the similarity factor(f_2) within 0.1 mol·L⁻¹ hydrochloride acid(pH=1.2), acetic acid-natrium aceticum buffer solution(pH=4.5), phosphate buffer solution(pH=6.8) and water as medium, respectively by the dissolution chromatographic condition from Chinese Pharmacopoeia. **RESULTS** The stripping curves of the 8 manufacturers tablets were not quite similar with that of the original manufacturer, and it showed that the prescription and production process of each manufacturer were different. The drug dissolution was more than 85% in the condition of pH=4.5 medium and 75 r·min⁻¹. **CONCLUSION** By comparing the dissolution curves of different media and calculating f_2 , there is a big difference between generic drugs and original agents. It is suggested that enterprises improve the process. At the same time, the dissolution conditions of the Chinese Pharmacopoeia need to be discussed. It is suggested that the Pharmacopoeia Commission revise the speed or limit by referring to the standards of foreign pharmacopoeia.

KEYWORDS: sertraline hydrochloride tablets; dissolution rate; dissolution curve; consistency; similarity factor(f_2)

盐酸舍曲林片临床上用于治疗抑郁症^[1-3], 包括伴随焦虑、有或无躁狂史的抑郁症, 其作用机制是阻断人血小板对 5-羟色胺的再摄取。盐酸舍曲林溶于甲醇和乙醇, 几乎不溶于水。各企业处方工艺的差异会导致药物的溶出行为不一致, 同时区分力太强的溶出条件会增加企业的成本。溶出度试验作为口服固体制剂控制质量的重要方法, 已被广泛用于药品质量的评价^[4-7]。已有文献报道各厂家生产的盐酸舍曲林片溶出曲线的不一致性^[8-9], 但均未与原研制剂进行比较, 也未就中国药典 2015 年版方法的合理性进行研究。笔者以

美国辉瑞制药公司生产的盐酸舍曲林片作为参比制剂, 通过 4 种介质的溶出曲线比较, 考察 8 家国内仿制企业产品与原研制剂溶出行为的一致性, 探讨中国药典溶出度条件的合理性。

1 材料

1.1 仪器

1260 高效液相色谱仪、708D 药物溶出仪均来自 Agilent; XPE105 分析天平(Mettler-Toledo)。

1.2 药品与试剂

原研盐酸舍曲林片(美国辉瑞制药公司, 批号: N60294; 规格: 每片 50 mg); 仿制盐酸舍曲林片[浙

作者简介: 汪佳萍, 女, 主管药师 Tel: (0575)85338795
中药师 Tel: (0575)88338151 E-mail: crab_xzy@126.com

E-mail: 31736271@qq.com *通信作者: 谢浙裕, 男, 硕士, 副主任

江华药业股份有限公司(A厂),批号:023B16008;四川省百草生物药业有限公司(B厂),批号:160802(胶囊);广东彼迪药业有限公司(C厂),批号:20170201;万特制药(海南)有限公司(D厂),批号:20160903;辉瑞制药有限公司(E厂),批号:S24417;海南凯健制药有限公司(F厂),批号:170301;广东逸舒制药股份有限公司(G厂),批号:20170301;浙江京新药业股份有限公司(H厂),批号:A1706232,上述片剂规格均为每片50 mg];盐酸舍曲林对照品(EDQM CS,批号:Y0000828-3.0,含量:100.0%);甲醇为色谱级;乙酸钠、冰醋酸、磷酸二氢铵、三乙胺和磷酸均为分析纯;水为Millipore制得的超纯水。

2 方法

2.1 色谱系统的选择

综合比较美国药典2017(USP40)、英国药典2017(BP2017)和中国药典2015(ChP2015)的溶出度测定色谱条件,三者均采用HPLC测定,但色谱条件不尽相同,ChP2015方法相对比较简单,因此笔者采用此方法,以辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以磷酸二氢铵溶液(取磷酸二氢铵5.75 g,加三乙胺5 mL,加水溶解并稀释至1 000 mL,磷酸调节pH值至5.0)-甲醇(35:65)为流动相;检测波长为220 nm;流速为1.0 mL·min⁻¹;理论板数按舍曲林峰计≥2 000;进样量为20 μL。

2.2 装置、溶出时间和溶出介质的确定

3国药典的溶出度试验要求见表1,笔者采用浆法、90 min为取样终点。根据《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》的要求,溶出行为考察了pH=1.2盐酸溶液,pH=4.5乙酸盐缓冲液,pH=6.8磷酸盐缓冲液和水4种介质的溶出曲线,并与原研制剂比较。

