

不同厂家洛索洛芬钠片溶出度比较

章燕, 曹琳, 陈仲益(宁波市药品检验所, 浙江 宁波 315048)

摘要: 目的 比较 5 个厂家洛索洛芬钠片在 4 种溶出介质中的溶出曲线, 以评价该药品的质量。方法 采用桨法、转速 50 r·min⁻¹、溶出介质 900 mL 进行体外溶出试验, 分别考察不同厂家洛索洛芬钠片在盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、水和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 4 种溶出介质中的体外溶出行为, 测定溶出曲线并采用相似因子法与原研药进行比较分析。结果 5 个厂家洛索洛芬钠片在盐酸溶液中的溶出曲线基本一致, 4 个厂家的样品与原研药在水中的溶出曲线差异较大, 2 个厂家样品批间差异明显。结论 仿制药厂家生产的药品与原研药存在质量差异, 建议结合生物等效性试验改进处方及生产工艺, 提高该药品质量。

关键词: 洛索洛芬钠片; 溶出度; 溶出曲线; 相似因子

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)20-2531-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.008

引用本文: 章燕, 曹琳, 陈仲益. 不同厂家洛索洛芬钠片溶出度比较[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2531-2534.

Comparison of Dissolution of Loxoprofen Sodium Tablets from Different Manufacturers

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

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the dissolution profiles of loxoprofen sodium tablets from 5 manufacturers in 4 dissolution media to evaluate the quality of the drug. **METHODS** The dissolution test was carried out with paddle method in dissolution medium at a volume of 900 mL and the rotating speed was 50 r·min⁻¹. The dissolution profiles of loxoprofen sodium tablets from different manufacturers in the 4 dissolution mediums of hydrochloric acid solution, pH 4.5 acetate buffer solution, water and pH 6.8 phosphate buffer solution were determined, and the dissolution curves were compared with the innovator drug product by the similar factor method. **RESULTS** The dissolution profiles of loxoprofen sodium tablets from 5 pharmaceutical manufacturers in hydrochloric acid solution were similar. The dissolution curves of the samples from the 4 manufacturers and the original drug in the water were quite different. There were significant differences between the batches of the 2 manufacturers. **CONCLUSION** There are differences in the quality of the drugs produced by generic manufacturers and the original drugs. It is recommended to improve the prescription and production process in combination with bioequivalence tests to improve the quality of the drugs.

KEYWORDS: loxoprofen sodium tablets; dissolution; dissolution curve; similar factor

洛索洛芬钠(Loxoprofen Sodium)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、颈肩腕综合症等的抗炎镇痛^[1]。洛索洛芬钠由日本三共株式会社研制, 日本药局方第 16 版^[2]收载, 于 2003 年在我国获准上市(商品名: 乐松), 未被列入我国基本药物目录。根据国家药品监督管理局网站公布的信息, 目前全国洛索洛芬钠片的生产厂家共 9 家, 批准文号 9 个, 现行标准为企业注册标准或新药转正标准及补充批件, 方法和限度有差异。

溶出度是口服固体制剂质量评价的一个重要指标。陈加飞等^[3]和於妮^[4]仅分别比较了 1 家国产制剂与原研制剂的溶出度差异且均采用紫外法测定洛索洛芬钠的溶出量, 但在实验过程中发现其

中几个厂家紫外法检测结果相比 HPLC 偏高, 可能存在辅料干扰, 故本实验采用 HPLC 检测洛索洛芬钠的溶出量, 考察 5 个厂家生产的不同批号的洛索洛芬钠片在盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、水和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 4 种溶出介质中的溶出过程, 并采用相似因子法与原研药进行比较分析。

1 仪器与试剂

SOTAX AT 7 smart 溶出试验仪(瑞士 SOTAX 公司); Ultimate 3000 高效液相色谱仪 Chromeleon 工作站(Thermo 公司)。

洛索洛芬钠对照品(中国食品药品检定研究院提供, 批号 100638-201502; 纯度: 88.0%); 原研药: 第一三共制药(上海)有限公司(M1 厂家, 批号:

基金项目: 2017 年浙江省省级药品质量风险考核项目

作者简介: 章燕, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0574)89180376

E-mail: rebecca_asbb@hotmail.com

SR066LA, SR044LA, SR082LA; 规格: 每片 60 mg)。仿制药: 重庆科瑞制药(集团)有限公司(M2 厂家, 批号: 156001, 216001, 186001); 上海旭东海普药业有限公司(M3 厂家, 批号: 160901, 170201); 迪沙药业集团有限公司 (M4 厂家, 批号: 161101, 160602, 170204); 宁波立华制药有限公司(M5 厂家, 批号: 170301, 170401); 规格均为每片 60 mg。盐酸、冰醋酸、无水乙酸钠、磷酸二氢钾、氢氧化钠均为分析纯; 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件^[5]

色谱柱为 Agilent extend-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水-三乙胺-冰醋酸(600:400:1:1); 柱温 35 ℃; 流速 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长 222 nm; 进样量 20 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品储备液 精密称取洛索洛芬钠对照品约 15 mg, 置 100 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得 132 μg·mL⁻¹ 的储备液。

2.2.2 对照品溶液 精密量取“2.2.1”项下的对照品储备液 1.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液 取 M2 样品(批号: 216001), 按中国药典 2015 年版四部溶出度与释放度测定法第二法^[6], 以溶出介质 900 mL 为溶剂, 转速为 50 r·min⁻¹, 经 30 min 时, 取溶液适量, 用 3 μm 微孔滤膜滤过。精密量取续滤液 5.0 mL, 置 25 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得供试品溶液。

2.2.4 阴性对照溶液 取 M2 样品空白辅料约 1 片量, 分别加 4 种溶出介质 900 mL, 超声溶解, 滤过, 精密量取续滤液 5.0 mL, 置 25 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得阴性对照溶液。

2.3 专属性试验

分别取阴性对照溶液、对照品溶液和供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样, 色谱图见图 1, 阴性对照溶液无干扰。

2.4 线性关系考察

精密量取“2.2.1”项下对照品储备液 1, 3, 5, 7, 9 mL, 各置 50 mL 量瓶中, 加流动相稀释制成浓度为 2.64, 7.92, 13.2, 18.48, 23.76 μg·mL⁻¹ 的系列标准溶液。按“2.1”项下色谱条件进样, 以浓度为横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y), 得线性

方程为 $Y=27.052X+1.179$, $r=0.9999$, 结果表明洛索洛芬钠在 2.64~23.76 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好。

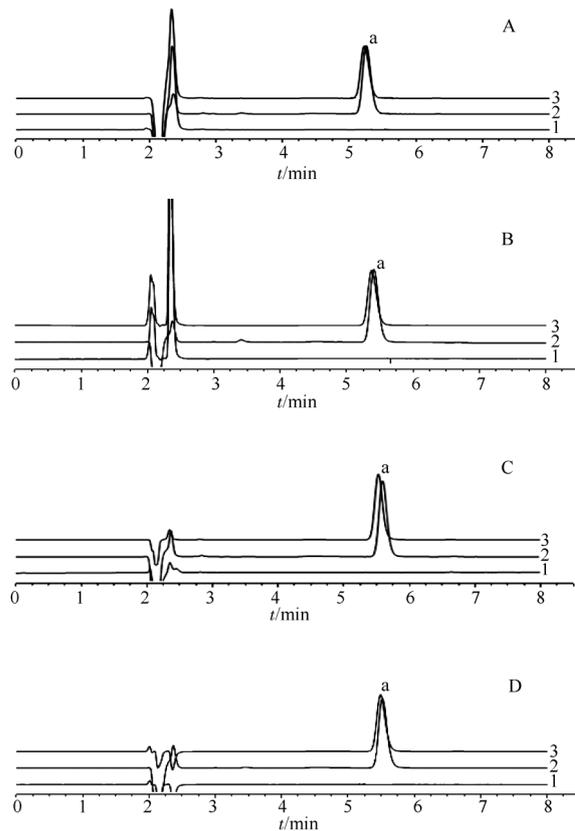


图 1 阴性对照溶液、对照品溶液及供试品溶液 HPLC 色谱图

A-盐酸溶液; B-pH 4.5 醋酸盐缓冲液; C-水; D-pH 6.8 磷酸盐缓冲液; 1-阴性对照溶液; 2-对照品溶液; 3-供试品溶液; a-洛索洛芬钠。

