

7厂家51批双氯芬酸钠缓释胶囊的质量分析

安佰平*,柴龙龙(淄博市食品药品检验检测中心,山东 淄博 255086)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)04-0540-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.04.30

摘要 目的:考察2014年山东省评价性抽验双氯芬酸钠缓释胶囊的质量现状,为提高产品质量的均一性和稳定性提供参考。方法:采用法定检验方法对7厂家(A、B、C、D、E、F、G)51批双氯芬酸钠缓释胶囊的性状、鉴别、装量差异、释放度、有关物质和含量测定等进行全项检验,并对检验结果进行统计分析;采用文献方法对胶囊壳中铬的含量及在不同pH溶出介质中主药释放曲线进行探索性研究(以A厂样品为参比计算相似因子 f_2 比较差异)。结果:检品按照质量标准检验所有项目均合格,但是各厂家样品质量有差异,如主药含量范围为92.4%~102.1%;探索性研究中铬含量均低于限度要求,但各厂家间样品含量及同厂家不同批间样品含量差异均较大;与A厂家样品比较,B~G厂家样品的 f_2 为37~86。结论:双氯芬酸钠缓释胶囊总体质量较好,但仍需进一步加强质量研究和控制,建议提高释放度的检查方法提高标准。

关键词 双氯芬酸钠缓释胶囊;质量分析;铬含量;释放曲线

Quality Analysis of 51 Batches of Diclofenac Sodium Sustained-release Capsules from 7 Manufacturers

AN Baiping, CHAI Longlong (Zibo Institute for Food and Drug Control, Shandong Zibo 255086, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the quality of Diclofenac sodium sustained-release capsules testing in Shandong province in 2014, to provide the reference for improving the homogeneity and stability of product quality. METHODS: 51 batches of Diclofenac sodium sustained-release capsules from 7 manufacturers (A, B, C, D, E, F, G) were tested by statutory inspection test in respects of property, identification, content uniformity, release rate, related substance, content determination, etc. The inspection results were analyzed statistically. The content of chromium in capsule shell and release curve of diclofenac sodium in dissolution mediums with different pH were explored and tested by literature method (compared by similarity factor f_2 with sample from A). RESULTS: All items of samples were in line with the quality standard, but there was difference in the quality of samples among different manufacturers, such as the content ranged 92.4%-102.1%. In exploration test, the content of chromium was lower than the limit requirement, but the content of diclofenac sodium had great difference among different manufacturers and different batches. Compared with the sample from A manufacture, the f_2 from B, C, D, E, F, G manufactures ranged 37-86. CONCLUSIONS: Diclofenac sodium sustained-release capsules are superior in quality. But it is still suggested to strengthen quality study and control, and raise the standard for release rate test.

KEYWORDS Diclofenac sodium sustained-release capsules; Quality analysis; Chromium content; Release curve

双氯芬酸钠(Diclofenac sodium),又名双氯灭痛,是第三代强效非甾体消炎镇痛药物。该药自1974年瑞士Giba-Geigy公司首次上市后,相继在美国、德国、英国和日本等国投产。该药从1986年起一直为用量较大药物之一^[1]。双氯芬酸钠缓释胶囊由双氯芬酸钠制成缓释颗粒或微丸后填充胶囊而成,可以减少口服普通片在胃内迅速释放、局部浓度过高而引起的不良反应^[2],以及克服口服吸收迅速、生物半衰期较短致常需日服多次才能维持药效^[3]等问题,临床上用于缓解类风湿性关节炎、骨关节炎等各种慢性关节炎的急性发作期或持续性的关节肿痛症状,应用广泛。为有效监控药品质量,保证用药安全,并为临床医师合理选择药品提供依据,根据山东省食品药品监督管理局要求,笔者所在单位于2014年承担了双氯芬酸钠缓释胶囊的全省评价性抽验工作。

* 主管药师。研究方向:药物分析。电话:0533-7866116。E-mail:baiping2011an@163.com

为了全面评估该制剂的质量状况,本文在常规检验的基础上还进行了探索性研究工作,现将结果总结如下。

1 材料

1.1 仪器

RCZ-8M型溶出试验仪、RZQ-8C型溶出仪自动取样器(天津天大天发科技有限公司);CP225D型电子天平(德国赛多利斯公司);20AT型高效液相色谱(HPLC)仪(日本岛津公司)。

