

酒石酸美托洛尔片仿制药与原研药溶出曲线的相似性评价^Δ

孔彬^{1*},李新霞²,裴贵珍¹,漆新文¹,李文军^{1#}(1.新疆生产建设兵团医院药学部,乌鲁木齐 830002;2.新疆医科大学中心实验室,乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)09-1262-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.09.30

摘要 目的:建立酒石酸美托洛尔片的溶出度测定方法,并评价仿制药与原研药的质量一致性。方法:采用桨法,转速为50 r/min,分别以pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液和pH 6.8磷酸盐缓冲液为溶出介质,用光纤药物溶出度实时测定仪以10 mm的测定光程,分别测定酒石酸美托洛尔片仿制药与原研药的溶出曲线,并采用相似因子(f_2)法评价二者溶出曲线的相似性。结果:在3种溶出介质中,酒石酸美托洛尔片仿制药与原研药的 f_2 分别为80.5、66.8、69.4,说明二者溶出曲线具有相似性。结论:所建立的实时溶出度过程分析方法适用于酒石酸美托洛尔片的溶出度测定;仿制药与原研药的体外溶出行为具有相似性,故其质量一致性较好。

关键词 酒石酸美托洛尔片;溶出曲线;光纤药物溶出度实时测定仪;相似因子

Similarity Evaluation of the Dissolution Curves between Generic and Original Metoprolol Tartrate Tablets

KONG Bin¹, LI Xinxia², PEI Guizhen¹, QI Xinwen¹, LI Wenjun¹(1.Dept. of Pharmacy, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, China; 2. Central Laboratory, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for dissolution determination of Metoprolol tartrate tablets, and to evaluate the similarity of dissolution curves of generics and original drugs. METHODS: The paddle method was adopted with rotational speed of 50 r/min, using pH 1.2 hydrochloric acid solution, pH 4.5 acetate buffer solution and pH 6.8 phosphate buffer solution as dissolution media. Fiber-optical drug dissolution real-time measurement instrument was used to determine the dissolution curves of generic and original Metoprolol tartrate tablets with optical distance of 10 mm. Similarity factor (f_2) method was used to evaluate its similarity. RESULTS: In 3 dissolution mediums, the f_2 of generic and original Metoprolol tartrate tablets were 80.5, 66.8, 69.4, respectively, which indicated that the dissolution curves showed similarity. CONCLUSIONS: Established real-time dissolution process analysis method is suitable for the dissolution determination of Metoprolol tartrate tablets. Generic and original show the similarity in dissolution behavior, so they have good consistency in quality.

KEYWORDS Metoprolol tartrate tablets; Dissolution curves; Fiber-optical drug dissolution real-time measurement instrument; Similarity factor

酒石酸美托洛尔(Metoprolol tartrate)属心脏选择性 β 受体阻滞剂,具有减慢房室传导,减慢窦性心率的作用;临床广泛用于高血压、心绞痛、心肌梗死、肥厚性心肌病等疾病的治疗^[1]。溶出度是指在规定溶剂中药物从片剂等固体制剂中溶出的速度和程度^[2],科学有效的体外溶出度试验是保证体内生物利用度的前提,仿制药与原研药质量差异主要体现在生物等效性上,即体内外是否均等效。国家食品药品监督管理局规定,评价口服固体制剂内在质量需要考察其在多种pH溶出介质中的溶出曲线,这是体外等效的重要指标^[2]。

酒石酸美托洛尔片原研企业为阿斯利康制药有限公司,在国内有多个厂家仿制生产该药,不同厂家的药品质量有一定差异。2015年版《中国药典》(二部)中以普通溶出仪联合紫外分光光度计来测定其溶出度,该方法步骤烦琐、取样误差大且耗时耗力^[3]。因此,本研究采用光纤药物溶出度实时测定仪,选用“国家食品药品监督管理局一致性评价指导原则”规定下3种溶出介质^[4],考察酒石酸美托洛尔片仿制药在不同溶出介质中的溶出行为,并与原研药进行溶出曲线的对比^[5],采用相似因子法(f_2)对其相似性进行评价^[6],为酒石酸美托洛尔片仿制药的质量一致性评价工作提供参考。

1 材料

1.1 仪器

FODT-601型光纤药物溶出度实时测定仪(上海富科思分析仪器有限公司);AB135-S型分析天平(瑞士

^Δ 基金项目:新疆生产建设兵团卫生局科技项目(No.兵卫发[2014]58号)

* 主管药师,硕士。研究方向:光纤药物溶出度和临床药理学。
E-mail:41880624@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学及药事管理。
E-mail:506678889@qq.com

Mettler-Toledo公司);ZKT-18F型真空脱气仪(天津市天大天发科技有限公司);KC-300A型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率:300 W,频率:40 kHz)。

