

阿司匹林肠溶片在不同溶出介质中的体外溶出研究

摘要：本文建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-8400AT 结合液相色谱方法测定阿司匹林肠溶片溶出率的方法。阿司匹林肠溶片经溶出实验，用高效液相色谱 LC-20A 系统进行含量测定。本实验评价了阿司匹林肠溶片原研药和一种仿制药在四种介质中的溶出情况。

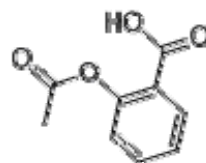
关键词：阿司匹林肠溶片 溶出度仪 仿制药质量一致性评价 高效液相色谱

阿司匹林（Asprin）是一种历史悠久的解热镇痛药，诞生于 1899 年 3 月 6 日。最早用于解热镇痛，渐渐发现它还具有抗血小板凝聚的作用，于是重新引起了人们极大的兴趣，现在临床上多用于预防心脑血管疾病的发作。然而，阿司匹林有一定的副作用，最常见的是胃肠道不良反应，长期口服阿司匹林会直接刺激胃黏膜引起上腹不适及恶心呕吐；严重的可致胃黏膜损伤，引起胃溃疡及胃出血。

针对胃肠道的不良反应，德国拜耳医药保健有限公司研发了阿司匹林肠溶片。阿司匹林肠溶片为固体制剂，其体外溶出度的考

察不仅是评价产品质量的一个重要指标，还是我国食品药品监督管理局规定的仿制药一致性评价中需要与原研药对比的一个重要指标。

本研究使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪和 LC-20A 高效液相色谱系统开展了阿司匹林肠溶片原研药和仿制药的体外溶出的研究。



阿司匹林的结构式

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

阿司匹林肠溶片原研药（100 mg 规格，德国拜耳医药保健有限公司），阿司匹林肠溶片仿制药（100 mg 规格，国内某生产厂家）；乙腈（Merck 公司，HPLC 级别）；纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得，其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪，具体配置包括 FST-6000 自动过滤器工作站，SSAS-6000 自动取样器。高效液相色谱仪 LC-20A 系统，具体配置为 LC-20AD×2 输液泵，DGU-20A_{5R} 在线脱气机，SIL-20AC 自动进样器，CTO-20A 柱温箱，SPD-20A 紫外检测器，CBM-20A 系统控制器，LabSolutions Ver.5.60 色谱工作站。



1.3 分析条件

液相条件

色 谱 柱: Shim-pack XR-ODS III 2.0 mm I.D.× 50 mm L., 1.6 μ m

流 动 相: 乙腈-四氢呋喃-冰醋酸-水 (20:5:5:70, v/v/v/v)

洗脱方式: 等度洗脱

检测波长: 276 nm

流 速: 0.4 mL/min

进 样 量: 5 μ L

柱 温: 40℃

溶出度测定条件

取阿司匹林肠溶片, 以 0.1 mol/L 盐酸溶液作为溶出介质测定酸中释放量, 参考《中国药典》释放度测定法 (附录 XD 第二法方法 1), 篮法, 溶出介质体积 750 mL (100 mg 规格), 转速为 100 r/min, 温度 (37±0.2) °C, 依法操作, 经 2 小时, 取溶液 10 mL, 测定。

另以 pH 5.5、pH 6.0, pH 6.8 和 pH 7.2 四种溶液作为溶出介质, 转篮法, 溶出介质体积 900 mL, 转速为 100 r/min, 温度 (37±0.2) °C, 依法操作, 分别于 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min 八个时间点取样 10 mL, 其中馏分量 5 mL, 废液量 5 mL, 自动在线过滤。

1.4 五种溶出介质的配制以及对照品的配制

1.4.1 0.1 mol/L HCl 溶出介质的配制

取 9 mL 盐酸, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 1。

表 1 盐酸溶液的配制

pH 值	1.0	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2
盐酸 (mL)	9.00	7.65	6.05	4.79	3.73	2.92	2.34	1.84	1.46	1.17	0.92	0.70

1.4.2 pH 5.5、pH 6.0、pH 6.8、pH 7.2 溶出介质的配制

pH 5.5 溶出介质配制: 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 9 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 2。

pH 6.0 溶出介质配制: 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 28 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 2。

pH 6.8 溶出介质配制: 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 112 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 2。

pH 7.2 溶出介质配制：取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL，0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 173.5 mL，加水稀释至 1000 mL，摇匀即得，参考表 2。

表 2 磷酸盐缓冲液

pH 值	4.5	5.5	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6
0.2 mol/L NaOH 溶液 (mL)	0	9.0	18.0	28.0	40.5	58.0	82.0
pH 值	6.8	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
0.2 mol/L NaOH 溶液 (mL)	112.0	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

