

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)06-0065-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.06.014



依托考昔片自研制剂处方优选及体外溶出度评价

尹朋朋, 刘茜英, 肖 慧, 许俊博

(华润双鹤药业股份有限公司, 北京 100102)

摘要:目的 优选依托考昔片自研制剂处方,并评价其体外溶出度。方法 以依托考昔片参比制剂(商品名 Arcoxia,规格为每片 120 mg)为开发目标,采用高效液相色谱法测定制剂中依托考昔含量,计算溶出度,并绘制溶出曲线。以在 4 种不同介质(pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液、水)中的溶出曲线相似因子(f_2)值为评价标准,优选处方中原料药粒径及微晶纤维素 SH-101、无水磷酸氢钙、硬脂酸镁(外加)的用量。结果 优选 pH 4.5 醋酸盐溶液为溶出介质。依托考昔片最佳处方为原料药粒径 $>10 \sim <50 \mu\text{m}$,微晶纤维素 SH-101、无水磷酸氢钙、硬脂酸镁(外加)用量分别为每片 125 mg、140 mg、3 mg。最终拟订处方自研制剂以 pH 4.5 醋酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液和水为溶出介质的 f_2 值分别为 79,68,78,在 pH 1.0 盐酸溶液中参比制剂和自研制剂 15 min 的溶出度 $\geq 85\%$ 。结论 确定的依托考昔片自研制剂处方与参比制剂的体外溶出曲线基本一致,可为其生物等效性研究提供参考。

关键词: 依托考昔;自研制剂;参比制剂;处方优选;溶出曲线

Prescription Optimization and *in Vitro* Dissolution Evaluation of Self-Made Etoricoxib Tablets

YIN Pengpeng, LIU Qianying, XIAO Hui, XU Junbo

(China Resources Double- Crane Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing, China 100102)

Abstract: Objective To optimize the prescription of self-made Etoricoxib Tablets, and to evaluate their *in vitro* dissolution. **Methods** With the Etoricoxib Tablets reference (trade name: Arcoxia, specification: 120 mg per tablet) as the development goal, the content of etoricoxib in the prescription was determined by the high-performance liquid chromatography method, the dissolution was calculated, and the dissolution profile was plotted. The particle size of active pharmaceutical ingredients (APIs) and dosages of microcrystalline cellulose SH-101, anhydrous calcium hydrogen phosphate, magnesium stearate added in the prescription were optimized with the similarity factor (f_2) of the dissolution profile in four different media (pH 1.0 hydrochloric acid solution, pH 4.5 acetate solution, pH 6.8 phosphate solution and water) as the evaluation standard. **Results** The pH 4.5 acetate solution was selected as the dissolution medium. The optimal preparation of Etoricoxib Tablets was as follows: the particle size of APIs was greater than $10 \mu\text{m}$ but smaller than $50 \mu\text{m}$, the dosages of microcrystalline cellulose SH-101, anhydrous calcium hydrogen phosphate and magnesium stearate added were 125 mg, 140 mg, 3 mg per tablet respectively. With pH 4.5 acetate solution, pH 6.8 phosphate solution and water as the dissolution media, the f_2 of the final self-made preparation was 79, 68, 78 respectively, and the dissolution of the reference and self-made preparations with pH 1.0 hydrochloric acid solution as the dissolution medium was no lower than 85% in 15 min. **Conclusion** The *in vitro* dissolution profile of determined self-made Etoricoxib Tablets is basically consistent with that of the reference preparation, which can provide a reference for the study of its bioequivalence.

Key words: etoricoxib; self-made preparation; reference preparation; prescription optimization; dissolution profile

依托考昔为高选择性环氧合酶-2抑制剂,广泛用于治疗骨关节炎、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、慢性下腰背疼痛、急性痛风性关节炎、原发性痛经、术后疼痛等。依托考昔为难溶性化合物,其体内吸收受原料药粒径和辅料用量的影响较大。国家药品监督管理局《仿制药参比制剂目录(第二十二批)》中推荐依托考昔片参比制剂(商品名 Arcoxia)有 3 种规格(30, 60, 120 mg),参考原国家食品药品监督管理总局《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》等要求,多采用申报的最高规格进行生物等效性研究。故本研究中以 120 mg 参比制剂为开发目标,以自研制剂与参比制剂在不同介质中溶出曲线的相似因子(f_2)值为评价标准,参考 2020 年版《中国药典(四

部)》^{[1]132-133}及文献[2-6]优选自研制剂的处方,并评价体外溶出度,为保障自研制剂与参比制剂的体内生物等效性研究提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

