

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0081-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.018



流池溶出度法在阿司匹林肠溶片中的应用研究*

李子华¹, 张淮光¹, 臧晴晴², 王凤芹¹, 吕高明¹, 焦坤^{1△}

(1. 安徽省阜阳市食品药品检验检测中心, 安徽 阜阳 236000; 2. 安徽省淮南市食品药品检验中心, 安徽 淮南 232000)

摘要:目的 建立阿司匹林肠溶片新的溶出度测定方法,并考察仿制药与参比制剂溶出行为的差异。方法 采用流通池开环系统,以 pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.0 和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质,流速为 4 mL/min,定时取样,测定阿司匹林肠溶片的溶出度。通过模型依赖的平均标准偏差法,拟合后评价仿制药与参比制剂溶出度曲线相似性,通过 f_2 -bootstrap 法评价批间溶出行为一致性。结果 国内 5 个厂家中仅 1 家市售产品与参比制剂溶出度曲线相似;试验涉及的 6 个厂家中有 2 家市售产品批间溶出行为相似。结论 所建方法设计符合人体生理特点,可用于阿司匹林肠溶片溶出度测定。

关键词:阿司匹林肠溶片;流池法;溶出度;溶出曲线

Application of Flow - Through Cell Dissolution Method in Aspirin Enteric - Coated Tablets

LI Zihua¹, ZHANG Huaiguang¹, ZANG Qingqing², WANG Fengqin¹, LYU Gaoming¹, JIAO Kun¹

(1. Fuyang Food and Drug Inspection and Testing Center, Fuyang, Anhui, China 236000; 2. Huainan Food and Drug Inspection Center, Huainan, Anhui, China 232000)

Abstract: Objective To establish a new dissolution determination method for Aspirin Enteric - Coated Tablets, and to investigate the differences in dissolution behavior between the generic drug and reference formulation. **Methods** The open - loop system of flow - through cell was used with pH 1.2 hydrochloric acid solution, pH 4.5 acetate buffer, pH 6.0 and pH 6.8 phosphate buffer as the dissolution media; the flow rate was 4 mL/min, and the samples were taken at specified time points to determine the dissolution of Aspirin Enteric - Coated Tablets. The model - dependent mean squared deviation (MSD) method was used to

*基金项目:安徽省药品监督管理局科技创新项目[AHYJ-KY202219]。

第一作者:李子华,男,大学本科,副主任药师,研究方向为药品质量控制,(电子信箱)55675751@qq.com。

△通信作者:焦坤,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为药品质量控制,(电子信箱)94623745@qq.com。

较少^[13,15-16],本研究中也仅对其中单味药材的单一成分进行了含量测定,存在局限。为了更好地控制其质量,后续将开展其他药味中有效成分和指纹图谱的研究。

参考文献

- [1] 王亚楠,牛亚华. 史国公药酒考[J]. 中医杂志,2016,57(24): 2148-2151.
- [2] WS₃-B-1725-94,中华人民共和国卫生部药品标准 中药成方制剂(第四册)[S].
- [3] 杨宇,黄兴琳,江忠敏,等. 中药红花化学成分与药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(10):119-126.
- [4] 郑焯韵,周凤华. 红花黄色素抗肿瘤机制新进展[J]. 中药药理与临床,2023,39(7):126-129.
- [5] 高欢. 红花黄色素干预冠心病血瘀证和肥胖症的作用及机制研究[D]. 咸阳:陕西中医药大学,2022.
- [6] 梁五林,张明倩,崔爽,等. 红花保护心血管系统的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中医学报,2022,50(6):94-102.
- [7] 刘环环,李瑞青,高静,等. 羟基红花黄色素 A 对缺血性脑卒中神经保护作用及机制的研究进展[J]. 中国药学杂志,2022,57(10):773-778.
- [8] 王佐梅,肖洪彬,李雪莹,等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志,2021,36(11):6608-6611.
- [9] 牛芬溪,刘悦,刘雅楠,等. 羟基红花黄色素 A 的药理作用及研究进展[J]. 中国药学杂志,2021,56(17):1372-1377.
- [10] 李响,俱蓉,李硕. 红花化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药,2021,23(5): 928-939.
- [11] 刘莎莎,王阿娇,李媛媛,等. 红花黄色素联合依达拉奉治疗急性脑梗死有效性与安全性 Meta 分析[J]. 中国药业,2019,28(20):51-54.
- [12] 周瑾,李晓燕,韩毅. 红花黄色素联合低分子肝素钙对急性脑梗死患者氧化应激及神经功能的影响[J]. 中国药业,2018,27(2):60-62.
- [13] 罗汉宇,罗滢娟. HPLC 法测定史国公药酒中羟基红花黄色素 A[J]. 海峡药学,2018,30(7):88-90.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:158.
- [15] 罗汉宇,罗滢娟. HPLC 测定史国公药酒中升麻素苷和 5-O-甲基维斯阿米醇苷[J]. 食品与药品,2019,21(1):56-59.
- [16] 姚亮元,黄云,戴波. 高效液相色谱法鉴别史国公药酒中羌活和红曲的研究[J]. 中国医药指南,2014,12(22): 87-88.

