

## ω-3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊溶出度测定 方法的建立和溶出曲线相似性评价\*

申潜<sup>1</sup>, 董海丽<sup>2</sup>, 张翕<sup>1</sup>, 刘晓佳<sup>1,3</sup>, 吴鸳鸯<sup>1</sup>, 阮昊<sup>1\*\*</sup>

(1. 浙江省食品药品检验研究院 国家药监局仿制药评价关键技术重点实验室, 杭州 310052;

2. 杭州市食品药品检验科学研究院, 杭州 310022; 3. 中国药科大学药物分析系, 南京 211198)

**摘要** 目的: 建立流池法测定 ω-3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊的溶出度, 考察不同企业样品溶出行为的差异。方法: 考察溶出介质(表面活性剂的种类和浓度、pH、胃蛋白酶的用量)、流速和系统模式(开/闭环)对 ω-3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊溶出行为的影响, 建立 HPLC 法对各取样点的溶出量进行测定, 并通过计算相似因子( $f_2$ )评价仿制制剂和参比制剂溶出曲线的相似性。结果: 采用流池法的闭环模式, 栓剂池, 以含 4.0% 曲拉通 X-100 的 0.01 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液为溶出介质, 流速为 2.0 mL·min<sup>-1</sup>, 该溶出方法对产品质量和不同处方有较好的区分力。结论: 建立的溶出方法可用于 ω-3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊的质量控制, 能为 ω-3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊的一致性评价及油脂类软胶囊的溶出方法开发提供参考。  
**关键词:** ω-3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊; 流池法; 溶出曲线; 区分力; 一致性评价; 二十碳五烯酸乙酯; 二十二碳六烯酸乙酯

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2024)12-2180-09

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-0000

## Establishment of dissolution method and similarity evaluation of dissolution curves of omega-3-acid ethyl ester 90 soft capsules\*

SHEN Qian<sup>1</sup>, DONG Hai-li<sup>2</sup>, ZHANG Xi<sup>1</sup>,  
LIU Xiao-jia<sup>1,3</sup>, WU Yuan-yang<sup>1</sup>, RUAN Hao<sup>1\*\*</sup>

(1. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Core Technology of Generic Drug Evaluation, Hangzhou 310052, China;

2. Hangzhou Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310022, China;

3. Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**Abstract Objective:** To develop a flow-through cell method for the dissolution test of omega-3-acid ethyl ester 90 soft capsules and compare the dissolution behaviors from different manufacturers. **Methods:** The medium (surfactant and its concentration, pH, dosage of pepsin), flow rate and system mode (closed versus open) were investigated. The samples were collected at the specified time and determined by HPLC. The similarity of the dissolution curves between generic drugs and reference listed drug was evaluated by similarity factor ( $f_2$ ). **Results:** A closed-loop mode of flow-through cell apparatus was employed, with 0.01 mol·L<sup>-1</sup> hydrochloric acid solution containing 4.0% Triton X-100 as the dissolution medium, and the flow rate was 2.0 mL·min<sup>-1</sup>.

\* 浙江省药品监督管理局科技计划项目(2023019);浙江省基础公益研究计划项目(LGC22H300003)

\*\* 通信作者 Tel:(0571)87180366;E-mail:clare\_ruan@163.com

第一作者 Tel:(0571)87180340;E-mail:719606674@qq.com

The dissolution curves of the samples that have passed consistency evaluation are similar to those of the reference and the samples produced by enterprise in the declaration stage are partly similar. The method has effective distinguish ability for product quality and different prescriptions. **Conclusion:** The newly established method can be used for the quality control of omega-3-acid ethyl ester 90 soft capsules, and can provide references for further consistency evaluation and the dissolution method development of lipid-filled soft gelatin capsule (SGC).

**Keywords:** omega-3-acid ethyl ester 90 soft capsules; flow-through cell method; dissolution curves; distinguishing ability; consistency evaluation; ethyl eicosapentaenoate; ethyl docosahexaenoate

高甘油三酯血症是动脉粥样硬化性心血管病的主要危险因素之一<sup>[1-2]</sup>,严重危害公众健康。使用调脂药物降低甘油三酯(triglyceride, TG)水平可减少心血管事件风险,目前临床常用的调脂药物包括他汀类、贝特类、烟酸、 $\omega-3$ 脂肪酸及胆固醇吸收抑制剂等<sup>[3]</sup>。而天然来源的鱼油类 $\omega-3$ 脂肪酸能明显降低TG水平,具有不良反应少,安全性高,耐受性良好等优点<sup>[4]</sup>,因而成为较佳的治疗选择。