GL-25B 型干法制粒机(张家港市开创机械制造有限公司);HLS-30 型料斗混合器(浙江小伦制药机械有限公司);ZPS8 型旋转式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司);BGB-5F 型高效包衣机(北京航空工艺研究所);Entris II 型电子天平(德国 Sartorius 公司,精度为 0.01 mg);Agilent 1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent Technologies 公司);Vision G2 Elite 8 型溶出仪(美国 Hansen 公司);KQ-250DE 型超声波清洗器(昆

第一作者:尹朋朋,男,硕士,中级工程师,研究方向为药物制剂研发,(电子信箱)yinpengpeng3@163.com。

山市超声仪器有限公司)。

1.2 试药

依托考昔原料药(广州安信医药有限公司,批号为F4016170303,含量99.50%);*N*-氧化物对照品(中国食品药品检定研究院,批号为190435-202013,含量99.90%);无水磷酸氢钙(江苏德邦多菱健康科技有限公司,批号为20190610);微晶纤维素SH-101(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号为20180301);交联羧甲基纤维素钠SD-711(美国DuPont公司,批号为552112301);硬脂酸镁(山东聊城阿华制药股份有限公司,批号为191001);胃溶型薄膜包衣预混剂(上海卡乐康包衣技术有限公司,批号为7HL53251);依托考昔片参比制剂(Arcoxia,西班牙Frosst Iberica SA公司,批号为S040362,规格为每片120 mg)。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法建立

色谱条件:色谱柱为Waters Xterra MS C₁₈柱(50 mm × 4.6 mm, 3.5 μm);流动相为0.02 mol/L磷酸二氢钠溶液(以2%磷酸水溶液或氢氧化钠溶液调pH为2.95 ± 0.05)-乙腈(73:27, V/V);流速为1.0 mL/min;检测波长为235 nm;柱温为40 °C;进样量为10 μL。

溶液制备:取依托考昔原料药约33 mg,精密称定,置50 mL容量瓶中,加乙腈超声(功率250 W,频率30 kHz)溶解,定容,摇匀,即得对照品贮备液;量取2 mL,置10 mL容量瓶中,加溶出介质,定容,摇匀,即得对照品溶液。取含药溶液12 mL,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液;量取2 mL,置10 mL容量瓶中,加溶出介质,定容,摇匀,即得供试品溶液。

方法学考察:取依托考昔原料药和*N*-氧化物对照品各适量,精密称定,用乙腈-水(1:1, V/V)溶解,加流动相制成每1 mL约含依托考昔0.1 mg、*N*-氧化物0.1 μg的系统适用性溶液。按拟订色谱条件进样测定,记录色谱图。结果*N*-氧化物峰的相对保留时间约为0.75(0.63~0.79);理论板数按依托考昔峰计不低于2 000,依托考昔峰与*N*-氧化物峰之间的分离度不小于2.0。按精密度、稳定性、重复性试验相关要求进行了考察,结果的RSD均小于2.0%,表明仪器精密度良好,供试品溶液在室温下放置12 h内基本稳定,方法重复性良好。

2.2 溶出曲线考察

溶出条件:采用桨法^{[1]132-136}测定,溶出条件^[7-11]见表1。

公式:溶出度(%)=(对照品称样量×对照品含量×供试品稀释倍数×供试品溶液峰面积)/(对照品溶液稀释倍数×规格×对照品溶液峰面积)×100%。累积溶出度(%)= $A_n + (A_{n-1} + \cdots + A_2 + A_1) \times V_1 / V_2$,其中, A_n 为各时间点的溶出度, V_1 为各时间点的固定补液体

表 1 4种溶出介质下溶出条件

Tab. 1 Dissolution conditions in four dissolution media				
序号	溶出介质	体积(mL)	转速(r/min)	取样时间(min)
1	pH 4.5 醋酸盐溶液	900	100	5, 10, 15, 30, 45, 60
2	pH 6.8 磷酸盐溶液	900	100	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240
3	水	900	100	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180
4	pH 1.0 盐酸溶液	900	100	5, 10, 15, 30, 45, 60

积, V_2 为溶出介质的体积。

溶出度测定:精密量取对照品溶液与供试品溶液各适量,按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积,以外标法测定参比制剂在4种介质中的溶出度,并绘制溶出曲线,结果见图1。可见,参比制剂在pH 1.0盐酸溶液中15 min后累积溶出度达100.2%,释放速率过快;在pH 6.8磷酸盐溶液1 h及水中45 min后,累积溶出度仅超过80%,3 h后均未达100%释放,释放速率过慢。故采用pH 4.5醋酸盐溶液(释放速率适中)为溶出介质进行处方开发。根据《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》^[2](以下简称《指导原则》),结合本产品在各4种介质中的溶出曲线达到平台期的时间,确定pH 1.0盐酸溶液和pH 4.5醋酸盐溶液选择60 min, pH 6.8磷酸盐溶液和水选择90 min为累积溶出度考察终点。