(收稿日期:2023-10-12;修回日期:2024-06-11)

evaluate the similarity between the dissolution curves of generic drug and reference formulation after fitting, and the f_2 - bootstrap method was used to evaluate the consistency of inter - batch dissolution behavior. **Results** The commercial products of only one of five domestic manufacturers showed a similar dissolution curve to the reference formulation. The commercial products of two of six manufacturers involved in the test showed a similar inter - batch dissolution behavior. **Conclusion** The established method conforms to the physiological characteristics of the human body, which can be used for determining the dissolution of Aspirin Enteric - Coated Tablets.

Key words: Aspirin Enteric - Coated Tablets; flow - through cell; dissolution; dissolution curve

阿司匹林能抑制血小板中血栓素 A_2 (TXA₂) 的合成和抗血小板聚集^[1-2], 目前临床主要用于预防和治疗心绞痛、心肌梗死及脑缺血等心脑血管疾病。该制剂已被收载于国家基本药物目录, 其肠溶片(100 mg 规格) 临床应用最广泛^[3], 截至2023年6月30日, 该规格国内有6家仿制厂家, 有2家通过一致性评价并上市, 其中1家视同通过一致性评价尚未上市, 其余3家未通过一致性评价^[4]。2020年版《中国药典(四部)》通则0931溶出度与释放度测定法中收载了流池法, 但尚无具体品种实例^[5]。用普通溶出度方法测定肠溶制剂溶出度时, 需先关停溶出仪, 更换不同pH溶出介质后继续运转, 不能模拟药物在胃肠道内动态转运过程^[6]。流池法无须停止仪器运转, 随时改变溶剂pH, 符合人体胃肠道的不同pH特点, 使测试条件与生理条件的拟合度更高, 具有良好的体内外相关性。另外流通池的开环法是一个不固定溶剂的连续动态过程, 能始终维持适宜的漏槽条件^[7], 满足不同溶出参数药物的溶出度测定, 在特殊剂型的释放上显示出独特的优势。本研究中采用流通池开环系统, 以pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.0和pH 6.8磷酸盐缓冲液(PBS)为溶出介质, 对阿司匹林肠溶片仿制药与参比制剂进行溶出曲线考察及相似性评价, 同时考察市场上6个厂家阿司匹林肠溶片(100 mg 规格) 批间溶出行为差异, 为该制剂的处方工艺优化、生产工艺稳定性和一致性评价提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

XPE205型电子天平(梅特勒-托利多仪器<上海>有限公司, 精度为0.01 mg); pH-10型酸度计(赛多利斯科学仪器<北京>有限公司); LC20A型高效液相色谱仪(岛津仪器<苏州>有限公司); RT7型流通池溶出系统、RT500型真空脱气机(锐拓深圳锐拓仪器设备有限公司); ZHS-RO/40F型超纯水机(浙江众禾生物科技有限公司); Elmasonic S300H型超声波清洗器(德国Elma公司)。

1.2 试药

阿司匹林肠溶片均为市售产品, 规格为100 mg, 样品生产厂家(编号与批号)分别为: 拜耳医药保健有限公司(S1、BJ68115, S2、BJ70293, S3、BJ71550); A 厂家

