

氯雷他定片质量评价研究

王 玉, 郑淑凤, 郭伟斌, 唐立超, 黄剑英, 李玲玲

厦门市食品药品质量检验研究院, 福建 厦门 361012

摘 要: **目的** 评价国产氯雷他定片的质量现状。**方法** 采用法定标准方法结合探索性研究对样品进行评价, 统计分析检验结果。**结果** 按法定标准检验 248 批样品, 均符合规定, 合格率为 100%; 探索性研究建立的 HPLC 法能有效分离氯雷他定及其 5 个杂质。采用生物药剂学分类系统 (BCS) II 类药物的两点测定法分析样品的溶出度能区分氯雷他定片质量的优劣。**结论** 本品按各执行标准检验, 总体合格率较好, 通过探索性研究拟定的方法有助于揭示产品的质量, 引导企业进行制剂工艺改进, 提高药品质量。

关键词: 氯雷他定片; 质量评价; 探索性研究

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)05-1256-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.017

Analysis and evaluation of loratadine tablets

WANG Yu, ZHENG Shufeng, GUO Weibin, TANG Lichao, HUANG Jianying, LI Lingling

Xiamen Institute for Food and Drug Control, Xiamen 361012, China

Abstract: **Objective** To evaluate the quality status of loratadine tablets. **Methods** Using statutory testing methods and combine with the exploratory research to evaluate the quality of loratadine tablets by statistical analysis of the results. **Results** The statutory standard methods showed 248 batches of loratadine tablets samples were qualified, the qualified rate was 100%. Exploratory studies have shown that the improved HPLC method of related substances could be separated from loratadine and five impurities with a good resolution. Adopting two points for biopharmaceutics classification system (BCS) II drugs' assessment could distinguish the quality of the dissolution of loratadine tablets. **Conclusion** At present the most products quality of loratadine tablets can meet the current specifications. The exploratory research suggests that the new-established method can be used to improve the quality specification and is suitable for controlling the quality of this drug. The quality of domestic-made preparations needs to be improved.

Key words: loratadine tablets; quality evaluation; exploratory research

氯雷他定 (Loratadine) 为美国 Schering-Plough 公司 1988 年在比利时首次开发上市的一种新型二代无镇静作用的三环类抗组胺药物, 能竞争性抑制组胺 H1 受体, 从而抑制组胺所引起的过敏症状, 且无明显的抗胆碱作用及中枢抑制作用。临床上广泛用于缓解季节性过敏性鼻炎有关的症状, 如喷嚏、流涕和鼻痒以及眼部瘙痒和烧灼感, 也用于缓解慢性荨麻疹及其他过敏性皮肤病的症状^[1-2]。本研究收集来自 32 家生产企业, 共抽到 248 批样本。本文通过法定检验结合探索性研究建立的检测方法, 对国内企业生产的氯雷他定片进行综合质量评价; 希望通过评价结果的信息反馈, 使各生产企业在对产品

自身质量状况, 同品种质量现状以及产品质量改进方向等方面有全面的认识和了解。

1 材料

Waters 2695 高效液相色谱仪 (美国 waters 公司), SOTAX 自动溶出仪 (瑞士 SOTAX 公司), RCZ-8M 自动溶出试验仪 (天津天大天发科技有限公司)。

氯雷他定对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号 100615-200602, 纯度 99.8%); 乙腈、甲醇为色谱纯; 盐酸、冰醋酸及配制溶出介质的试药均为分析纯, 水为超纯水。

收稿日期: 2017-11-01

基金项目: 厦门市重大科技项目 (3502Z20121035)

第一作者: 王 玉, 女, 硕士, 主管药师。研究方向为药品检验。Tel: 13799252984 E-mail: wang-yu513@163.com

2 方法

2.1 法定检验方法

32家企业生产的氯雷他定片涉及24个法定检验方法,其中9家企业执行国家药品标准[WS1-(X-014)-2004Z-2011]与《中国药典》2015年版标准一致。

2.2 探索性研究方法

针对氯雷他定片检验中发现的问题及质量标准存在的不足,结合专题调研发现的问题,文献检索和标准检验结果统计分析等情况,围绕药品的安全性、有效性及均一性等方面,建立了HPLC法测定有关物质;溶出度作为难溶性药物的主要评价项目,通过考察不同溶出介质中溶出曲线评价氯雷他定片内在质量,并采用HPLC法进行溶出度测定。

3 结果

3.1 依据现行标准检验结果与分析

本研究按各自生产企业执行的现行药品标准进行检验,检验项目包括鉴别、有关物质、溶出度、含量均匀度、含量测定。248批氯雷他定片常规检验结果均符合规定,合格率为100%。