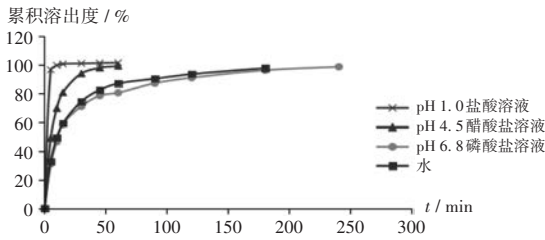


图 1 参比制剂溶出曲线

Fig. 1 Dissolution profiles of reference preparations

2.3 自研制剂处方开发

原料药粒径:依托考昔原料药为生物药剂学分类系统Ⅱ类(低溶解-高渗透)化合物,制剂溶出主要受原料药粒径影响^[12-13]。根据美国食品和药物管理局对难溶性化合物粒径考察的要求制订原料药粒径考察范围,采用干法制粒工艺制备3批样品(记为自研制剂Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ),考察不同原料药粒径对累积溶出度的影响(见表2和图2)。结果显示,自研制剂Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ的 f_2 值分别为48, 67, 57。原料药粒径 $d_{90} \leq 9.87 \mu\text{m}$ 时,溶出略快于参比制剂,相似度较差($f_2 < 50$); $d_{90} \leq 31.5 \mu\text{m}$ 和 $\leq 59.6 \mu\text{m}$ 时,自研制剂与参比制剂溶出曲线相似度较好($f_2 > 50$)。故拟订原料药粒径为 $> 10 \sim < 50 \mu\text{m}$ 。

微晶纤维素SH-101与无水磷酸氢钙用量:调整处方中微晶纤维素SH-101和无水磷酸氢钙的用量,按干法制粒工艺制备4批样品(记为自研制剂Ⅰ',Ⅱ',Ⅲ',Ⅳ'),比较自研制剂与参比制剂的溶出曲线(见表3和图3)。结果显示,自研制剂Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ的 f_2 值分别

为53, 67, 50, 61。故初步确定处方中微晶纤维素SH-101的用量为每片128 mg, 无水磷酸氢钙的用量为每片140 mg。

表2 自研制剂处方原料药粒径考察

Tab. 2 Investigation of particle sizes of APIs in self-made preparations

处方	I	II	III
依托考昔(mg)	120	120	120
粒径 d_{90} (μm)	≤ 9.87	≤ 31.5	≤ 59.6
微晶纤维素SH-101(mg)	148	148	148
无水磷酸氢钙(mg)	120	120	120
交联羧甲基纤维素钠SD-711(mg)	8	4	0
硬脂酸镁(mg)	2	2	2
交联羧甲基纤维素钠SD-711(外加, mg)	0	4	8
硬脂酸镁(外加, mg)	2	2	2

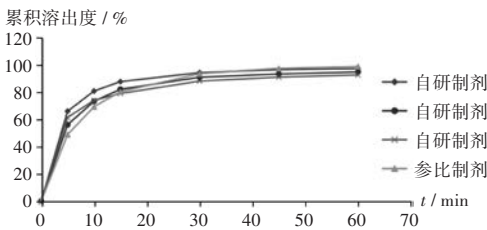


图2 不同原料药粒径下的制剂溶出曲线
Fig. 2 Dissolution profiles of preparations with different particle sizes of APIs

表3 处方微晶纤维素SH-101与无水磷酸氢钙用量考察(mg)
Tab. 3 Investigation of dosages of microcrystalline cellulose SH-101 and anhydrous calcium hydrogen phosphate in self-made preparations (mg)

处方	I'	II'	III'	IV'
依托考昔	120	120	120	120
无水磷酸氢钙	120	140	100	160
微晶纤维素SH-101	148	128	168	108
交联羧甲基纤维素钠SD-711	4	4	4	4
硬脂酸镁	2	2	2	2
硬脂酸镁(外加)	2	2	2	2
交联羧甲基纤维素钠SD-711(外加)	4	4	4	4

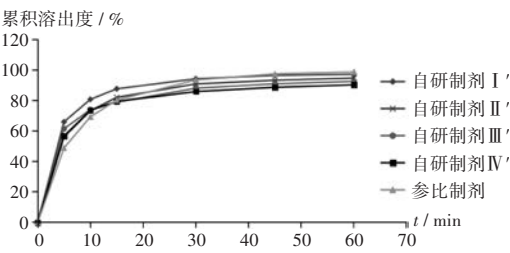


图3 不同微晶纤维素SH-101与无水磷酸氢钙用量下的制剂溶出曲线
Fig. 3 Dissolution profiles of preparations with different dosages of microcrystalline cellulose SH-101 and anhydrous calcium hydrogen phosphate

