

国产雷贝拉唑钠肠溶片溶出一致性研究

李浩然, 高 扬, 赵晓晓, 张志清*

河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050000

摘要: 目的 考察雷贝拉唑钠肠溶片的溶出度, 评价其体外溶出一致性。方法 采用高效液相色谱法测定雷贝拉唑钠肠溶片含量, 并进行专属性、回收率、精密度、稳定性等方法学考察, 以原研药为参比制剂, 采用篮法考察国产雷贝拉唑钠肠溶片在 pH 1.2、6.8、8.0 三种溶出介质中的溶出度并绘制溶出曲线, 其中在 pH 8.0 溶出介质中考察了转速 (100、75 r/min) 对药物溶出行为的影响, 以 f_2 相似因子法比较溶出曲线的相似性。结果 色谱条件为色谱柱: Diamonsil C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.015 mol/L 磷酸氢二钠溶液 (磷酸调节 pH 值至 7.0) - 乙腈 55 : 45; 体积流量 1 mL/min; 柱温 30 °C; 检测波长 290 nm; 进样量 20 μL。方法学验证结果均符合检测要求。国产雷贝拉唑钠肠溶片在 pH 1.2 溶出介质中溶出曲线与参比制剂一致, 在 pH 6.8 溶出介质中仅有 1 个厂家的溶出曲线与参比制剂相似, 在 pH 8.0 溶出介质中有 2 个厂家的溶出曲线与参比制剂相似, 且不同转速对药物的溶出行为无明显影响, 其余厂家溶出曲线与参比制剂均有较大差异, 且在 3 种溶出介质中没有与参比制剂溶出曲线均相似的厂家。结论 国产雷贝拉唑钠肠溶片仿制药与参比制剂的体外溶出行为不一致。

关键词: 溶出度; 溶出曲线; 雷贝拉唑钠肠溶片; 一致性; 高效液相色谱法

中图分类号: R927.11 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 12-2429-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.013

Dissolution consistency of domestic rabeprazole sodium enteric-coated tablets

LI Haoran, GAO Yang, ZHAO Xiaoxiao, ZHANG Zhiqing

The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: **Objective** The dissolution of domestic rabeprazole sodium enteric-coated tablets was investigated and the *in vitro* dissolution consistency was evaluated. **Methods** A method for the determination of rabeprazole sodium enteric-coated tablets was established using high performance liquid chromatography. The original drug was used as a reference preparation, and the dissolution of the domestic rabeprazole sodium enteric-coated tablets in three dissolution media of pH 1.2, 6.8 and 8.0 was investigated by the basket method. Then, the dissolution curves were drawn according to the dissolution results, and the similarity of the dissolution curves were compared by f_2 similarity factor method. The effect of rotational speed on drug dissolution behavior was also investigated in pH 8.0 dissolution medium. **Results** The chromatographic conditions were as follows: chromatographic column: diamonsil C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm); mobile phase: 0.015 mol/L disodium hydrogen phosphate solution (adjusted to pH 7.0 by phosphoric acid) - acetonitrile 55 : 45; volume flow rate 1 mL/min; column temperature 30 °C; detection wavelength 290 nm; injection volume 20 μL. The results of methodology validation met the detection requirements. The dissolution curve of domestic rabeprazole sodium enteric-coated tablets in the dissolution medium at pH 1.2 was consistent with that of the original drug, while the dissolution curve of only one manufacturer in pH 6.8 dissolution medium of was similar to that of the original drug. In pH 8.0 dissolution medium, the dissolution curves of two manufacturers were similar to those of the original drug, and the dissolution behavior was not significantly affected by different rotation speeds. The dissolution curves of the other manufacturers are significantly different from the original drug, and no manufacturer has similar dissolution curves with the original drug in the three media. **Conclusion** The dissolution behavior of domestic rabeprazole sodium enteric-coated tablets is inconsistent with that of the original drug.

