

## 具有区分力的罗红霉素片体外溶出度方法研究

关玉晶<sup>1</sup>, 姜建华<sup>2</sup>

1. 苏州工业园区食品药品监督管理局, 江苏 苏州 215021

2. 苏州源创药物研究有限公司, 江苏 苏州 215021

**摘要:** **目的** 研究罗红霉素片的溶出行为, 确定有区分力的溶出度检查方法。**方法** 考察罗红霉素在不同 pH 溶液中的稳定性及溶解度, 测定不同处方自研制剂与参比制剂在 4 种不同溶出介质中的溶出度, 绘制溶出曲线, 用相似因子法进行拟合。**结果** 罗红霉素在 pH6.8 和 7.4 磷酸盐缓冲液中 8 h 内稳定性较好, 自研制剂 A 与参比制剂在 4 种溶出介质中的溶出曲线均具有较好的相似性, 自研制剂 B 与参比制剂在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线不相似。**结论** 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 采用浆法测定, 75 r/min 对本品溶出具有较好的区分力, 可为本品的质量控制和一致性评价提供参考。

**关键词:** 罗红霉素片; 溶出度; 参比制剂; 相似因子; 一致性评价

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2017) 12-1727-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.010

## Discriminatory dissolution method development of roxithromycin tablets

GUAN Yu-jing<sup>1</sup>, JIANG Jian-hua<sup>2</sup>

1. Suzhou Industrial Park Center for Food and Drug Administration, Suzhou 215021, China

2. Suzhou Yuanchuang Pharmaceutical Research Co., Ltd, Suzhou 215021, China

**Abstract: Objective** To study the dissolution curves of Roxithromycin Tablets and determine the discriminatory method of dissolution test. **Methods** The stability and solubility of Roxithromycin in different pH solutions were measured, the dissolution curves of two self-prepared preparations and reference preparation in four different pH dissolution media were determined, and the similarity was investigated according to the  $f_2$  factor method. **Results** Roxithromycin has a good stability in pH6.8 and pH7.4 phosphate buffer solution within 8 hours. The dissolution curves were similar between self-prepared Roxithromycin Tablet A and reference preparation in four different media, the dissolution curves were not similar between self-prepared Roxithromycin Tablet B and reference preparation in pH6.8 phosphate buffer solution. **Conclusion** The discriminatory dissolution method was established using paddle method, 75 r/min rotation speed, and 900 mL pH6.8 phosphate buffer solution, the method can be used as a quality control test and consistency evaluation.

**Key words:** Roxithromycin Tablets; dissolution; reference preparation;  $f_2$  factor; consistency evaluation

溶出度是口服固体制剂质量控制的一个重要指标, 对评价产品质量一致性及变更研究具有重要意义, 其中有区分力的溶出度检测方法是研究的重点及难点。有区分力的溶出度检查方法是评估仿制药处方工艺、获得原研药品关键特征、比较仿制药与原研药体外溶出行为差异、甚至预测体内行为的重要手段<sup>[1-2]</sup>。药品质量源于设计在美国简略新药申请 (ANDA) 中的应用首先强调了研发最初的重点是开发一种具有区分力的溶出度测定方法, 从而进一步预测药物的体内释药行为<sup>[3]</sup>。

罗红霉素为大环内酯类抗生素, 1987年由德国赫斯特制药公司开发, 目前罗红霉素临床应用仍很广泛, 且不同年龄均有所应用, 国内罗红霉素片批准生产厂家较多, 上市时间亦较早, 不同厂家间药品质量差异明显<sup>[4]</sup>。罗红霉素在生物药剂学分类系统中属于 BCS II 类药物, 即低溶解性-高渗透性药物, 此类药物的溶出过程可能是药物吸收的限速步骤<sup>[5]</sup>, 因此需要对片剂的溶出度进行充分的研究。本文通过测定 2 种不同处方的自研制剂与参比制剂在 4 种不同 pH 溶出介质中的溶出曲线, 确定有区

收稿日期: 2017-05-04

作者简介: 关玉晶 (1978—), 女, 满族, 主管药师, 硕士, 主要研究方向为药物制剂处方工艺开发。E-mail: nmgjy2004@163.com

分力的溶出度测定方法,不同于本品质量标准的方法,为本品的质量控制及一致性评价提供参考。

### 1.1 仪器

RC1208D 溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司); HLSG20A 湿法混合制粒机(中航工业北京航空制造工程研究所); GL-220 压片机(北京国药龙立科技有限公司); BGB-5F 高效包衣机(浙江小伦制药机械有限公司); BT125D 天平(赛多利斯科学仪器有限公司); Agilent 1260 高效液相色谱仪(安捷伦公司)。

