

## · 质量评价 ·

## 采用多条溶出曲线评价异烟肼片的质量

刘小燕, 张晓明, 王文丽, 秦雯雯, 杜兴 (甘肃省药品检验研究院, 兰州 730070)

**摘要 目的:** 研究国内外异烟肼片在4种溶出介质中的溶出曲线, 以评价该制剂质量。**方法:** 浆法,  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 分别在 pH1.2 盐酸溶液、pH4.5 醋酸盐缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液和水中测定溶出曲线, 比较了各企业样品的溶出均一性, 并用单点法或  $f_2$  因子法进行了比较分析。**结果:** 美国山德士样品批内批间溶出均一性均较好, 国内企业溶出均一性参差不齐。以山德士样品作为参比制剂, A、B、C、F、G 企业样品在4种溶出介质中均与参比制剂溶出过程相似; D、E、H 企业样品在部分介质中与参比制剂溶出过程相似。**结论:** 国内部分厂家异烟肼片生产工艺不稳定, 各企业产品质量存在差异, 亟待提高。

**关键词:** 异烟肼片; 溶出介质; 溶出曲线; 溶出均一性; 参比制剂;  $f_2$  因子

中图分类号: R926 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)01-0016-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.01.004

### Quality Evaluation of Isoniazid Tablets by Dissolution Profiles in Different Dissolution Mediums

Liu Xiaoyan, Zhang Xiaoming, Wang Wenli, Qin Wenwen, Du Xing (Gansu Institute for Drug Control, Lanzhou 730070, China)

**Abstract Objective:** To study the dissolution profiles of isoniazid tablets from domestic and overseas pharmaceutical manufactures in four dissolution mediums, so as to evaluate the drug quality. **Methods:** Paddle method was adopted at a rotated speed of  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ . The dissolution profiles were determined in pH1.2 hydrochloric acid solution, pH 4.5 acetate buffer solution, pH 6.8 phosphate buffer solutions and water, and the results were analyzed by the method of single point or  $f_2$  factor. The dissolution homogeneity of isoniazid tablets was determined. **Results:** The dissolution homogeneity of samples from Sandoz manufactures was all good, and samples from domestic were uneven. The sample from Sandoz manufactures was taken as reference preparation. All dissolution profiles of isoniazid tablets from manufactures A, B, C, F, G were similar to the reference preparation. Among these samples from manufactures D, E, H, only some dissolution profiles were similar to the reference preparation. **Conclusion:** The formula and preparation process of isoniazid tablets of several manufacturers were unstable. There are differences among the quality of domestic isoniazid tablets from different manufactures which need to be improved.

**Keywords:** isoniazid tablets; dissolution mediums; dissolution profiles; dissolution homogeneity; reference preparation;  $f_2$  factor

异烟肼, 化学名4-吡啶甲酰肼, 是结核病联合治疗中的首选药。本品分子量小(分子量为137.14), 口服后几乎完全吸收, 生物利用度达

90%<sup>[1]</sup>。异烟肼属于高溶解性药物, 基于对其渗透性的分类不同, 将其分为BCS III类<sup>[2]</sup>或BCS I类<sup>[3]</sup>; 而WHO将异烟肼归类为介于BCS III类与BCS I类之

间<sup>[4]</sup>。在多种pH溶出介质中溶出曲线的测定已逐渐成为评价口服固体制剂内在质量的常用手段,该试验可用于评估不同来源的同一制剂内在质量差异<sup>[5]</sup>。本文以浆法,  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , HPLC检测方法, 考察了国内8家企业的异烟肼片在4种不同介质中的溶出过程, 并用单点法或 $f_2$ 因子法对溶出曲线进行一致性比较, 为该药物的质量评价提供依据。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

Waters e2695高效液相色谱仪; METTLER AE163电子天平; 天大天发 RCZ-8M溶出度仪; 富科思FAVD-25真空脱气机; METTLER FiveEasy Plus酸度计。

