

# 奥美拉唑在不同 pH 介质中的释放曲线及其在肠溶制剂质量评价中的应用

简晓娜<sup>1,2</sup> 蒋学华<sup>1\*</sup> 王 凌<sup>1</sup>

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 地奥集团成都药业股份有限公司, 四川 成都 610041)

**摘要:** 目的 探讨已上市肠溶制剂的质量评价方法。方法 按照日本“药品品质再评价工程”的相关方法, 测定奥美拉唑肠溶制剂在 pH1.0、pH6.0、pH6.8 缓冲液及纯化水中的释放曲线。结果 奥美拉唑肠溶制剂在不同 pH 介质中的释放行为存在极显著性差异。结论 采用不同 pH 介质中释放曲线的测定结果来评价肠溶制剂更能区分其内在质量。

**关键词:** 已上市药品; 质量评价; 肠溶制剂; 奥美拉唑; 释放曲线

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1006-0103(2011)05-0476-03

## Evaluation of enteric-coated drug products by dissolution profiles in different mediums

JIAN Xiao-na<sup>1,2</sup>, JIANG Xue-hua<sup>1\*</sup>, WANG Ling<sup>1</sup>

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041 P. R. China; 2. Diaoluo Group Chengdu Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu, Sichuan, 610041 P. R. China)

**Abstract:** **OBJECTIVE** To study the method for quality evaluation of post-market enteric-coated drug products. **METHODS** To test and draw the dissolution profiles of Omeprazole enteric-coated preparations in pH1.0 HCl solution, pH6.0 buffer solution, pH6.8 buffer solution and pure water according to the Japanese drug quality reevaluation engineering. **RESULTS** The release behavior of Omeprazole enteric-coated preparations showed significant differences in different media. **CONCLUSION** Dissolution profiles obtained in media with different pH can more effectively distinguish the immanent quality of the enteric-coated drug products.

**Key words:** Post-market drugs; Quality evaluation; Enteric-coated drug products; Omeprazole; Dissolution profiles

**CLC number:** R969

**Document code:** A

**Article ID:** 1006-0103(2011)05-0476-03

溶出度/释放度试验是评价口服固体制剂内在质量的重要方法。日本 1998 年开始实施“药品品质再评价工程”, 通过对固体制剂溶出/释放行为进行深入研究, 出版了日本参比制剂目录、橙皮书, 推出了溶出曲线库, 要求同类制剂具备相似的溶出/释放曲线。美国 FDA 药品审评中心仿制药办公室也于 2004 年 1 月起, 在其官方网站上推出了固体制剂溶出曲线数据库<sup>[1-2]</sup>, 目前中国尚未建立多条溶出曲线评价制剂质量的机制<sup>[3]</sup>。现参照日本厚生劳动省颁布的《仿制药生物等效性试验指导原则》中溶出度的研究内容、日本药典溶出介质配制办法, 选取已上市奥美拉唑肠溶制剂作为研究对象, 在不同 pH 介质中测定其释放曲线, 判断此种评价手段能否区分药品质量。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

1200 型高效液相色谱测定仪(美国 Agilent); ZRS-8G 智能溶出仪(天津大学无线电厂)。国产

奥美拉唑肠溶片(A、B 厂)、进口奥美拉唑肠溶胶囊(C 厂)规格均为每片 20 mg; 奥美拉唑对照品(中国药品生物制品检定所)。

### 1.2 方法与结果

**1.2.1 测定条件的确定与溶液的配制** 参考《中国药典》2010 年版二部中奥美拉唑肠溶制剂释放度的测定方法, 色谱柱为 C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为 0.01 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸氢二钠溶液(磷酸调 pH7.6) - 乙睛(75:25); 检测波长 302 nm, 理论板数按奥美拉唑峰计算不低于 2 × 10<sup>3</sup>。精密称取约 20 mg 奥美拉唑对照品, 置 100 mL 量瓶中, 加 10 mL 乙醇, 超声处理使奥美拉唑溶解, 并加磷酸盐缓冲液(pH11.0)定容, 过滤, 精密量取 5 mL 续滤液, 置 50 mL 量瓶中, 加水定容, 即得对照品溶液。