$\omega-3$ 脂肪酸乙酯90软胶囊是首个获得美国FDA和欧盟批准的 $\omega-3$ 衍生处方药,最早于1994年在挪威注册,于2004年在美国上市<sup>[5]</sup>。国家药品监督管理局《仿制药参比制剂目录》第二十六批和第六十一批分别将Smithkline Beecham/GlaxoSmithKline和ABBOTT LABORATORIES LIMITED生产的 $\omega-3$ 脂肪酸乙酯90软胶囊推荐为一致性评价参比制剂,其中ABBOTT LABORATORIES LIMITED生产的药品已在国内上市,商品名为OMACOR<sup>®</sup>。目前国内有2家企业生产 $\omega-3$ 脂肪酸乙酯90软胶囊,且产品均已通过仿制药一致性评价,另有企业生产的制剂正处于申报阶段。所有产品规格均为1g(每粒软胶囊含二十碳五烯酸乙酯(ethyl eicosapentaenoate, EP-Aee)465 mg,二十二碳六烯酸乙酯(ethyl docosahexaenoate, DHAee)375 mg, $\omega-3$ 脂肪酸乙酯总量不低于900 mg)。

溶出度是口服固体制剂质量控制的重要检测指标,而 $\omega-3$ 脂肪酸乙酯90软胶囊的溶出度测定方法目前在美国药典、美国FDA和日本溶出曲线数据库中均未收录。油脂类软胶囊的溶出度测定存在一个难题:采用传统的方法(篮法、桨法)会出现油液漂浮或悬浮导致样品溶液混合不均匀;而选用流池法,软胶囊破裂后,油脂很快进入池体顶部,会堵塞滤膜或被强行通过滤膜<sup>[6]</sup>,这些都会造成实验结果准确性低或离散程度大。为解决这一难题,

一种特殊的流通池(栓剂池)<sup>[7]</sup>被设计出来,已被EP 11.0(2.9.42)收载,并被美国FDA推荐用于 $\omega-3$ 脂肪酸乙酯制剂的溶出试验<sup>[8]</sup>。栓剂池的结构如图1所示<sup>[9]</sup>:样品置于右侧通道内,溶出介质进入后,通过右侧通道到达左侧通道,将空气通过毛细管排出,然后介质流经中心通道到达过滤器。油脂类软胶囊破裂后,油脂由于密度较低,会在左侧通道的顶部三角形区域停留,溶出介质在流经池体时不断地从脂质层中溶解药物。

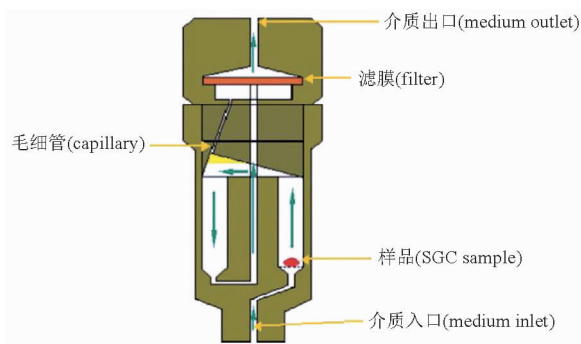


图1 栓剂池结构示意图

Fig.1 Structure of flow-through cell for lipophilic solid dosage forms

目前尚未检索到流池法测定 $\omega-3$ 脂肪酸乙酯制剂溶出度的文献。建立有区分力的溶出方法,分析仿制制剂和参比制剂溶出特性的差异,对于提高口服药品质量和促进制剂工艺水平提升具有重要意义<sup>[10]</sup>。本文基于流通池装置的特点,建立了 $\omega-3$ 脂肪酸乙酯90软胶囊有区分力的溶出曲线测定方法,用于考察国内产品和参比制剂溶出特性的差异,促使国内生产企业优化处方和生产工艺,通过体外试验数据为生物等效性试验提供指导或直接达到生物等效性豁免的目的,以最终通过仿制药一致性评价。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

RT7 流池法溶出系统(深圳市锐拓仪器设备有限公司);1260 高效液相色谱仪(Agilent 公司);XPE 205 十万分之一电子天平、S400-K 酸度计(Mettler Toledo 公司);ZKT-18F 真空脱气机(天大天发科技有限公司)。