2.3 试验方法

乙酸盐缓冲液(pH=4.5)参照ChP2015二部盐酸舍曲林片溶出度方法配制,pH=1.2盐酸溶液和pH=6.8磷酸盐缓冲液参照《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》方法配制,溶出介质体积均为900 mL,在5,10,15,20,30,45,60,90 min分别取样1.5 mL(同时补足同温度的溶出介质),过滤,取滤液作为供试品溶液,按外标法以峰面积分别计算出每片中盐酸舍曲林的溶出量。

表1 3国药典溶出度要求

Tab. 1 Dissolution requirement of 3 countries

药典	转速/r·min ⁻¹	时间/min	限度/%
中国药典2015	50	45	80
英国药典2017	75	30	75
美国药典2017	75	30, 45	80

3 结果与评价

3.1 评价依据

以各批号一次试验6片在各点平均溶出量的精密度为指标;以第1个取样点溶出量RSD应<20%,其他各个取样点溶出量RSD应<10%为要求,参照《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》,应用相似因子(f_2)的模型非依赖性方法,采用 f_2 来比较溶出曲线^[10-13]。非模型依赖的 f_2 计算公式:

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

3.2 溶出曲线比较

通过比较4种不同介质、2种转速的溶出曲线,发现在50 r·min⁻¹的区分力比75 r·min⁻¹强;相同转速下pH=4.5的区分力最弱,pH=6.8和水的区分力最强;H厂制剂在4种溶出介质中的溶出情况是最好的,在15 min内溶出量都>90%,特别是pH=4.5条件下在5 min之内溶出量就>95%;F厂在不同溶出介质、不同转速的溶出曲线差异最大;以45 min溶出量达到80%为节点,原研制剂只有在pH=1.2的50 r·min⁻¹和75 r·min⁻¹,以及pH=4.5的75 r·min⁻¹才能达到,也就是说明ChP2015收录的溶出度条件pH=4.5,50 r·min⁻¹条件较苛刻。虽然水的pH值与6.8比较接近,但各厂家体外溶出行为表现不尽相同,这可能与溶液离子浓度及制剂的原辅料密切相关,结果见图1~2。

3.3 各厂制剂与原研制剂在4种溶出介质中的 f_2 比较

通过各厂产品在4种溶出介质中的溶出曲线与原研制剂进行比较,结果显示B厂和D厂同时在4种介质中溶出曲线与原研一致,说明处方工艺和原研最接近;F厂只有pH=4.5、75 r·min⁻¹的溶出行为与原研一致,其一致性最差。pH=1.2和pH=4.5的75 r·min⁻¹条件下,原研制剂和仿制药基本上在15 min内溶出量>85%,可视为溶出一致,说明该条件区分力最差,不能很好地反映药品原辅料及工艺的差异。结果见表2。