### 1.2 试药

异烟肼对照品(批号: 100578-200401, 中国食品药品检定研究院)。9家企业异烟肼片, 规格为100 mg; 美国山德士公司2批, 国内企业A、B、C、D、E、F、G、H各3批。甲醇为色谱纯, 水为超纯水, 盐酸为优级纯, 磷酸二氢钾、氢氧化钠、醋酸钠、冰醋酸、磷酸氢二钠均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶出曲线测定方法

#### 2.1.1 溶出方法

浆法,  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。溶出介质选用pH1.2盐酸溶液、pH4.5醋酸盐缓冲液、pH6.8磷酸盐缓冲液

和水, 体积为900 mL。取样时间点为5、10、15、20、30、45 min。当连续两点溶出率均达85%, 且差值小于5%时, 作为采样截止点<sup>[5]</sup>。取续滤液直接作为供试品溶液, 以pH1.2、pH4.5为溶出介质时, 取续滤液1 mL加水稀释至5 mL, 摇匀即得。溶出介质的配制方法: pH1.2缓冲液: 取盐酸7.65 mL, 加水稀释至1000 mL; pH4.5缓冲液: 取醋酸钠18 g, 加冰醋酸9.8 mL, 再加水稀释至1000 mL; pH6.8缓冲液: 取 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾溶液250 mL与 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液112 mL混匀后, 再加水稀释至1000 mL。

#### 2.1.2 色谱条件

C18 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱, 以 $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的磷酸氢二钠溶液(用磷酸调节pH值至 $6.0 \pm 0.05$ ) - 甲醇(85:15)为流动相, 检测波长为262 nm, 柱温为30 °C, 流速为 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ <sup>[6]</sup>。

#### 2.1.3 线性范围

精密称取异烟肼对照品适量, 加溶出介质制成 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品储备液, 以pH1.2、pH4.5为溶出介质时, 配制成 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的储备液。各精密量取对照品储备液0、1、2、3、4、5、6 mL至25 mL量瓶中, 加水稀释制成2种不同浓度线性溶液。以浓度为横坐标, 以峰面积为纵坐标, 绘制标准曲线, 求得回归方程, 结果见表1。

表1 不同介质中的回归方程及相关系数

溶出介质	线性方程	r
pH1.2 盐酸溶液	$Y=3.47e+004X-1.67e+004$	1.0000
pH4.5 醋酸盐缓冲液		
pH6.8 磷酸盐缓冲液	$Y=1.72e+004X-1.25e+004$	0.9993
水		

### 2.2 溶出曲线研究

#### 2.2.1 溶出度均一性

批内均一性: 选取各企业样品1批, 测定在4种溶出介质中的溶出量, 计算RSD, 考察批内均一性, 结果见表2。山德士及企业A、B、E、G批内所有介质中取样点溶出量RSD均小于10%; 企业C、F、H批内除第一个取样点外, 其余取样点溶出量RSD < 10%; 表明各企业批内均一性较好。

批间均一性: 根据“2.2.2”及“2.2.3”节的结果, 各企业样品在溶出介质水中溶出差异较大, 与参比制剂不相似溶出曲线较多。因此, 测定了在溶出介质水中各企业样品3批的溶出量, 计算3批平均溶出量之间的RSD, 考察批间均一性, 结果见表3。山德士及企业A、F批间第一取样点溶出量RSD < 20%; 其余企业第一取样点溶出量RSD > 20%, 企业D、G、H的RSD甚至达到40%以

上, 并且企业C、H第二取样点RSD高于第一取样点, 表明山德士, 企业A、F批间均一性较好, 其余企业较差。

表2 溶出批内均一性测定结果 ( $n=12$ )

