

烟酰胺片的溶出曲线考察

李志远, 刘屹, 左文松, 王莹

云南省食品药品监督检验研究院, 云南 昆明 650106

摘要: **目的** 比较国产烟酰胺片在4种不同pH溶出介质中的溶出行为的差异, 比较不同厂家药品的内在品质, 为药品质量控制与仿制药质量一致性评价提供参考。**方法** 通过体外溶出度试验, 测定3家企业生产的9批次烟酰胺片在4种不同pH溶出介质中的溶出度。**结果** 试验涉及到3家企业的9批样品, 上海信谊委托上海黄河制药生产的3批样品在4种介质中的溶出行为差别不明显, 且批间溶出行为差异较为一致; 天津力生制药股份有限公司、广州康和药业有限公司生产的各3批样品, 在4种溶出介质中的溶出行为有一定的差异; 且批间溶出行为有较大差异; 用新建立的溶出度检查法测定不同来源的73批样品, 结果仍有19批样品溶出量低于75%。**结论** 目前国内该品种生产处方工艺差异较大, 不同厂家、同一厂家不同批号样品溶出行为存在差异。生产企业应加强处方工艺的筛选、优化, 提高改进生产工艺。建立的溶出度测定方法可作为药品内在质量控制的有效手段之一。

关键词: 烟酰胺片; 溶出曲线; 考察

中图分类号: R917 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 04-0663-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.011

Investigation of release profiles of Nicotinamide Tablets

LI Zhiyuan, LIU Yi, ZUO Wensong, WANG Ying

Yunnan Institute for Food and Drug Control, Kunming 650106, China

Abstract: **Objective** By comparing the difference of dissolution behavior of domestic nicotinamide tablets in four different pH dissolution media and comparing the intrinsic quality of different manufacturers' drugs, it provides a reference for drug quality control and generic drug quality consistency evaluation. **Method** The dissolution profiles of 9 batches of nicotinamide tablets produced from 3 pharmaceutical factories was determined in 4 different pH dissolution media by an in vitro dissolution test. **Result** The test involved 9 batches of samples from 3 companies. The dissolution behavior of the three batches of samples produced by Shanghai Huanghe entrusted by Shanghai Xinyi pharmaceutical factory was not obvious, and the difference in dissolution behavior between batches was consistent. The dissolution behaviors of the 3 batches of samples produced by Tianjin Lisheng pharmaceutical factory and Guangzhou Kanghe pharmaceutical factory were different in the 4 dissolution media; and the dissolution behavior between batches was quite different. When 73 batches of samples from different sources were determined using the newly established dissolution test, the results showed that there were still 19 batches of samples with a dissolution of less than 75%. **Conclusion** At present, there are significant differences in the processes for producing prescriptions of this medicine in China, which is reflected in the difference in dissolution rate of samples from different manufacturers or samples of different batches of the same manufacturer. Production enterprises should strengthen the screening and optimization of prescription processes and improve the production process. Establishing dissolution measurement method can be used as one of the effective means for internal quality control of drugs.

Key words: Nicotinamide Tablets; release profiles; investigation

烟酰胺片(Nicotinamide Tablets)系吡啶衍生物3-吡啶甲酰胺,中文别名维生素B3、维生素PP、尼克酰胺等,在三氯甲烷、水或乙醇中易溶,在甘油中溶

解,在乙醚中几乎不溶,在碳酸钠试液或氢氧化钠试液中易溶。1926年Goldberger等发现维生素B5中含预防和治疗糙皮病的因子。1937年Elvehjem

收稿日期: 2018-10-22

第一作者:李志远,男,大学本科,主管药师,从事药物分析工作。

等分离出烟酸,不久又在肝脏中获得烟酰胺。我国烟酰胺生产起源于20世纪70年代。

烟酰胺生物药剂学BCS分类I类(Class I),高溶解性、高渗透性药物,口服固体制剂在体内的溶出过程是评价药品质量的关键因素。体外溶出度试验是评价口服固体制剂内在质量的重要手段之一^[4],深入研究不同厂家、相同厂家不同批号的同一剂型固体制剂的溶出度,可以有效反应工艺的差别和内在质量的优劣,也可为药品体内生物利用度试验提供参考。目前发表的文献中未见烟酰胺片在多种不同pH值溶出介质中溶出曲线的文章。

