

• 检验技术与方法 •

f_2 因子法评价头孢呋辛酯片溶出曲线相似性^{*}

赵 昕, 王 平, 马 滔

(重庆科瑞制药集团/有限公司, 重庆 400060)

摘要:目的 评价自制制剂与原研药的溶出行为相似性。方法 基于药典中的溶出度测定方法, 分别考察自制制剂与原研药品在纯水, 0.1、0.05 mol/L 盐酸, pH4.5、pH6.8 的介质, 以及在 25、50、75 r/min 转速时的溶出行为, 并用 f_2 因子法比较溶出曲线。结果 当转速为 50 r/min 在 5 种介质中, f_2 因子分别为 57.65、79.17、73.56、66.83 和 62.33; 介质为 0.1 mol/L 的盐酸, 转速为 25 r/min 和 75 r/min 时, f_2 值分别为 65.35、78.48。结论 自制制剂与原研药各条件下的溶出曲线相似。

关键词: 头孢呋辛酯片; 溶出曲线; f_2 因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)16-2214-02

Evaluation on similarity of dissolution profiles of different cefuroxime axetil tablets by factor f_2 method^{*}

Zhao Xin, Wang Pin, Ma Tao

(Chongqing Kerui Pharmaceutical group/Co. Ltd., Chongqing 400060, China)

Abstract: Objective To evaluate the similarity of dissolution profiles of self-produced and original drug cefuroxime axetil tablets. **Methods** Based on the dissolution detection method in the Chinese Pharmacopoeia, the dissolution behaviors of the self-produced preparation and original drug were investigated in pure water, 0.1 mol/L hydrochloric acid, 0.05 mol/L hydrochloric acid, pH4.5 and pH6.8 medium and the rotation speed of 50, 25, 75 r/min. The stripping curves were evaluated by the f_2 factor method. **Results** In the rotation speed of 50 r/min, the f_2 factors in different mediums were 57.65, 79.17, 73.56, 66.83 and 62.33 respectively; the medium was 0.1 mol/L hydrochloric acid with the rotation speed of 25, 75 r/min, the f_2 factors were 65.35 and 78.48 respectively. **Conclusion** The stripping curves of self-produced preparation and original drug are similar under various conditions.

Key words: cefuroxime axetil tablets; stripping curve; f_2 factor

头孢呋辛酯作为第二代头孢菌素, 临床上广为运用。它是具有广谱抗菌活性的头孢呋辛的前药, 口服后在胃肠道水解释放出头孢呋辛。头孢呋辛酯在水中溶解度极小、疏水性强^[1], 该品种药品在体内溶出度是影响生物吸收性能的重要参数。在多种 pH 溶出介质中溶出曲线的测定是先进国家药物审评机构评价口服固体制剂内在质量的一种重要手段^[2]。受试样品头孢呋辛酯片, 是采用本公司获得国家发明专利的粉末直接压片技术, 解决了不定形态头孢呋辛酯密度低流动性差, 能够快速溶出崩解。本研究为进一步考察受试样品与原研药品的相似性, 以被普遍采用的美国 FDA 颁布的 f_2 因子比较法评价受试样品和原研药品在 4 种不同介质中溶出曲线的相似程度。

1 材料与方法

1.1 材料 头孢呋辛酯对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 130492-200402), 本公司自制头孢呋辛酯片(批号: 110501、110502、110503、110504、110505、110506), 头孢呋辛酯片西力欣(葛兰素史克, 批号 C469528)。

1.2 仪器与试剂 十万分之一天平(XS105DU, 梅特勒托利多)、紫外-可见分光光度计(UV-1601, 岛津), 智能溶出度仪(RCZ-8B, 天大天发), 溶出度自动取样器(RZQ-8C, 天大天发)。