生产企业 批号	溶出介质	不同时间平均溶出量 ( $\bar{x}/\%$ , RSD/ $\%$ )					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
山德士 (ME130036)	pH1.2	34.1, 9.6	72.0, 7.4	93.8, 1.5	96.3, 0.6	96.3, 0.5	96.2, 0.7
	pH4.5	35.8, 9.3	75.5, 8.8	90.3, 1.5	91.0, 1.9	91.4, 1.0	91.1, 1.4
	pH6.8	39.4, 7.3	77.4, 2.0	94.0, 1.1	95.4, 1.5	95.6, 1.0	95.4, 1.0
	水	38.2, 9.3	75.1, 5.2	93.7, 1.6	95.6, 1.2	94.9, 1.2	95.0, 1.2
A (068140101)	pH1.2	90.0, 2.6	94.1, 2.4	96.3, 2.5	96.8, 2.5	96.7, 1.9	-
	pH4.5	88.3, 5.5	93.5, 2.0	95.7, 1.5	95.7, 1.4	95.8, 1.2	-
	pH6.8	95.1, 3.2	97.4, 1.3	99.2, 1.3	99.4, 1.2	99.5, 1.4	-
	水	90.3, 5.6	97.4, 1.4	98.5, 1.1	98.4, 1.1	98.5, 1.0	-
B (150304)	pH1.2	91.4, 1.8	95.1, 2.8	94.6, 2.8	95.3, 2.6	95.4, 1.5	-
	pH4.5	92.4, 0.9	95.0, 1.8	96.3, 1.3	96.7, 1.2	96.8, 1.0	-
	pH6.8	93.0, 2.4	96.7, 1.8	98.2, 1.5	98.5, 2.0	98.7, 1.4	-
	水	92.8, 3.4	96.1, 1.2	97.8, 1.1	98.3, 1.0	98.5, 1.1	-
C (1405041)	pH1.2	75.6, 18.6	92.6, 3.7	96.2, 2.1	97.1, 2.4	97.2, 2.3	-
	pH4.5	80.0, 10.4	91.9, 2.8	94.0, 2.8	94.0, 3.0	94.2, 2.1	-
	pH6.8	43.9, 15.1	96.4, 2.5	100.4, 2.4	100.3, 2.5	100.2, 2.3	-
	水	42.8, 19.4	90.8, 2.8	96.1, 2.6	97.3, 2.8	97.4, 2.8	-
D (1404004)	pH1.2	25.2, 20.4	68.1, 7.2	87.5, 5.0	93.7, 3.7	97.3, 2.1	97.4, 1.8
	pH4.5	36.8, 11.2	74.1, 6.2	87.7, 4.5	92.5, 2.3	94.5, 1.4	95.3, 1.3
	pH6.8	23.8, 13.4	64.5, 9.2	86.6, 6.2	95.4, 2.5	96.5, 2.4	96.6, 2.0
	水	16.5, 5.9	40.2, 7.7	65.3, 9.3	82.0, 6.3	94.3, 2.2	95.9, 1.5
E (A140601)	pH1.2	26.7, 7.0	53.0, 6.6	73.2, 5.1	86.2, 4.3	96.7, 2.6	98.4, 2.3
	pH4.5	25.3, 6.8	50.2, 6.3	69.4, 3.0	81.7, 2.7	90.9, 2.0	92.2, 1.4
	pH6.8	33.0, 6.3	62.7, 5.7	82.3, 3.7	92.7, 2.7	95.2, 2.3	95.2, 2.2
	水	34.5, 7.6	62.9, 8.7	82.3, 6.4	92.0, 3.9	95.0, 2.4	94.9, 2.2