本品收载于《中国药典》2015年版二部;USP 36收载烟酰胺原料、片剂及注射液;BP 2013收载烟酰胺片;日本药局方收载原料及散剂;EP8.0仅收载烟酰胺原料。美国药典USP36版采用浆法,介质:水,45min取样,HPLC法测定(280 nm),75%的限度;《中国药典》2010年版及BP2013版均未作溶出度测定^[1-2]。

本研究对国家评价性抽检抽取的烟酰胺片进行溶出曲线的测定及评价。考察了全国抽取的3个厂家的9批次烟酰胺片在4中不同pH值溶出介质中的溶出曲线,经查询调研,日本仅有散剂,美国已退市,故无法获得原研及国内首仿企业信息,咨询国内相关专家建议按浆板法、50 r/min,5、10、15、20、30 min取样测定,绘制溶出曲线作比较。由此找出不同厂家、相同厂家不同批号该品种在4中不同pH值溶出介质中的溶出行为差异情况,揭示各厂家制剂工艺的差别、同一厂家不同批号制剂生产工艺的稳定性、该制剂内在质量的优劣以及为生物等效性试验提供参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-20A 高效液相色谱仪(日本岛津);RCZ-8M 自动溶出试验仪(天大天发科技有限公司)、RZQ-

8D 取样收集系统(天大天发科技有限公司);SOTAXAT7 自动溶出仪(瑞士SOTAX公司);RC806 溶出试验仪(天大天发科技有限公司);ZRS-12G 溶出试验仪(天大天发科技有限公司);ZKT-18F 真空脱气机(天大天发科技有限公司);BP-211D 电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司);pH测定仪(梅特勒DELTA320酸度计)

1.2 试药

烟酰胺片国内3个厂家生产9批(广州康和药业有限公司,规格100 mg,批号130401、130902、140301;天津力生制药股份有限公司,规格50 mg,批号1308007、1312010、1401001;上海信谊药厂有限公司委托上海信谊黄河制药有限公司,规格100 mg,批号120901、130301、0901414101);烟酰胺对照品(中国食品药品检定研究院,批号100115-200703,质量分数99.9%,105 °C干燥2 h);甲醇(色谱纯,默克公司),磷酸二氢钾、氢氧化钠、盐酸、磷酸、三乙胺(分析纯),蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 溶出条件

溶出介质:FDA推荐配制的pH1.0盐酸溶液900 mL、pH4.5缓冲液900 mL、pH6.8缓冲液900 mL、水900 mL。溶出方法:浆板法;转速:50 r/min;取样时间:5、10、15、20、30 min。

2.2 色谱条件

色谱柱:Agilent Eclipse XDB-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为甲醇-0.05 mol/L醋酸铵溶液(pH6.0)(10:90);检测波长262 nm;柱温30°C;体积流量1.0 mL/min;进样量20 μL。色谱图见图1。

2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品溶液的制备 精密称取烟酰胺对照品10.0 mg置50 mL量瓶,用甲醇溶解并稀释至刻度(贮备液);精密量取5 mL置20 mL量瓶中,用相应的溶出介质稀释制成50 μg/mL的溶液,即得。

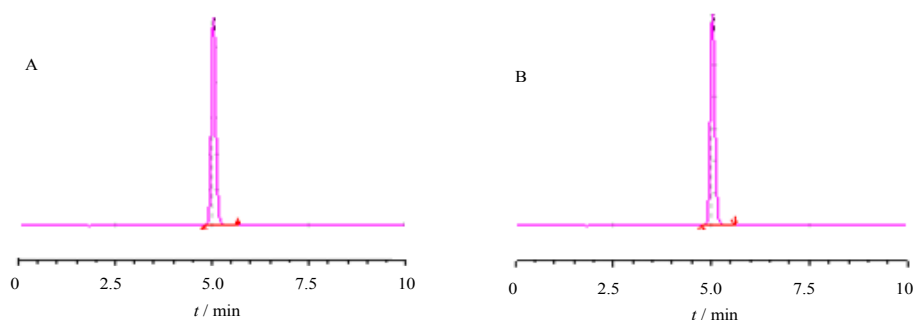


图1 烟酰胺对照品溶液(A)和供试溶液(B)的高效液相色谱图

Fig. 1 HPLC chromatography of nicotinamide reference solution (A) and test solution (B)

2.3.2 供试品溶液的制备 取烟酰胺片6片,照《中国药典》2010年版溶出度测定法第二法试验,取溶液用0.45 μm的滤膜滤过,即得(广州康和、信谊黄河用相应的溶出介质稀释制成50 μg/mL的溶液)。