### 1.2 试药

曲拉通 X-100(Triton X-100)和胃蛋白酶均来自上海阿拉丁生化科技股份有限公司,十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)、聚山梨酯 80(polysorbate 80)和十六烷基三甲基溴化铵(cetyltrimethyl ammonium bromide, CTAB)均来自国药集团化学试剂有限公司;乙腈为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

EPAee 对照品(USP,批号 R085H0,含量 98.8%);DHAee 对照品(USP,批号 R13020,含量 99.3%); $\omega$ -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊(共 6 批),批号 33144001,来自 ABBOTT LABORATORIES LIMITED 公司,批号 20220221、20221120、1022301,来自 A 公司,批号 02230602,来自四川国为制药有限公司,批号 23122737,来自成都盛迪医药有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

#### 2.1.1 溶出介质

取 Triton X-100 320.0 g,精密称定,加脱气水适量,超声(800 W,40 kHz)振摇使溶解,加盐酸 7.2 mL,用脱气水稀释至 8 000 mL,摇匀,即得。

#### 2.1.2 对照品储备液

取 EPAee 对照品约 62.5 mg、DHAee 对照品约 50 mg,精密称定,置同一 50 mL 量瓶中,加溶出介质适量,于 37 °C 水浴中加热使溶解,放冷,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,即得。

#### 2.1.3 对照品溶液

精密量取对照品储备液 10 mL,置 25 mL 量瓶中,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,即得。

### 2.2 色谱条件

采用 Welch Ultimate XB-C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm,5  $\mu$ m)色谱柱,以乙腈-水(92:8)为流动相,检测波长 210 nm,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,进样体积 2  $\mu$ L,柱温 40 °C。

### 2.3 方法学验证

#### 2.3.1 专属性

以溶出曲线测定时溶出时间为 42 h 的溶液作为

供试品溶液。取供试品溶液、“2.1”项下溶出介质和对照品溶液,按“2.2”项下色谱条件进样测定,典型色谱图见图 1。在此色谱条件下,EPAee 和 DHAee 的保留时间分别约为 7.6 min 和 8.7 min,二者分离度 >3.5;供试品溶液色谱图中 2 个主峰与其余各峰的分离度均 >1.5;溶出介质对样品测定不产生干扰。

#### 2.3.2 线性范围

精密量取“2.1”项下对照品储备液适量,用溶出介质稀释制成每 1 mL 约含 EPAee 25.0、100.1、208.6、312.9、417.2、500.6、625.8  $\mu$ g 和 DHAee 20.7、83.0、172.9、259.3、345.8、414.9、518.6  $\mu$ g 的溶液,按“2.2”项下色谱条件进样测定。以 EPAee 和 DHAee 质量浓度( $C$ , $\mu$ g·mL<sup>-1</sup>)为横坐标,峰面积  $A$  为纵坐标,绘制标准曲线,得 EPAee 和 DHAee 的回归方程:

$$A = 7.274C + 3.513 \quad r = 0.9998$$

$$A = 8.516C - 2.997 \quad r = 0.9999$$

结果表明 EPAee 在 25.0 ~ 625.8  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup>、DHAee 在 20.7 ~ 518.6  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup>,峰面积与浓度呈良好的线性关系。