### 1.2 药物与试剂

罗红霉素原料药(浙江国邦药业有限公司,批号 150412); 罗红霉素参比制剂罗力得(法国 sanofi-aventis 制药公司,规格 150 mg/片,批号 4F34A); 自研罗红霉素片 A、B(规格 150 mg/片,批号: 150912、150913); 玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮 K30、二氧化硅、硬脂酸镁均购自安徽山河药用辅料股份有限公司; 低取代羟丙基纤维素购自南京业健医药科技有限公司; 薄膜包衣预混剂购自卡乐康包衣技术有限公司; 盐酸、氢氧化钠、醋酸、醋酸钠、磷酸二氢钾购自苏州亚科化学试剂股份公司,分析纯; 磷酸二氢铵、三乙胺购自国药集团化学试剂有限公司,分析纯; 乙腈购自天津市康科德科技有限公司,色谱纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 自研罗红霉素片的制备

称取处方量的罗红霉素、玉米淀粉、低取代羟丙基纤维素、泊洛沙姆混合均匀,加入聚乙烯吡咯

烷酮 K30 溶液制软材,湿法制粒,干燥、整粒,加入二氧化硅、硬脂酸镁,混合均匀,压片,包薄膜衣。其中自研制剂 A 与 B 分别加入 12% 和 8% 的低取代羟丙基纤维素。

### 2.2 不同 pH 溶液中稳定性与溶解度的测定

**2.2.1 高效液相色谱条件** 色谱柱为 C<sub>18</sub> 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.067 mol/L 磷酸二氢铵溶液(用三乙胺调节 pH 值至 6.5)-乙腈(65:35); 检测波长 210 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 进样体积 20 μL。

**2.2.2 配制不同 pH 溶液** 分别配制 pH1.0、4.5、5.5、6.8、7.4 的缓冲溶液,配制过程为:取 9.0 mL 盐酸,加水稀释至 1 000 mL,得 pH1.0 盐酸溶液;取 2 mol/L 醋酸溶液 14.0 mL 和 2.99 g 醋酸钠,加水溶解并稀释至 1 000 mL,得 pH4.5 醋酸盐缓冲液;取 2 mol/L 醋酸溶液 3.0 mL 和 5.98 g 醋酸钠,加水溶解并稀释至 1 000 mL 得 pH5.5 醋酸盐缓冲液;取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL 与 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 112.0 mL 混合后,再加水稀释至 1 000 mL,得 pH6.8 磷酸盐缓冲液;取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL 与 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 195.5 mL 混合后,再加水稀释至 1 000 mL,得 pH7.4 磷酸盐缓冲液。

**2.2.3 不同 pH 溶液中稳定性的测定** 取罗红霉素适量,分别加入上述 5 种溶液溶解并稀释制成约 0.17 mg/mL 的溶液,置 37℃ 恒温水浴中,分别于 0、1、2、4、8 h 取样,用 HPLC 法测定含量,计算 RSD,结果见表 1。

表 1 罗红霉素在不同 pH 溶液中的稳定性

Table 1 Stability of roxithromycin in different pH solutions

溶液 pH	质量分数/%					RSD/%
	0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	
1.0	100.0	15.3	—	—	—	—
4.5	100.0	96.9	92.3	89.3	—	5.02
5.5	100.0	99.7	98.6	94.2	90.6	4.23
6.8	100.0	99.2	99.7	99.1	98.9	0.46
7.4	100.0	99.5	99.6	99.3	99.1	0.34

结果表明,罗红霉素在 pH1.0 盐酸溶液中很不稳定,1 h 已基本降解完毕,在 pH4.5 的醋酸盐缓冲液中 1 h 内基本稳定,在 pH5.5 的醋酸盐缓冲液中 4 h 内基本稳定,在 pH6.8 和 7.4 磷酸盐缓冲液中 8 h 内稳定性均较好。

**2.2.4 不同 pH 溶液中溶解度测定** 取上述 4 种不

同 pH(4.5、5.5、6.8、7.4) 溶液,加入过量的罗红霉素使之形成过饱和溶液,置 37℃ 恒温水浴振摇,1 h 后取样,用 0.45 μm 滤膜过滤,取续滤液,用 HPLC 法测定,计算罗红霉素溶解度,结果见表 2。结果表明,罗红霉素的溶解度呈 pH 相关性,随着 pH 增大,溶解度降低。

表2 罗红霉素在不同pH溶液中的溶解度

Table 2 Solubility of roxithromycin in different pH solutions

溶液 pH	缓冲液类型	溶解度/(mg·mL <sup>-1</sup> )
4.5	醋酸盐缓冲液	25.3
5.5	醋酸盐缓冲液	5.1
6.8	磷酸盐缓冲液	1.8
7.4	磷酸盐缓冲液	0.3