2.4 方法学验证

2.4.1 线性关系考察 精密量取对照品储备溶液加相应的溶出介质稀释制成250、100、50、25、10 μg/mL的溶液,按“2.2”项下色谱条件注入液相色谱仪中,记录峰面积,以对照品浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线;pH1.0、pH4.5、pH6.8和水中回归方程分别为: $y = 25\ 446x + 45\ 667$ ($r = 0.999\ 8$), $y = 25\ 503x + 461\ 177$ ($r = 0.999\ 7$), $y = 25\ 449x + 45\ 670$ ($r = 0.999\ 9$), $y = 25\ 439x + 45\ 673$ ($r = 0.999\ 6$)结果表明,在4种不同pH值的溶出介质中浓度与峰面积在10~250 μg/mL呈良好的线性关系。

2.4.2 精密度试验 取“2.3.1”项下对照品溶液(50 μg/mL),连续进样5次,记录色谱图峰面积,RSD为0.06% ($n=5$),表明精密度良好。

2.4.3 稳定性试验 取“2.3.2”项下pH1.0、pH4.5、pH6.8和水为溶出介质的供试品溶液分别于0、1、2、4、6、8 h时进样,记录各峰面积,烟酰胺峰面积RSD=0.15% ($n=6$, pH1.0)、RSD=0.85% ($n=6$, pH4.5)、RSD=0.35% ($n=6$, pH6.8)、RSD=0.41% ($n=6$, 水)

表明供试品溶液用4种介质中制备后8 h内稳定。

2.4.4 加样回收率试验 精密量取供试品储备溶液与“2.3.1”项下对照品溶液适量,用4种不同pH值的溶出介质稀释制成80%、100%、120%回收率溶液,摇匀,即得。取上述溶液各20 μL,按“2.2”项下色谱条件试验,记录峰面积,计算回收率,平均回收率分别为99.10%, RSD=0.28% ($n=9$, pH1.0); 97.96%, RSD=0.29% ($n=9$, pH4.5); 98.43%, RSD=0.35% ($n=9$, pH6.8); 96.99%, RSD=1.02% ($n=9$, 水),表明方法准确度高。

2.5 结果

不同厂家生产的相同批号的烟酰胺片(天津力生1308007、广州康和130401、信谊黄河120901)在4种不同pH值的溶出介质中的溶出行为($n=12$)见图2。相同厂家生产的不同批号的烟酰胺片在4种不同pH值的溶出介质中溶出曲线($n=12$)见图3。

从图2、3可见上海信谊委托上海黄河制药生产的3批样品在4种介质中的溶出行为差别不明显,且批间溶出行为差异较为一致;天津力生制药股份有限公司、广州康和药业有限公司生产的各3批样品,在4种溶出介质中的溶出行为有一定的差异;且批间溶出行为有较大差异。