1.2 药品与试剂

双氯芬酸钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100334-200302,纯度:100%);不同厂家双氯芬酸钠缓释胶囊共51批[其中双氯芬酸钠缓释胶囊45批,6个厂家,规格:每粒50 mg;双氯芬酸钠缓释胶囊(I)6批,1个厂家,规格:每粒0.1 g];甲醇为色谱纯,冰醋酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 抽样概况

2.1.1 药品剂型、规格和包装材料 双氯芬酸钠缓释胶囊分为缓释胶囊(50 mg)和缓释胶囊(I)(0.1 g),所有样品均为铝塑泡罩包装。

2.1.2 药品的生产厂家与批准文号 截至2016年4月3日,国家食品药品监督管理局网站(www.sda.org.cn)药品数据库显示,目前我国有7个厂家生产双氯芬酸钠缓释胶囊,7个药品批准文号;2个厂家生产双氯芬酸钠缓释胶囊(I),2个药品批准文号;1个厂家生产双氯芬酸钠缓释胶囊(III),1个药品批准文号(未收集到样品)。

2.1.3 样本来源 本次抽取样品共51批次,其中双氯芬酸钠缓释胶囊45批,涉及6个厂家(A厂,16批;B厂,1批;C厂,1批;D厂,15批;E厂,7批;F厂,5批),占全国该品种生产企业的100%;6个批准文号,占全国该品种批准文号的85.7%。双氯芬酸钠缓释胶囊(I)6批,涉及1个厂家(G厂,6批),占全国该品种生产厂家的50%,批准文号占全国该品种批准文号的50%。

本次抽样覆盖山东省17个地级市;从抽样点看,市级44批、县级4批、乡级3批;从流通环节看,生产厂家0批、经营单位39批、使用单位12批,大部分集中在经营单位;在经营单位中,批发企业15批,零售连锁店10批,零售药店14批,比例比较均衡。因此,对所抽双氯芬酸钠缓释胶囊进行全项检验和统计分析能较好地反映目前山东省内市售双氯芬酸钠缓释胶囊的质量现状。

2.2 检验方法

2010年版《中国药典》(二部)仅记载双氯芬酸钠原料药及双氯芬酸钠肠溶片的质量标准(药品生产日期均在2015年12月之前,故本次检验方法执行2010年版《中国药典》,仅探索性研究有参照2015年版《中国药典》)。双氯芬酸钠缓释胶囊现行质量标准均为国家标准,除一个厂家执行国家药品标准[4],其他均执行国家药品标准[5],双氯芬酸钠缓释胶囊(I)执行国家药品标准[6]。比较各药品标准发现,国家药品标准[6]与国家药品标准[5]仅在释放度的限度上有区别,其他均相同。国家药品标准[4]与其他标准区别较大,鉴别、有关物质检查、含量测定的方法均不相同。

从考察药品的使用安全性和有效性出发,在此次评价性抽验中,除按药品的各自现行有效的标准对样品进行全部项目的规定检验外,笔者还参考《中国药典》2010年版、2015年版和日本橙皮书^[7]对抽验样品开展了一系列的探索性研究,如胶囊壳中铬含量和主药释放曲线的研究。通过统计分析对产品质量、生产工艺和国内现行质量标准的合理性进行全面评价。

2.3 规定检验结果

本次共评价样品51批,来自7个厂家,依据各自现行有效标准检验,全部项目均符合规定,合格率为100%。从不同抽样点抽取同厂家同批号样品9对(21批),这些样品以抽自流通领域为多。对样品的含量、有关物质的结果进行比较,结果基本一致,未发现明显区

别。对不同抽样点抽取的同批次样品的检验结果进行分析,发现不同抽样点的检测结果基本一致。

2.3.1 性状 51批样品,来自7个厂家,性状均为白色或类白色的球形小丸。双氯芬酸钠缓释胶囊(来自6个厂家)均为规则白色小丸,无粉末。双氯芬酸钠缓释胶囊(I)为不规则小丸,有粉末附着在胶囊壳上。同一厂家不同批次之间性状无明显差别,提示保存条件等对性状无影响,仅与生产工艺有关。

2.3.2 鉴别 51批样品中只有1个厂家的15批样品(执行国家药品标准[4])采用紫外光谱、薄层色谱鉴别,其他均采用液相色谱鉴别。标准[4]规定,薄层色谱供试品溶液为50 mg/mL的乙醇溶液,即取1粒样品的内容物研细溶于1 mL乙醇中,再进行过滤。笔者发现,由于该制剂中辅料很多,溶液很稠,很难过滤,若离心后取上清液再过滤,则较易操作,故建议更改质量标准相关内容。

