

## 光纤药物溶出度实时测定仪监测苯丙氨酯片的溶出度

蒋洁, 刘庄蔚, 朱健萍\*, 卢日刚, 梁秋霞

广西食品药品检验所化药室, 广西 南宁 530021

**摘要:** **目的** 建立考察苯丙氨酯片溶出过程的方法, 比较不同厂家的生产工艺及质量。**方法** 以对照品法, 利用 FODT-601FX 光纤药物溶出度实时测定仪实时监测苯丙氨酯片的溶出过程, 并采用相似因子 ( $f_2$ ) 对溶出曲线进行一致性评价。**结果** 选择 0.5 mm 探头, 260 nm 为测定波长, 苯丙氨酯浓度在 20~130  $\mu\text{g/mL}$  与吸光度具有良好的线性关系,  $r = 0.9999$ 。考察了市售的 5 个厂家 (A~E 厂) 11 个批次的苯丙氨酯产品在水中的溶出曲线, 除 D 厂外各批次苯丙氨酯片的溶出度检查结果均符合日本橙皮书的规定, 但各厂家苯丙氨酯片的溶出曲线存在一定差异, 选取样品 C1 作为参比制剂, 有 A、C2、C3、E 样品的溶出曲线与 C1 相似 ( $50 \leq f_2 \leq 100$ ), 而 B、D 厂样品的溶出曲线与 C1 明显不同 ( $f_2 < 50$ )。**结论** 光纤法溶出度能客观反映苯丙氨酯片溶出全过程, 监测的 5 个厂家生产的苯丙氨酯片存在药品溶出过程不相似以及部分厂家内在质量差异较大的问题。

**关键词:** 光纤药物溶出度; 苯丙氨酯片; 相似因子; 质量控制; 实时监控

**中图分类号:** R917 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 09- 1653 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.016

## Dissolution monitoring of phenprobamate tablets by fiber-optic medicine dissolution process real time test system

JIANG Jie

Department of chemical medicine administration, Guangxi institute for food and drug control, Nanning 530021, China

**Abstract: Objective** To compare the differences in intrinsic qualities of products by observing dissolving-out process of phenprobamate tablets from different manufacturers. **Methods** The fiber-optic real-time dissolution detector was used and conditions adopted for dissolution were in accordance with detecting conditions of phenprobamate tablets dissolution, and similar factor method ( $f_2$ ) was also used to evaluate differences of dissolution values of different manufacturer's phenprobamate tablets. **Results** Phenprobamate tablets was monitored at light path 0.5 mm and wave length 260 nm, and its absorbability was better with concentration at range of 20—130  $\mu\text{g/mL}$ ,  $r = 0.9999$ . Phenprobamate tablets from 11 different batches and 5 different manufacturers (A—E) conformed to the national drug standards (except D), but differences were found in the dissolution curves of those drugs. C1 was used as the reference preparation, only samples A, C2, C3 and E had similar dissolution process with C1's dissolution process ( $50 \leq f_2 \leq 100$ ). However, both samples B and D had clear differences in their dissolution when compared to the dissolution process of C1 ( $f_2 < 50$ ). **Conclusion** Fiber optic dissolution test system can objectively reflect the whole dissolving process of phenprobamate tablets.

**Key word:** FODT; phenprobamate tablets;  $f_2$ ; QC; real time

苯丙氨酯 (phenprobamate) 作为一类氨基酸酯类化合物, 能作用于中枢神经系统下脑干部, 产生肌肉松弛的作用<sup>[1-2]</sup>。由于该药口服吸收快, 并且毒副作用较低, 近年来在我国临床广泛用于治疗神经

痛、焦虑、风湿性关节炎以及肌肉痉挛引起的疼痛<sup>[3-4]</sup>。目前, 苯丙氨酯片在国内有多家厂家进行生产, 而《中国药典》1995年版(二部)未对其溶出过程作相关要求, 难以真正控制其内在质量。因此,

收稿日期: 2018-01-06

基金项目: 广西食品药品安全科研项目 (KY2017-03)

第一作者: 蒋洁, 男, 硕士, 初级药师, 主要从事药品检验与分析工作。E-mail: jiangjieddgg@163.com

\*通信作者: 朱健萍, 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事药物分析工作。E-mail: 835961636@qq.com

本研究拟利用光纤药物溶出度实时测定仪(FODT)对市售的5个厂家的11个批次的苯丙氨酯产品在水中的溶出曲线,并采用相似因子( $f_2$ )对溶出曲线进行一致性评价。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