**1.2.2 不同 pH 缓冲液中释放度的考察** 据日本《仿制药生物等效性试验指导原则》, 肠溶制剂选择 pH1.0、1.2、6.0、6.8 缓冲液和水作为溶出介质, 进行释放曲线的对比。2010 年版《中国药典》中奥美拉唑肠溶制剂释放度的测定方法为溶出度测定第一

作者简介: 简晓娜(1980 ) 女, 正攻读药事管理专业的硕士学位。

\* 通信作者( Correspondent author ), Email: jxh1013@vip.163.com

法 转速  $1 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。实验据此选取 pH1.0、pH6.0、pH6.8 缓冲液和水为溶出介质,按日本药局方配制缓冲液。

**1.2.3 pH1.0 盐酸液中释放量的检查** 精密量取 9.0 mL 浓盐酸,加纯化水稀释至 1 L,摇匀,即得 pH1.0 盐酸溶液。经 2 h,取供试片,用水冲洗片面酸液,将片子移至 50 mL 量瓶中,加“1.2.1”项约 45 mL 流动相,超声振摇 30 min,加流动相定容,过滤,精密量取 2 mL 续滤液,置 10 mL 量瓶中,加流动相定容,作为供试品溶液。计算制剂中未释放奥美拉唑的含量  $A$ ,  $1 - A$  为制剂在酸中的释放量。A、B、C 制剂 2 h 后在酸液中的释放量分别为 1.0%、1.2%、0.5%,说明 3 种奥美拉唑肠溶制剂在酸液中均保持良好的耐酸性。

**1.2.4 pH6.8 缓冲液中释放量的检查** 以 1 L 预热至  $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$  的磷酸盐缓冲液(pH6.8)为溶出介质,同“1.2.3”项操作,分别于 5、10、15、30、45、60、75、90、105、120 min 时取溶液 10 mL,过滤,精密量取 5 mL 续滤液,精密加入 1 mL  $0.25 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  NaOH 溶液,作为供试品溶液进样测定。计算每片的释放量,如连续两次出现释放度差值小于 2% 或达到 100% 完全释放可提前终止实验。不同来源制剂的释放度数据见表 1。据日本《仿制药生物等效性试验指导原则》《固体制剂处方变更后生物等效性试验指导原则》:参比制剂 30 min 平均溶出率达 85% 以上,对应于原制剂平均溶出率分别为 60% 和 85%,两者平均溶出率的偏差均应小于  $\pm 10\%$  [4]。可见, A - C 及 B - C 的平均释放度偏差在 30 min 前都超过 10%,3 种制剂的溶出行为不具备相似性。从溶出曲线上可看出 C 厂生产的制剂恒速释放, A 厂生产的制剂在 10 min 内快速释放, B 厂生产的制剂在 15 ~ 30 min 释放较快。

表 1 奥美拉唑肠溶片在 pH6.8 缓冲液中的释放数据 ( $n=3$ )

Table 1 Dissolution data of Omeprazole enteric-coated products in pH6.8 buffer solution ( $n=3$ )

T/ min	A/ %	B/ %	C/ %	A - C 平均 释放度偏差	B - C 平均 释放度偏差	RSD/%
5	9.6	1.3	5.6	37.2	88.1	75.5
10	50.1	3.4	32.6	29.9	114.7	82.2
15	83.7	24.1	61.8	21.3	62.1	53.3
30	96.6	93.8	92.5	3.1	1.0	2.2
45	97.6	95.8	93.3	3.2	1.9	2.3
60	95.6	96.4	93.0	1.9	2.5	1.9

**1.2.5 pH6.0 缓冲液中释放量的检查** 取 5.25 g 枸橼酸,加水溶解并稀释至 1 L,得  $0.025 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  枸橼酸溶液。用枸橼酸溶液调节磷酸氢二钠溶液至 pH6.0,以 1 L 预热至  $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$  的磷酸盐缓冲液(pH6.0)为溶出介质,依法操作,分别于 5、10、15、