从溶出曲线研究结果可见烟酰胺虽然为高溶高渗药物,但就溶出度检查而言仍然存在差异,结

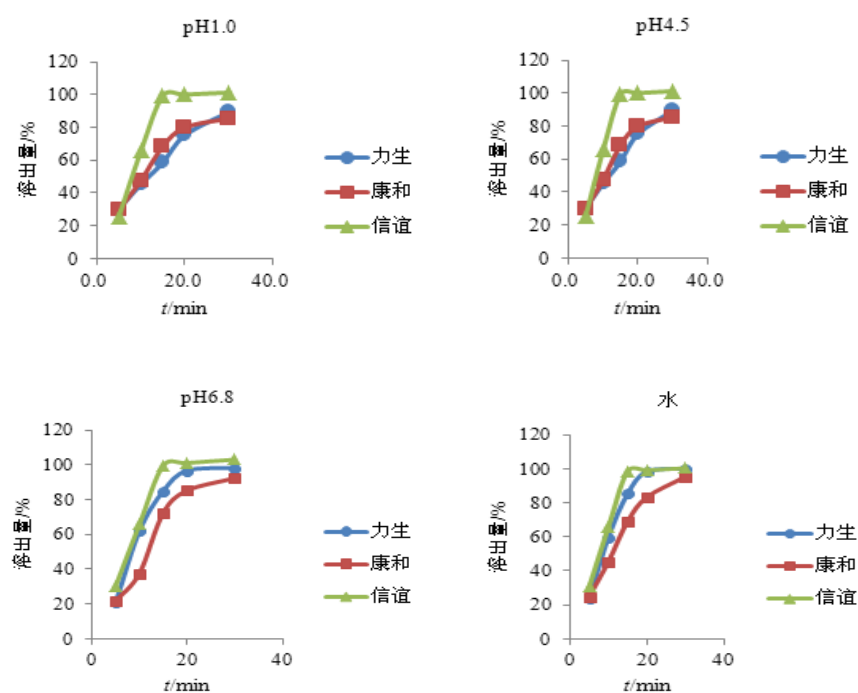


图2 3个厂家烟酰胺片在4中不同溶出介质中的溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of Nicotinamide Tablets from three manufacturers in four different dissolution media

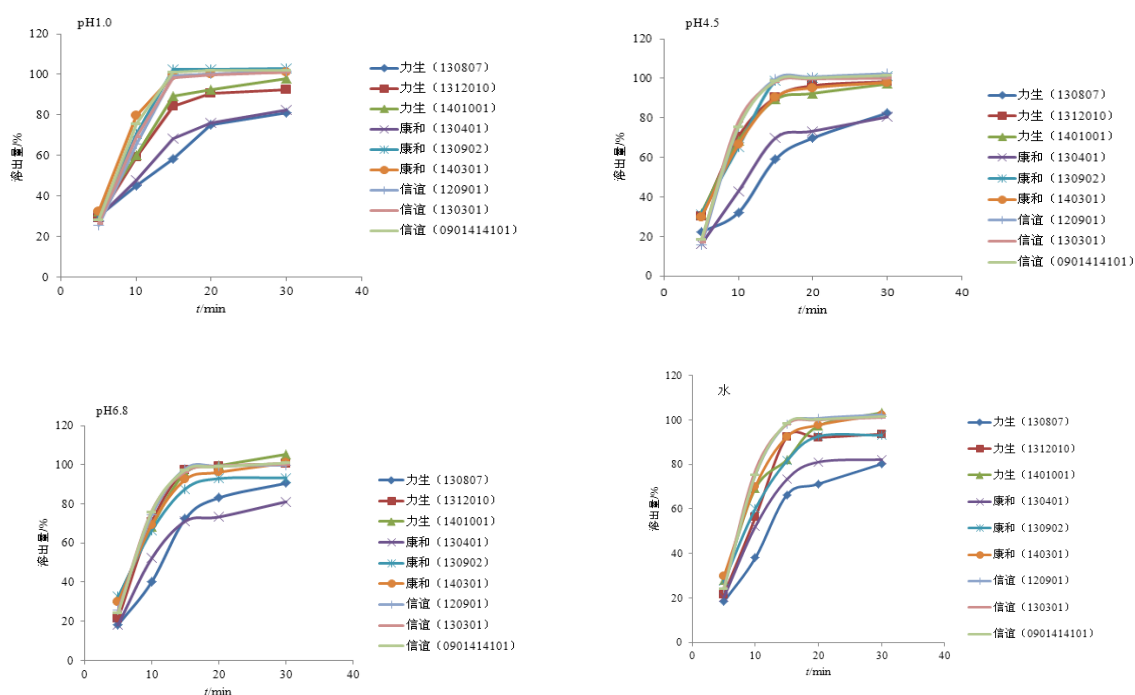


图3 相同厂家生产的不同批号烟酰胺片在4种不同pH值溶出介质中的溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of nicotinamide tablets of different batches produced by the same manufacturer in four different pH dissolution media

合临床用药实际,为进一步考察不同厂家样品以及相同厂家不同批号样品间的溶出度差异,参照USP36版,建立了桨板法,以0.1 mol/L盐酸溶液为溶出介质,转速为50 r/min,取样时间15 min的溶出