3.2 探索性研究及结果

3.2.1 有关物质 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以2%冰醋酸溶液为流动相A;以乙腈为流动相B;检测波长为276 nm,按表1进行梯度洗脱,有效分离5个已知杂质分别为地洛他定(氯雷他定降解物)、N-甲基地洛他定(合成反应的中间体)、三环酮(合成反应的起始原料)、杂质F(合成反应的副产物)、杂质I(合成反应的中间体)^[3];4个未知杂质如杂质C、杂质E、杂质F异构体、杂质X(合成反应的副产物)等^[4],并用LC-MS-MS确定杂质结构,明确杂质来源,为企业有效控制产品质量提供检测依据。测定了所有批次氯雷他定片,结果29批次杂质F大于0.2%,8批次总杂质在0.5%~1.0%,6批次总杂质大于1.0%,30批次有关物质综合结论不符合拟定限度(单个杂质不得过0.2%,总杂质不得过0.5%),不合格率为12%。氯雷他定片有关物质含量总体质量一般。《中国药典》2015年版限度(单个杂质不得过0.5%,总杂质不得过1.0%)较为宽松,氯雷他定片说明书规定用量每日1次,每次1片(10 mg),根据ICH《Q3b新制剂的杂质要求》对新制剂杂质限度规定:主药每日最大剂量为1~10 mg的制剂,总杂质限度不得过0.5%;另外参照USP40对氯雷他定片单个杂质

表1 梯度洗脱程序

Table 1 Gradient elution procedure

时间/min	流动相A/%	流动相B/%
0	90	10
5	90	10
5.1	30	70
15	30	70
15.1	50	50
40	50	50

规定限度为0.1%,总杂质限度为0.1%。为了更好的提高国产氯雷他定片的安全性,建议国内标准对有关物质限度从严把控。

3.2.2 溶出度 氯雷他定属生物药剂学分类系统(BCS) II类药物,为低溶解、高渗透的药物,其pKa为4.85~6.00(25℃),属弱碱性药物,溶解性跟溶剂的pH紧密相关,如易溶于0.1 mol/L的盐酸,形成质子化的含氮碱,透膜能力下降,影响吸收;在较高的pH环境下为非解离形式,更易于透膜被胃肠道吸收^[5]。因此参照《日本再评价工程》,通过研究除pH1.2的介质外的3种pH值的溶出介质(pH3.0缓冲液、含0.6%聚山梨酯-80的pH6.8缓冲液和0.1%SDS水溶液)的溶出过程^[6],选择了区分力较强的pH3.0的缓冲液作为溶出介质,采用BCS II类药物的两点法^[7-8],拟定10 min溶出量不得大于标示量的70%,60 min溶出量不得低于标示量的80%,对各企业样品进行溶出试验,并用HPLC法测定氯雷他定片溶出度^[5],结果不合格率达74.7%,能区分按现行标准检验高合格率表象下产品质量的优劣。

优质药品,可在任何体内环境下都有一定的崩解、溶出或释放,即对任何体质的患者均有较高的生物利用度。采用FDA推荐最为普遍的相似因子法(f_2 因子法)比较了31个企业的氯雷他定片与原研厂国内外生产的2批参比制剂在3种介质的溶出曲线之间的差异,见表2。国内大多数企业生产的氯雷他定片与原研制剂相差甚远($f_2 < 50$),不具有与参比制剂相同的生物等效性。探索性研究拟定的溶出度方法可以有效替代考察3种溶出介质中的溶出曲线,方便准确地揭示了不同企业产品内在质量的差异,真实反映该品种的质量现状,为修订完善该项质量标准,保证现行标准的有效性提供了科学的依据。

表2 各企业生产的氯雷他定片在3种不同pH值溶出介质中的 f_2 因子
Table 2 Factor f_2 of Loratadine Tablets in 3 different pH value of dissolution medium

生产厂家	f_2		
	pH3.0 缓冲液	含 0.6%聚山梨酯-80 的 pH6.8 缓冲液	0.1%SDS 水溶液
原研厂	100.0	100.0	100.0
	79.8	91.3	83.3
1	60.4	58.6	57.0
2	31.2	37.5	29.4
3	34.7	40.0	65.7
4	31.3	20.5	26.6
5	31.4	32.9	36.1
6	28.9	41.4	43.6
7	37.4	46.6	46.0
8	57.6	61.3	69.4
9	29.8	23.4	24.5
10	24.8	31.4	15.7
11	25.5	21.6	21.4
12	25.4	29.9	41.1
13	27.3	37.7	42.3
14	30.0	32.5	33.2
15	26.5	32.0	39.0
16	30.5	34.8	30.6
17	27.3	34.4	29.8
18	38.2	43.7	35.5
19	26.4	23.6	31.9
20	31.5	38.0	39.6
21	67.2	78.3	65.7
22	42.7	21.1	18.7
23	49.0	28.7	25.5
24	36.0	24.0	53.7
25	24.2	25.8	38.0
26	28.4	27.2	28.6
27	29.5	63.7	32.5
28	59.7	60.0	50.0
29	48.3	41.8	39.0
30	28.7	40.4	50.2
31	31.7	65.8	50.7