硬脂酸镁(外加)用量:硬脂酸镁为疏水性辅料,用量过大会对物料润滑过度,引起溶出延缓。内加硬脂酸镁制粒和压片过程中,疏水薄膜难以成形,故仅需保证干法制粒过程中不发生黏辊轴即可,用量对制剂溶出影响较小;外加硬脂酸镁在混合过程中可能形成疏水薄膜包裹颗粒,从而影响制剂溶出。按干法制粒工艺制备了3批样品(记为自研制剂I'', II'', III''),对外加硬脂酸镁的用量进行考察(见表4和图4)。为保证不同处方制备的样品质量一致,对微晶纤维素SH-101的用量进行了微调。结果显示,自研制剂I'', II'', III''的 f_2 值分别为63, 67, 68。故确定处方中硬脂酸镁(外加)的用量为每片3 mg。

表4 自研制剂处方硬脂酸镁(外加)用量考察(mg)

Tab. 4 Investigation of dosages of magnesium stearate added in self-made preparations (mg)

处方	I''	II''	III''
依托考昔	120	120	120
无水磷酸氢钙	140	140	140
微晶纤维素SH-101	127	126	125
交联羧甲基纤维素钠SD-711	4	4	4
硬脂酸镁	2	2	2
硬脂酸镁(外加)	1	2	3
交联羧甲基纤维素钠SD-711(外加)	4	4	4

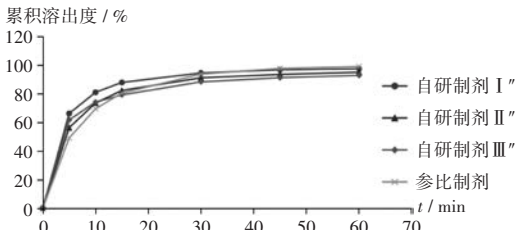


图4 不同硬脂酸镁(外加)用量下的制剂溶出曲线
Fig. 4 Dissolution profiles of preparations with different dosages of magnesium stearate added

最终处方确认:最终拟订处方见表5。根据《指导原则》,应对比自研制剂与参比制剂在4种溶出介质的溶出曲线。根据 f_2 值对比选点原则^[2], pH 1.0盐酸溶液为快速溶出,不进行 f_2 值对比; pH 4.5醋酸盐溶液选择5, 10, 15, 30 min的溶出度进行 f_2 值对比; pH 6.8磷酸盐溶液选择5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 min; 水选择5, 10, 15, 30, 45, 60 min(见图5)。结果显示,最终拟订处方自研制剂与参比制剂以pH 4.5醋酸盐溶液、pH 6.8磷酸盐溶液和水为溶出介质, f_2 值分别为79, 68, 78, 均高于60, 相似性良好; 且以pH 1.0盐酸溶液为溶出介质, 参比制剂和自研制剂在15 min内的溶出度均 $\geq 85\%$, 故二者溶出曲线相似^[2]。

3 讨论

3.1 原料药粒径对制剂溶出度的影响

依托考昔制剂的体外溶出和体内吸收主要受原料

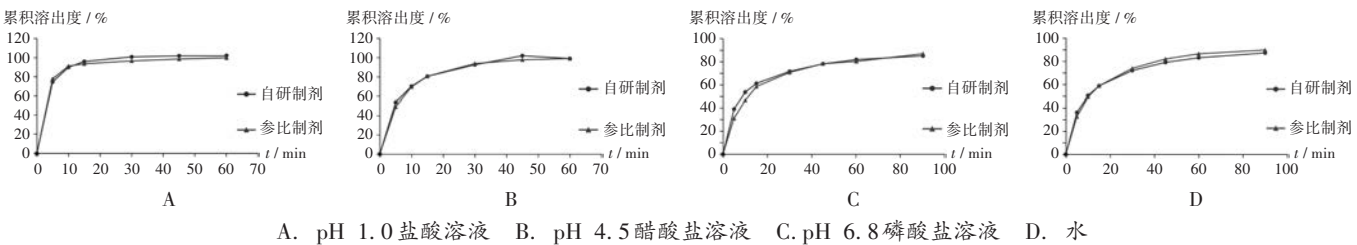


图 5 4 种溶出介质下的自研制剂与参比制剂溶出曲线

A. pH 1.0 hydrochloric acid solution B. pH 4.5 acetate solution C. pH 6.8 phosphate solution D. Water

Fig. 5 Dissolution profiles of self - made and reference preparations in four dissolution media