FODT-601FX 光纤药物溶出度实时测定仪(探头规格:标示量 5 mm)购于上海富科思分析仪器有限公司, XA205DU 型电子分析天平购于美国 Mettler 公司, UV-2450 紫外-可见光度计购于日本岛津公司。

### 1.2 试药

苯丙氨酯对照品(中国食品药品检定研究院,质量分数 100%,生产批号 100145-199501);苯丙氨酯片 5 个厂家的 11 个批次市售产品(规格均为 0.2 g, A1 批号 11411006, B1~B2 批号 140701、150601, C1~C3 批号 150402、150701、150703, D1~D3 批号 02151208、02160101、P0214070, E1~E2 批号 1502231、1601301),经检验上述厂家生产的苯丙氨酯片的各项指标均符合《中国药典》2015 年版二部苯丙氨酯片项下规定。

## 2 方法和结果

### 2.1 检测波长的确定

称取苯丙氨酯对照品约 20.13 mg,置于 100 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL 使溶解,加入水稀释至刻度,精密量取 2 mL 置 20 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,得到质量浓度为 20.13  $\mu\text{g/mL}$  的对照品溶液。扫描最大紫外吸收光谱,在 260 nm 的波长处有最大吸收,在 440 nm 处无吸收,与日本橙皮书规定的测定条件一致,因此选择 260 nm 作为测定波长,选择 440 nm 作为参比波长。选择 0.5 mm 探头,确保样品在 100%溶出时的吸收度在 0.3~0.7。

### 2.2 对照品溶液的制备

称取苯丙氨酯对照品约 44.35 mg,置于 200 mL 量瓶中,加甲醇 10 mL 使溶解,加入水稀释至刻度,制成 221.75  $\mu\text{g/mL}$  储备液,分别精密量取储备液 10、20、30、40、50、60 mL 置 100 mL 量瓶中,用水稀释至刻度得 22.17、44.34、66.51、88.68、110.85、133.05  $\mu\text{g/mL}$  的苯丙氨酯系列对照溶液,相当于 19.64%、39.92%、60.13%、80.42%、100.57%、120.66% 的药物溶出率。

### 2.3 标准曲线的制备

FODT 测定苯丙氨酯系列对照溶液的吸光度,

并根据各通道的结果自动分析计算得到 6 个通道的回归方程(表 1)。结果表明苯丙氨酯浓度在 20~130  $\mu\text{g/mL}$  与吸光度具有良好的线性关系。

表 1 6 个通道的苯丙氨酯溶出度线性方程及回归系数

Table 1 The linear equation and regression coefficient of the dissolution rate of phenylalanine in 6 channels

通道	线性方程	$R^2$
1	$C=397.6x-1.2$	0.999 9
2	$C=396.0x-0.9$	1.000 0
3	$C=392.9x-0.7$	1.000 0
4	$C=395.7x-1.1$	1.000 0
5	$C=396.4x-1.2$	0.999 9
6	$C=393.8x-1.0$	1.000 0

### 2.4 重复性、中间精密度试验

选择“2.2”项下 66.51、88.68、110.85  $\mu\text{g/mL}$  的苯丙氨酯系列对照溶液,日内平行测定 6 次, RSD 分别为 1.3%、0.9%、0.7% ( $n=6$ );连续测定 6 d,得中间精密度 RSD 分别为 2.0%、1.3%、1.0% ( $n=6$ )。

### 2.5 加样回收率试验

取 20 片苯丙氨酯片(C2 批号 150701,含量为标示量的 98.2%),精密称定,研细,精密称取适量(约相当于苯丙氨酯 2 mg),置于 100 mL 量瓶,共 6 份,加甲醇 5 mL 使溶解,加入水稀释至刻度。分别加入相同体积“2.2”下 22.17、44.34、66.51  $\mu\text{g/mL}$  的苯丙氨酯系列对照溶液,通过 FODT 系统检测并计算回收率为 101.3%、100.8%、100.5%, RSD 为 1.4%、1.0%、0.8% ( $n=6$ )。

### 2.6 溶出度测定

采用桨法,以水 900 mL 为溶出介质,转速为 50 r/min,设定温度 37  $^{\circ}\text{C}$ ,检测波长为 260 nm,参比波长为 440 nm,采样间隔为 1 min,限度为经 90 min 时为标示量的 75%,实时记录 5 个厂家的 11 个批次苯丙氨酯片的溶出情况。