#### 2.3.3 准确度

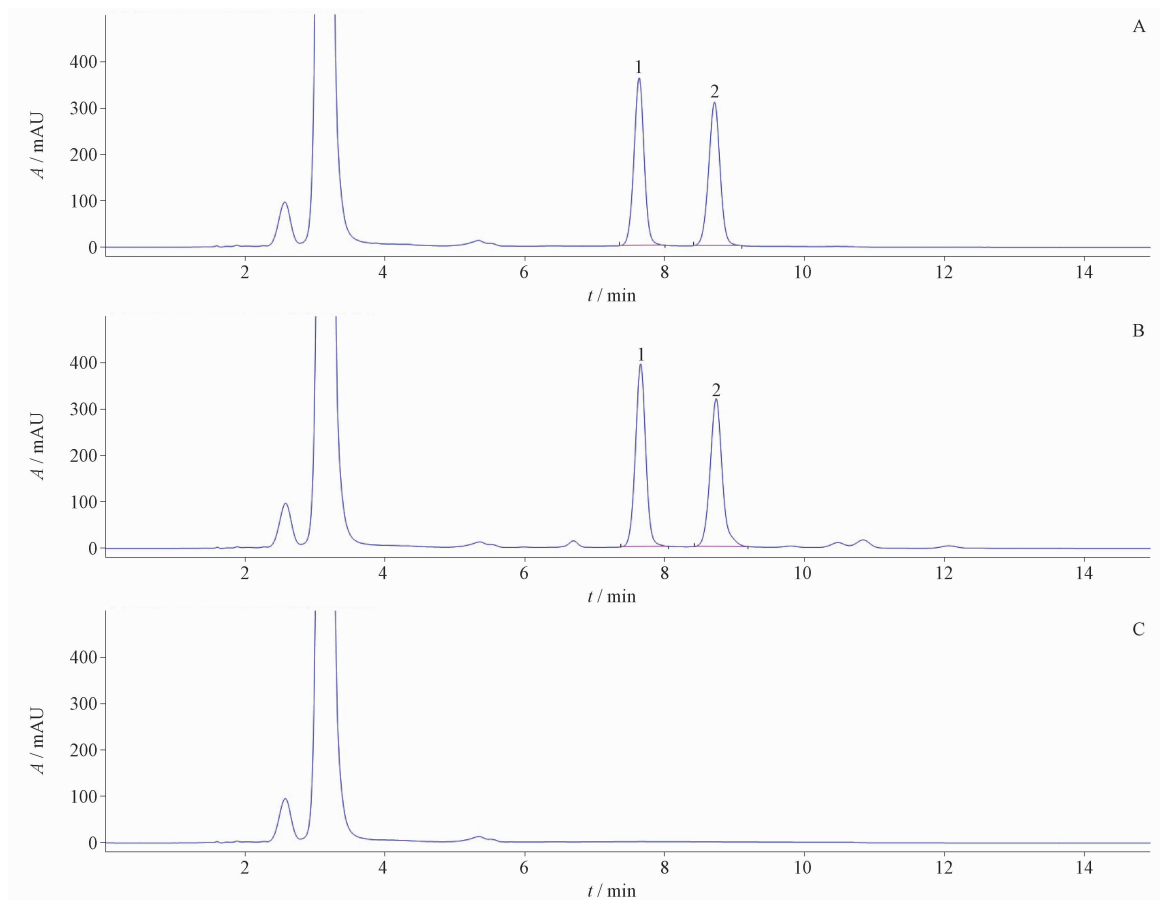
取 A 企业 1022301 批次样品 20 粒,精密称定,计算平均装量。精密称取内容物 6 份,加溶出介质溶解并稀释制成每 1 mL 约含 EPAee 500  $\mu$ g 和 DHAee 420  $\mu$ g 的溶液,按“2.2”项下色谱条件进样测定,计算样品中 EPAee 的平均含量为 101.5%,RSD 为 0.35%,DHAee 的平均含量为 102.6%,RSD 为 0.31%,表明方法重复性良好。

#### 2.3.4 精密度

取“2.1”项下对照品溶液连续进样测定 6 次,EPAee 和 DHAee 峰面积的 RSD 分别为 0.36% 和 0.28%,表明仪器进样精密度良好。

#### 2.3.5 准确度

取“2.3.3”项下已准确测定含量的样品适量,分别精密加入“2.1”项下对照品储备液适量,用溶出介质稀释制成相当于 EPAee 和 DHAee 含量 20%、50%、80% 和 100% 的回收率溶液,每个浓度平行制备 3 份,按“2.2”项下色谱条件进样测定。EPAee 和 DHAee 的平均回收率( $n = 12$ )分别为 101.8% 和 101.1%,RSD 分别为 0.48% 和 0.70%,表明方法准确度良好。



1. EPAee 2. DHAee

A. 对照品溶液(reference substance solution) B. 供试品溶液(test solution) C. 空白溶液(blank solution)

图2 EPAee和DHAee高效液相色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of EPAee and DHAee

### 2.3.6 定量限与检测限

精密量取“2.1”项下对照品储备液适量,用溶出介质稀释制成每1 mL约含EPAee 5.0  $\mu\text{g}$ 和DHAee 4.0  $\mu\text{g}$ 的溶液,作为定量限测定溶液(相当于标示量的1.0%);继续稀释至每1 mL约含EPAee 1.7  $\mu\text{g}$ 和DHAee 1.3  $\mu\text{g}$ 的溶液,作为检测限测定溶液(相当于标示量的0.3%),按“2.2”项色谱条件进样测定,定量限测定溶液中EPAee和DHAee峰高的信噪比( $S/N$ )分别为14.8和12.4;检测限测定溶液中EPAee和DHAee峰高的信噪比( $S/N$ )分别为4.9和3.9,表明方法灵敏度良好。