Fig. 1 HPLC chromatograms of negative sample solution, reference solution and sample solution

A-hydrochloric acid solution; B-pH 4.5 acetate buffer solution; C-water; D-pH 6.8 phosphate buffer solution; 1-negative sample solution; 2-reference solution; 3-sample solution; a-loxoprofen sodium.

2.5 精密度试验

取“2.4”项下对照品溶液(13.2 μg·mL⁻¹), 按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 计算色谱峰面积的 RSD 为 0.5%(n=6)。

2.6 稳定性试验

取 M2 样品(批号: 216001)在 4 种溶出介质中的溶出样品, 分别在 0, 2, 4, 6, 8 和 12 h 进样测定, 测定 4 种溶出介质中洛索洛芬钠峰面积的 RSD 均 < 2.0%(n=6)。

2.7 重复性试验

取 M2 样品(批号: 216001) 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量(约为洛索洛芬钠 60 mg)细粉 6 份, 分别置 100 mL 量瓶中, 加溶出介质超声溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液

1.0 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 按“2.1”项下色谱条件测定, 测得在盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、水和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 4 种溶出介质中洛索洛芬钠含量分别为 96.2%, 96.6%, 97.0% 和 97.1%, RSD 均 < 1.5% (n=6)。

2.8 加样回收试验

精密称取洛索洛芬钠对照品约 15 mg, 置 20 mL 量瓶中, 加溶出介质溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得 0.66 mg·mL⁻¹ 的对照品储备液。

取已知含量的 M2 样品(批号: 216001) 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量(约为洛索洛芬钠 66 mg) 细粉 9 份, 置 100 mL 量瓶中, 加溶出介质溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 分别精密量取续滤液 1.0 mL, 置 100 mL 量瓶中, 分别精密加入对照品储备液 0.8, 1.0, 1.2 mL 各 3 份, 加溶出介质超声溶解并稀释至刻度, 摇匀, 按“2.1”项下色谱条件测定, 计算回收率, 结果在盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、水和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 4 种溶出介质中的平均回收率分别为 95.0% (RSD=1.3%), 95.7% (RSD=1.2%), 96.5% (RSD=0.6%) 和 96.1% (RSD=1.0%) (n=9)。

2.9 溶出度测定

2.9.1 溶出介质的制备

盐酸溶液(取盐酸 9 mL, 加水稀释至 1 000 mL); pH 4.5 醋酸盐缓冲液(取醋

酸钠 18 g, 加冰醋酸 9.8 mL, 再加水稀释至 1 000 mL); 纯化水; pH 6.8 磷酸盐缓冲液(取 0.2 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 加 0.2 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液 118 mL, 用水稀释至 1 000 mL)。

2.9.2 溶出度测定

分别取“2.9.1”项下的溶出介质 900 mL, 采用中国药典 2015 年版四部溶出度与释放度测定法第二法^[6], 转速为 50 r·min⁻¹, 将样品随机取样 12 片, 分别在 5, 10, 15, 20, 30, 45 min 吸取溶出液 7 mL, 用 3 μm 微孔滤膜滤过, 同时补充同体积溶出介质。精密量取续滤液 5.0 mL, 置 25 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 按“2.1”项下色谱条件测定, 将峰面积代入线性方程, 求出各时间点的浓度, 再计算不同时间点的累积溶出百分率, 结果见图 2。其中第 1 个时间点的累积溶出量 RSD 值, M3、M4 厂家样品在 4 种溶出介质中均 > 20%, 且 M4 厂家样品在盐酸溶液中甚至 > 50%。

