

自制与原研头孢呋辛酯片在4种介质中的体外溶出度比较分析

张晓伟*, 李小莉, 周园, 解斌*(成都倍特药业有限公司, 成都 610041)

中图分类号 R917;R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0544-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.36

摘要 目的:评价自制与原研头孢呋辛酯片体外溶出行为的相似性。方法:依据2010年版《中国药典》(二部)和日本《医疗用医药品质情报集》(橙皮书)中的溶出度试验条件,采用紫外分光光度法,分别以水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质,桨法,以转速为 50 r/min 进行溶出度测定。通过相似因子 f_2 法评价自制与原研头孢呋辛酯片溶出曲线的相似性。结果:自制片在4种溶出介质中 30 min 溶出度均大于 85%,与原研片比较的 f_2 值大于 65。结论:自制与原研头孢呋辛酯片溶出曲线相似,提示自制制剂处方合理、质量稳定可靠。

关键词 头孢呋辛酯片;体外溶出度;自制;原研;紫外分光光度法;相似因子 f_2 法

Comparative Analysis of *in vitro* Dissolubility Between Self-made and Original Cefuroxime Axetil Tablets in Four Kinds of Mediums

ZHANG Xiao-wei, LI Xiao-li, ZHOU Yuan, XIE Bin (Chengdu Beite Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the similarity of *in vitro* dissolubility between self-made and original Cefuroxime axetil tablets. METHODS: According to the criteria of the *Chinese Pharmacopoeia* (edition 2010, II) and *Japanese Medical Drugs Quality Information Set* (Orange book), the ultraviolet (UV) spectrophotometric method was adopted to study the dissolubility with the dissolution medium of water, hydrochloric acid (pH 1.2), acetate buffer solution (pH 4.0) and phosphate buffer solution (pH 6.8), and the paddle dissolving method was adopted with the rotational speed of 50 r/min. The similarity of dissolubility curve between self-made and original Cefuroxime axetil tablets was evaluated by similarity factor f_2 method. RESULTS: The dissolution rate of self-made tablets in four kinds of mediums was more than 85% in 30 min. The f_2 to the original tablets was more than 65. CONCLUSIONS: The dissolution curves of self-made and original Cefuroxime axetil tablets are similar, which prompt that the test preparation has rational formula and the quality is stable and reliable.

KEYWORDS Cefuroxime axetil tablets; *in vitro* dissolution rate; Self-made; Original; UV spectrophotometric method; Similarity factor f_2 method

头孢呋辛酯是头孢呋辛的前体药,属于第二代广谱头孢菌素类药物,吸收后迅速在体内被非特异性酯酶水解为头孢呋辛,分布至全身细胞外液^[1]。头孢呋辛酯片最初由英国葛兰素史克公司研制成功,具有稳定性好、溶解度大、吸收率高等特点,在临床主要用于治疗呼吸道感染、生殖泌尿道感染、皮肤及软组织感染等^[2-3]。

溶出度是评价普通口服固体制剂质量的重要指标之一^[4]。

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,其中溶出曲线的测定可全面和准确地反映制剂的内在质量,因此药品生产企业常以溶出度评价指标作为药品制剂工艺及质量控制的重要依据^[5-6]。本试验选用自制与原研头孢呋辛酯片进行不同介质中的溶出曲线比较,采用相似因子 f_2 法对其进行相似性评价,为临床用药提供依据。

1 材料

- [4] 冉兰,祝小元,张榕.替米沙坦片的含量测定[J].华西药学杂志,2003,18(1):63.
- [5] 邓行文.不同厂家替米沙坦片体外溶出度的考察[J].西北药学杂志,2009,24(4):290.
- [6] 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.
- [7] 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:附录 85.
- [8] 李丽,张玉琥.FDA 新药生物利用度和生物等效性试验指导原则更新要点介绍[J].中国新药杂志,2014,23(8):

- 932.
- [9] 张启明,谢沐风,宁保明.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.
- [10] 宋桂军,柳菡,冯芳,等.替米沙坦油水分分配系数的测定及其意义[J].药物分析杂志,2007,27(11):1704.
- [11] 高玲,刘茜,于治国,等.替米沙坦片人体相对生物利用度研究[J].中国新药杂志,2005,14(4):464.
- [12] 张志华,丁劲松,郭欣.替米沙坦3种制剂人体相对生物利用度研究[J].中国药房,2005,16(6):447.