Key words: dissolution; dissolution curve; rabeprazole sodium enteric-coated tablets; consistency

收稿日期: 2020-02-15

基金项目: 北京卫生健康公益基金资助项目(YWJKJHKYJJ-A825)

第一作者: 李浩然(1991—), 男, 硕士, 从事药物一致性评价工作。E-mail: 253765650@qq.com

*通信作者: 张志清(1965—), 女, 主任药师, 硕士生导师。E-mail: 777yyy@sina.cn

雷贝拉唑钠是新一代质子泵抑制剂,与奥美拉唑等第一代药物相比其抑制 H^+/K^+-ATP 酶的速度更快活性更强,且持续抑制胃酸分泌^[1-3]。在治疗幽门螺旋杆菌、胃溃疡、十二指肠溃疡等疾病中显示更好疗效和较低的不良反应^[4-6]。雷贝拉唑钠肠溶片最早由日本卫材药业研发生产,因其口服吸收好、起效快、抑酸时间长,常作为胃酸相关疾病治疗的首选用药。目前,雷贝拉唑钠肠溶片仿制药厂家共有6家,但是均没有通过仿制药质量与疗效一致性评价。

溶出度作为口服固体制剂的关键因素被国家食品药品监督管理局纳入仿制药的质量评价标准。药物溶出行为的差异可能对其在体内吸收速度和程度有着很大的影响,进而导致药物的疗效差异^[7]。本实验旨在探究影响仿制药一致性评价的药物质量因素——溶出度,考察国产雷贝拉唑钠肠溶片及参比制剂在pH 1.2、pH 6.8和pH 8.0溶出介质中的溶出度并绘制溶出曲线,采用 f_2 相似因子法比较溶出曲线的相似性。

1 仪器与试药

ZRS-4型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);Waterse2695高效液相色谱仪(美国Waters公司);2489UV/Vis检测器(美国Waters公司);HANNA-pH 213型台式酸度计(罗马尼亚);CPA225D型电子分析天平(德国Sartorius)。

雷贝拉唑钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号10079-201705,质量分数98.2%);雷贝拉唑钠肠溶片[参比制剂:卫材(中国)药业有限公司(A厂家),批号1706109、1811013、1811015;仿制药:成都迪康药业股份有限公司(B厂家),批号190402;江苏豪森药业集团有限公司(C厂家),批号181203;山东新华制药股份有限公司(D厂家),批号1812119;双鹤药业(海南)有限责任公司(E厂家),批号20180809;晋城海斯制药有限公司(F厂家),批号20180519;上海上药信谊药厂有限公司(G厂家),批号039180509]。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Diamonsil C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.015 mol/L磷酸氢二钠溶液(磷酸调节pH值至7.0)-乙腈(55:45);体积流量1 mL/min;柱温30℃;检测波长290 nm;进样量20 μL。

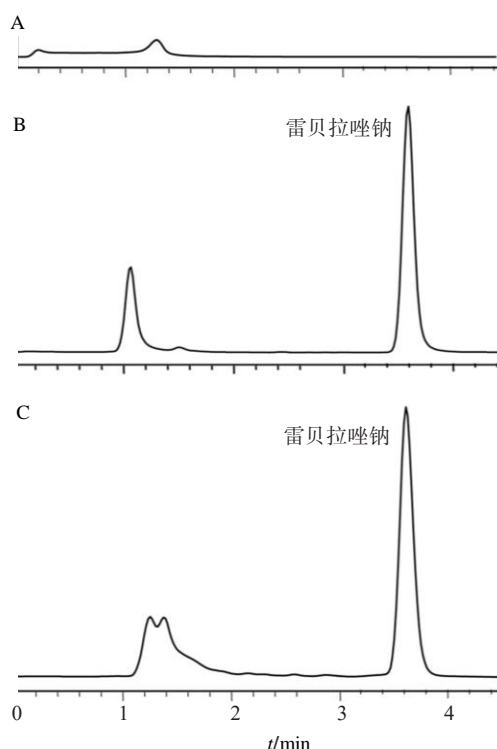
2.2 方法学验证

2.2.1 溶液的配制

取雷贝拉唑钠对照品约10 mg

精密称定,置50 mL量瓶中,流动相溶解并稀释至刻度,得到200.6 μg/mL的对照品溶液。取含量已知的参比制剂10片,精密称定,研磨成细粉,分别取适量细粉9份(约含对照品10 mg),精密称定,置50 mL量瓶内,流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,得雷贝拉唑钠肠溶片流动相溶解液。

2.2.2 专属性试验 按“2.1”项下色谱条件,分别取流动相、雷贝拉唑钠对照品溶液及雷贝拉唑钠肠溶片流动相溶解液测定,药物辅料对雷贝拉唑钠的测定无干扰,该方法专属性良好,结果见图1。



A-流动相;B-雷贝拉唑钠对照品溶液;C-雷贝拉唑钠肠溶片流动相溶解液

A-mobile phase; B-rabeprazole sodium reference solution; C-rabeprazole sodium enteric coated tablets mobile phase solution