续表 2

生产企业 批号	溶出介质	不同时间平均溶出量 ( $\bar{x}/\%$ , RSD/ $\%$ )					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
F (1504104)	pH1.2	48.8, 13.7	81.8, 8.2	97.0, 3.7	97.5, 2.2	97.5, 2.4	-
	pH4.5	47.4, 11.3	80.7, 7.3	99.3, 2.1	101.6, 2.0	102.2, 2.1	-
	pH6.8	45.5, 12.1	78.4, 5.4	95.6, 4.1	99.3, 3.1	99.8, 3.3	-
	水	48.2, 7.5	79.4, 3.9	95.5, 3.0	98.9, 1.9	99.0, 2.1	-
G (141003)	pH1.2	96.0, 4.3	100.6, 3.5	101.2, 2.8	101.0, 2.7	101.1, 3.1	-
	pH4.5	98.5, 5.1	102.7, 3.7	103.0, 4.1	102.7, 3.7	102.5, 3.6	-
	pH6.8	90.4, 7.8	100.1, 4.8	100.7, 4.8	99.8, 3.8	100.3, 4.7	-
	水	60.0, 9.8	88.7, 6.8	97.2, 2.9	98.3, 3.0	98.2, 3.1	-
H (1407340)	pH1.2	50.8, 12.3	95.0, 4.8	100.0, 3.2	100.5, 3.0	100.8, 3.1	101.0, 3.6
	pH4.5	57.6, 21.6	98.2, 3.7	101.1, 2.3	101.0, 2.4	101.0, 2.1	101.4, 2.4
	pH6.8	27.8, 7.0	56.4, 7.2	78.4, 6.2	95.7, 3.6	99.5, 2.9	99.6, 3.0
	水	19.6, 6.1	37.2, 8.6	54.8, 8.3	68.7, 5.8	90.4, 4.9	96.9, 2.4

表 3 溶出批间均一性测定结果 ( $n=6$ )

生产企业	批号	不同时间平均溶出量 ( $\bar{x}/\%$ , RSD/ $\%$ )					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
山德士	ME130402						
	ME130036	36.6, 6.4	71.5, 7.1	90.4, 5.2	93.6, 3.1	93.4, 2.3	93.4, 2.5
A	68130851						
	68140101	81.9, 12.2	95.8, 1.8	97.9, 0.7	98.3, 0.5	98.4, 0.5	-
	68140102						
B	150303						
	150304	79.2, 26.3	96.4, 4.5	98.8, 3.6	99.3, 3.1	99.3, 2.7	-
	150401						
C	1401042						
	1405041	32.7, 30.3	70.6, 34.2	85.5, 18.6	92.7, 6.5	96.7, 1.4	-
	1406051						

续表 3

生产企业	批号	不同时间平均溶出量 ( $\bar{x}/\%$ , RSD/ $\%$ )					
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min
D	1312007						
	1404004	28.1, 43.2	52.2, 3.0	73.4, 20.1	86.1, 0.7	95.3, 3.0	96.9, 1.5
	1501001						
E	A140101						
	A140601	33.3, 21.3	60.7, 20.3	79.7, 15.1	89.0, 8.4	95.6, 2.5	96.5, 2.3
	A140602						
F	1504102						
	1504104	53.3, 14.0	85.3, 8.4	97.4, 2.9	99.0, 1.4	99.0, 1.3	-
	1405172						
G	141001						
	141003	57.2, 43.3	92.5, 7.4	98.8, 2.6	99.7, 1.9	99.9, 2.2	-
	141103						
H	1403126						
	1407340	27.4, 38.4	55.6, 42.8	71.1, 29.8	83.2, 19.6	95.4, 6.5	99.1, 2.2
	1408468-1						

### 2.2.2 溶出曲线比较

不同企业异烟肼片在4种溶出介质中的溶出曲线见图1。国内企业在4种介质间的溶出行为差异较大。美国山德士、国内企业A、B、F在4种介质中溶出行为完全一致，企业C、E在4种介质中溶出行为基本一致；而企业D、G、H在4种溶出介质中溶出行为差异很大，在pH6.8和水中溶出明显较慢。

### 2.2.3 溶出曲线相似性分析

FDA规定美国山德士公司异烟肼片(100 mg)为参比制剂<sup>[7]</sup>，批内、批间溶出均一性良好，可作为参比制剂，国内企业作为受试制剂，

采用单点法与 $f_2$ 因子法进行4种溶出介质中溶出曲线相似性分析。当参比制剂与受试制剂在15 min时溶出量均达到85%，直接判定两者溶出曲线相似；当参比制剂与受试制剂两者之一15 min溶出量未达到或均未达到85%时，进行 $f_2$ 因子法相似性分析。