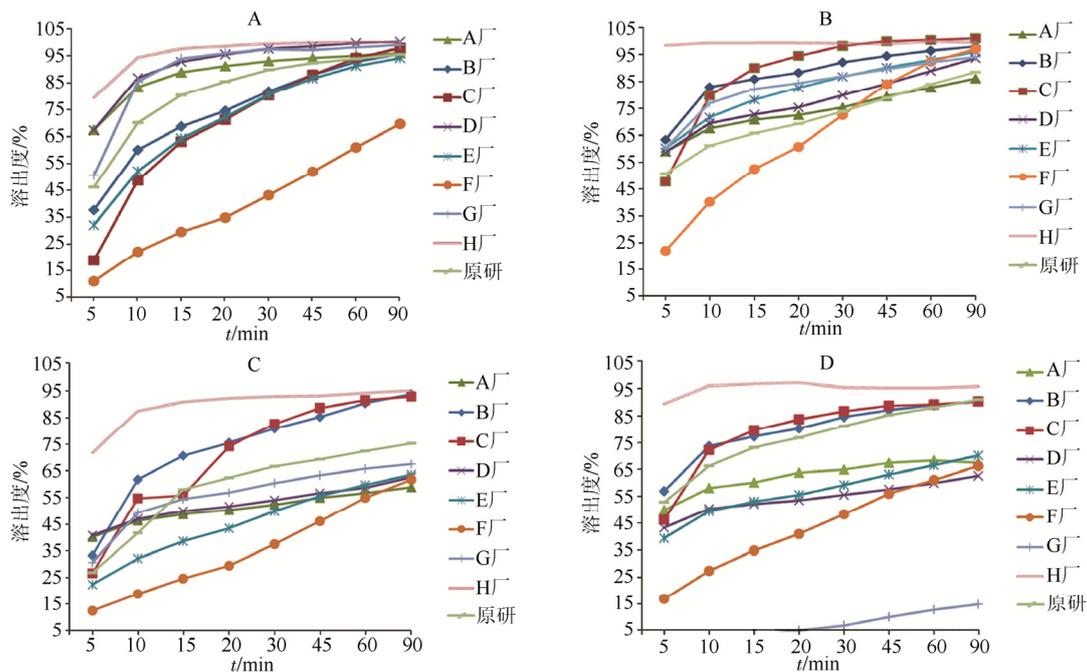


图 1 50 r·min⁻¹ 4 种介质溶出曲线

A-pH=1.2; B-pH=4.5; C-pH=6.8; D-水。

Fig. 1 50 r·min⁻¹ dissolution curves of 4 dissolution mediums

A-pH=1.2; B-pH=4.5; C-pH=6.8; D-water.

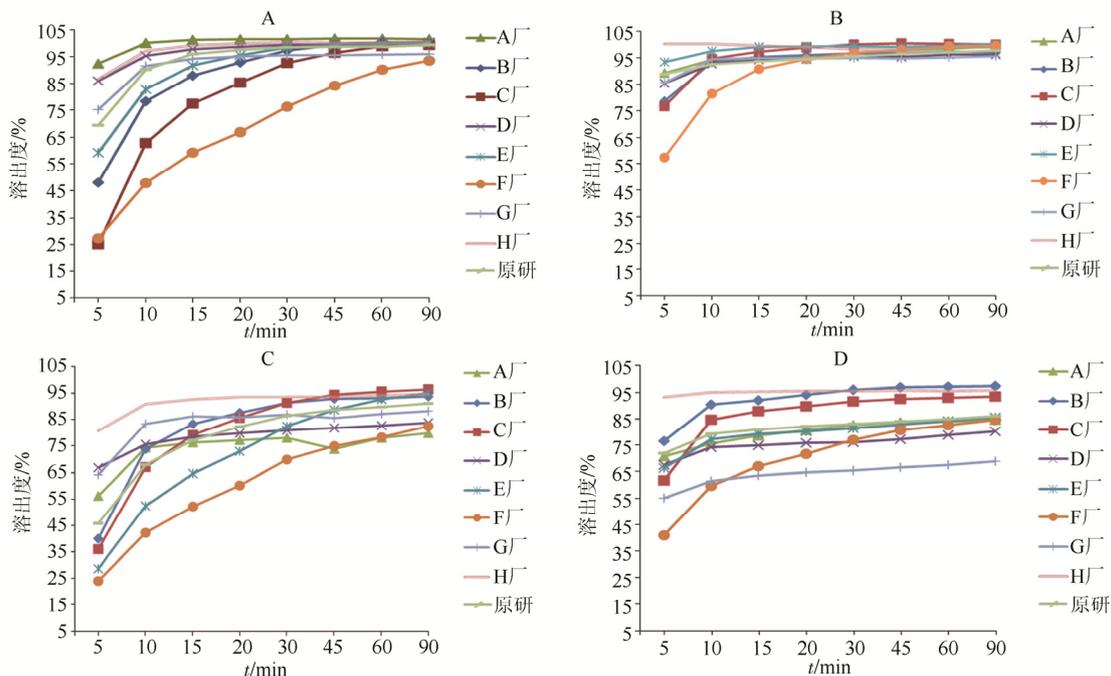


图 2 75 r·min⁻¹ 4 种介质溶出曲线

A-pH=1.2; B-pH=4.5; C-pH=6.8; D-水。

Fig. 1 75 r·min⁻¹ dissolution curves of 4 dissolution mediums

A-pH=1.2; B-pH=4.5; C-pH=6.8; D-water.

4 讨论

溶出曲线是口服固体制剂工艺稳定性和原辅料质量的重要参考指标，仿制药在控制杂质的基础上更应该关注体内外溶出行为的一致性。试验

结果显示，原研制剂在 4 种介质中的溶出行为截然不同，不同 pH 值表现无规律，应不属于 pH 值依赖型。同时 50 r·min⁻¹ 的区分力过强，75 r·min⁻¹ 更能利于药物的溶出，在试验中也发现 50 r·min⁻¹

表2 各厂产品 f_2 因子计算结果Tab. 2 Results of f_2 for each pharmaceutical factory

厂家	f_2 因子							
	pH=1.2		pH=4.5		pH=6.8		水	
	1	2	1	2	1	2	1	2
A 厂	46	/	66*	/	43	49	39	83*
B 厂	52*	/	37	/	39	63*	69*	46
C 厂	40	27	34	/	41	62*	62*	53*
D 厂	40	/	58*	/	45	50*	30	60*
E 厂	45	/	46	/	41	48	34	78*
F 厂	17	25	40	/	29	34	22	40
G 厂	47	/	44	/	59*	50*	6	37
H 厂	32	/	25	/	23	37	32	41

