

• 论 著 •

国产与原研洛索洛芬钠片的体外溶出曲线一致性的比较

陈加飞¹, 王 平², 赵 昕², 奚 鑫¹

(1. 重庆市巴南区人民医院, 重庆 401320; 2. 重庆科瑞制药集团有限公司, 重庆 400060)

摘 要:目的 比较国产与原研的洛索洛芬钠片在四种溶出介质中溶出曲线的相似性, 为重庆市巴南区人民医院甄选药品及临床用药提供理论依据。方法 采用仿制药溶出一致性评价制备标准溶出条件, 选择纯水、pH=1.2 盐酸溶液、pH=4.0 醋酸缓冲液和 pH=6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 对该院在用的 3 个批次的国产洛索洛芬钠片与原研药样品进行溶出曲线对比研究, 分别考察仿制药与原研药品分别在四种溶出介质的溶出行为, 并用 f_2 因子比较法比较溶出曲线。结果 在以水、pH=1.2 盐酸溶液、pH=4.0 醋酸盐缓冲液和 pH=6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质的条件下仿制药 3 个批次样品的 f_2 因子分别为 61.01、59.77、64.10; 62.81、65.40、67.30; 67.49、61.08、70.50; 61.73、54.06、56.95。结论 国产的仿制药样品与原研药在 4 种不同 pH 值的溶出介质中的溶出曲线相似。

关键词:洛索洛芬钠片; 溶出曲线; f_1 因子; f_2 因子
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.02.023 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2015)02-0198-02

Comparison on the stripping curve of the domestic Loxoprofen Sodium tablets and the original products

Chen Jiafei¹, Wang Ping², Zhao Xin², Xi Xin¹

(1. People's Hospital of Banan District, Chongqing 401320, China; 2. Chongqing Kerui Pharmaceutical Group Company, Chongqing 400060, China)

Abstract:Objective To observe the similarity of dissolution profiles of domestic Loxoprofen Sodium tablets and the original products. **Methods** Based on the authorized dissolution determination method, the dissolution of 3 batches domestic products and the original products were tested in different mediums (water, pH1.2 hydrochloric acid solution, pH4.0 acetate buffer, pH6.8 phosphate buffer). The stripping curves were evaluated by f_2 factor. **Results** The f_2 factors of 3 domestic batches were 61.01, 59.77 and 64.10 in water, 62.81, 65.40 and 67.30 in pH1.2 hydrochloric acid solution, 67.49, 61.08 and 70.50 in pH4.0 acetate buffer, 61.73, 54.06 and 56.95 in pH6.8 phosphate buffer. **Conclusion** The stripping curves of the domestic and the original products was similar in 4 different dissolution mediums.

Key words: Loxoprofen Sodium tablet; stripping curve; f_1 factor; f_2 factor

仿制药是与被仿制药具有相同的活性成分、剂型、给药途径和治疗作用的替代药品, 具有降低医疗支出, 提升医疗服务水平等重要经济和社会效益。口服固体制剂的体外溶出曲线相似性是评价药品“内在质量”的重要指标。为全面提高国内仿制药质量, 国家食品药品监督管理局制定了《国家食品药品监督管理局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》, 通过仿制药质量一致性评价, 淘汰内在质量达不到要求的药品, 促进国内仿制药整体水平提升, 达到或接近国际先进水平。洛索洛芬钠是苯并酸类非甾体抗炎药, 具有较好的镇痛消炎作用。洛索洛芬钠片为前体药物, 经消化道吸收后成为活性代谢物而发挥作用^[1]。目前临床上广泛应用于外伤性疼痛、牙痛、前期癌性疼痛、关节疼痛等。为掌握国产和进口洛索洛芬钠片的体外释放状况, 为医疗机构的临床用药提供理论支持, 本研究抽取重庆市巴南区人民医院在用的国产洛索洛芬钠片, 以美国食品和药物管理局颁布的 f_2 因子比较法评价受试样品和原研药品在 4 种不同介质中溶出曲线的相似程度^[2], 从而得出仿制药与原研药溶出行为以及药品质量的相似情况。