30、45、60、75、90、105、120 min 取溶液 10 mL,过滤,精密量取 5 mL 续滤液,精密加入 1 mL  $0.025 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  NaOH 溶液,作为供试品溶液进样测定。计算每片的释放量,连续两次出现释放度差值小于 2% 或达到 100% 完全释放时可终止实验。不同来源制剂的释放度数据见表 2 和图 1。据日本《仿制药生物等效性试验指导原则》《固体制剂处方变更后生物等效性试验指导原则》:参比制剂在结束时间内平均溶出率为 50% ~ 80%,对应于最终时间点和参比制剂在最终时间点平均溶出率为 1/2 时所对应的时间点,两者平均溶出率的偏差均应小于  $\pm 8\%$ 。结果表明: A 厂 30 min 内达到最大释放,累计释放度达到 98.7%,基本达到完全释放; B 厂 60 min 内累计释放度达 60.8%,未达到完全释放; C 厂 60 min 内累计释放度为 64.9%,未达到完全释放。3 种制剂的溶出曲线不具备相似性。

表 2 奥美拉唑肠溶片在 pH6.0 的缓冲液中的释放量 ( $n=3$ )

Table 2 Dissolution data of Omeprazole enteric-coated products in pH6.0 buffer solution ( $n=3$ )

T/min	A/%	B/%	C/%	A - C 偏差	B - C 偏差	RSD/%
5	1.2	0.6	1.9	31.9	73.5	52.8
10	5.4	3.8	13.3	59.7	78.6	67.8
15	38.0	6.9	41.8	6.7	101.3	66.3
30	98.7	16.6	51.8	44.1	72.8	73.9
45	98.9	32.6	59.3	36.5	41.1	53.3
60	100.5	60.8	64.9	29.4	4.6	27.9
75	-	85.8	66.5	27.7	17.9	19.5
90	-	95.1	65.2	29.0	26.4	21.4
105	-	96.5	64.6	29.7	28.0	22.1

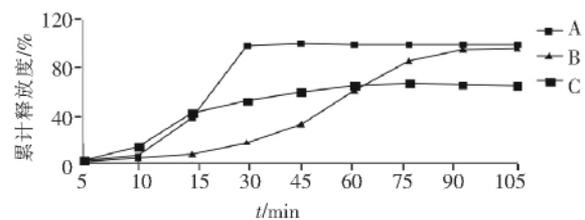


图 1 奥美拉唑肠溶片在 pH6.0 缓冲液中释曲线

Fig 1 Dissolution profiles of Omeprazole enteric-coated products in pH6.0 buffer solution.

**1.2.6 纯化水中释放量的检查** 以 1 L 预热至  $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$  的纯化水(pH5.7)为溶出介质,依法操作,分别于 5、10、15、30、45、60、75、90、105、120 min 时取溶液 10 mL,过滤,精密量取 5 mL 续滤液,精密加入 1 mL  $0.25 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  NaOH 溶液,作为供试品溶液进样测定。计算每片的释放量,连续两次出现释放度差值小于 2% 或达到 100% 完全释放时可终止实验。水中不同来源制剂的释放度数据见表 3 和图 2。根据日本厚生劳动省颁布的《仿制药生物等效性试验指导原则》与《固体制剂处方变更后生物等效性试验指导原则》和实验结果表明: A 制剂在纯化水中

片剂未发生崩解现象,几乎没有释放;B制剂出现小裂口,5 min可观察到有释放行为,最终达到完全释放;C厂家的制剂缓慢释放药物,2 h释放度达到71.7%。A、B、C制剂的溶出曲线不具备相似性。

表3 奥美拉唑肠溶制剂在纯化水中的释放量( $n=3$ )

Table 3 Dissolution data of Omeprazole enteric-coated products in pure water ( $n=3$ )

T/ min	A/ %	B/ %	C/ %	A-C 平均 释放度偏差	B-C 平均 释放度偏差	RSD/%
5	0.2	3.1	0	141.4	141.4	157.7
10	0.1	5.1	0.9	113.1	99.0	132.1
15	0.5	11.7	1.0	47.1	119.2	143.8
30	0.2	48.9	3.3	125.3	123.5	156.1
45	0.1	72.9	10.3	138.7	106.4	142.0
60	0.1	94.6	30.6	140.5	72.3	115.5
75	0.1	98.2	43.5	140.8	54.6	157.7
90	0.1	98.8	54.6	140.9	40.7	132.1
105	0.1	100.0	61.0	141.0	34.3	143.8
120	0.1	100.0	71.7	141.0	23.3	156.1