1.4.3 对照品溶液的配制

取阿司匹林和水杨酸作为对照品，配制 0.5、1、2、5、10、20、50、100、200 mg/L 标准溶液。制作外标曲线。

2. 结果与讨论

2.1 阿司匹林液相色谱图

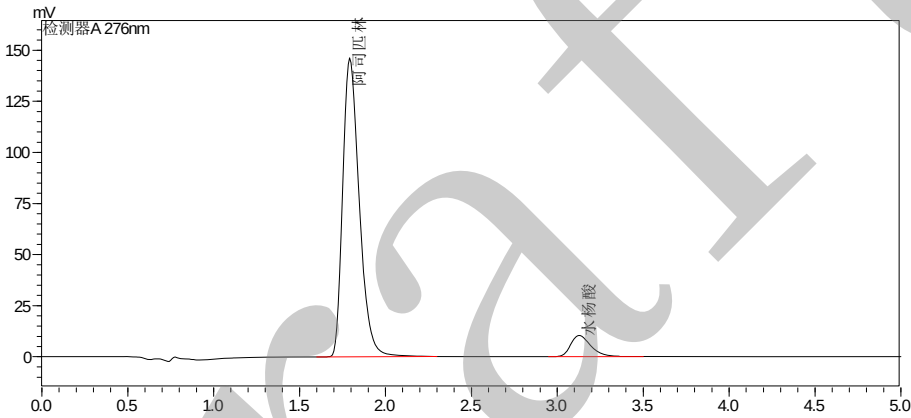


图1 阿司匹林肠溶片溶出度测定的液相色谱图 (pH 6.8, 120 min)

2.2 阿司匹林肠溶片溶出度测定结果

表 3 阿司匹林肠溶片原研药溶出度测定结果 (n=6)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	pH 5.5	pH 6.0	pH 6.8	pH 7.2
5	-	-	-	-
10	-	-	-	0.48
20	-	-	4.61	39.76
30	-	-	33.85	85.44
45	-	-	74.12	99.59
60	-	0.18	93.31	100.59
90	-	0.84	100.79	101.24
120	-	2.45	100.78	100.85

表 4 阿司匹林肠溶片仿制药溶出度测定结果 (n=6)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	pH 5.5	pH 6.0	pH 6.8	pH 7.2
5	-	-	0.17	0.27
10	-	-	1.53	15.45
20	-	0.10	41.60	87.02
30	-	0.12	86.16	98.02
45	-	0.20	99.16	98.73
60	-	0.25	99.74	100.56
90	-	0.32	99.91	100.24
120	0.24	0.44	100.01	100.88

酸中释放量:

阿司匹林肠溶片原研药与仿制药在 0.1 mol/L HCl 溶出介质中未见溶出, 释放量满足中国药典规定的小于阿司匹林标示量的 10%。并且在 pH 5.5 和 pH 6.0 磷酸盐缓冲液溶出介质中的溶出量也远小于 10%, 几乎不溶出。

缓冲液中释放量:

阿司匹林肠溶片原研药与仿制药在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液溶出介质中溶出量分别为 74.12%和 99.16%, 释放量满足中国药典规定的大于阿司匹林标示量的 70%。

2.3 阿司匹林肠溶片溶出度曲线

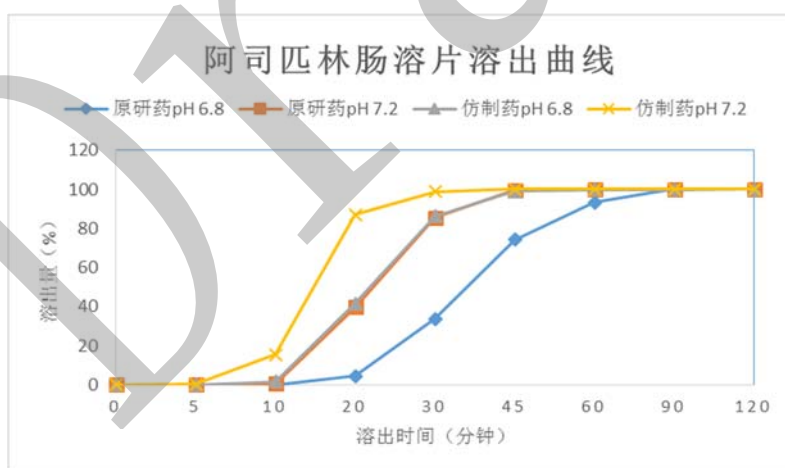


图2 阿司匹林肠溶片溶出度曲线图

溶出曲线的相似性 f_2 因子法评价:

pH 6.8 溶出曲线的 f_2 因子为 31, pH 7.2 溶出曲线的 f_2 因子为 38。

两条溶出曲线的相似性评价结果均为不相似 ($f_2 \geq 50$ 即为相似, $f_2 < 50$ 即为不相似)。

3 结论

本研究建立了使用岛津SNTR-8400AT和LC-20A高效液相色谱仪测定阿司匹林肠溶片体外溶出情况的实验方法。实验结果显示原研药与仿制药都能满足中国药典中对酸中释放量（小于标示量的10%）和缓冲液中释放量（大于标示量的70%）的限度要求，但是两条溶出曲线通过 f_2 相似因子评价，结果均为不相似，说明该国产仿制制剂和原研制剂相比仍旧存在一定差异。

DRAFT