相似性分析结果见表4。企业A、B、C、F、G在4种溶出介质中均与参比制剂溶出曲线相似；企业D、H在水中与参比制剂溶出曲线不相似，在其余3种溶出介质中均相似；企业E在pH1.2、pH4.5中与参比制剂溶出曲线相似，在pH6.8、水中与参比制剂不相似。

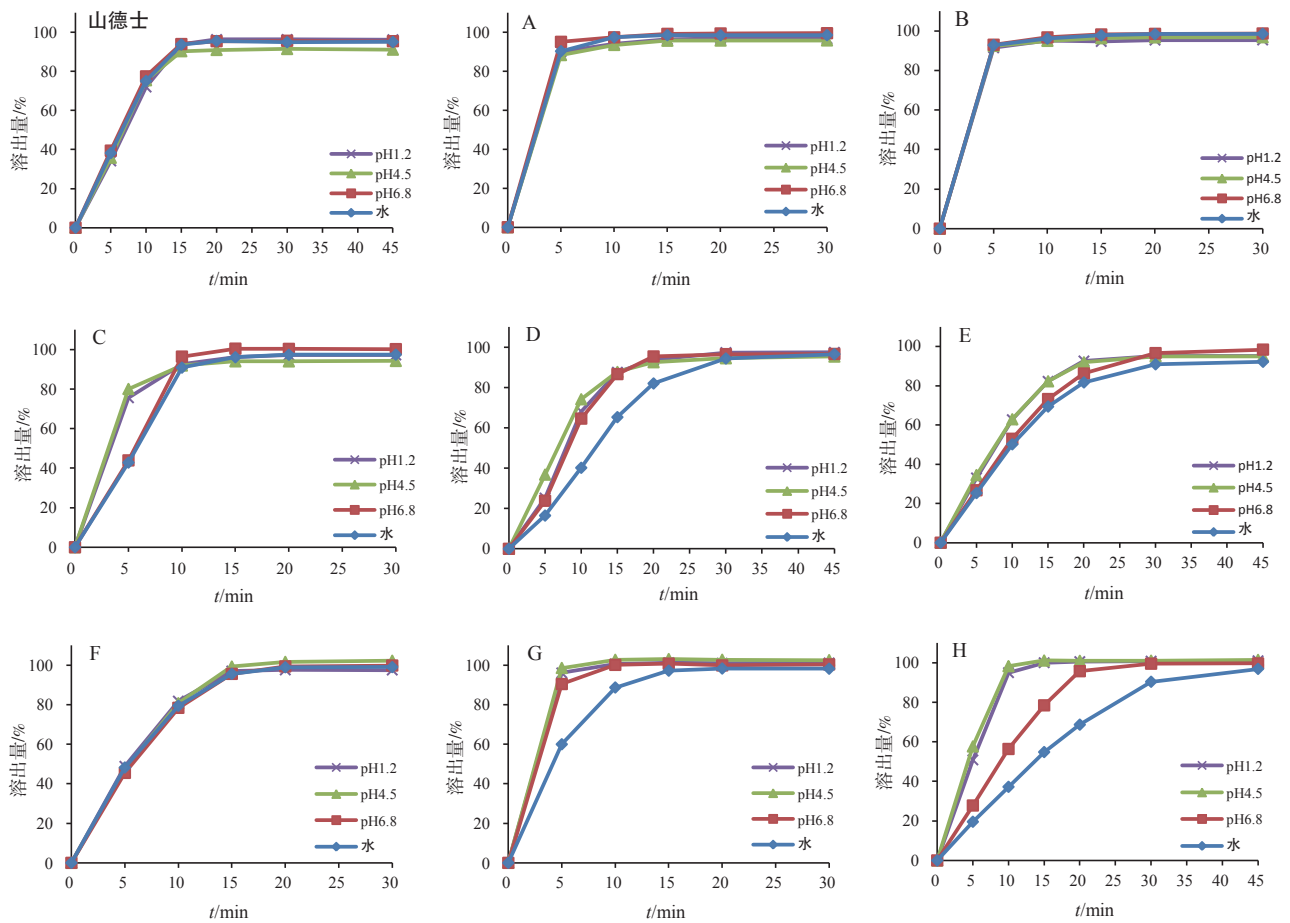


图1 不同企业样品在4种溶出介质中的溶出曲线 (n=12)