## 2.3 溶出度测定方法的建立

**2.3.1 溶出介质的选择** 参照《中国药典》2015年版二部罗红霉素片溶出度测定方法及罗红霉素在不同pH溶液中稳定性,选择4种不同pH溶液作为溶出介质,分别为pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 5.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液、pH 7.4磷酸盐缓冲液,配制方法同2.2.2。罗红霉素在pH 1.0溶液中不稳定,不适于测定本品的溶出度;其溶解度呈pH相关性,溶液pH对片剂溶出度的影响较大,因各地水质存在差异会引起pH变化,故未选择水。

**2.3.2 专属性** 按自研制剂A的处方比例精密称取各辅料,混合均匀,称取混合辅料70 mg,置100 mL量瓶中,加pH 6.8磷酸盐缓冲液振摇溶解并稀释至刻度,过滤,取续滤液作为空白辅料溶液,按2.2.1的高效液相色谱条件进样测定。结果表明空白辅料在主峰处无干扰,该方法专属性良好。

**2.3.3 线性与范围** 精密称取罗红霉素对照品适量,加pH 6.8磷酸盐缓冲液制成0.8 mg/mL的对照品储备溶液。分别精密量取对照品储备液1、2、3、4、5、6 mL至25 mL量瓶中,制成不同浓度线性溶液。以溶液浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,求得回归方程为  $Y=2.84 \times 10^6 X +$

$1.18 \times 10^5$  ( $r=0.9994$ ),表明该方法中罗红霉素在0.032~0.192 mg/mL线性良好。

**2.3.4 精密度** 取浓度为0.16 mg/mL的罗红霉素对照溶液,重复进样6次,计算峰面积RSD为0.15%,表明该方法精密度良好。

**2.3.5 滤膜吸附性** 取浓度为0.16 mg/mL的罗红霉素对照溶液,用0.45 μm微孔滤膜过滤,分别取过滤前溶液及过滤3、5、7、10 mL的溶液,进样测定,计算峰面积RSD为0.39%,表明滤膜对罗红霉素无吸附。

**2.3.6 回收率** 分别称取罗红霉素对照品17、27、34 mg(分别为处方量的50%、80%、100%)及相应处方比例的空白辅料,分别置200 mL量瓶中,加pH 6.8磷酸盐缓冲液振摇溶解并稀释至刻度,过滤,取续滤液进样测定。每个浓度各平行制备3份,计算平均回收率为99.98%,RSD为0.42% ( $n=9$ ),说明该方法准确度良好。

## 2.4 溶出度测定方法

取参比制剂及自研制剂A、B,照溶出度测定法(《中国药典》2015年版二部附录XC第二法),转速为75 r/min,分别在4种溶出介质中测定溶出度,于5、10、15、30、45、60 min时,取溶液5 mL,滤过,取续滤液作为供试品溶液,照2.2.1项下的色谱条件,按外标法以峰面积计算不同时间点片剂的溶出量,以时间为横坐标、溶出度为纵坐标绘制溶出曲线。采用非模型依赖法中的相似因子( $f_2$ )法计算自研制剂与参比制剂的相似因子,计算时满足的条件为5 min内各点RSD<20%、以后各点RSD<10%,且药物溶出量超过85%的取样点不超过1个,结果见表3。

表3 罗红霉素片在4种溶出介质中累积溶出度

Table 3 The dissolution of roxithromycin tablets in four dissolution media

溶出介质pH	样品	溶出量/%						$f_2$
		5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	
4.5	自制A	85.3	96.7	98.9	99.3	99.1	99.5	—
	自制B	80.2	93.6	97.9	98.5	98.7	98.3	—
	参比	85.8	94.2	96.7	99.6	99.5	99.1	—
5.5	自制A	75.8	85.2	90.6	95.7	99.3	99.2	—
	自制B	69.9	80.3	90.2	96.7	98.9	98.7	—
	参比	70.9	87.6	91.5	96.2	99.6	99.4	—
6.8	自制A	48.2	64.5	73.9	82.7	90.2	92.7	69
	自制B	32.5	43.6	50.7	70.2	79.9	82.1	46
	参比	43.9	61.3	66.8	80.1	86.7	90.9	—
7.4	自制A	27.2	42.1	49.9	69.6	77.7	83.7	73
	自制B	20.6	35.7	42.6	55.9	63.3	66.7	59
	参比	23.9	38.2	46.6	65.3	75.1	81.9	—

结果表明,自研产品 A、B 与参比制剂在 pH4.5 与 pH5.5 的醋酸盐缓冲液中溶出均较快, 15 min 内溶出量 >85%, 可认为溶出行为相似, 无需进行  $f_2$  的比较; 在 pH7.4 的磷酸盐缓冲液中, 自研产品 A、B 与参比制剂  $f_2$  均大于 50, 溶出曲线相似; 在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中, 自研产品 A 与参比制剂  $f_2$  大于 50, 溶出曲线相似, 自研产品 B 与参比制剂  $f_2$  小于 50, 溶出曲线不相似, 在此条件下可以区分出不同处方自研产品 A 与 B 的差别。

