

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)10-0076-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.019



咪唑斯汀缓释片仿制药与原研药质量对比研究*

崔亚宁^{1,2}, 邓颖鹏^{1,2}, 张思楠³, 雷 轩¹

(1. 陕西省食品药品检验研究院, 陕西 西安 710065; 2. 国家药品监督管理局药品微生物检测技术重点实验室, 陕西 西安 710065; 3. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要:目的 比较咪唑斯汀缓释片仿制药与原研药的质量。方法 采用紫外-可见分光光度法测定制剂中咪唑斯汀的含量;以0.1 mol/L盐酸、0.01 mol/L盐酸、醋酸盐缓冲液(pH 3.8)及醋酸盐缓冲液(pH 4.5)为溶出介质,测定溶出度,并绘制溶出曲线;采用高效液相色谱法测定仿制药和原研药中有关物质含量。结果 咪唑斯汀缓释片仿制药和原研药咪唑斯汀含量分别为标示量的98.19%~102.80%和100.70%~101.35%,相对偏差(RD)分别为0.29%~0.56%和0.21%~0.29%;两者在4种溶出介质中的溶出曲线差异较大,无法采用相似因子法对相关溶出度进行相似度评价;3批次仿制药中有关物质Ⅰ总量均为0.25%,有关物质Ⅱ总量分别为0.57%,0.54%,0.57%,3批次原研药中上述有关物质总量分别小于0.05%和0.10%。结论 咪唑斯汀缓释片仿制药与原研药质量存在一定差异。建议有关厂家从制剂原料药及辅料、制备工艺等方面进行优化,提升仿制药质量,为仿制药一致性评价工作提供支撑。

关键词:咪唑斯汀缓释片;紫外-可见分光光度法;高效液相色谱法;一致性评价

Comparative Study on the Quality of Mizolastine Sustained-Release Tablets Generic and Original-Patented Drugs

CUI Yaning^{1,2}, DENG Yingpeng^{1,2}, ZHANG Sinan³, LEI Xuan¹

(1. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 2. National Medical Products Administration Key Laboratory of Drug Microbiological Testing Technology, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 3. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, China 712046)

Abstract: Objective To compare the quality of Mizolastine Sustained-Release Tablets generic and original-patented drugs. **Methods** The content of mizolastine in the preparation was determined by the ultraviolet-visible spectrophotometry method. The dissolution was determined and the dissolution profile was drawn with the hydrochloric acid (0.1 mol/L), hydrochloric acid (0.01 mol/L), acetate buffer (pH 3.8) and acetate buffer (pH 4.5) as the dissolution media. The contents of related substances in the generic and original-patented drugs were determined by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. **Results** The contents of mizolastine in the Mizolastine Sustained-Release Tablets generic and original-patented drugs were in the range of 98.19% - 102.80% of labelled amount and 100.70% - 101.35% of labelled amount respectively, and the relative deviations (RDs) were in the range of 0.29% - 0.56% and 0.21% - 0.29% respectively. The dissolution profiles of Mizolastine Sustained-Release Tablets generic drug differed significantly from those of original-patented drug in the above four dissolution media, making it impossible to use the similarity factor method to evaluate the similarity of related dissolution. The total content of related substance I in the three batches of generic drugs was 0.25%, while the total content of related substance II in the above generic drugs was 0.57%, 0.54% and 0.57% respectively. The total contents of related substance I and related substance II in the three batches of original-patented drugs were less than 0.05% and 0.10% respectively. **Conclusion** The quality of Mizolastine Sustained-Release Tablets generic drug is different from that of the original-patented drug. It is suggested that relevant manufacturers should make corresponding optimizations in the aspects of raw materials, excipients, preparation processes and so on to improve the quality of generic drug and provide a favorable support for its consistency evaluation.

Key words: Mizolastine Sustained-Release Tablets; ultraviolet-visible spectrophotometry method; HPLC; consistency evaluation

咪唑斯汀具有独特的抗组胺和其他炎性介质的双重作用,其属非镇静性抗组胺药,且为强效和高选择性H₁受体拮抗剂^[1]。其制剂为由法国Sanofi-Synthelabo公司研制生产的长椭圆形异型缓释片^[2],用于季节性和常年性过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、荨麻疹和其他过敏反应的治疗^[3]。咪唑斯汀未收载于中国药典、欧洲药典、美国药典、英国药典及日本药局方,其在我国获得的药