2.3.3 装量差异 双氯芬酸钠缓释胶囊(45批)规格为50 mg,平均装量在0.12~0.25 g;双氯芬酸钠缓释胶囊(I)(6批)规格为0.1 g,平均装量约0.27 g。装量的批内RSD在1%~3.6%,其中D厂装量的批内RSD最大且波动也大,不同厂家装量的批间RSD以D厂最大(2.96%),E厂最小(0.89%)。这提示除少数厂家外,大部分厂家的生产工艺比较稳定。

2.3.4 释放度 3个现行标准在释放度上只有限度范围不同,其他均相同,即溶出介质为pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液900 mL,方法采用释放度测定法(2010年版《中国药典》二部附录XD第一法),采用溶出度第一法装置,以紫外-可见分光光度法在276 nm波长处测定吸光度,外标一点法计算释放度。按现行标准检验,51批样品均符合规定。

各批次之间释放度均值的标准差(SD)可反映出该厂家各批次之间释放度的波动情况,由统计得出,样本量大于5的企业批间SD均小于4%,表明制剂处方工艺和生产工艺都得到了很好的控制。批内释放度SD的均值可以反映同批次内药品的释放度的均一性,各企业批内SD的均值均小于4%,表明批内样品均一性良好。

2.3.5 有关物质 3个现行质量标准中有关物质的限度相同,均为单个杂质不得过0.5%、杂质总量不得过1.0%。51批样品中只有1批样品单个杂质为0.288%,其他50批均小于0.2%;杂质总量只有1批样品为0.397%,其他均小于0.3%,表明各厂家总体质量较好。在2个国家药品标准中均要求邻苯二甲酸二乙酯峰不计为杂质,但各厂家样品中邻苯二甲酸二乙酯含量有显著差异,最大能达到1%。希望能进一步探讨是否控制邻苯二甲酸二乙酯含量的问题。

2.3.6 含量测定 从含量测定结果看,51批样品含量最大值为102.1%,最小值为92.4%。有96.1%的样品含量在93%~103%,基本符合要求。

除去2个抽验量为1批的厂家未统计,经分析,部分厂家可能存在投样低的问题,如F厂,平均值低于

95%。G厂含量极差最小,且6批样品的含量均在100.0%附近,提示其投料和工艺均较稳定;A厂含量极差最大,个别样品含量在95%以下,可能在投料和工艺上存在一定的不稳定性。

2.4 探索性研究结果

2.4.1 胶囊壳中铬的含量 近年来,“毒胶囊”“皮革胶囊”事件频发,“铬超标胶囊”事件引起社会强烈关注。故对胶囊壳铬含量的检测,可以综合评价各厂家药品的质量。检测方法:胶囊中样品倾尽,擦拭干净,参照《中国药典》明胶空心胶囊铬的检测方法^[8-9],取胶囊壳0.5 g,微波消解,石墨炉原子分光光度法测定。经检测,各厂家胶囊壳中铬的含量均低于《中国药典》关于明胶空心胶囊标准中铬的限度要求(含铬应不得过百万分之二),但各厂家之间胶囊壳铬的含量有明显差别,同一厂家不同批次之间也有很大差别,个别厂家上半年与下半年样品胶囊壳中铬的含量差近10倍,提示厂家采购的胶囊壳质量不稳定。希望厂家在采购胶囊壳时能进一步考察其质量,保证临床用药安全。

2.4.2 释放曲线 溶出度试验是评价口服固体制剂内在质量的一种科学手段和方法。对于不同厂家的同一剂型固体制剂,溶出度的深入全面研究以及多种介质下溶出曲线的精确客观绘制,可以揭示各制剂工艺的差别和内在品质的优劣,也可初步为体内生物利用度的高低、是否生物等效提供参考^[10]。在现行标准中的释放度项目只采用一种释放介质,仅取3个点,不能很好地反映整个释放过程,也不能反映不同厂家产品的释放差异。故选择多点多释放介质的释放曲线方法很有必要。

(1)方法的选择。根据《药品评价抽验质量分析指导原则》^[11]及《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则(征求意见稿)》,参照日本橙皮书^[7]及样品在释放介质中的稳定性,确定4种释放介质即水、0.1 mol/L的盐酸溶液、pH 5.0磷酸盐缓冲溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲溶液。根据现行质量标准^[5],选择篮法,释放介质900 mL、100 r/min为释放条件,取样时间设为0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、14 h。测定方法选择国家药品标准^[5]中含量测定方法,HPLC法测定。