### 3 讨论

罗红霉素片(规格 150 mg)在《中国药典》2000 版及 2005 版中溶出度测定均采用篮法, 溶出介质为 900 mL 盐酸溶液(1→1 000), 45 min 时取样, 加硫酸溶液(75→100)放置后显色, 用紫外-可见分光光度法测定, 因罗红霉素与其降解产物显同一颜色, 实际为测定二者之和, 测定误差较大<sup>[6]</sup>。《中国药典》2010 版及 2015 版本品溶出度测定方法将溶出介质变更为 900 mL pH5.5 的醋酸盐缓冲液, HPLC 法测定, 可较好地地区分罗红霉素及其降解产物, 测定结果准确, 但区分力不强。罗红霉素在 pH4.5 和 pH5.5 的溶液中溶解度较高, 药物溶出较快, 在 pH7.4 的溶液中溶解度偏低, 未达到漏槽条件, 药物溶出较慢, 溶出介质的区分能力都不是很强。

本研究中溶出度检测使用片剂溶出度检验的通用方法即桨法<sup>[7]</sup>, 最佳转速为 75 r/min, 若转速过低, 颗粒堆积于溶出杯底部, 药物溶出不完全。本研究中自研制剂为含有不同量崩解剂的处方, 对于水难溶性药物, 崩解剂的用量对药品的溶出度常存在明显的影响<sup>[1]</sup>。使用 pH6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 采用桨法, 75 r/min, 药物的溶出曲线呈现明显的上升期和平台期, 可用于区别不同处方的罗红霉素片, 且经验证方法重复性较好, 此溶出介质可选作为本品一致性评价研究中处方筛选的评价指标, 以提高生物等效性的成功率。另外, 在本品一致性评价中, 还要关注原料药粒径、多晶型<sup>[8-9]</sup>等因

素的影响, 以全面地进行处方工艺优化。

### 参考文献

- [1] 王亚敏. 浅谈溶出度检查方法的分辨力 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(11): 2094-2096.
- [2] 谢沐风. 具有区分力的溶出曲线 [J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(7): 687-689.
- [3] FDA. Quality by design for ANDAs: An example for immediate-release dosage forms [EB/OL]. (2012-12-26). [https://www.baidu.com/link?url=VH-K908EXuz8NmE4rFOfMuAuWfxZCm2kaWQwgVVIgW7ugF1aK7o19KHET21ySbEXrcEcyYAhS6Raqt4y22hIAIhvAwsoc3yzBluz7\\_Zfr7afb3eg4rLOefasX5cMUgqxLL48zGcsoLPjFvQUsbpNl3dncMOQ\\_SoK7qJX9PwwmuqiFXtAiFtgY0UcOzqpNsZVy0jAIDDfcp2tnnkVwUXRmDUKsfsI2U9t14c\\_zxYbG4JFoPC-kqFMCBGvktNIt&wd=&eqid=a67c399100023b4e0000000259f0539a](https://www.baidu.com/link?url=VH-K908EXuz8NmE4rFOfMuAuWfxZCm2kaWQwgVVIgW7ugF1aK7o19KHET21ySbEXrcEcyYAhS6Raqt4y22hIAIhvAwsoc3yzBluz7_Zfr7afb3eg4rLOefasX5cMUgqxLL48zGcsoLPjFvQUsbpNl3dncMOQ_SoK7qJX9PwwmuqiFXtAiFtgY0UcOzqpNsZVy0jAIDDfcp2tnnkVwUXRmDUKsfsI2U9t14c_zxYbG4JFoPC-kqFMCBGvktNIt&wd=&eqid=a67c399100023b4e0000000259f0539a)
- [4] 俞丽华, 鲍菊红. 不同厂家红霉素片的体外溶出度比较研究 [J]. 海峡药学, 2013, 25(3): 10-11.
- [5] Wu C Y, Benet L Z. Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system [J]. Pharm Res, 2005, 22: 11-23.
- [6] 李文仕. RP-HPLC 法测定罗红霉素片中罗红霉素的含量 [J]. 安徽医药, 2008, 12(3): 228-230.
- [7] 张晓明, 刘小燕, 张义福, 等. 异烟肼片体外溶出度测定方法的建立及溶出曲线评价 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 169-173.
- [8] Aucamp M, Stieger N, Barnard N, et al. Solution-mediated phase transformation of different roxithromycin solid-state forms: Implications on dissolution and solubility [J]. Int J Pharm, 2013(449): 18-27.
- [9] Milne M, Liebenberg W, Aucamp M. Different amorphous solid-state forms of roxithromycin: A thermodynamic and morphological study [J]. Int J Pharm, 2016 (498): 304-315.