品行政保护已于2005年9月12日终止^[4]。原国家食品药品监督管理局发布了《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》,旨在淘汰内在质量不达标的药品,促进国内仿制药整体水平提高,达到或接近国际先进水平^[5]。衡量仿制药与原研药的质量是否一致,关键在于“杂质(有关物质)”和“体外释放(释放)度曲线”^[6]。为掌握国产和进口咪唑斯汀缓

*基金项目:陕西省药品监督管理局科学监管与监管科学研究项目[SXYJ202106]。

第一作者:崔亚宁,女,大学本科,主管药师,研究方向为药事管理及食品药品检验检测,(电子信箱)272582979@qq.com。

释片的质量差异,参考原国家食品药品监督管理总局进口药品注册标准(JX19990243, JX20100260)及相关文献^[7],对不同厂家产品的含量、有关物质及体外溶出相似性等指标进行比较,为评价仿制药质量提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

U3000型高效液相色谱仪、Evolution 300型紫外-可见分光光度计(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); XPE105型电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司,精度为0.01 mg);708DS型溶出仪(美国 Agilent 公司);KQ-500DE型超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 试药

咪唑斯汀对照品(中国食品药品检定研究院,批号为100913-200701,含量100%);咪唑斯汀缓释片原研药[法国 Sanofi-Winthrop 公司(A厂),批号代号为A1, A2, A3,规格为每片10 mg],咪唑斯汀缓释片仿制药[国内某生产企业(B厂),批号代号为B1, B2, B3,规格为每片10 mg],辅料(各生产厂家提供);甲醇、乙腈均为色谱纯,盐酸、磷酸、磷酸二氢钾均为分析纯,水为高纯水。

2 方法与结果

2.1 咪唑斯汀含量测定

2.1.1 试验条件

采用紫外-可见分光光度法,于280 nm波长处测定吸光度。

2.1.2 溶液制备

取咪唑斯汀对照品10.0 mg,精密称定,用甲醇-0.1 mol/L盐酸(1:1, V/V,下同)溶解并稀释至100 mL;精密量取5 mL,置50 mL容量瓶中,用甲醇-0.1 mol/L盐酸定容,即得对照品溶液。取样品20片,置200 mL容量瓶中,加甲醇25 mL超声(功率500 W、频率40 kHz,下同)处理30 min,再加0.1 mol/L盐酸50 mL超声至溶解,冷却至室温,用甲醇-0.1 mol/L盐酸定容,滤过,取续滤液;精密量取1 mL,置100 mL容量瓶中,用甲醇-0.1 mol/L盐酸定容,即得供试品溶液。

2.1.3 方法学考察

按相关要求方法进行方法学考察,结果精密性、稳定性、重复性试验的RSD均小于2.0%,表明仪器精密性良好,供试品溶液在室温放置12 h内基本稳定,方法重复性良好。

2.1.4 样品含量测定

取各批次样品适量,依法制备供试品溶液,再按拟订试验条件进样测定,记录吸光度,并计算样品含量,结果均为标示量的95.0%~105.0%,符合规定,但B厂3个批次产品间含量的相对偏差(RD)较大。详见表1。

表1 仿制药与原研药含量测定结果(%)

Tab.1 Results of content determination of mizolastine in the generic and original-patented drugs (%)

批号代号	含量	RD	批号代号	含量	RD
A1	101.35	0.21	B1	102.80	0.56
A2	100.70	0.29	B2	98.66	0.51
A3	100.82	0.21	B3	98.19	0.29

2.2 溶出度测定

2.2.1 试验条件

采用桨法。溶出介质为0.1 mol/L盐酸、0.01 mol/L盐酸、pH 3.8醋酸盐缓冲液、pH 4.5醋酸盐缓冲液;介质体积为900 mL;转速为50 r/min^[8-11]。

2.2.2 溶液制备

取咪唑斯汀对照品10.0 mg,精密称定,分别以上述4种溶出介质溶解并稀释至100 mL;精密量取5 mL,置50 mL容量瓶中,用溶出介质定容,即得对照品溶液。取样品12片,分别以上述4种溶出介质,于15, 30, 45, 60, 90, 150, 180 min时各取10 mL(不补液),滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.2.3 溶出度测定

3个批次的咪唑斯汀缓释片仿制药在4种溶出介质中的累积溶出度均低于3个批次的原研药,且介质为pH 3.8醋酸盐缓冲液、pH 4.5醋酸盐缓冲液时尤为明显,15 min时溶出度的变异系数均大于20%,且平均溶出度的变异系数高于10%。详见图1(图中A为原研药,