(收稿日期:2014-08-07 修回日期:2014-11-19)

(编辑:刘萍)

* 硕士。研究方向:新药质量标准。E-mail: s5zhangxw@163.com
通信作者:高级工程师。研究方向:新药研究。电话: 028-85910822。E-mail: 1146426977@qq.com

1.1 仪器

D-800L 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂)、TU-1800SPC 紫外分光光度计(北京普析通用仪器公司)、CPA225D 电子天平(德国 Sartorius 公司)。以上仪器均由成都市计量监督检定测试院于2013年12月通过计量。

1.2 药品与试剂

头孢呋辛酯片(自制,商品名:巴欣,批号:20121001,规格:每片0.25 g);原研头孢呋辛酯片(商品名:西力欣,英国葛兰素史克公司,批号:C497364,规格:每片0.25 g);头孢呋辛酯标准品(批号:130492-200402,纯度:80.8%)、水杨酸标准品(批号:100106-201104,纯度:99.9%)、水杨酸溶出标准片(批号:100103-200610,规格:每片300 mg)均来源于中国食品药品检定研究院;试验用试剂磷酸二氢钾、乙酸钠、冰乙酸、氢氧化钠等均为分析纯,购自成都市科龙化工试剂厂。

2 方法与结果

2.1 溶出仪(浆法)校正

依据2010年版《中国药典》(二部)附录XC 调试药物溶出仪要求^[7],参照水杨酸溶出标准片说明书,配制溶出介质磷酸盐缓冲液(pH 7.4)。浆法参数:超声脱气溶出介质每杯900 ml,温度为37 ℃,转速为100 r/min,取样时间为30 min。紫外分光光度计在296 nm 波长处分别测定2份不同浓度水杨酸标准溶液、5份水杨酸标准梯度溶液和6份水杨酸标准片溶出液的吸光度值。

以水杨酸质量浓度为横坐标(x , mg/ml)、吸光度(y)为纵坐标,得标准梯度溶液的线性回归方程为 $y=24.656x+0.0052$ ($r=0.9999$);2份标准溶液的响应因子比值为1.007。经计算,6个标准片溶出量在26.93%~29.79%,RSD=3.87%,符合试验要求^[8]。

2.2 溶出条件与测定方法

依据《日本医疗用医药品质情报集》(橙皮书)中关于头孢呋辛酯片溶出度方法进行试验^[9]。溶出方法:浆法,转速为50 r/min,分别以水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质,温度为37 ℃;取样时间点分别为5、10、15、20、30、45、60 min,自制与原研制剂每种溶出介质各平行12片。用0.45 μm 滤膜过滤后取续滤液作为供试品溶液,并及时补加与取样量相同体积的溶出介质。检测方法:紫外分光光度法,检测波长为280 nm。

2.3 标准溶液制备

取头孢呋辛酯标准品适量,精密称定,用甲醇溶解制成质量浓度为0.6 mg/ml 的溶液作为标准贮备液备用。取标准贮备液适量分别用4种溶出介质稀释成每1 ml 中含头孢呋辛酯12.0 μg 的溶液作为标准溶液,备用。

2.4 溶出度测定方法学验证

依据“2.2”项下检测方法进行相关方法学验证。

2.4.1 专属性试验 取标准溶液适量,在200~400 nm 波长范围内进行紫外光谱扫描,结果显示头孢呋辛酯在4种溶出介质中于280 nm 波长处均有最大吸收。另取空白片用不同介质分别制备,经紫外光谱扫描,结果各介质空白溶液在280 nm 波长处均未见紫外吸收。标准溶液、空白溶液和样品溶液(自制品,45 min 取样)在pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的扫描结果见图1,结果表明处方辅料对头孢呋辛酯的测定无干扰。