(S4、2203142011C, S5、u22111411f, S6、u22111711f); B 厂家(S7、20230105, S8、20230102, S9、20230108); C 厂家(S10、041230207, S11、041230212, S12、041220521); D 厂家(S13、22020701, S14、22101501, S15、22113303); E 厂家(S16、2862202651, S17、2862209326, S18、2862209207); 阿司匹林对照品(批号为100113-201706, 含量99.8%), 水杨酸对照品(批号为100106-202106, 含量99.8%), 均购自中国食品药品检定研究院; 乙腈、四氢呋喃、冰醋酸均为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: ChromCore 120 C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-四氢呋喃-冰醋酸-水(20:5:5:70, V/V/V/V)^[8]; 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 276 nm(阿司匹林)和303 nm(水杨酸)^[9]; 柱温: 35 °C; 进样量: 10 μL。

2.2 溶出介质^[10-11]

取盐酸7.65 mL, 加水定容至1 000 mL, 制成pH 1.2盐酸溶液; 取醋酸钠2.99 g及2 mol/L醋酸溶液14.0 mL, 加水溶解并定容至1 000 mL, 制成pH 4.5醋酸盐缓冲液; 取0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 mL及0.2 mol/L氢氧化钠溶液28.0 mL混合, 加水定容至1 000 mL, 制成pH 6.0磷酸盐缓冲液(PBS); 取0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 mL及0.2 mol/L氢氧化钠溶液112 mL混合, 加水定容至1 000 mL, 制成pH 6.8 PBS。

2.3 溶液制备

对照品贮备液: 取阿司匹林对照品100 mg, 精密称定, 置500 mL容量瓶中, 加不同pH介质超声(功率1 500 W、频率60 kHz, 下同)溶解并定容, 即得阿司匹林对照品贮备液I; 取阿司匹林对照品200 mg, 置100 mL容量瓶中, 加不同pH介质超声溶解并定容, 即得阿司匹林对照品贮备液II。取水杨酸对照品25 mg, 置500 mL容量瓶中, 加不同pH介质超声溶解并定容, 即得水杨酸对照品贮备液III; 取水杨酸对照品50 mg, 置100 mL容量瓶中, 加不同pH介质超声溶解并定容, 即得水杨酸对照品贮备液IV。

混合对照品溶液: 取阿司匹林对照品15 mg, 精密

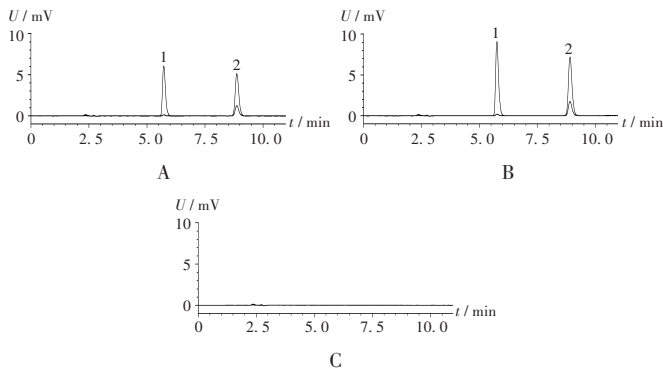
称定,置200 mL容量瓶中,加冰醋酸-甲醇(1:100, V/V)溶解并定容,即得阿司匹林对照品溶液。取水杨酸对照品15 mg,精密称定,置50 mL容量瓶中,加冰醋酸-甲醇(1:100, V/V)溶解并定容,摇匀;精密量取1 mL,置50 mL容量瓶中,加冰醋酸-甲醇(1:100, V/V)溶解并定容,摇匀,即得水杨酸对照品溶液。精密量取阿司匹林对照品溶液5 mL及水杨酸对照品溶液10 mL,置25 mL容量瓶中,加冰醋酸-甲醇(1:100, V/V)定容,摇匀,即得混合对照品溶液。

供试品溶液:在规定时间内取2.2项下各出质介的供试品溶液,滤过,取续滤液,即得。

空白对照溶液:取按D厂家处方比例混合好的辅料0.03 g,置1 000 mL容量瓶中,加2.2项下pH 6.8 PBS适量使溶解,并定容,摇匀,即得。

2.4 方法学考察

系统适用性试验:取2.3项下混合对照品溶液、供试品溶液、空白辅料溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱。结果理论板数按阿司匹林峰计应不低于3 000;分离度均大于1.5,基线分离良好,且辅料无干扰。详见图1。