1.2 药品与试剂

酒石酸美托洛尔片(原研药,阿斯利康制药有限公司,简称A厂,批号:1401097,规格:50 mg/片;仿制药,常州四药制药有限公司,简称B厂,批号:20130117;规格:50 mg/片);酒石酸美托洛尔对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100084-201403,纯度:99.0%);磷酸二氢钾、氢氧化钠、冰醋酸、醋酸钠均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液 精密称取酒石酸美托洛尔对照品约11.20 mg,分别置于100 mL量瓶中,分别用pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液溶解并定容,摇匀,制成酒石酸美托洛尔质量浓度为112.0 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液 取样品原研药(批号:1401097)细粉适量(约含酒石酸美托洛尔11.20 mg),精密称定,分别置于100 mL量瓶中,分别用pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液溶解并定容,摇匀,即得供试品贮备液;精密量取上述贮备液18.0 mL,置于25 mL量瓶中,用相应的溶出介质定容,摇匀,即得。

2.1.3 空白溶液 用3种溶出介质作为不同的空白溶液。

2.1.4 溶出介质 pH 1.2盐酸溶液:取盐酸7.65 mL,用水定容至1 000 mL,摇匀,即得;pH 4.5醋酸盐缓冲液:取2 mol/L的醋酸14.0 mL,再称取醋酸钠2.99 g,置于同一量瓶中,用水定容至1 000 mL,摇匀,即得;pH 6.8磷酸盐缓冲液:取0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 mL,0.2 mol/L氢氧化钠溶液112 mL,混匀后加水定容至1 000 mL,摇匀,即得。

2.2 波长的选择

在200~500 nm波长范围内对“2.1”项下对照品溶液、供试品溶液、空白溶液进行紫外扫描,发现酒石酸美托洛尔在274 nm波长处有最大紫外吸收;辅料在此波长下无干扰。因此,确定酒石酸美托洛尔的测定波长为274 nm。

2.3 线性关系考察

精密量取“2.1.1”项下3种不同溶出介质制备的对照品溶液各4.0、6.0、12.0、18.0、25.0 mL,分别置于25 mL量瓶中,用不同溶出介质定容,摇匀,在274 nm波长处测定吸光度。以酒石酸美托洛尔质量浓度(x , $\mu\text{g/mL}$)为横坐标、吸光度(y)为纵坐标进行线性回归,得酒石酸美托洛尔在pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液中的回归方程分别为 $y=411.74x-2.21$ ($r=0.999\ 7$)、 $y=416.40x+1.93$ ($r=0.999\ 5$)、 $y=$

$431.99x+1.77$ ($r=0.999\ 8$)。结果表明,3种溶出介质中酒石酸美托洛尔检测质量浓度线性范围均为8.96~67.2 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.4 精密度试验

取“2.1.1”项下对照品溶液适量,在274 nm波长处测定吸光度,连续测定6次。结果,酒石酸美托洛尔在pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液中吸光度的RSD分别为1.53%、1.22%、1.94% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.5 稳定性试验

取溶出试验过程中30 min时的供试品溶液适量,分别于室温下放置0、4、8、12、24 h时在274 nm波长处测定吸光度。结果,酒石酸美托洛尔在pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液中吸光度的RSD分别为1.06%、1.26%、1.85% ($n=6$),表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.6 重复性试验

取样品原研药(批号:1401097)适量,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再在274 nm波长处测定吸光度。结果,酒石酸美托洛尔在pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液中吸光度的RSD分别为1.56%、1.62%、1.02% ($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.7 回收率试验

取低、中、高质量的酒石酸美托洛尔对照品各适量,共9份,分别置于250 mL量瓶中,按样品比例加入适量空白辅料,分别用3种溶出介质定容,摇匀,即得系列对照品溶液。取上述系列对照品溶液适量,在274 nm波长处测定吸光度并计算回收率,结果见表1。

2.8 溶出曲线的绘制

参考国家食品药品监督管理局公布的一致性评价方法^[4]以及2015年版《中国药典》(四部)“0931溶出度与释放度测定法”的要求,采用浆法,以光纤药物溶出度实时测定仪来测定:选择光程10 mm探头,调节温度为 $(37\pm 0.5)^\circ\text{C}$,分别取3种溶出介质各900 mL,分别置于溶出杯中,打开测定仪实时监测系统软件,设置转速为50 r/min,溶出时间为30 min,将各通道的线性方程带入溶出度测定参数,再设置测定波长(274 nm)和参比波长(550 nm)。扫描空白溶液后,把样品投入经脱气处理的溶出介质中,开始监测。酒石酸美托洛尔片原研药和仿制药在3种溶出介质中的溶出曲线见图1。

2.9 溶出曲线相似性评价

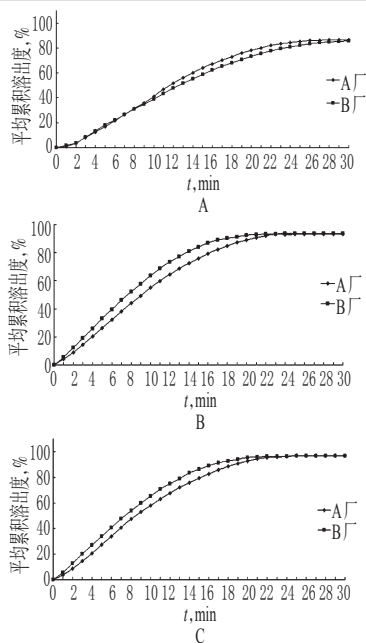
采用 f_2 法来评价仿制药和原研药体外溶出曲线的相似性,以考察制剂内在质量的差异。 f_2 计算公式如下:

$$f_2 = 50 \lg \left| \frac{100}{1 + \frac{\sum (R_t - T_t)^2}{n}} \right|$$

其中, n 为取样时间点个数; R_t 为原研药在 t 时刻的刻度线值; T_t 为仿制药在 t 时刻的溶出度值; f_2 值计算规定,原研药和仿制药在15 min内溶出达到85%时,不用