(2)结果分析。①pH 6.8磷酸盐缓冲溶液条件下厂家内部各批次之间释放曲线比较。选用现行标准释放介质(pH 6.8磷酸盐缓冲溶液),对抽样量大于1批的厂家的样品各随机取样4批进行释放曲线测定,结果厂家内各批次间释放曲线基本一致,各批次间各取样点累积释放量平均值批间SD均小于5%,提示各厂家制备及生产工艺较稳定,样品质量较好。②不同释放介质条件下各厂家间产品释放曲线比较。将最早在国内生产双氯芬酸钠缓释胶囊(50 mg)的A厂的样品作为参比制剂,其他各厂家选取1批样品进行比较。由于双氯芬酸钠在0.1 mol/L的盐酸溶液中降解严重,且考虑到缓释制剂在胃液中2 h排空,所以未进行以0.1 mol/L的盐酸溶液为介质的释放曲线比较。

不同厂家样品在不同介质中的释放曲线见图1。

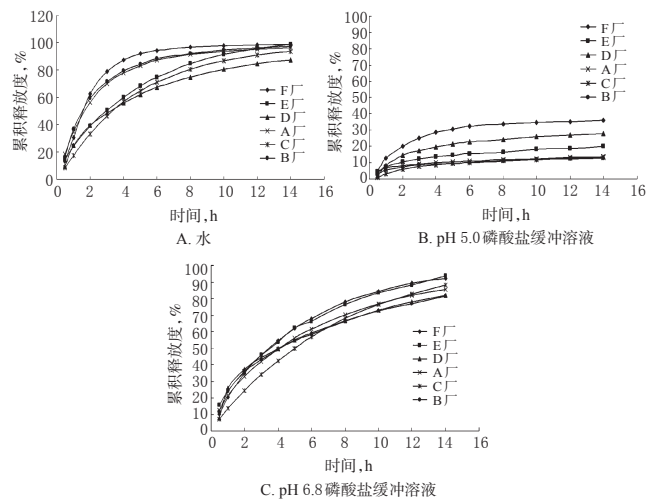


图1 不同厂家样品在不同介质中的释放曲线

Fig 1 Release curves of samples from different manufacturers in different mediums

采用美国FDA发布的《口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》中推荐使用的相似因子(f_2)法,比较参比制剂和国内其他厂家制剂的溶出行为。当 f_2 大于50时,认为受试制剂与参比制剂溶出过程一致^[12-13]。各受试制剂与参比制剂双氯芬酸钠缓释胶囊释放曲线的 f_2 值测定结果见表1。

表1 不同厂家样品在3种介质中的 f_2 值

Tab 1 f_2 value of samples from different manufacturers in 3 mediums

厂家	水	pH 6.8磷酸盐缓冲溶液	pH 5.0磷酸盐缓冲溶液
A	100	100	100
B	86	75	92
C	37	62	84
D	39	71	50
E	43	63	69
F	58	63	38

表1结果提示,各厂家样品的内在品质尚存在较大差距。尽管释放曲线相似并不意味着两者一定具有生物等效性,但可用于判断两者用药后的临床差异。

3 讨论

药品评价性抽验指的是药品监督管理部门为了掌握、了解辖区内药品质量的总体水平与状态而进行的抽查检验工作。笔者通过研究发现,虽然各厂家的样品“释放度”检查均符合要求,但是释放曲线有明显差异,个别厂家释放曲线不理想,建议增加取样点和严格控制取样时点的释放量,以更好地控制缓释效果。笔者还发现个别厂家平均含量有明显偏低的情况,有可能是低限投料所致。笔者还认为标准^[4]中“鉴别”项下的药品前处理方法不太适用,建议更改为“8 000 r/min离心后再取上清液,过滤”。

综合常规检验和探索性研究结果,笔者认为,在规定的有效期内,不同抽样地点、抽样区域、抽样级别、被

分子印迹技术在中药化学成分富集分离中的应用研究进展[△]

廖辉*,金晨,何玉琴,黄斌,张凌[#](江西中医药大学药学院,南昌 330004)

中图分类号 R284.2;R917;R931.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)04-0543-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.04.31