注: 1-50 $r \cdot \min^{-1}$; 2-75 $r \cdot \min^{-1}$; “/”-溶出度在 15 min 时, 原研和仿制药的溶出量均达到 85%, 视为溶出行为一致; “*”-溶出行为一致。
Note: 1-50 $r \cdot \min^{-1}$; 2-75 $r \cdot \min^{-1}$; “/”-the dissolution of original manufacturer and generic drug have at 85% in 15 min, and the dissolution is considered consistent; “*”-the dissolution is consistent.

会导致药物沉积在溶出杯底部。ChP2015 描述盐酸舍曲林不溶于水, 但研究结果显示, 其在水中也有不错的溶出行为, 这可能与药物的晶型和辅料有关。

试验表明, 在 ChP2015 的 pH=4.5、50 $r \cdot \min^{-1}$ 条件下, 45 min 时原研制剂也未能达到 80% 的溶出, 而 A 厂的溶出度始终在限度 80% 边缘, H 厂在 4 种介质中均能快速溶出达到 90% 以上, 咨询 A 厂和 H 厂开展一致性评价的 BE 试验结果, 均与原研一致, 说明不同的处方工艺对 BE 有较大影响。同时 f_2 计算结果表明在 pH=4.5、75 $r \cdot \min^{-1}$ 时, 原研制剂和各厂产品在 15 min 内溶出均 >85%, 可视为溶出一致。

综上, 如果为达到与原研体外溶出行为的一致性, 建议仿制药厂家更多地研究处方工艺; ChP2015 的溶出条件过于苛刻, 参照 BP2017 和 USP40 的溶出条件, 建议 ChP2015 溶出度方法中的转速改为 75 $r \cdot \min^{-1}$ 或者降低限度为 75%, 更为合理。

REFERENCES

- [1] SWEETMAN S C. Martindale the complete drug reference [M]. 36th edition. London: Pharmaceutical Press, 2009: 421-422.
- [2] 张建忠, 柯樱, 沈佳琳. 抗抑郁药的研发进展及市场情况[J]. 上海医药, 2014, 35(21): 66-70.
- [3] 马海燕. 新型抗抑郁药的临床应用研究进展[J]. 实用医药杂志, 2013, 30(10): 940-944.
- [4] 王昕, 唐素芳, 高立勤. 溶出曲线相似性的两种评价方法[J]. 天津药学, 2011, 23(1): 53-56.
- [5] XIE M F. Evaluation methods of comparability of dissolution curve [J]. Chin J Pharmaceut(中国医药工业杂志), 2009, 40(4): 308-311.
- [6] XIE M F. Multiple dissolution profiles, the agreement evaluation technology of oral solid dosage forms of generic drug [J]. Chin J Pharmaceut(中国医药工业杂志), 2013, 44(4): 411-414.
- [7] ZHU H M, LI J B, XING Z Y, et al. Study on the *in vitro* dissolution rate of telmisartan tablets from ten manufacturers [J]. China Pharm(中国药房), 2015, 26(4): 541-544.
- [8] QIN F H, CAI Y. Comparative study on dissolution profiles of sertraline hydrochloride tablets from different manufacturers [J]. Guangzhou Chem Indust(广州化工), 2017, 45(8): 124-126.
- [9] LIU H Y, SUI X F, CHEN M. Study on the Similarity of dissolution curves of sertraline hydrochloride tablets from 12 manufacturers [J]. China Pharm(中国药房), 2016, 27(34): 4862-4864.
- [10] ZHAO N. Comparative study on dissolution profiles of captopril tablets from different manufacturers in four dissolution media [J]. China Pharmacist(中国药师), 2012, 15(6): 845-847.
- [11] LIU J, GAO L F, LIN W Z. Research on quality consistency of valsartan capsules [J]. China Pharmacist(中国药师), 2014, 17(11): 1870-1872.
- [12] CHENG Y, QIU J S, HU R B, et al. Comparison of dissolution profiles of different cefaclor products for suspension using similarity factor f_2 [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2012, 21(20): 2437-2440.
- [13] ZHAO X, WANG P, MA T. Evaluation on similarity of dissolution profiles of different cefuroxime axetil tablets by factor 2 method [J]. Inter J Lab Med(国际检验医学杂志), 2014, 35(16): 2214-2215.

收稿日期: 2018-07-30

(本文责编: 沈倩)