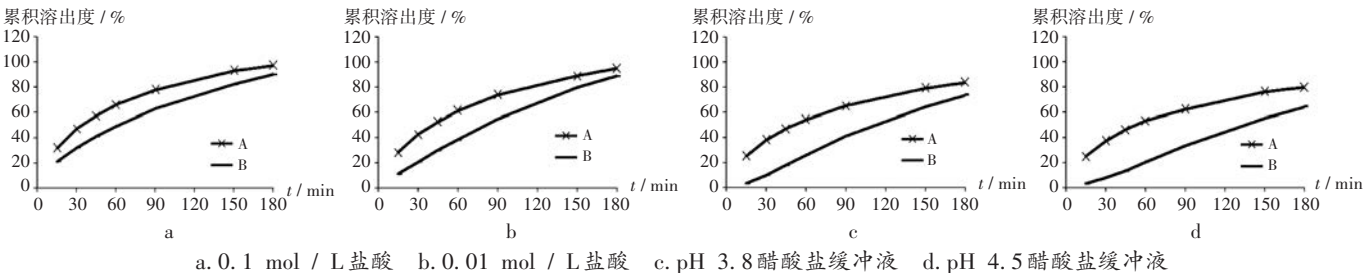


图1 溶出曲线

a. Hydrochloric acid (0.1 mol/L) b. Hydrochloric acid (0.01 mol/L) c. Acetate buffer (pH 3.8) d. Acetate buffer (pH 4.5)

Fig.1 Dissolution profiles of Mizolastine Sustained-Release Tablets

B为仿制药)。

2.3 有关物质 I 含量测定

2.3.1 色谱条件

色谱柱: Supelco C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);
流动相: 甲醇-乙腈-用磷酸调pH至3.2的0.05 mol/L
磷酸二氢钾(30:15:55, V/V/V); 流速: 1.5 mL/min;
检测波长: 254 nm; 柱温: 30 ℃; 进样量: 20 μL。

2.3.2 溶液制备

对照品溶液: 取咪唑斯汀对照品约15 mg, 精密称定, 置25 mL容量瓶中, 加流动相溶解并定容; 精密量取1 mL, 置250 mL容量瓶中, 加流动相定容; 精密量取5 mL, 置10 mL容量瓶中, 即得。

供试品溶液: 称取样品细粉适量(约相当于咪唑斯汀60 mg), 精密称定, 置100 mL容量瓶中, 加流动相80 mL, 振摇约1 h, 用流动相定容, 摇匀, 静置, 滤过, 取续滤液, 即得。

阴性对照品溶液: 按咪唑斯汀缓释片处方和工艺制备缺咪唑斯汀的阴性样品, 并按供试品溶液制备方法制备, 即得。

2.3.3 方法学考察

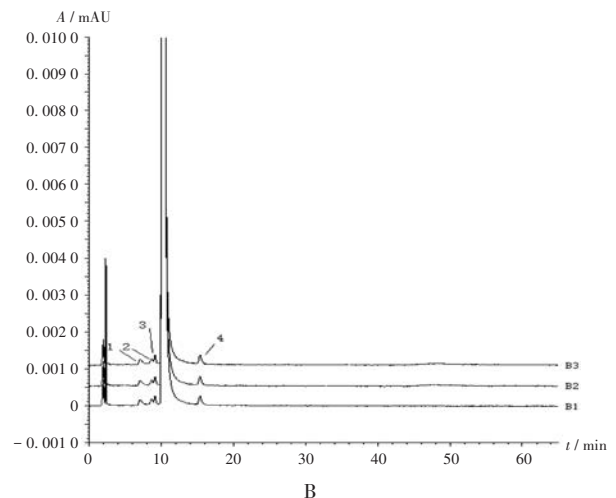
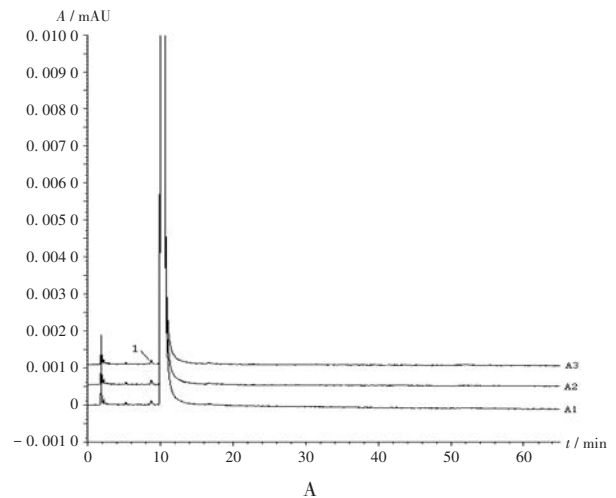
专属性试验: 取样品60片, 研细, 称取适量(约相当于咪唑斯汀60 mg), 精密称定, 各5份, 分别进行破坏试验(氧化破坏、高温破坏、酸破坏、碱破坏、光照破坏)。取上述破坏试验条件下样品制成的供试品溶液及阴性样品制成的阴性对照品溶液各适量, 按2.3.1项下色谱条件进样测定, 记录色谱图至咪唑斯汀峰保留时间的5倍。结果主峰与杂质峰及各杂质峰之间分离良好, 且空白辅料对测定结果均无干扰, 表明方法专属性强。