### 2.3.7 稳定性

取“2.3.3”项下溶液,分别于室温放置0、24、48、72 h后,按“2.2”项下色谱条件进样测定,得EPAee和DHAee峰面积的RSD分别为0.28%和0.39%,

表明溶液室温放置72 h内稳定。

### 2.3.8 滤膜吸附试验

取“2.3.3”项溶液,分别于10 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min和用0.45  $\mu\text{m}$ 玻璃纤维膜过滤后弃去2、6、10 mL初滤液,按“2.2”项色谱条件进样测定,得EPAee和DHAee峰面积的RSD分别为0.22%和0.36%,表明滤膜对样品无吸附。

## 2.4 溶出方法的建立

### 2.4.1 溶出介质的考察

**2.4.1.1 表面活性剂种类**  $\omega$ -3脂肪酸乙酯90软胶囊的内容物为油状物,而溶出介质为水溶液,需要添加适当的表面活性剂才能将EPAee和DHAee溶解出来。本研究考察了溶出试验常用的表面活性剂,包括非离子型的Triton X-100和Polysorbate 80,阴离子型的SDS和阳离子型的CTAB。将4种表面活性剂溶于0.01  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸

溶液中,均配制成 4.0% 的浓度,以  $2.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的流速考察参比制剂的溶出曲线,结果见图 3。由图可知,参比制剂在含 4.0% Triton X-100 的  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液中可以实现较好的溶出,

而在相同浓度的 Polysorbate 80、SDS 和 CTAB 中, EPAee 和 DHAee 在 42 h 的累计释放量均在 20% 以下。后续选用 Triton X-100 作为表面活性剂进一步研究。

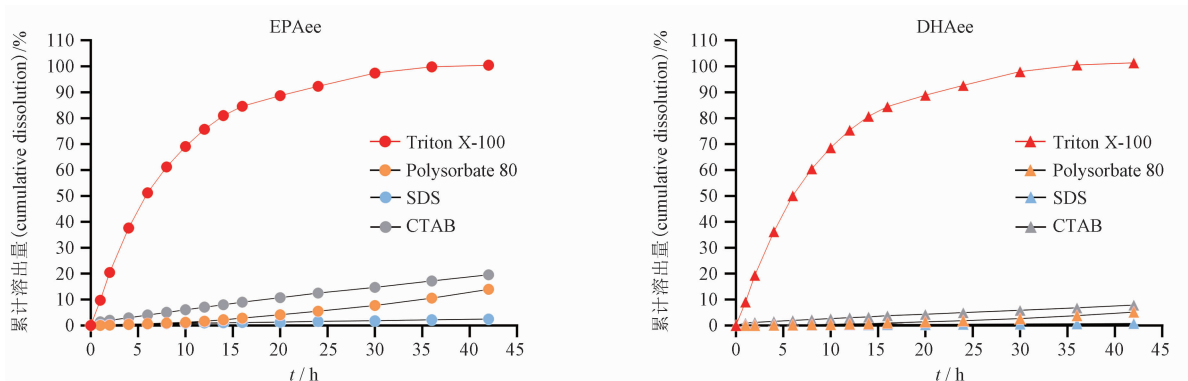


图 3 参比制剂在不同种类表面活性剂中的溶出曲线 ( $n=2$ )

Fig. 3 Dissolution curves of reference listed drug in different surfactants

**2.4.1.2 表面活性剂浓度** 本研究考察了不同浓度的 Triton X-100 对溶出曲线的影响。将 0.5%、1.0%、2.0%、4.0% 和 5.0% 的 Triton X-100 分别溶于  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液中,以  $2.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的流速考察参比制剂的溶出曲线,结果见图 4。由图可

知,随着 Triton X-100 浓度的增大,EPAee 和 DHAee 的溶出量增加明显。当 Triton X-100 浓度增加至 4.0% 后,EPAee 和 DHAee 在 24 h 的累计溶出量均能达到 85% 以上。浓度增加至 5.0%,溶出量增长的趋势缓慢。后续试验选择 4.0% 的浓度进一步研究。