5 个厂家的样品按各自的执行标准检验, 溶出度均符合规定, 但在 4 种溶出介质中的溶出行为存在不同程度的差异。参比制剂在 4 种溶出介质中的溶出行为基本一致, 且基本无批间差异; 与参比制剂相比, M2、M5 厂家各批次的样品在 4 种溶出介质中的溶出趋势比较一致, 批间差异相对较小, 而 M3、M4 厂家的样品与参比制剂的差

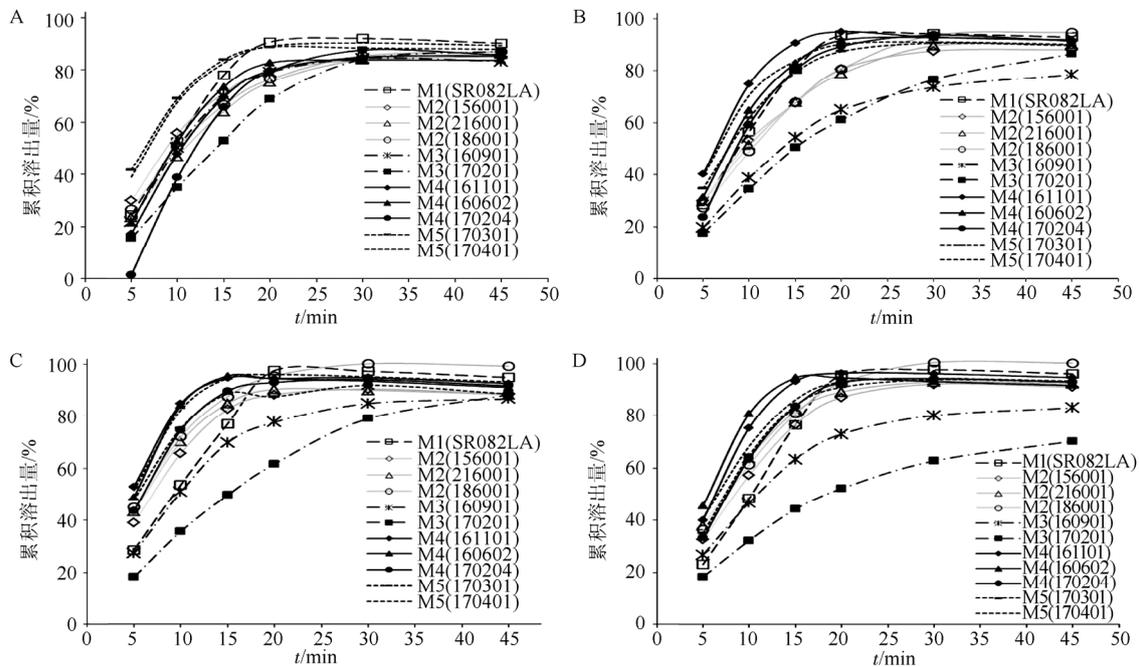


图 2 仿制药与原研药在不同溶出介质中的溶出曲线
A-盐酸溶液; B-pH 4.5 醋酸盐缓冲液; C-水; D-pH 6.8 磷酸盐缓冲液。

Fig. 2 Dissolution profiles of the generic drugs and the innovator drug in different dissolution mediums
A-hydrochloric acid solution; B-pH 4.5 acetate buffer solution; C-water; D-pH 6.8 phosphate buffer solution.

异较大,批间且片间差异显著,说明 M3、M4 厂家的生产工艺水平控制很不稳定。另外,4 个仿制药厂家中仅 M4 厂家样品为薄膜衣片,其余均为白色或类白色片,洛索洛芬钠在盐酸溶液中的溶解度最低,再加上薄膜包衣工艺不稳定造成崩解有快有慢进而影响溶出速度,导致 M4 厂家样品在盐酸溶液中 0~10 min 内溶出过程存在很明显的片间差异。