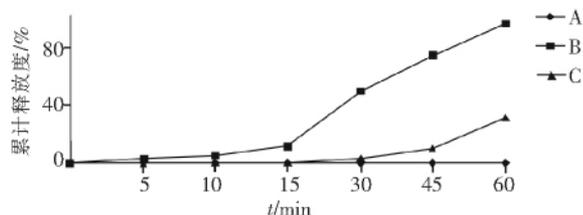


图2 奥美拉唑肠溶片在水中的释放曲线

Fig 2 Dissolution profiles of Omeprazole enteric-coated products in pure water

1.2.7 不同 pH 缓冲液中供试品溶液的稳定性考察 将不同 pH 介质中 45 min 时取得的供试品溶液分别于室温下放置 0.5、1、1.5、2、3.5、5 h 后进样测定,5 h 内峰面积未发生明显变化,供试品溶液 5 h 内保持稳定。

1.2.8 溶出曲线的相似性评价 参考日本《仿制药生物等效性试验指导原则》《固体制剂处方变更后生物等效性试验指导原则》中对溶出曲线评价的具体操作细则,以 C 厂家生产的肠溶制剂作为参比制剂进行溶出曲线的相似性评价。

## 2 讨论

根据日本《医疗用药品品质情报集》记载的制剂信息,中国药品审评中心组织相关专家编译并构建了“日本厚生省药品体外溶出试验信息库”,于 2011 年 1 月在 SFDA 网站建立了链接,旨在为审评提供信息参考和借鉴,以不断促进中国药物制剂工艺的发展,提升中国仿制药的品质,保证公众安全有效用药。无论是研发机构还是生产企业,都应当将多条溶出曲线比较作为重要研究手段,设计出安全有效的制剂。文中结果表明:不同厂家生产的同类肠溶制剂均具备良好的耐酸性,在 pH6.8 缓冲液中

释放度符合相关质量标准规定,但在 pH6 缓冲液和纯化水中的释放行为存在显著差异,提示不同厂家生产的该制剂内在质量可能存在差异。肠溶制剂的释放行为与自身处方、工艺密切相关,采用多条溶出曲线研究肠溶制剂显得尤为重要。进口奥美拉唑肠溶制剂在 pH6.8 缓冲液中恒速释放,30 min 释放度达 92.5%,在 pH6.0 缓冲液及纯化水中缓慢释放,但未完全释放,提示在临床应用过程中既考虑了肠道 pH 偏低患者的适用性,同时也考虑了奥美拉唑在低 pH 介质中被完全灭活的风险。A 厂生产的奥美拉唑肠溶片在 pH6 缓冲液中 30 min 完全释放,在纯化水中无崩解和释放;B 厂生产的奥美拉唑肠溶片在 pH6.0 缓冲液缓慢释放,在纯化水中 75 min 达到完全释放。A、B 厂生产的肠溶片,对一部分体内 pH 偏低的患者,存在体内难以释放或者在释放部位被灭活的风险。三厂生产的肠溶片存在释放行为差异与其所采用的生产工艺有关。A、B 厂生产的肠溶制剂为片芯包衣工艺,所采用包衣材料差异表现为不同的释放行为,该工艺生产的肠溶包衣片在到达肠道前一旦出现肠溶衣破损,制剂中有效成分将出现被灭活的风险。C 厂生产肠溶胶囊内容物为肠溶颗粒,在服用过程不易受到食糜挤压而损伤肠溶衣,具备安全有效性。目前,中国肠溶包衣材料种类繁多,制剂生产企业在进行肠溶包衣粉来源变更、处方工艺改进等变更工作时,应结合不同 pH 介质中释放曲线的测定结果,对变更后制剂进行质量评价,切实保证药品内在质量。借鉴日本药品品质再评价工程相关模式,采用多条溶出曲线对已上市药品进行质量评价,从同种制剂中筛选出参比制剂来指导制剂研究,有利于保障不同厂家生产的制剂均安全有效,全面提高中国口服固体制剂的质量。

## 参考文献:

- [1] 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.
- [2] 谢沐风, 张启明, 陈洁, 等. 国外药政部门采用溶出曲线评价口服固体制剂内在品质情况简介 [J]. 中国药事, 2008, 22(3): 257-261.
- [3] 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): 43-47.
- [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): 308-311.
- [5] 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): 946-950.

收稿日期: 2010-11-03