### 2.7 不同厂家生产的苯丙氨酯片溶出情况

结果见图 1 所示。除 D 厂外,各批次苯丙氨酯片的溶出度检查结果均符合日本橙皮书的规定,但各厂家苯丙氨酯片的溶出曲线还是存在一定差异:A、B、C、E 厂各片间的溶出曲线片间差异小,但是 B 厂在 15 min 内容出就达到 85%,可以认为其在体内吸收与溶出速率无关;D 厂片间差异较大,并且 D 厂部分片剂在 90 min 时的溶出量低于 75%,即低于日本橙皮书规定的限度。

## 2.8 相似因子 $f_2$ 统计分析

根据分析原则一般选择 15 min 内容出未达到 85%，并且最后 1 个时间点的溶出值相对标准偏差不能超过 10%，由于样品 C1 6 片溶出相当均一，批内均一性较好，片间差异最小，故选取样品 C1 作为参比制剂，其他为受试制剂，选取 5、10、15、30、45、60、90 min 时间点的溶出数据进行比较，并采用  $f_2$  进行统计分析，其他样品相对于参比制剂的  $f_2$  因子见表 2 所示。一般认为， $f_2$  在 50~100，则认为两种制剂的溶出曲线相似。因此，统计分析结果显示，与样品 C1 对比，有 A1、C2、C3、E1、E2 样品的溶出曲线与 C1 相似，而 B1、B2、D1、D2、D3 5 个样品的溶出曲线与 C1 明显不同。

## 3 讨论

药物固体口服制剂的吸收主要取决于药物从制剂中的溶出或释放、药物在生理条件下的溶解以及

在胃肠道的渗透<sup>[5-6]</sup>。因此，药物的体外溶出对吸收具有重要影响。通过借助 FODT 实时监测系统对市售 5 个厂家生产的苯丙氨酯片的溶出过程进行考察，可以看出国内各企业生产的药品溶出过程不相似，并且有的企业内在质量差异较大，这种差异势必会影响药物在体内的生物利用度，最终影响药物疗效。中国国务院 2015 年发布关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见，目的在于提升我国制药行业整体水平，保障药品安全性和有效性。通过使用溶出曲线来严格控制药品的内在质量，可在一定程度上预测生物等效性。FODT 实时监测系统可绘制药物实时溶出曲线，真实反映药物溶出全过程，极大地提高了分析工作的效率，并且较中国药典溶出度只检测终点溶出值标准更能反映药物之间的差别，达到有效控制固体制剂质量的目的。