2.4.2 线性关系试验 精密量取标准贮备液适量,用各溶出

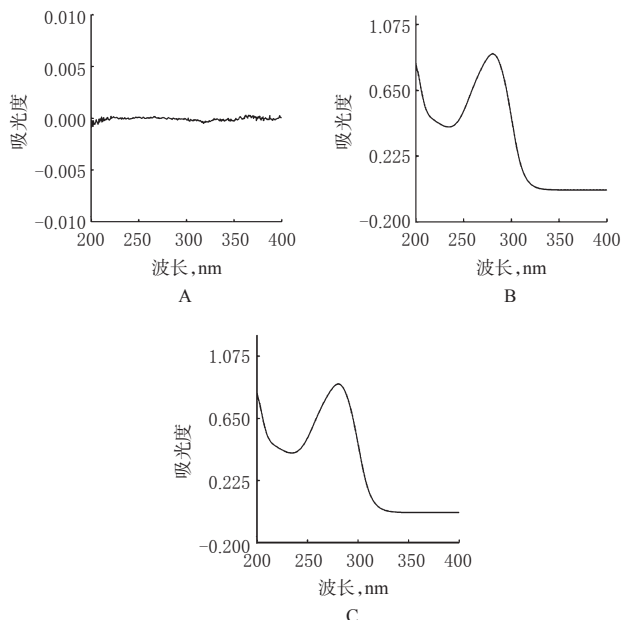


图1 紫外扫描光谱图

A. 空白;B. 对照品;C. 样品

Fig 1 UV spectrum scanning

A. blank;B. substance reference;C. sample

介质制成质量浓度分别为3.0、6.0、9.0、12.0、15.0 μg/ml 的标准梯度溶液,在280 nm 波长处测定其吸光度值。以头孢呋辛酯的吸光度值(y)为纵坐标,质量浓度(x)为横坐标进行线性回归。结果表明不同介质中头孢呋辛酯在3.0~15.0 μg/ml 的质量浓度范围内呈现良好的线性关系,见表1。

表1 不同介质中的线性关系结果

Tab 1 Linear test results in different mediums

溶出介质	线性回归方程	r
水	$y=42.956x+0.0055$	0.9998
pH 1.2 盐酸溶液	$y=43.257x+0.0050$	0.9998
pH 4.0 醋酸盐缓冲液	$y=43.657x+0.0048$	0.9996
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	$y=43.223x+0.0077$	0.9999

2.4.3 精密度试验 取适量各介质配制的标准溶液,在280 nm 波长处检测吸光度,每种介质标准溶液平行测定6次。结果显示,各介质标准溶液的RSD分别为0.32%(水)、0.26%(pH 1.2 盐酸溶液)、0.31%(pH 4.0 醋酸盐缓冲液)、0.22%(pH 6.8 磷酸盐缓冲液)($n=6$)。

2.4.4 回收率试验 移取适量标准贮备液用不同介质分别制成相当于标准溶液浓度80%、100%、120%的梯度溶液,分别加入处方比例辅料,每种介质各质量浓度制备3份作为供试液。取供试液和标准溶液分别测定吸光度值,结果表明各介质中回收率均较高,见表2。

2.5 样品溶出度测定

依据“2.2”项下方法,取自制产品与原研产品各取样时间点溶出供试品溶液及标准溶液,分别测定4种介质条件下的吸光度值,计算溶出度。每个时间点的累积溶出量由于补加了空白的介质而均已经过校正,溶出曲线见图2。

2.6 溶出曲线相似性评价

依据原国家食品药品监督管理局发布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》^[10],使用相似因子 f_2 法,遵照取

表2 不同介质中的回收率测定结果

Tab 2 Recovery rate test results in different mediums

溶出介质	回收率, %			平均回收率, %	RSD, %
	9.6 μg/ml	12.0 μg/ml	14.4 μg/ml		
水	99.21	99.41	99.08	99.27	0.43
	98.92	99.58	99.61		
	100.04	98.71	98.88		
pH 1.2 盐酸溶液	99.85	98.91	99.23	99.30	0.37
	99.17	99.34	99.76		
	98.68	99.26	99.47		
pH 4.0 醋酸盐缓冲液	100.14	100.07	99.51	99.76	0.41
	99.55	100.12	98.87		
	99.78	99.79	99.99		
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	98.47	100.01	99.47	99.31	0.51
	99.56	98.99	99.49		
	99.72	99.44	98.66		

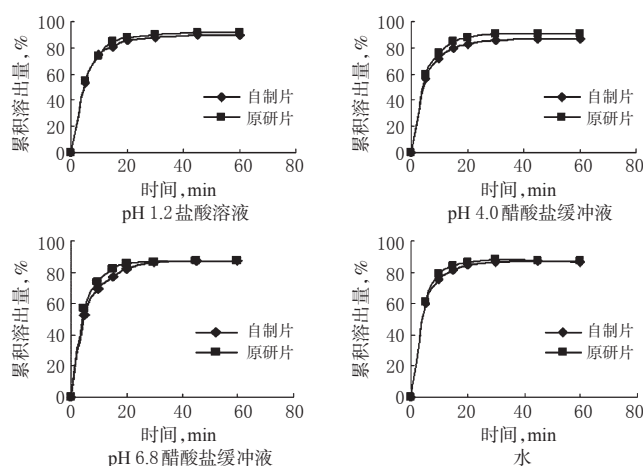


图2 2种制剂在不同介质中的溶出曲线

Fig 2 Dissolubility curve test results in two mediums of two preparations

点原则,对各溶出曲线进行评价。该方法的基本假设是受试制剂与参比制剂累积溶出量差的平方和最小,当 f_2 在50~100之间时表明二者溶出相似, f_2 值与相似度呈正相关^[11-12]。经计算,自制与原研头孢呋辛酯片的溶出曲线评价结果见表3。