1 材料与方法

1.1 材料 洛索洛芬钠对照品(中国食品药品检定研究院, 批号:100638-200407); 本院在用的洛索洛芬钠片(重庆科瑞制药有限公司, 规格: 每片 60 mg, 批号: 724001、734001、754001); 洛索洛芬钠片(上海第一三共制药, 每片规格: 60 mg, 批号: SL0911LA)。

1.2 仪器 十万分之一天平(XS105DU, 梅特勒托利多国际

贸易有限公司); 紫外-可见分光光度计(UV-2600, 日本岛津公司); 智能溶出度仪(RCZ-8M, 天津市天大天发科技有限公司); 溶出度自动取样器(RZQ-8D, 天津市天大天发科技有限公司)。

1.3 计算方法 根据日本《医疗用药品品质情报集》刊载的制剂信息, “日本厚生省药品体外溶出试验信息库”中洛索洛芬钠分析方法进行。每个批次取 12 片, 采用大杯桨法、50 r/min 离心, 依法操作, 取样后照紫外-可见分光光度法, 分别在 223 nm 和 340 nm 波长处测定吸光度, 以两者吸光度差值, 计算每片在不同时间的溶出量。

1.4 检测方法 按日本药典配置方法配制 pH1.2 盐酸缓冲液、pH4.0 醋酸缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液及水作为溶出介质。取上述溶剂各 900 mL, 放入本院在用洛索洛芬钠片样品和原研产品洛索洛芬钠片(乐松)各 12 片, 于时间点 5、10、15、30、45、60 min 分别取溶液 10 mL 滤过, 取续滤液 5~25 mL 容量瓶中, 用溶出介质稀释定容, 作为供试品溶液, 并及时补液 10 mL。取洛索洛芬钠对照药 0.067 g, 置 250 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。取上述两种溶液在 278 nm 处按紫外-可见分光光度法测量。计算累计溶出百分率。

1.5 统计学处理 计算出本试验各条件各时间点的累积溶出后, 使用 f_1 和 f_2 相似因子法作为模型比较不同条件下溶出曲线相似性。公式:

$$\text{累积溶出量}(\%) = f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100$$

$$f_2 = \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}} \right]$$

公式中 R_t 和 T_t 分别为各取样时间点仿制制剂与参比制剂的平均累积溶出率, n 为取样点个数。计算数值 $0 \leq f_1 \leq 15, 50 \leq f_2 \leq 100$ 则表明两种制剂的溶出曲线相似^[3]。

2 结 果

2.1 不同溶出介质中的溶出曲线比较 不同溶出介质中的溶出曲线对比仿制药样品和原研产品洛索洛芬钠片在不同溶出介质中的溶出曲线见图 1~4。

2.2 不同 pH 溶出介质中的 f_1 值和 f_2 值 根据公式计算在

4 种不同 pH 溶出介质中的 f_1 值和 f_2 值, 仿制样品的 3 个批次与原研产品在 4 种不同 pH 溶出介质中的 f_1 值和 f_2 值均符合规定, 见表 1。

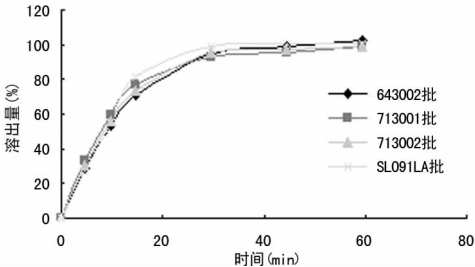


图 1 pH1.2 溶出介质中溶出曲线

表 1 4 种不同 pH 溶出介质中 f_1 和 f_2 值

产品批号	pH=1.2		pH=4.0		pH=6.8		水	
	f_1	f_2	f_1	f_2	f_1	f_2	f_1	f_2
724001	6.62	62.81	5.52	67.49	6.83	61.73	8.25	61.01
734001	7.31	65.40	8.68	61.08	11.99	54.06	8.46	59.77
754001	5.77	67.30	4.72	70.50	11.08	56.95	7.19	64.10
SL091LA	—	—	—	—	—	—	—	—
结论	与对照药一致		与对照药一致		与对照药一致		与对照药一致	