线性关系考察: 分别精密量取2.3.2项下对照品溶液适量, 制成系列对照品溶液。各取20 μL, 按2.3.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以咪唑斯汀质量浓度($X, \mu\text{g/mL}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y = 9175.5210X - 661.3121$ ($r = 0.9991$)。结果表明, 咪唑斯汀质量浓度在0.62 ~ 1.80 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

定量限考察: 分别精密量取2.3.2项下对照品溶液适量, 倍比稀释, 并按2.3.1项下色谱条件进样测定, 以信噪比为10:1时的质量浓度记作定量限。结果咪唑斯汀定量限为0.3 μg/mL。

2.3.4 有关物质 I 含量测定

取3批次原研药和仿制药样品各适量, 分别按2.3.2项下方法制备供试品溶液, 再按2.3.1项下色谱条件进样测定, 平行3次, 记录峰面积, 并计算样品含量。3批次原研药制剂中杂质总量均小于0.05%, 而3批



1-4. 杂质

A. 原研药 B. 仿制药

图2 有关物质 I 高效液相色谱图

1-4. Impurities

A. Original - patented drug B. Generic drug

Fig. 2 HPLC chromatograms of related substance I

次仿制药制剂中杂质总量均为0.25%, 且最大杂质的量为0.1%。详见图2。

2.4 有关物质 II 含量测定

2.4.1 色谱条件

色谱柱: Thermo C₈柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);
流动相: 含0.02% N,N-二甲基辛胺的0.05 mol/L磷酸二氢钾缓冲液(用10%氢氧化钾溶液调pH至6.5)-乙腈-甲醇(35:30:35, V/V/V); 流速: 1.5 mL/min; 检测波长: 254 nm; 柱温: 30 ℃; 进样量: 20 μL。

2.4.2 溶液制备

取咪唑斯汀对照品适量, 按2.3.2项下方法用2.4.1项下流动相制得对照品溶液。取样品细粉适量(约相当于咪唑斯汀30 mg), 置50 mL容量瓶中, 加流动相30 mL, 振摇约30 min, 用流动相定容, 静置, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.4.3 方法学考察

专属性试验:取样品30片,研细,精密称取适量(约相当于咪唑斯汀30 mg),各5份,分别进行破坏试验(氧化破坏、高温破坏、酸破坏、碱破坏、光照破坏);取上述破坏试验条件下样品制成的供试品溶液及阴性样品制成的阴性对照品溶液各适量,按2.4.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图至咪唑斯汀峰保留时间的5倍。

线性关系考察:分别精密量取2.4.2项下对照品溶液适量,制成系列对照品溶液。各取20 μL ,按2.4.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以咪唑斯汀质量浓度($X, \mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y=16066.0151X-68.2522(r=0.9995)$ 。结果表明,咪唑斯汀质量浓度在0.63~1.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好。

定量限考察:分别精密量取2.4.2项下对照品溶液适量,倍比稀释,并按2.4.1项下色谱条件进样测定,以信噪比为10:1时的质量浓度记作定量限。结果咪唑斯汀定量限为0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