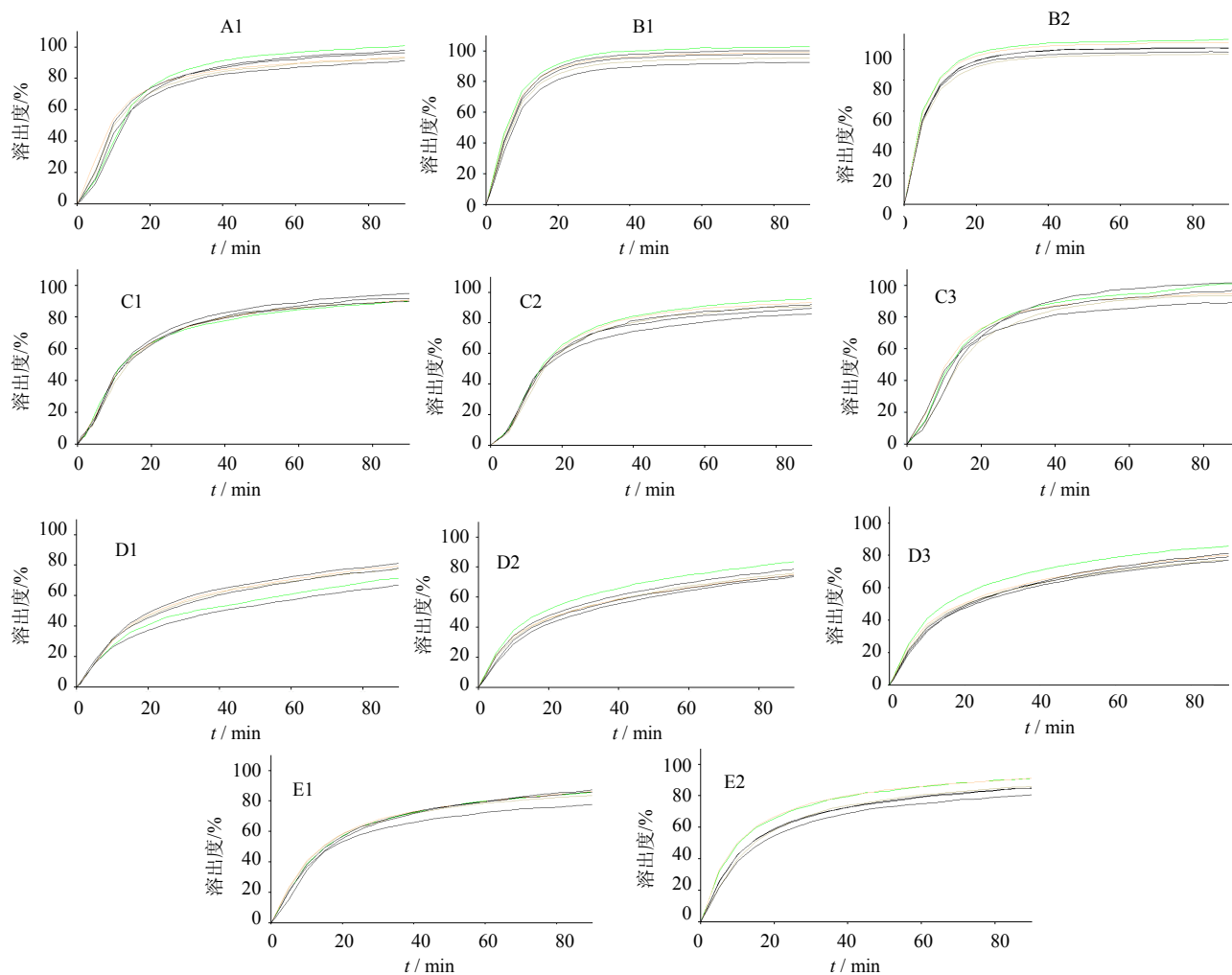


图 1 5 个厂家 11 个批次苯丙氨酯片的实时溶出曲线

Fig.1 The real-time dissolution curves of 11 batches of Phenprocoumon Tablets from five manufacturers

表2 5个厂家11个批次苯丙氨酯片的溶出曲线统计分析结果

Table 2 Statistical analysis of dissolution curves of 11 batches of Phenprobamate Tablets from 5 manufacturers

药片	RSD/%							$f_2$
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	
A1	29.3	14.9	4.5	3.7	3.4	3.4	3.4	62.96
B1	10.4	5.7	4.6	3.9	3.7	3.6	3.6	35.56
B2	5.4	3.9	3.7	3.3	3.2	3.1	3.1	28.71
C1	8.8	6.4	2.4	1.7	1.9	1.8	2.1	-
C2	10.3	8.6	7.8	4.1	4.6	4.3	3.7	83.03
C3	12.6	10.5	8.9	4.2	4.1	4.4	4.8	72.71
D1	5.5	8.0	9.2	10.3	10.1	9.2	7.1	38.53
D2	13.2	9.3	7.7	6.6	6.1	5.4	4.9	40.58
D3	10.4	8.0	6.9	5.5	5.1	4.5	4.1	46.23
E1	13.7	6.0	3.5	3.5	3.6	3.7	4.2	57.91
E2	18.4	11.3	9.3	6.5	5.6	5.2	4.7	62.75

## 参考文献

- [1] Emet M, Aslan S, Cakir Z G, et al. Plasmapheresis is useful in phenprobamate overdose [J]. Am J Emerg Med, 2009, 27(5): 1-2.
- [2] Sun J X S, Koral E, Chow D S L, et al. High-performance liquid chromatographic analysis, plasma protein binding and red blood cell partitioning of phenprobamate [J]. Biopharm Drug Dispos, 2010, 8(4): 341-351.
- [3] 苏聪娟, 黄占周, 于林怡, 等. 苯丙氨酯药理毒理和临床研究综述 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(34): 146-146.
- [4] 许明山, 张 芬, 许 云. 针刀松解术配合舒筋壮骨丸治疗膝关节骨性关节炎 32 例 [J]. 医学理论与实践, 2011, 24(14): 1677-1678.
- [5] 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, 5(1): 44-51.
- [6] 张 伟, 刘建芳, 赵彩霞. 口服固体制剂溶出度测定方法的研究与应用进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(3): 48-55.