1. 阿司匹林 2. 水杨酸

A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 空白对照溶液

图1 高效液相色谱图

1. Aspirin 2. Salicylic acid

A. Mixed reference solution B. Test solution C. Blank reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

线性关系考察:分别精密量取2.3项下阿司匹林对照品贮备液I适量,分别加入不同pH的溶出介质,制得质量浓度分别为2,4,20,60,80,100,200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列阿司匹林对照品溶液;分别精密量取2.3项下水杨酸对照品贮备液III适量,分别加入不同pH的溶出介质,制得质量浓度分别为0.5,1,5,10,15,20,25,50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列水杨酸对照品溶液。各精密量取10 μL ,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以待测成分质量浓度($X, \mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程和线性范围。详见表1。

表1 线性关系考察结果($n=7$)

Tab. 1 Results of the linear relation test ($n=7$)

待测成分	介质pH	回归方程	r	线性范围($\mu\text{g}/\text{mL}$)
A	1.2	$Y_1 = 3\,723.02X_1 + 482.66$	1.000 0	2.05~204.59
	4.5	$Y_2 = 3\,917.29X_2 + 5\,113.80$	0.999 9	1.97~197.12
	6.0	$Y_3 = 3\,707.68X_3 + 2\,039.67$	1.000 0	2.02~200.08
	6.8	$Y_4 = 3\,700.91X_4 + 1\,852.63$	1.000 0	2.03~202.95
B	1.2	$Y_5 = 15\,824.6X_5 - 380.820$	1.000 0	0.51~51.02
	4.5	$Y_6 = 16\,037.1X_6 + 1\,516.83$	1.000 0	0.49~49.18
	6.0	$Y_7 = 16\,080.4X_7 + 151.759$	1.000 0	0.50~50.49
	6.8	$Y_8 = 15\,861.5X_8 - 164.114$	0.999 8	0.52~52.38

注:A为阿司匹林,B为水杨酸。表2同。

Note: A refers to aspirin, and B refers to salicylic acid (for Tab. 1 - 2).

精密度试验:取不同pH介质下7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 阿司匹林对照品溶液和6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 水杨酸对照品溶液各适量,按2.1项下色谱条件连续进样测定5次,记录峰面积。结果,pH 1.2,4.5,6.0,6.8条件下,阿司匹林峰面积的RSD分别为0.4%,1.2%,0.5%,0.4% ($n=5$),水杨酸分别为0.02%,0.02%,0.02%,0.03% ($n=5$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取2.3项下供试品溶液(批号为BJ68115)适量,分别于室温下放置0,2,4,6,8,12 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算含量。结果校正前12 h内pH 1.2,4.5,6.0,6.8条件下,阿司匹林含量的RSD分别为5.21%,5.27%,4.83%,3.82%,将水杨酸含量乘以1.304后,与阿司匹林含量相加即得校正后含量(下文含量、溶出量校正方法同),12 h内含量的RSD分别为0.05%,0.07%,0.04%,0.04%。表明阿司匹林经校正后的溶出量可用于溶出度测定。

重复性试验:称取样品(批号为BJ70293)适量,精密称定,各6份,按2.3项下方法制备pH 6.8供试品溶液,再按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算含量。结果,阿司匹林平均含量为100.32%,RSD为0.85% ($n=6$),表明方法重复性良好。

回收试验:1)阿司匹林。取D厂家阿司匹林肠溶片处方比列空白辅料9份,分别置100 mL容量瓶中,分别精密量取2.2项下阿司匹林对照品贮备液II 6,8,10 mL,分别用4种不同pH溶出介质溶解并定容,制得高、中、低质量浓度溶液,平行制备3份,按2.1项下色谱条件测定,记录色谱,计算阿司匹林和水杨酸的含量并校正。结果见表2。2)水杨酸。取D厂家阿司匹林肠溶片处方比列空白辅料9份,分别置100 mL容量瓶中,分别精密量取2.3项下水杨酸对照品贮备液IV 3,4,5 mL,分别用4种不同pH溶出介质溶解并定容,制得高、中、低质