摘要 目的:介绍分子印迹技术(MIT)在中药化学成分富集分离中的应用研究进展,为天然药物化学成分靶向性富集分离提供借鉴。方法:以“分子印迹技术”“中药”“黄酮类化合物”“分离纯化”“Molecularly imprinting”“Chinese medicine”“Flavones”等为关键词,组合查询2001年1月—2016年2月在PubMed、SpecialSci、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对分子印迹聚合物(MIPs)的制备原理和分类、制备方法及MIT在中药中的应用进行总结和归纳。结果与结论:共检索到相关文献1400余篇,其中有效文献40篇。MIPs由交联剂、引发剂将特异性结合的模板分子与功能单体聚合,得到空白聚合物,其在空间和功能上与模板分子互补,能从复杂的成分中选择性地分离出目标分子。MIPs的制备主要包括共价聚合、半共价聚合和非共价聚合等;聚合物制备方法主要有本体聚合、表面印迹聚合、沉淀聚合、悬浮聚合等。MIPs可对目标化合物(目标分子)进行特异性识别,从而达到富集和分离目标化合物的目的。MIT应用在化合物分离、样品前处理、液相色谱等较为广泛,具有目标性强、性质稳定、溶剂消耗小等优点。利用MIT靶向性分离、纯化天然药物中化学成分将是研究的新方向。

关键词 分子印迹技术;制备;中药;黄酮类化合物;分离纯化

分子印迹技术(MIT)是指制备对某一目标化合物具有预定选择性的聚合物的技术,具有分离效率高、化学物理性质稳定、制备简单等优点,在天然药物化学成分富集、分离、纯化等方面有着很好的应用前景^[1]。黄酮类化合物在中药中分布广泛,生理活性多样,是很多中药的重要有效成分之一。由于黄酮类化学成分结构相似,对单一成分分离有着一定的局限性^[2]。笔者以“分子

印迹技术”“黄酮类化合物”“分离纯化”“Molecularly imprinting”“Flavones”等为关键词,组合查询2000年1月—2016年2月在PubMed、SpecialSci、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献1400余篇,其中有效文献40篇。现对分子印迹聚合物(MIPs)的制备原理和分类、制备方法及MIT在中药化学成分中的应用进行总结和归纳,并介绍MIT在

抽样单位性质等对药品质量无显著影响,本品合格率高,总体结果满意。本品种质量标准项目设置较为合理,检测方法较可靠,可控制药品质量,但对释放度的检查方法应更加严格,以提高产品质量的均一性。另外,企业需深入研究原料药辅料及胶囊壳的质量和工艺流程,以提高产品质量的均一性和稳定性。

参考文献

[1] 秦丙昌,陈静,廖新成,等.双氯芬酸钠合成工艺研究[J].应用化工,2008,37(3):275-278.
[2] 金奕,程宗琦.双氯芬酸钠片剂与胶囊剂的体外溶出度分析[J].苏州大学学报(医学版),2006,26(6):1101-1102.
[3] 李宁,肖学成,饶泽萍,等.双氯芬酸钠缓释胶囊的制备及其释药特性研究[J].华西药理学杂志,2002,17(2):118-119.
[4] 国家食品药品监督管理局.双氯芬酸钠缓释胶囊 YBH-01852010[S]. 2010-05-07.

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81460595);江西中医药大学校级研究生创新专项资金项目(No.JZYC16S35)

*硕士研究生。研究方向:中药质量标准控制与化学成分。电话:0791-87118731。E-mail:liaohehu@qq.com

[#]通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:中药质量标准控制与化学成分。电话:0791-87118731。E-mail:dw64810@163.com

[5] 国家食品药品监督管理局.双氯芬酸钠缓释胶囊 WS1-(X-002)-2002Z-2011[S]. 2011-10-08.
[6] 国家食品药品监督管理局.双氯芬酸钠缓释胶囊(I) WS1-(X-080)-2006Z-2011[S]. 2011-10-08.
[7] 国家食品药品监督管理局药品审评中心.双氯芬酸钠[EB/OL].[2016-04-01].http://www.cde.org.cn/recommend.do?method=view&id=480.
[8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1204-1206.
[9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:522-523.
[10] 杨晓菊,谢沐风.不同厂家格列美脲片溶出度的比较[J].中国医药工业杂志,2008,39(10):758-761.
[11] 国家食品药品监督管理局.药品评价抽检质量分析指导原则[S]. 2009.
[12] 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):308-311.
[13] 陈艳君,胡容峰,朱双双,等. f_2 法与AV值法评价国内不同厂家格列齐特缓释片与原研制剂的体外释放曲线的相似性[J].中国药房,2016,27(9):1230-1233.

(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-06-27)

(编辑:刘萍)