度测定检查方法,测定了3家企业不同来源的样品共73批(广州康和5批次、天津力生36批次、上海信谊32批次),结果仍有19批样品溶出量低于75%,结果详见表1。

表1 3家企业73批次样品溶出度结果

Table 1 Dissolution results of 73 batches of samples from 13 enterprises

厂家	批号	样品来源	平均溶出量/%	RSD/(n=6)	厂家	批号	样品来源	平均溶出量/%	RSD/(n=6)
广州康和	140301	湖北	99.2	2.36	天津力生	1308006	福建	61.1	5.19
	140301	安徽	99.2	2.36		1308006	江西	61.1	5.19
	140302	广东	75.0	16.69		1308007	江西	60.5	7.22
	130401	安徽	68.3	10.05		1309008	吉林	56.8	6.31
	130902	山西	100.8	1.65		1309008	湖北	56.8	6.31
天津力生	1109008	湖北	90.3	2.87	1309008	浙江	56.8	6.31	
	1304003	浙江	69.0	6.90	1309008	江西	56.8	6.31	
	1305004	安徽	76.0	12.48	1309008	甘肃	56.8	6.31	
	1305004	广东	76.0	12.48	1309008	陕西	56.8	6.31	
	1305005	浙江	70.9	4.04	1310009	上海	80.6	11.34	
	1308006	广西	61.1	5.19	1312010	四川	84.2	5.49	
	1308006	山西	61.1	5.19	1312010	陕西	84.2	5.49	
	1308006	安徽	61.1	5.19	1312011	安徽	84.4	5.87	
	1308006	上海	61.1	5.19	1312011	湖北	84.4	5.87	

(续表1)

厂家	批号	样品来源	平均溶出量/%	RSD/(n=6)	厂家	批号	样品来源	平均溶出量/%	RSD/(n=6)
天津力生	1312011	广西	84.4	5.87	上海信谊	130302	河南	88.5	2.16
	1312011	浙江	84.4	5.87		130302	上海	88.5	2.16
	1312011	辽宁	84.4	5.87		130302	广东	88.5	2.16
	1401001	甘肃	89.2	3.08		130601	甘肃	94.2	2.90
	1401001	山西	89.2	3.08		130601	河北	94.2	2.90
	1401001	福建	89.2	3.08		130601	广东	94.2	2.90
	1401001	天津	89.2	3.08		130602	甘肃	91.4	4.26
	1401001	陕西	88.7	2.74		130602	福建	91.4	4.26
	1401001	吉林	88.7	2.74		130602	江苏	91.4	4.26
	1401002	上海	83.3	5.94		130602	湖北	91.4	4.26
	1402003	吉林	86.9	3.39		130602	广东	91.4	4.26
	1402003	陕西	86.9	3.39		130901	甘肃	93.8	1.89
	1405004	山东	68.2	7.08		131101	福建	93.6	2.26
	上海信谊	120601	吉林	58.4		9.21	131101	甘肃	93.6
120601		黑龙江	58.4	9.21	131101	湖北	93.6	2.26	
120901		浙江	99.2	5.69	131101	广东	93.6	2.26	
120901		上海	99.2	5.69	131201	河南	77.1	9.78	
130104		上海	91.0	2.31	131201	陕西	77.1	9.78	
130104		天津	91.0	2.31	131201	天津	77.1	9.78	
130105		广西	79.0	9.75	94140101	安徽	101.4	3.35	
130301		天津	98.0	2.58	94140101	陕西	101.4	3.35	
130301		上海	98.0	2.58	94141401	河南	101.7	3.67	
130302		北京	88.5	2.16					

3 讨论

从溶出曲线研究及溶出度检查结果可见烟酰胺虽然为高溶高渗药物,但就溶出度检查而言仍然存在差异。作为易溶性药物,影响溶出度的主要因素为处方和工艺^[5],比较3个企业的处方和生产工艺发现,就本品的溶出度而言,上海信谊生产中处方辅料种类少,配比合理,采用40%~50%的乙醇制粒生产,其样品溶出行为结果优于其他2家辅料种类多、淀粉制粒的企业。

本品属于BCS分类I类药,虽然是高溶高渗药品,但由试验结果可知,不同企业以及同企业不同批次间产品的溶出行为是不尽相同的,建议在现行质量标准中新增“溶出度”检查项,以便生产企业进

一步加强处方工艺的筛选、优化,提高质量控制手段,使不同厂家生产出的药品在不同人群中具有相同的体外生物等效性。

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 2015.
- [2] 欧洲药典[S]. 8.0:2845
- [3] 赵霓. 不同厂家卡图普利片在四种溶出介质中的溶出曲线比较研究[J]. 中国药师, 2012, 15(6): 845-847.
- [4] 谢沐风, 宁保明. 采用多条溶出曲线评价口服固体制剂内在质量[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(12): 946-950, 955.
- [5] 李芳美. 影响片剂溶出度的因素探讨[J]. 广东药学, 2005, 15(5): 19-21.