表2 4种pH介质中的回收试验结果(n=9)

Tab.2 Results of the recovery test of aspirin and salicylic acid in the media with four pH values (n=9)

介质 pH	加入量(mg)		测得量(mg)		回收率(%)		\bar{X} (%)		RSD(%)	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1.2	12.5472	0.7527	12.3361	0.7505	98.32	99.71				
	16.7296	1.0036	16.4687	0.9915	98.44	98.81	98.36	99.42	0.18	0.64
	20.9120	1.2545	20.5641	1.2512	98.34	99.73				
4.5	12.3348	0.7623	12.2698	0.7637	99.47	100.18				
	16.4464	1.0164	16.3189	1.0619	99.22	100.05	99.40	99.82	0.20	0.77
	20.5580	1.2705	20.4561	1.2608	99.50	99.24				
6.0	11.9022	0.7401	11.8596	0.7328	99.64	99.01				
	15.8696	0.9868	15.7207	0.9743	99.06	98.74	99.51	98.85	0.44	0.37
	19.8370	1.2335	19.8012	1.2185	99.82	98.78				
6.8	12.4260	1.4973	12.4200	1.4966	99.95	99.95				
	16.5680	1.9964	16.5683	1.9902	100.00	99.69	100.23	99.87	0.53	0.22
	20.7100	2.4955	20.8640	2.4950	100.74	99.98				

量浓度溶液,平行制备3份,按2.1项下色谱条件测定并计算水杨酸含量。结果见表2。

2.5 溶出度测定

以小池(12 mm内径)玻璃珠采用量1.0 g样品平放在玻璃珠上,流速为4 mL/min,样品在pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液及pH 6.0、pH 6.8 PBS中分别放置60,60,60,540 min,定时取样,按2.1项下色谱条件进样测定,按外标法峰面积计算阿司匹林和水杨酸溶出量,校正后即得供试品溶出度。结果参比制剂和通过一致性评价仿制药在pH 1.2盐酸溶液中未溶出,在pH 4.5