1.3 方法

1.3.1 分析方法 头孢呋辛酯片溶出方法已经被中国药典(2010 年版)收载^[3], 本实验基于药典方法进行。每个批次取 6

片, 采用大杯浆法、50 r/min, 取样后照紫外-可见分光光度法在 278 nm 处测定吸光值, 另精密称取头孢呋辛酯对照品约 15 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加乙醇适量(每 5 mg 头孢呋辛酯加乙醇 1 mL)溶解后, 再用溶出介质定量稀释制成每 1 mL 中约含头孢呋辛 15 μ g 的溶液, 同法测定, 计算每片在不同时间的溶出量。溶出介质为盐酸溶液(0.1、0.05 mol/L)、水、pH4.5 磷酸盐缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液。

1.3.2 检测波长的确定 以水为溶剂, 溶解头孢呋辛酯对照品为约 11 μ g/mL 的溶液, 在紫外-可见分光光度计下扫描, 在 278 nm 处有最大吸收, 与中国药典 2010 版规定的溶出测定波长一致, 而以水为溶剂的辅料溶液过滤后在 278 nm 处无吸收, 因此选取 278 nm 作为本试验的检测波长。

1.3.3 转速的选择 本品在中国药典 2010 年版中转速 50 r/min, 为更好的模拟出产品在身体机能不同的人群中的生物利用度, 在药典规定介质 0.1 mol/L 盐酸下增加转速 25 r/min 和 75 r/min 进行比较。

1.3.4 测定方法 以上述溶剂各 900 mL 和上述转速, 取样品和对照药品西力欣各 12 颗, 于时间点 5、10、15、30、45、60 min 分别取溶液 5 mL 滤过, 取续滤液 2 mL 到 25 mL 容量瓶中, 用溶出介质稀释定容, 作为供试品溶液。并及时补液 5 mL。取头孢呋辛酯对照品用适量乙醇溶解后, 用上述溶出介质制成 15 μ g/mL 溶液作为对照品溶液。取上述两种溶液在 278 nm 处按紫外-可见分光光度法测量。计算累计溶出百

^{*} 基金项目: 2012 年重庆市技术创新指导性计划(渝经信科技[2012]8 号)。 作者简介: 赵昕, 女, 工程师, 主要从事药物质量分析研究。

分率。

1.3.5 不同 pH 下的溶出曲线对比 本公司自制产品和西力欣在不同 pH 下的溶出曲线分别见图 1、2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

1.3.6 不同转速下的溶出曲线对比 3 种转速均采用 0.1 mol/L 的盐酸作为溶出介质。本公司自制产品和西力欣在不同 pH 下的溶出曲线分别见图 3、4(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

1.3.7 数据处理与分析 计算出本试验各条件各时间点的累积溶出后,使用 f_2 相似因子法作为模型比较不同条件下溶出曲线相似性。公式:

$$f_2 = 50 \lg \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2}} \right] \text{ 公式中 } R_i \text{ 和 } T_i \text{ 分别}$$

为各取样时间点仿制制剂与参比制剂的平均累积溶出率, n 为取样点个数。计算数值 $50 \leq f_2 \leq 100$ 则表明两种制剂的溶出曲线相似^[4]。

2 结 果

溶出介质为 0.1 mol/L 的盐酸,转速为 50 r/min 时, $f_2 = 79.17$ 。溶出介质为 0.05 mol/L 的盐酸,转速为 50 r/min 时, $f_2 = 73.56$ 。溶出介质为 pH6.8 缓冲盐溶液,转速为 50 r/min 时, $f_2 = 62.33$ 。溶出介质为 pH4.5 缓冲盐溶液,转速为 50 r/min 时, $f_2 = 66.83$ 。溶出介质为水,转速为 50 r/min 时, $f_2 = 57.65$ 。溶出介质为 0.1 mol/L 的盐酸,转速为 25 r/min 时, $f_2 = 65.35$ 。溶出介质为 0.1 mol/L 的盐酸,转速为 75 r/min 时, $f_2 = 78.48$ 。由以上溶出曲线图和 f_2 值可知,在 5 种不同溶出介质和同种溶出介质 3 种不同转速情况下,本公司自制头