图1 高效液相色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms

2.2.3 线性关系 取雷贝拉唑钠对照品溶液,用流动相稀释制备质量浓度分别为1.003、2.006、4.012、8.024、12.036、16.048、20.06 μg/mL的溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以峰面积对质量浓度作线性回归,得标准曲线 $Y=40\,086 X+9\,485$ ($R^2=0.999$),结果表明雷贝拉唑钠在1.003~20.06 μg/mL线性关系良好。

2.2.4 回收率试验 取含量已知的参比制剂10片,精密称定,研磨成细粉,分别取适量细粉9份(约含对照品10 mg),精密称定置50 mL量瓶内流动相溶解并稀释至刻度,摇匀滤过,从每份中精密量取滤

液2.5 mL置50 mL量瓶中,然后精密加入200.6 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液1.25、2.00、2.50 mL,加流动相稀释至刻度,每个浓度制备3份,按照“2.1”项下色谱条件测定,以加入量和测得量计算回收率,结果为100.59%,RSD为0.44%,该方法回收率符合要求。

2.2.5 精密度试验 制备质量浓度为4.012、12.036、16.048 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液($n=5$),按照“2.1”项下色谱条件测定,同日及连续3 d各测定5份3种质量浓度的对照品溶液,计算日内精密度RSD分别为0.26%、0.07%、0.44%,日间精密度RSD分别为1.12%、0.61%、0.27%,表明该法方精密度良好。

2.2.6 稳定性试验 雷贝拉唑钠在酸性条件下不稳定,一般需加入一定量的碱性溶液使其稳定。以pH 6.8和pH 8.0磷酸盐溶液为介质,配制质量浓度为12.036 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液各5份,精密量取3 mL对照品溶液,分别精密加入0.15、0.30、0.50 mol/L的氢氧化钠溶液1 mL,混匀,于0、1、3、5、7 h按照“2.1”项下色谱条件测定,计算RSD,pH 6.8介质中的RSD为0.57%、0.37%、0.44%,pH 8.0介质中的RSD为0.12%、0.36%、0.67%,说明雷贝拉唑钠加入氢氧化钠溶液后放置7 h稳定,考虑高浓度氢氧化钠对色谱柱损耗高,因此选择0.15 mol/L的氢氧化钠溶液作为稳定剂。

2.3 溶出度测定

2.3.1 不同溶出介质中稳定性考察 考察雷贝拉唑钠在不同pH值溶出介质下的稳定性,为体外溶出介质的选择提供参考。分别考察了雷贝拉唑钠在pH 4.5、6.0、6.8、8.0溶出介质中的稳定性,结果见表1。结果显示,雷贝拉唑钠在pH 8.0溶出介质中稳定,在pH 6.8溶出介质中有部分降解但可以满足测定要求,而在pH 4.5和pH 6.0溶出介质中的稳定性差,45 min时几乎完全分解,因此选择pH 6.8、8.0的溶出介质考察雷贝拉唑钠肠溶片的溶出行为。

2.3.2 溶出介质的制备 pH 1.2盐酸溶液:精密量

取盐酸7.65 mL置1 000 mL量瓶中,蒸馏水稀释至刻度,摇匀即得;pH 6.8磷酸盐缓冲液:取0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 mL和0.2 mol/L氢氧化钠溶液112 mL置1 000 mL量瓶中,蒸馏水稀释至刻度,摇匀即得;pH 8.0磷酸盐缓冲液:取0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 mL和0.2 mol/L氢氧化钠溶液230.5 mL,置1 000 mL量瓶中,蒸馏水稀释至刻度,摇匀即得。

2.3.3 pH 1.2溶出介质中溶出度测定 采用篮法进行溶出度试验^[8],每个厂家测定12片,取雷贝拉唑钠肠溶片1片放入转篮,加入pH 1.2盐酸溶液1 000 mL,转速为100 r/min,120 min时取出供试片,测定雷贝拉唑钠的剩余量,间接计算雷贝拉唑钠肠溶片在pH 1.2盐酸溶液的释药量。