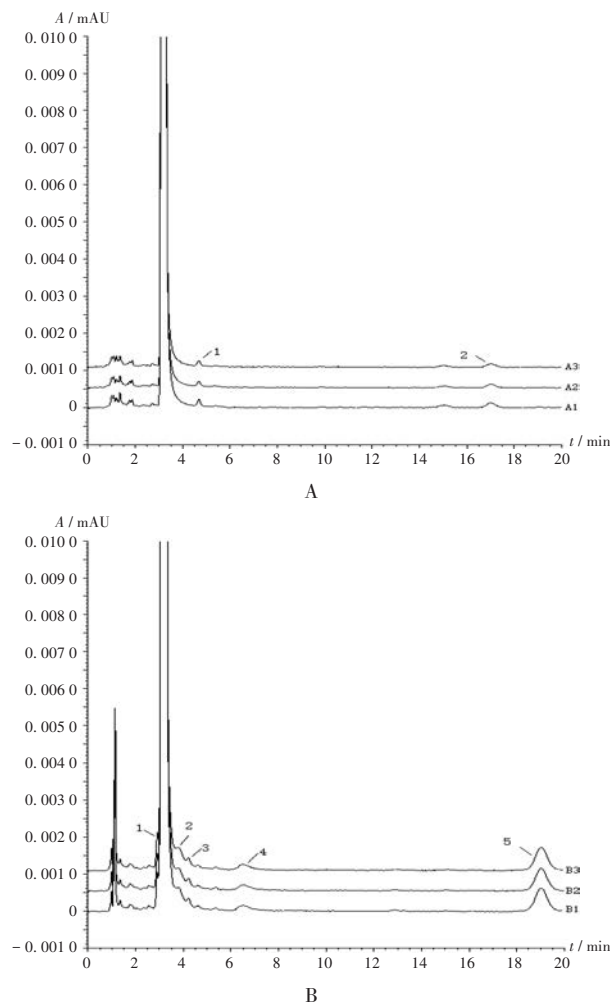
2.4.4 有关物质Ⅱ含量测定

取3批次原研药和仿制药样品各适量,分别按2.4.2项下方法制备供试品溶液,再按2.4.1项下色谱条件进样测定,平行3次,记录峰面积,并计算样品含量。结果3批次原研药中杂质总量均小于0.1%,最大单个杂质的量均为0.03%,而3批次仿制药中杂质总量分别为0.57%,0.54%,0.57%,且最大杂质的量均为0.2%。详见图3。

3 讨论

由于国内外药品生产企业使用原料药的供应商不同,故原料药的理化性质(粒径、晶型、合成工艺等)也存在差异;另外,制剂处方组成与生产工艺等的不同均可能导致药品质量产生极大差异^[12]。因此,本研究以原研咪唑斯汀缓释片为参比制剂,以含量、有关物质及体外溶出相似性为考察指标,对国产仿制药的质量进行研究。结果表明,在含量方面,原研药与仿制药并无明显差异,但仿制药的批间 RD 较大,说明质量工艺控制存在差异。

测定仿制制剂与参比制剂在多种溶出介质中的溶出曲线,是多国评价口服固体制剂内在质量的重要手段,也广泛用于预测生物等效性^[13-14]。本研究中采用4种不同溶出介质对仿制药体外溶出度进行了相似性评价,结果发现,仿制药与原研药存在较大差异,故无法采用相似因子法对其在不同溶出介质中的体外溶出度进行相似度评价^[15];仿制药与原研药体外溶出行为不一致,也表明仿制药质量较差,有必要进行仿制药处方工艺再研发,以提升仿制药的质量。在有关物质方



1 - 5. 杂质

A. 原研药 B. 仿制药

图3 有关物质Ⅱ高效液相色谱图

1 - 5. Impurities

A. Original - patented drug B. Generic drug

Fig. 3 HPLC chromatograms of related substance II

面,仿制药与原研药也存在较大差异。考虑到仿制药与原研药的生产工艺及原辅料配方的不同,所得结果均作为探索性研究。

仿制药一致性评价不仅能提升我国制药行业的整体发展水平,促进医药产业升级和结构调整,同时还可节约医疗费用,保障患者用药安全^[16]。建议有关厂家从制剂原辅料、制备工艺等方面做出相应改进,提升仿制药质量,为其一致性评价工作提供有力支撑。

参考文献

- [1] SIMONS FE, SIMONS KJ. The pharmacology and use of H1 - receptor - antagonist drugs[J]. N Eng J Med, 1994, 330(23): 1663 - 1670.
- [2] 刘亚琴,孙建绪,高永良. 咪唑斯汀缓释片稳定性分析法——HPLC法[J]. 中国新药杂志,2003,12(7):556 - 558.
- [3] 张晓燕,梅冬,赵立波,等. 咪唑斯汀不溶型骨架和溶蚀型骨架缓释片处方的对比研究[J]. 中国药师,2018,21(12):