—: 无数据。

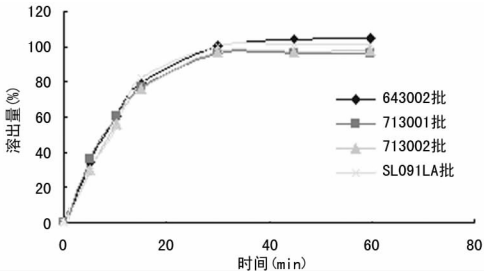


图 2 pH4.0 溶出介质中溶出曲线

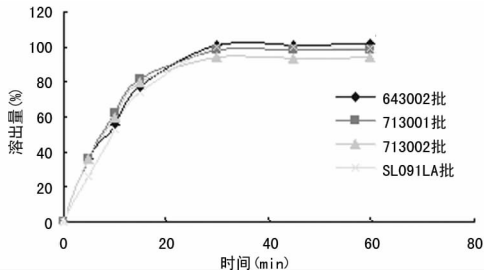


图 3 pH6.8 溶出介质中溶出曲线

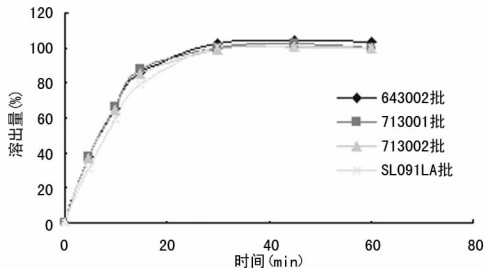


图 4 水中溶出曲线

3 讨 论

溶出度是一种模拟口服固体制剂在胃肠道中崩解和溶出过程的体外试验方法, 在一定条件下与制剂的生物利用度有一

定的相关性^[4]。口服固体制剂的体外溶出数据是评价同一药物制剂不同厂家产品或不同批次产品质量的重要数据, 在多种 pH 溶出介质中溶出曲线的测定是国家药物审评机构评价口服固体制剂内在质量的一种重要手段^[5]。溶出度已作为一种控制药品内在质量的重要指标, 广泛应用于药品的研发、生产和监督检查中。由于人体消化道 pH 和蠕动速度存在较大的个体差异, 而一个品质优良的药物, 应在各种 pH 的消化液中, 在较低的蠕动速度下, 均有较为稳定和高效的释放, 故溶出度的评价不再局限于一种溶出介质、一个取样点、一个溶出限度, 而倾向于在不同 pH 的介质中, 测定多个取样点的累积百分溶出率, 通过描绘溶出曲线来评价^[6]。

本研究分别在 pH1.2 盐酸缓冲液、pH4.0 醋酸缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液、水等多种溶出介质条件下进行多条溶出曲线的检测。仿制药的 3 个批次样品和原研产品在不同溶出介质进行溶出度比较结果显示本院在用的 3 个批次样品都与原研产品溶出行为一致, 从而证明了两个生产厂家的产品内在质量的相近, 且在不同身体条件的患者中的疗效相近。

参考文献

[1] 唐黎明, 陈桂良. 洛索洛芬钠片溶出度测定及体内相关性评价[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(8): 550.
[2] 张启明, 谢沐风, 宁保明, 等. 采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(12): 946.
[3] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 308.
[4] 蒋学华. 药物现代评价方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
[5] Xie MF, Zhang QM, Chen J, et al. Introduction on foreign drug administration evaluating the internal quality of oral solid formulations by drug dissolution curve [J]. Chin Pharm Aft, 2008, 22(3): 257-261.
[6] 张艳琳, 蒋学华, 王凌. 不同厂家盐酸伐昔洛韦片的体外溶出曲线比较[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(3): 227-230.