2.3.4 pH 6.8和8.0溶出介质中溶出度测定 采用篮法进行溶出度试验,每个厂家测定12片,取雷贝拉唑钠肠溶片1片放入转篮,加入pH 1.2盐酸溶液1 000 mL,转速为100 r/min,120 min时将上述容器中的液体弃去加入37 $^{\circ}\text{C}$ 的磷酸盐缓冲液1 000 mL(pH 6.8或8.0),转速不变,分别于5、10、15、20、30、45 min取溶液5 mL过滤,同时补充相同温度和体积的缓冲液,精密量取续滤液3 mL,立即精密加0.15 mol/L氢氧化钠溶液1 mL,摇匀,高效液相色谱法测定峰面积,标准曲线计算药物浓度并计算药物累计溶出百分率,绘制药物溶出曲线。将转速调整为75 r/min其他条件保持不变,测定雷贝拉唑钠肠溶片在pH 8.0溶出介质中的溶出度,并绘制溶出曲线。由于雷贝拉唑钠在pH 6.8的磷酸盐缓冲液45 min时有部分降解,因此通过测定溶出45 min时转篮内雷贝拉唑钠的残留量来间接计算该介质中雷贝拉唑钠肠溶片的总溶出量,结果见图2。

国产雷贝拉唑钠肠溶片在pH 6.8和8.0溶出介质中的溶出行为与参比制剂有不同程度的差异,其中E厂家在pH 8.0溶出介质45 min时的溶出度小于80%不符合药典标准。大部分的国产雷贝拉唑钠肠溶片在pH 8.0溶出介质中溶出较快,20 min时已经释放大部分的药物,而释放相同的药量参比制剂需要30 min。在pH 8.0溶出介质中,雷贝拉唑钠肠溶片在转速100、75 r/min条件下的溶出行为无明显差异。

2.4 溶出曲线相似性比较

采用(f_2)相似因子法^[9]比较雷贝拉唑钠肠溶片仿制药与参比制剂溶出曲线的相似性, $f_2 \geq 50$ 时溶出曲线具有相似性,结果见表2。6个国产雷贝拉唑钠

表1 雷贝拉唑钠在不同pH溶出介质中的稳定性

Table 1 Stability of rabeprazole sodium in different pH dissolution media

pH值	质量分数/%			
	10 min	20 min	30 min	45 min
pH 4.5	9.83	2.31	0	0
pH 6.0	71.54	51.28	37.69	16.24
pH 6.8	95.85	89.35	82.68	72.22
pH 8.0	99.50	99.23	97.44	96.49

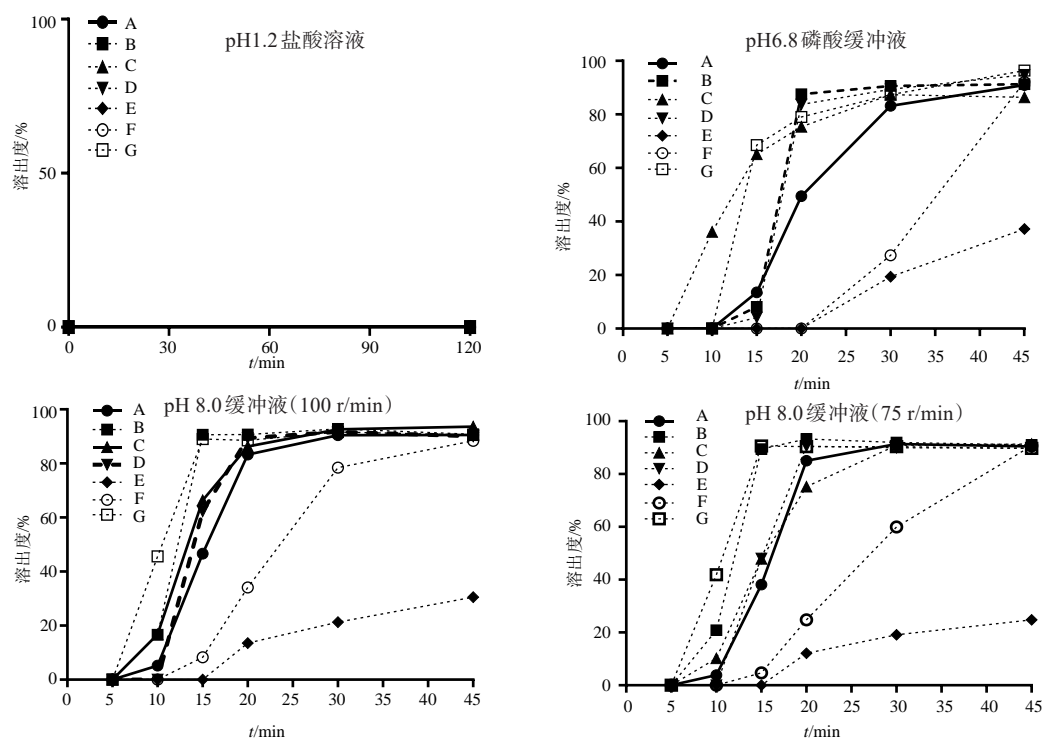


图2 雷贝拉唑钠肠溶片在不同溶出介质中的溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of rabeprazole sodium enteric-coated tablets in different dissolution media