表 5 最终拟订处方 (mg)

Tab. 5 Final prescriptions (mg)

组成	用量	组成	用量
依托考昔	120	硬脂酸镁 (内加)	2
无水磷酸氢钙	140	硬脂酸镁 (外加)	3
微晶纤维素 SH - 101	125	交联羧甲基纤维素钠	4
交联羧甲基纤维素钠	4	SD - 711 (外加)	
SD - 711 (内加)			

药粒径的影响^[12-13]。原料药粒径减小,体外溶出提高,体内吸收增加。这主要是由于化合物的溶解速率受与水接触面积的影响,即比表面积越大,溶解速率越快(其中,比表面积为表面积与体积的比值,随着颗粒尺寸的减小而显著增加^[14-15])。故将本品制剂中原料药的粒径控制在 $>10 \sim <50 \mu\text{m}$ 。

3.2 辅料对制剂溶出度的影响

依托考昔片制备为干法制粒工艺,需 2 次添加硬脂酸镁。疏水性的硬脂酸镁用量会影响原料在水中的溶解度,进而影响制剂的体外溶出和体内吸收^[16-18]。内加硬脂酸镁用量对制剂溶出的影响较小,故重点考察外加用量。最终确定本品中硬脂酸镁的外加用量为每片 3 mg。难溶性化合物在处方开发中应重点关注硬脂酸镁的用量。

3.3 体内外相关性建立

依托考昔具有高渗透性,故溶解度为该药物吸收的限制因素。普通口服制剂的体外溶出曲线和体内吸收易建立良好的体内外相关性^[19-21]。自研制剂与参比制剂的体外溶出曲线对比结果显示,4 条溶出介质下的溶出曲线均有较好的相似度。基于溶出曲线对比,筛选并确定处方,可显著提高生物等效性试验的成功率。

3.4 小结

本研究中以 pH 4.5 醋酸盐溶液为有区分力的溶出介质,以原料药粒径和辅料用量为主要筛选目标,成功筛选出了与参比制剂溶出性质基本一致的自研制剂处方。为保证自研制剂与参比制剂的生物等效性,后续需更深入地研究。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:

中国医药科技出版社,2020.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则[A/OL]. [2023-01-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfo?page=zdyzIdCO&DE=d1f836895e2cf93933e5c4c7d586d6e0>.

[3] The United States Pharmacopoeial Convention. USP40-NF35[M]. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2017: 540-557.

[4] The Japanese Pharmacopoeia. JP17 [M]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare, 2016: 116-120.

[5] European Pharmacopoeia Commission. EP8.0 [M]. Strasbourg: European Directorate Health Care, 2013: 266-273.

[6] 胡昌勤, 潘瑞雪. 溶出度试验评价/预测固体口服制剂生物等效性的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(1): 44-51.

[7] SHAH J, KOTADIYA R, PATEL R. Analytical Quality by Design Based Robust RP - HPLC Method for Quantitative Estimation of Pregabalin and Etoricoxib in Fixed - Dose Combination Tablet Formulation [J]. Journal of AOAC International, 2022, 105(6): 1536-1547.

[8] 张梅君, 王志强, 黄学荪. 固体制剂溶出度的研究进展[J]. 中国药业, 2009, 18(8): 58-60.

[9] GULHANE CA, PANCHALE WA, MANWAR JV, et al. Liquid chromatographic method for simultaneous estimation of thiocolchicoside and etoricoxib from tablet formulation [J]. Asian Journal of Pharmaceutical Analysis, 2021, 11(2): 118-122.

[10] 程新杰, 徐艳梅, 郝丽娟, 等. 尼群地平片溶出度一致性评价研究[J]. 中国药业, 2022, 31(13): 83-87.

[11] BAGADE SB, MESHRAM DB, TAJNE MR. Estimation of Etoricoxib in Tablet Dosage form by RP - HPLC using Internal Standard with Emphasize on Specificity Parameter Method [J]. Oriental Journal of Chemistry: An International Research Journal of Pure & Applied Chemistry, 2011, 27(2): 697-701.

[12] 刘超, 宗剑飞. 影响片剂溶出度的因素分析[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(3): 252-259.

[13] NAJIB ON, HASSAN R, ALWADI B, et al. Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Etoricoxib 120mg Tablets (Etoricoxib - SAJA & ARCOXIA®) - in Healthy Human Volunteers[J]. Modern Clinical Medicine Research, 2017, 1(1): 7-12.