表1 回收率试验结果($n=9$)
Tab 1 Results of recovery test($n=9$)

溶出介质	加入量, mg	测得量, mg	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
pH 1.2 盐酸溶液	11.02	11.00	99.82	98.47	1.63
	11.09	10.90	98.29		
	11.15	10.89	97.67		
	17.34	17.03	98.21		
	17.09	17.13	100.23		
	17.06	17.26	101.17		
	21.15	20.56	97.21		
	21.35	20.77	97.28		
	21.36	20.57	96.30		
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	11.23	11.22	99.91	98.60	1.19
	11.14	10.94	98.20		
	11.38	10.98	96.49		
	16.99	17.10	100.65		
	17.25	17.06	98.90		
	17.29	17.00	98.32		
	21.04	20.70	98.38		
	21.30	20.90	98.12		
	21.23	20.89	98.40		
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	11.16	10.89	97.58	97.96	1.47
	11.12	10.79	97.03		
	11.05	10.78	97.56		
	17.39	16.90	97.18		
	17.16	17.40	101.40		
	17.73	17.51	98.76		
	21.31	20.56	96.48		
	21.25	20.77	97.74		
	20.88	20.44	97.89		



A.pH 1.2 盐酸溶液; B.pH 4.5 醋酸盐缓冲液; C.pH 6.8 磷酸盐缓冲液
A.pH 1.2 hydrochloric acid solution; B.pH 4.5 acetate buffer solution; C.pH 6.8 phosphate buffer solution

图1 酒石酸美托洛尔片原研药(A)和仿制药(B)在3种溶出介质中的溶出曲线($n=12$)

Fig 1 Dissolution curves of original (A) and generic (B) tartrate metoprolol tablets in 3 dissolution mediums($n=12$)

再计算 f_2 值,可直接认为两种制剂溶出行为相似。一般情况下, $f_2 \geq 50$ 时,可认为两条曲线具有相似性,仿制药与原研药具有等效性。仿制药与原研药在3种溶出介质(pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸溶液、pH 6.8 磷酸溶液)中的 f_2 分别为80.5、66.8、69.4,说明样品仿制药与原研药在3种溶出介质中的溶出行为相似。

3 讨论

本试验以1批酒石酸美托洛尔片仿制药与原研药分别在3种溶出介质中进行溶出度试验并绘制溶出曲线;结果发现,两种制剂在3种溶出介质中的溶出曲线均具有相似性,说明酒石酸美托洛尔片仿制药与原研药质量一致性较好。

光纤药物溶出度实时测定仪是通过计算机软件系统在线监测,设定取样间隔60 s获得连续的溶出曲线,其分为溶出系统和分析系统两部分。溶出系统中光纤探头由光纤和反射镜组成,辐射经溶出液吸收,由探头反射,氙灯光源经石英光纤到达浸入开放式样品池的探头,再经光纤到达检测器(Charged couple device, CCD)获得化学物质的吸光度;分析系统以紫外-可见分光光度法定量分析原理 Lambert-Beer 定律($A = ECL$)为依据对数据进行分析处理,通过更换不同间隙的探头来调节光程(L)^[5]。分析系统有独立的检测分析软件能够对溶出曲线进行实时监测,可以实现对溶出度测定的所有实验操作,并可获得采样间隔为60 s的实时溶出数据,真实、在线获得完整的溶出曲线。采用非模型依赖法中的 f_2 对溶出曲线的相似性进行比较^[4],并对结果进行判定,可为后续建立仿制药质量一致性评价测定和比较方法提供参考。

综上所述,本文所建立的实时溶出度过程分析方法适用于酒石酸美托洛尔片的溶出度测定;仿制药与原研药的体外溶出行为具有相似性,故其质量一致性较好。

参考文献

- [1] 王淑静,张国良,王刚,等.酒石酸美托洛尔片溶出度曲线的研究[J].中国现代药物应用,2015,9(5):258-259.
- [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):946-950.
- [3] 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,2015:1188-1189.
- [4] 国家食品药品监督管理总局.国家食品药品监督管理总局关于征求《关于开仿制药质量和疗效一致性评价的意见(征求意见稿)》意见的公告:2015年第231号[EB/OL].(2015-11-18)[2016-03-26].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/135400.html>.
- [5] 魏农农,王霞,苏敏.药物溶出度试验方法研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(10):1119-1123.
- [6] 张明玥,李新霞,郑立民,等.光纤传感过程分析利巴韦林片的溶出度[J].中国药房,2014,25(1):54-57.

(收稿日期:2016-04-30 修回日期:2017-01-10)
(编辑:刘 柳)