醋酸盐缓冲液、pH 6.0 PBS中60 min内无溶出,未通过一致性评价的厂家样品有溶出,在pH 6.8 PBS中均逐渐溶出。

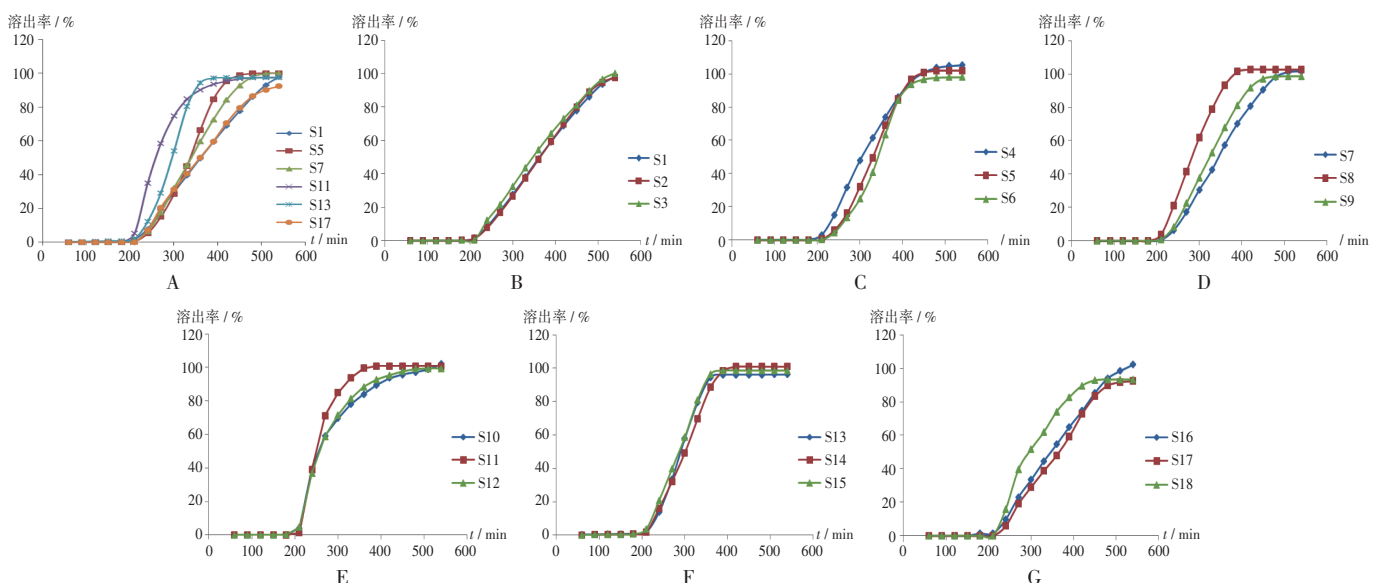
2.6 相似性结果分析

模型拟合:用模型依赖的平均标准偏差(MSD)法^[12]进行阿司匹林肠溶片溶出曲线的相似性比较。选择Weibull模型对各批次样品进行拟合, $F = 100 \{1 - \text{Exp}[-(t^{3.907}) / 379.178.248.347.670]\}$,调整决定系数(R^2)为0.9912,赤池信息准则(AIC)为35.8013。

模型参数变异性拟合^[13]:用DDSolver1.0软件计算尺度参数a和特征参数 T_b (药物溶出63.2%所需时间),确定3批参比制剂MSD的相似性限度,以及参比制剂(S1)和国内5家仿制药的拟合参数MSD。参比制剂S1和S2、S1和S3、S2和S3的MSD值分别为1.0401,1.6549,0.8736,选择MSD相似性限度最大值1.6549。

参比制剂与仿制药相似性限度计算:参比制剂S1和5个厂家S5、S7、S11、S13、S17的拟合模型参数的MSD 90%置信区间上限分别为7.2257,3.9623,4.6341,7.5872,1.0887,与E厂家S17仿制药的MSD为1.0887,小于限度1.6549,故E厂家S17产品与参比制剂S1溶出曲线相似,其余厂家90%的置信区间上限均大于限度1.6549,所以均与参比制剂S1不相似。不同厂家阿司匹林肠溶片溶出曲线见图2(A)。

各厂家批间溶出行为一致性:按2.5项下方法对市售6个厂家产品,每个厂家3批样品进行溶出度考察,结果用DDSolver1.0软件对溶出数据进行处理,批间溶出曲线的相似性评价采用 f_2 -bootstrap法(f_2 为相似因



A. 仿制药与参比制剂 B. 拜耳公司 C - G. 厂家A - E

图2 溶出曲线(n=6)

A. Generic drug and reference for mulation B. Bayer corporation C - G. Manufactures A - E

Fig.2 Dissolution curves (n=6)

表3 6个厂家批间溶出行为差异

Tab. 3 Differences of inter - batch dissolution behavior among six manufactures

厂家名称	编号	f_2	相似性	厂家名称	编号	f_2	相似性
拜耳	S1与S2	89	相似	C厂家	S10与S11	48	不相似
	S1与S3	67	相似		S10与S12	77	相似
	S2与S3	67	相似		S11与S12	52	相似
A厂家	S4与S5	52	相似	D厂家	S13与S14	59	相似
	S4与S6	44	不相似		S13与S15	62	相似
	S5与S6	65	相似		S14与S15	71	相似
B厂家	S7与S8	29	不相似	E厂家	S16与S17	67	相似
	S7与S9	37	不相似		S16与S18	42	不相似
	S8与S9	54	相似		S17与S18	36	不相似

子,取95%CI下限, > 50为相似)^[13]。通过考察参比制剂和国内5个厂家产品溶出行为,判断批间溶出行为差异,结果仅参比制剂和D厂家3批仿制药批间溶出曲线完全相似。详见图2(B-G)及表3。

3 讨论

本试验中在276 nm波长处测定阿司匹林含量,但由于水杨酸在276 nm波长处检测的信号较弱,灵敏度较低,参照药典阿司匹林有关物质项下水杨酸的测定条件,另选用303 nm作为水杨酸的测定波长。