表3 不同介质中溶出曲线相似性比较

Tab 3 Comparison on the similarity of dissolution curve in different mediums

溶出介质	累积溶出量(自制/原研), %				f_2
	10 min	15 min	20 min	30 min	
水	75.08/78.49	81.53/83.48	84.68/86.72	86.72/87.86	80.15
pH 1.2 盐酸溶液	74.45/73.37	80.65/84.73	86.04/87.38	未测	78.07
pH 4.0 醋酸盐缓冲液	71.92/76.11	80.08/84.90	83.32/87.90	86.00/90.53	66.28
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	69.49/73.78	77.37/82.12	81.90/85.93	86.03/86.83	70.27

3 讨论

3.1 溶出方法的选择

科学、合理的体外溶出度试验对固体制剂内在质量的重要性已毋庸置疑^[13]。药物只有在严格条件下,在多种介质中均具有一定的溶出度,才能保证在各种患者体内均表现出较高的生物利用度。本研究以4种溶出介质、低转速的桨法来模拟药物有效成分在人体内不同环境和器官蠕动下的释放情况。溶出度数据显示,头孢呋辛酯片在4种溶出介质中均表现出较

快的溶出速度,其中30 min内的溶出度超过了85%,提示头孢呋辛酯在机体胃部、小肠、十二指肠等部位均能快速释放,为该药在机体内的生物利用度提供了重要保证。

3.2 检测方法的考察

目前测定药物溶出度的方法多采用高效液相色谱法和紫外分光光度法,二者各有优劣。头孢呋辛酯在各溶出介质和可见光下的稳定性较差,特别在pH 6.8磷酸盐缓冲液中2 h的降解率达30%。因此本试验选用紫外分光光度法作为检测方法并完成了相应的方法学验证,既保证了数据准确性,同时又省时省力。

3.3 相似因子 f_2 法的应用

f_2 值能够定量比较受试制剂与参比制剂溶出性质的差异,可判断不同处方对药物释放的影响程度^[14]。本试验以原研制剂作为参比,由 f_2 值比较得出自制与原研头孢呋辛酯片在4种介质中溶出曲线均有较高相似度,尤其在水和pH 1.2盐酸溶液中的相似度更高,表明本方法对患者的用药选择,特别是在有效性和经济性方面具有一定的指导意义。

参考文献

- [1] 蔡德山,谢新明.谈头孢菌素类抗生素基础药物市场[J].中国医药技术经济与管理,2009,3(11):7.
- [2] 隋忠国.头孢呋辛的合理用药指导[J].中国医刊,2011,46(5):868.
- [3] 王杰,李清,徐姗姗,等.高效液相色谱法测定头孢呋辛赖氨酸原料药的含量[J].中国新药杂志,2013,22(3):359.
- [4] 李丽,周振旗.影响药物制剂溶出度实验的因素[J].西北药学杂志,2010,25(6):479.
- [5] 姜雄平,魏立平.一种新的溶出曲线比较方案[J].药物分析杂志,2010,30(6):1026.
- [6] 刘春平,陈耀娣,王超,等.国产马来酸依那普利制剂与进口片剂体外溶出度比较[J].中国药房,2013,24(21):1991.
- [7] 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:附录85-87.
- [8] 宁保明,何兰,张启明,等.国内外溶出度试验用标准片的研究及应用[J].药物分析杂志,2012,32(8):1509.
- [9] 日本厚生省医药安全局.日本医疗用医药品品质情报集[S].2010年版.东京:药事日报社,2010:103-104.
- [10] 国家食品药品监督管理局.普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[S].2009-06.
- [11] 裘国丽,黄华,王也.不同厂家阿莫西林胶囊实时溶出度的比较[J].中国医院药学杂志,2010,30(23):2041.
- [12] 蒋晨,张先华,徐霞,等.硫酸氢氯吡格雷片剂的体外溶出度测定[J].华西医学杂志,2010,25(5):580.
- [13] 谢沐风.改进溶出度评价方法,提高固体药物制剂水平:论如何提高我国口服固体制剂的内在品质:溶出度系列研究二[J].中国药品标准杂志,2006,7(1):43.
- [14] 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.

(收稿日期:2014-05-06 修回日期:2014-06-09)

(编辑:刘萍)