4 讨论

4.1 有关物质

本研究采用拟定方法考察杂质变化情况,结果高温、高湿、强光条件下较为稳定,未新增杂质,氧化、强酸、强碱条件下易产生降解。氯雷他定片的杂质主要来源于其采用的原料(如起始原料、中间体、副产物和异构体等),建议国内生产企业对生产制备过程严格把控。同时为了更好的提高国内氯

雷他定片的安全性,建议提高有关物质的限度,单个杂质不得过 0.1%,总杂质不得过 0.5%。

4.2 溶出度

溶出度是药物有效性的体外体现,本文通过实验研究建立了合理的溶出度测定方法,对不同处方及不同制备工艺的产品区分力较强,可有效分辨制剂质量的优劣。分析影响溶出行为差异的因素,发现晶型及粒度均不存在显著性差异,而是来自原辅

料配比及制剂工艺的差别。部分企业一味追求产品快速溶出,处方和工艺较原研药添加更多的辅料,导致其在3种介质中的溶出曲线均与原研药对应的曲线不相似,从而影响仿制药的内在质量。

4.3 小结

本研究采取了法定检验结合探索性研究这一新模式对国产氯雷他定片,从标准到质量的现状、质量影响因素各方面进行了较全面的分析和评价。由法定检验可知:目前国产氯雷他定片剂产品按各执行标准检验能符合现行标准要求,合格率达100%。通过探索性研究发现还存在一些问题,《中国药典》2015年版收载的氯雷他定片标准中溶出度方法采用单点溶出控制法有其不足之处,采用生物药剂学分类系统(BCS)Ⅱ类药物的两点测定法能更准确的区分药品优劣。建议生产企业改进生产工艺,提高产品质量,进一步加强对氯雷他定片剂质量的监管。

参考文献

- [1] 崔京,黄健,霍立茹,等.氯雷他定片含量及有关物质的HPLC测定[J].中国医药工业杂志,2002,

33(6): 294-295.

- [2] Reddy K V, Babu J M, Kumar Y R, et al. Impurity profile study of loratadine [J]. J Pharm Biomed Anal, 2003, 32(1): 29-39.
- [3] 唐立超,郭伟斌,郑淑凤,等. HPLC 测定氯雷他定的含量及其有关物质 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(8): 994-997.
- [4] 崔宏霞,宋敏,杭太俊. 氯雷他定有关物质的液质联用鉴定 [J]. 药学与临床研究, 2013, 21(5): 505-512.
- [5] Nacs A, Berkesi O, Szabo-revesz P, et al. Achievement of pH-independence of poorly-soluble, ionizable loratadine by inclusion complex formation with dimethyl- β -cyclodextrin [J]. Incl Phenom Macrocycl Chem, 2009, 64(3): 249-254.
- [6] 郑淑凤,郭伟斌,王玉,等. 氯雷他定片溶出度测定方法的改进 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(2): 178-181.
- [7] 谢沐风. 简介日本“药品品质再评价”工程(溶出度研究系列一) [J]. 中国药品标准, 2005, 6(6): 42-46.
- [8] 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(溶出度研究系列二) [J]. 中国药品标准, 2006, 7(1): 48-51.

(上接第1245页)

- [14] Balaje R M, Sidhu P K, Kaur G., et al. Mutant prevention concentration and PK-PD relationships of enrofloxacin for *Pasteurella multocida* in buffalo calves [J]. Res Vet Sci, 2013, 95(3): 1114-1124.
- [15] 赵丹,林彦,李杨,等. 人参二醇组皂甙对心肌缺血再灌注 CO、TPVR 及血清 NE 含量的影响 [J]. 白

求恩医科大学学报, 1995, 21(5): 482-484.

- [16] 夏素霞,杨瑞,唐思,等. 生脉注射液中人参皂苷 Rb1 在心绞痛患者体内的 PK-PD 结合模型研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(5): 837-840.
- [17] 马越. 人参皂甙单体 Rb1 对心肌缺血的保护作用及其机制 [D]. 长春: 东北师范大学生命科学学院, 2000.