本研究系统考察了不同溶出参数对流通池灵敏度的影响,目的是找到一种既有适当的区分力,又能使样品有适当的释放速率和程度的方法。流通池的类型、样品放置方式、玻璃珠的用量对测试结果有较大影响。小流通池内的横截面积比大流通池的小,在介质流速相同的情况下,小流通池中的流体剪切力比大流通池的大,从而使样品被溶蚀的速度更快。流通池中装载的玻璃珠(1 mm直径)的作用主要是将进入流通池内的介质流体状态由湍流转变成层流,如果装载的玻璃珠较少,这种转换能力就较弱,流通池内的流体状态更趋紊乱,相应地会使流体剪切力上升,样品被溶蚀的速度加快,通过对样品的放置方式和玻璃珠用量的考察,综合本品药片较小又有延迟释放的现象,最终选择小池(12 mm),玻璃珠用量1.0 g,样品平放在玻璃珠上作为本试验的测试方式。

流速也是一个较关键参数,随着流速的上升,流通池内介质的流体剪切力也随之上升,样品溶出普遍呈加快趋势,而更高剪切力的流体环境也会导致不同样品间溶出速率差异减少。另外不同厂家样品对流速的敏感度也不一样,低流速下更能体现出不同厂家样品制剂设计的差异。预试验中考察了4, 8, 16 mL/min的流速,结果在4 mL/min流速的情况下,方法的区分力更好。考虑到人体胃肠道内的流体环境也是比较平缓,所以故选用该值作为测试流速。

在溶出曲线相似性评价中采用模型依赖法进行相似性评价,模型依赖法通过模型拟合对溶出曲线进行全面描述,拟合出相应的模型参数,可以提供溶出曲线的更多信息,更全面科学的描述产品的溶出行为^[14]。选用尺度参数 α 和特征参数 T_d 来进行MSD计算^[15],在批间溶出差异的判断上选用 f_2 -bootstrap法,采用放回抽样的方式从原始样本中进行重复抽样,估算出所需统计量 f_2 的CI,当95%CI信区间下限 ≥ 50 时,可认为2条溶出曲线相似。

药物体外溶出试验是评价口服固体制剂质量的一种重要手段,本次试验在开环模式下,通过更换不同pH值的溶出介质来模拟药物在生理条件下的释放行为。结果国内5家仿制药溶出曲线有1家和参比溶出曲线一致,其他4家均存在不同程度的差异。不同企业产品溶出行为差异较大,说明市售制剂处方和生产工艺与参比制剂有所不同,因而其产品体外溶出行为的表现上也各不相同。另外通过对不同厂家各3批不同批次产品溶出曲线进行比较,参比制剂和D厂家不同批次批间溶出行为一致性较好,说明处方设计较合理,生产工艺的重现性较好。其他厂家不同批次批间溶出行为不完全一致,药物质量可控的程度稍差,产品质量需要进一步提高。

综上所述,该方法方便、准确、灵敏度高,可用于阿司匹林肠溶片溶出度的测定,为肠溶制剂溶出度的测定提供参考,也可为该品种的一致性评价、质量控制、质量评价及药品监管提供参考。

参考文献

- [1] 白玉荣. 阿司匹林肠溶片在缺血性脑血管疾病临床治疗中的应用体会[J]. 中国医药指南, 2019, 17(18): 37-38.
- [2] 洪高明. 阿司匹林肠溶片联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(36): 66-69.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局数据查询[EB/OL]. (2023-06-12)[2023-06-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html>.
- [4] 2022年中国抗血栓药销售规模及TOP10产品统计[EB/OL]. (2022-11-29)[2023-06-20]. <https://www.shangyexinzi.com/article/5609988.html>.
- [5] 刘德鹏, 李倩, 郝贵周, 等. 流通池法在泊沙康唑口服混悬液体外溶出研究中的应用[J]. 中南药学, 2023, 21(8): 2083-2087.
- [6] 李辉, 赵悦清, 蒋妮谚, 等. 基于流通池装置的新溶出方法用于尼莫地平片的一致性评价[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(3): 301-309.
- [7] 罗英, 申潜, 阮昊, 等. 流通池法测定奥美拉唑肠溶胶囊溶出度[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1704-1707.
- [8] 陈李平. 阿司匹林肠溶片的体外质量一致性评价[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- [9] 国家药品监督管理局审评中心. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05)[2023-06-20].