表2 溶出相似性比较结果

Table 2 The results of dissolution similarity comparison

厂家	f_2			
	pH 1.2 溶液	pH 6.8 缓冲液	pH 8.0 缓冲液(100 r/min)	pH 8.0 缓冲液(75 r/min)
B	100	53	34	30
C	100	28	51	58
D	100	41	55	51
E	100	20	13	12
F	100	25	27	26
G	100	29	29	27

肠溶片在 pH 1.2 溶出介质中的相似度为 100, 在 pH 6.8 溶出介质中仅有 B 厂家的溶出行为与参比制剂相似, 在 pH 8.0 溶出介质中不同转速的条件下仅 C 和 D 厂家的溶出行为与参比制剂相似。因此认为 6 个国产厂家雷贝拉唑钠肠溶片的溶出行为与原研厂家不一致。

3 讨论

根据国家食品药品监督管理局有关体外溶出评价的要求, 在确定药物主成分稳定性满足测定要求的前提下, 推荐选择不少于 3 种 pH 值的溶出介质进行溶出曲线考察。雷贝拉唑钠在 pH 4.5、6.0 溶出介质中降解快不满足测定要求, 因此本研究选择 pH 1.2、6.8 和 8.0 3 种溶出介质。其中 pH 1.2、6.8 溶出介质分别模拟胃肠道环境的药物溶出, pH 8.0 溶

出介质则参照中国药典对该药溶出度的考察要求。

从溶出曲线结果来看多数仿制药的溶出速度明显高于参比制剂, 仅有个别厂家的溶出曲线与参比制剂相似但其相似因子接近相似性的临界值, 在 pH 6.8 溶出介质中 B 厂家 20 min 药物的溶出量高于参比制剂, 而在人体内这一溶出行为的差异很可能导致该药物的生物不等效。基于雷贝拉唑钠的理化性质, 药物的快速释放可能与仿制药使用的肠溶衣、隔离层等辅料及其制备工艺有关^[10-11], 由此可见, 国产药物的生产工艺与参比制剂还有一定的差距。建议生产企业重视制剂因素在药物一致性评价中的重要意义, 提高制备工艺, 早日达到与参比制剂质量和疗效的一致性。

参考文献

- [1] Graham D Y, Lu H, Dore M P. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(1): e12554.
- [2] Li F, Qin X H, Wang L, et al. Ilaprazole compared with rabeprazole in the treatment of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(9): 641-647.
- [3] Lin T J, Lee H C, Lin C L, et al. CYP2C19 polymorphism has no influence on rabeprazole-based hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication [J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(12): 514-520.
- [4] 王大海, 肖嘉新. 雷贝拉唑与奥美拉唑治疗老年反流性食管炎的临床疗效及经济学比较 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(28): 23-24.
- [5] Takeuchi T, Furuta T, Fujiwara Y, et al. Randomised trial of acid inhibition by vonoprazan 10/20 mg once daily vs rabeprazole 10/20 mg twice daily in healthy Japanese volunteers (SAMURAI pH study) [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(5): 534-543.
- [6] Kinoshita Y, Kato M, Fujishiro M, et al. Efficacy and safety of twice-daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: the Japan-based EXTEND study [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(7): 834-844.
- [7] 刘倩, 南楠, 马玲云, 等. 浅析以体外结合试验作为评价指标的仿制药生物等效性评价方法 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(12): 2377-2381.
- [8] 中国药典 [S]. 二部. 2015: 1526-1527.
- [9] 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则 [S]. 2015: 8-12.
- [10] 金方方, 尹婕, 南楠. 化学口服固体制剂仿制药质量和疗效一致性评价研究思考 [J]. *药物分析杂志*, 2018, 38(4): 575-581.
- [11] 任军乐, 田立全, 陈亮, 等. 析因设计法优化雷贝拉唑钠肠溶片的隔离层包衣处方 [J]. *中南药学*, 2017, 15(1): 26-29.