2.10 数据处理及分析

采用美国食品药品监督管理局推荐使用的相似因子法。相似因子法的基本假设是试验制剂与参比制剂的累积溶出度差的平方和最小,计算公式为 $Q = \sum(Y_{Ri} - Y_{Ti})^2$ 。 Q 为参比制剂与试验制剂的平均溶出度方差和; Y_{Ri} 为参比制剂的平均溶出度; Y_{Ti} 为试验制剂的平均溶出度。相似因子 $f_2 = 50 \times \lg[(1+Q)/n^{0.5} \times 100]$ 。如果 $50 \leq f_2 \leq 100$,则表明 2 种药品的溶出度相似^[7]。普通制剂若 15 min 内溶出量 >85%,则无需进行曲线比较。

由于 M3、M4 厂家样品溶出过程片间差异大,不适用于相似因子法,故以原研药 SR082LA 为参比,仅对 2 个仿制药厂家 M2 和 M5 各批次产品在 4 种溶出介质中的溶出曲线进行了比较分析,结果见表 1。

表 1 洛索洛芬钠片仿制药与原研药在 4 种溶出介质中的相似性比较

Tab. 1 f_2 of the generic drugs compared with the innovator drug in the four dissolution mediums

溶出介质	M2			M5	
	156001	216001	186001	170301	170401
盐酸溶液	61	53	56	50	53
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	51	50	50	64	52
水	51	45	43	39	34
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	55	47	51	48	42

结果显示, M2 和 M5 厂家各批次样品在盐酸溶液和 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中溶出行为与原研药均相似;仅 M2 厂家 1 批次样品 4 条溶出曲线与原研药相似,其余均不相似。

3 讨论

目前中国药典还未收载洛索洛芬钠片,国内厂家的现行标准为企业注册标准或新药转正标准及补充批件,其中溶出度检查项的方法和限度差

异很大,装置有篮法或桨法,介质体积为 900 或 1 000 mL,转速为 50 或 100 r·min⁻¹,取样时间为 30 或 45 min,检测方法有紫外法或 HPLC,限度为 70%, 75%, 85%。为提高该品种国产仿制药的质量,建立统一标准十分必要。

洛索洛芬钠为 BCS I 类药物,日本橙皮书收载其 pKa=4.20,在 pH 1.2 中溶解度为 1.5 mg·mL⁻¹,在 pH 4.0、pH 6.8 及水中的溶解度均 >1 000 mg·mL⁻¹。洛索洛芬钠在 pH 4.5、pH 6.8 及水中极易溶解,崩解的快慢直接影响溶出速度,溶出曲线比较分析也得出,国内厂家的样品在这 3 种溶出介质中的溶出曲线与参比制剂差异较大,说明崩解剂是影响洛索洛芬钠溶出的主要因素。

各现行标准中溶出度检查均采用水作为溶出介质,实验得出 M2~5 厂家的样品在水中的溶出行为与原研药的相似性最差,表明以水为溶出介质具有更好的区分力,可以区分仿制药与原研药的差别,但能证明仿制制剂在体外的溶出曲线与原研药一致的溶出度方法,并不能保证其在体内与原研药生物等效^[8],因此各厂家应结合生物等效性试验改进制剂的处方及生产工艺以改善制剂的溶出,进而提高药品质量。

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] JP XVI [S]. 2011: 1431.
- [3] CHEN J F, WANG P, ZHAO X, et al. Comparison on the stripping curve of the domestic Loxoprofen Sodium tablets and the original products [J]. Int J Lab Med(国际检验医学杂志), 2015, 36(2): 198-199.
- [4] 於妮. 国产与进口洛索洛芬钠片的溶出度对比研究[J]. 医药卫生, 2016, 2(1): 8.
- [5] WS1-(X-134)-2005Z 国家药品标准[S]. 2005.
- [6] 中国药典. 四部[S]. 2015: 121-124.
- [7] Center for Drug Evaluation and Research, FDA. Guidance for industry bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products [S]. General considerations, 1990: 10.
- [8] HUANG X L, LEI J F. Discussion on importance of dissolution test method in drug evaluation [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2015, 24(14): 1584-1589.

收稿日期: 2018-11-06

(本文责编: 沈倩)