孢呋辛酯片和西力欣溶出情况均相似。

3 讨 论

仅溶出度符合中国药典的规定,不能反映出仿制和原研药实际的内在质量差异。而多种介质和转速条件下的多条溶出曲线相似可以一定程度上说明本公司的仿制制剂头孢呋辛酯片与西力欣临床疗效等同。

本品和西力欣都是相同产品在不同溶出介质下溶出表现相似,说明溶出介质对头孢呋辛酯片的溶出表现影响小,而转速对溶出情况影响较大。不同转速下的溶出曲线更能体现产品的内在差别。本公司产品与西力欣比,不同转速下 f_2 值判断出溶出曲线仍相似,确保了内在质量的相近和在不同身体条件的患者疗效的相近。

参考文献

- [1] 柯学. 头孢呋辛酯固态分散体形成和增加溶出的机制[J]. 中国药杂志, 2001, 36(2): 106.
- [2] 张启明, 谢沐风, 宁保明, 等. 采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(12): 946.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药杂志出版社, 2010: 191.
- [4] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 308.
- [5] f_2 因子法评价头孢克洛干混悬剂溶出曲线的相似性[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(20): 2437-2440.

(收稿日期: 2014-02-20)

(上接第 2213 页)

尿比重大于 1.025 的 21 例。这是因为高蛋白尿、高尿糖、高比重尿会使试纸条检测 WBC 的敏感度降低,甚至导致仪器法呈现假阴性。(3)其他原因的 2 例。如尿液中含有某些药物(如头孢菌素、庆大霉素等)^[11]等也会导致假阴性,这还需要结合临床资料进行综合分析。

仪器法具有检测速度快、重复性好、适用于大批量标本筛检的优点,但尚不能完全替代尿液的显微镜检查,特别是细胞等有形成分的检查。由上述分析可知,仪器法与显微镜法均存在一定的局限性,且两种分析结果间存在着矛盾点。因此作为检验工作者必须严格按照操作规程,把好实验前中后的质量。在面对两种方法的矛盾结果时还应该结合该患者的其他实验室指标进行综合分析,及时跟临床进行沟通以便为临床提供准确而可靠的检验结果。综上所述,仪器法和显微镜法是尿常规检查的两个方面,同时可以相互补充,因此,在尿液分析中,两种方法应结合应用以减少漏诊和误诊,提高检验质量,更好地为临床服务。

参考文献

- [1] 潘美秋. 尿常规检验临床影响因素分析[J]. 医学信息, 2012, 25(11): 98-99.
- [2] 熊立凡, 刘成玉. 临床检验基础[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 190-194.

- [3] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 279-293.
- [4] dos Santos JC, Weber LP, Perez LR. Evaluation of urinalysis parameters to predict urinary-tract infection[J]. Braz J Infect Dis, 2007, 11(5): 479-481.
- [5] Delanghe J. New screening diagnostic techniques in urinalysis[J]. Acta Clin Belg, 2007, 62(3): 155-161.
- [6] Lamchiaghase P, Preechaborisutkul K, Lomsomboon P, et al. Urine sediment examination: A comparison between the manual method and the iQ200 automated urine microscopy analyzer[J]. Clin Chim Acta, 2005, 358(1): 167-174.
- [7] 马俊龙, 丛玉隆. 菌尿对尿液分析仪测定尿红细胞的影响[J]. 中华医学检验杂志, 1999, 22(4): 205-207.
- [8] 余玉群. 尿液干化学法检测尿隐血的方法对比[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(28): 3968-3969.
- [9] 沈强, 施新颜. 尿液干化学法检测女性尿液白细胞与沉渣镜检结果比较分析[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(6): 842.
- [10] 张敏. 影响尿液分析仪干化学检测结果准确性的影响因素[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(17): 4100-4101.
- [11] 张晓珍, 李莹. 干化学法尿液分析影响因素探讨[J]. 中国疗养医学, 2013, 22(2): 180-181.

(收稿日期: 2014-03-15)