表4 溶出曲线相似性评价结果

生产企业	批号	15 min 溶出量 / $f_2$ 因子			
		pH1.2	pH4.5	pH6.8	水
A	068140101	> 85%	> 85%	> 85%	> 85%
B	150304	> 85%	> 85%	> 85%	> 85%
C	1405041	> 85%	> 85%	> 85%	> 85%
D	1404004	> 85%	> 85%	> 85%	30
E	A140601	53	50	38	41
F	1504104	> 85%	> 85%	> 85%	> 85%
G	141003	> 85%	> 85%	> 85%	> 85%
H	1407340	> 85%	> 85%	> 85%	25

### 3 讨论

美国FDA将山德士异烟肼片(100 mg)作为参比制剂,该制剂辅料中有乳糖一水合物。BA试验数据证明,异烟肼可以与辅料中的糖类化合物如乳糖发生反应,使异烟肼的渗透性大大降低,而这将会大大增加该药物的生物等效性风险<sup>[9]</sup>,我们初步的试验也证明异烟肼确实能与乳糖反应产生一种新的化合物。而国内企业制剂辅料主要有淀粉、硬脂酸镁、预胶化淀粉,不包含糖类化合物,两者处方差异很大。WHO、FIP等组织将异烟肼归类为生物豁免品种,前提是处方中不加含糖化合物<sup>[1,10]</sup>。那么,国内生产企业是否确定以山德士异烟肼片作为参比制剂,进行一致性评价,值得进行深入研究。

国内异烟肼片生产企业众多,不同企业之间的溶出过程有较大的差异。报道指出异烟肼不存在多种晶型<sup>[1]</sup>,因此,辅料使用量及压片工艺应是影响异烟肼片溶出过程的主要因素。本试验中仅少数企业溶出量批间差异较小,多数企业批间差异较大,且同一企业在不同介质间的溶出行为差异显著,尤其在以水为介质时溶出明显减慢,提示异烟肼片生产工艺不稳定。生产企业应进行再评价研究,改善生产工艺,确保产品溶出的一致性,并提升产品质量。

#### 参考文献:

- [1] BECKER C, DRESSMAN J B, AMIDON G L, et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Isoniazid [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 96 (3): 522-531.
- [2] Lindenber M, Kopp S, Dressman JB. Classification of Orally Administered Drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines According to the Biopharmaceutics Classification System [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, 58: 265-278.
- [3] Wu CY, Benet LZ. Predicting Drug Disposition via

Application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System [J]. *Pharmaceutical Research*, 2005, 22 (1): 11-23.

- [4] WHO. Proposal to Waive in vivo Bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate-release, Solid Oral Dosage Forms. Technical Report Series, No 937, 40th Report, Annex 8 of WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations[EB/OL]. [2016-07-02]. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf).2006.
- [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.
- [6] 中国药典: 二部[S]. 2015.
- [7] FDA. Model Quality Overall Summaries[EB/OL]. [2016-07-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/Development Approval Process/How Drug sare Developed and Approved/ Approval Applications/Abbreviated New Drug Application ANDAGenerics/ucm120971.htm>.
- [8] 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.
- [9] Rao KV, Kailasam S, Menon NK, et al. Inactivation of Isoniazid by Condensation in a Syrup Preparation [J]. *Indian Journal of Medical Research*, 1971, 45: 625-632.
- [10] Agrawal S, Singh I, Kaur KJ, et al. Bioequivalence Assessment of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in a Fixed Dose Combination of Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol vs. Separate Ormulations [J]. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2002, 40: 474-481.
- [11] 谢沐风. 如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准 [J]. *中国医药工业杂志*, 2012, 43 (3): A23.

(收稿日期 2016年7月16日 编辑 邹宇玲)