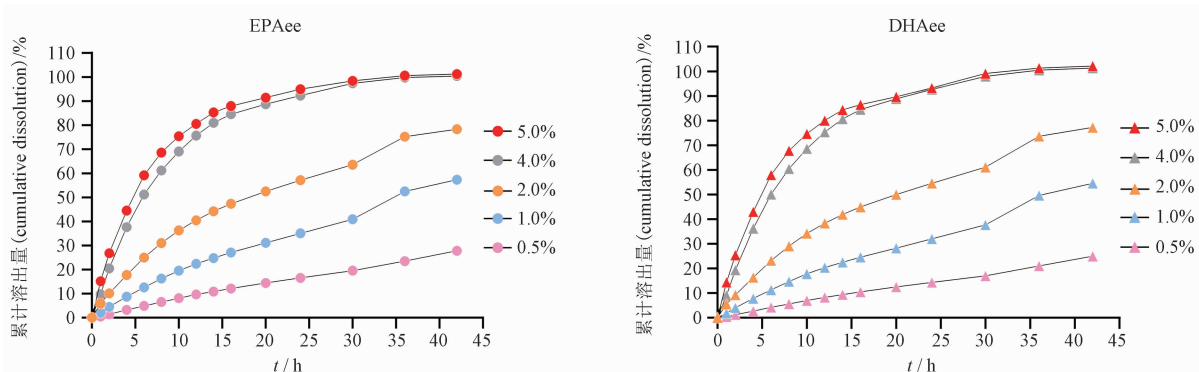


图 4 参比制剂在不同浓度 Triton X-100 中的溶出曲线 ( $n=2$ )

Fig. 4 Dissolution curves of reference listed drug in different Triton X-100 concentrations

**2.4.1.3 溶出介质 pH** 溶出介质的 pH 是影响药物溶出的重要因素。将 Triton X-100 分别溶于  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液、 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中,均配制成 4.0% 的浓度,以  $2.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的流速考察参比制剂的溶出曲线,结果见图 5。由图可知,溶出介质的 pH 对 EPAee 和 DHAee 的溶出有一定影响,后续试验选用溶出量最大的  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液进一步研究。

**2.4.1.4 胃蛋白酶** 明胶交联可能导致溶出过程中囊壳内部或外部表面形成不溶于水的薄膜,阻止胶囊剂填充物的释放,可在溶出介质中加入酶来破除<sup>[11]</sup>。USP <1094> 指南给出了酶选择的基本原则,建议  $\text{pH} \leq 4.0$  介质使用胃蛋白酶。配制含 4.0% Triton X-100 的  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液,然后分别在介质中不加胃蛋白酶和加入  $120\,000 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  的胃蛋白酶,以  $2.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的流速考察

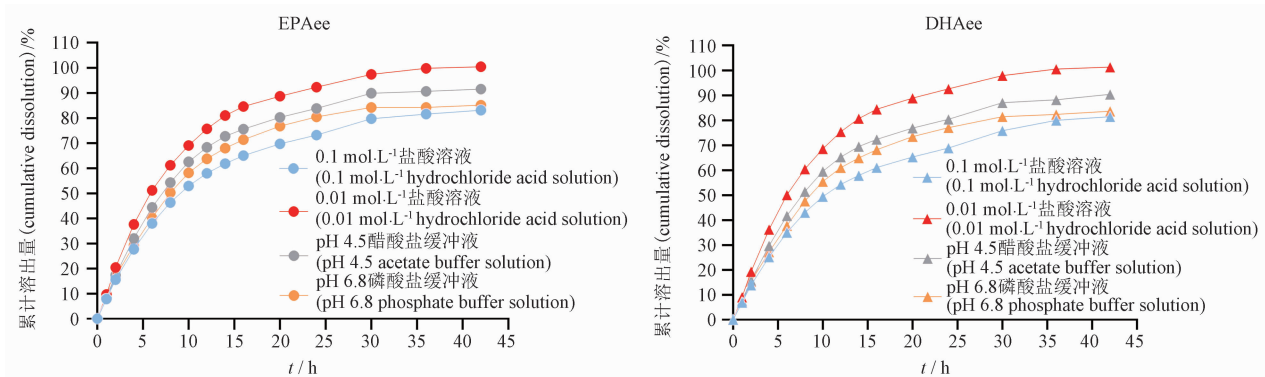


图5 参比制剂在不同 pH 溶出介质中的溶出曲线 ( $n=2$ )

Fig. 5 Dissolution curves of reference listed drug in dissolution media with different pH

参比制剂的溶出曲线,结果见图6。由图可知,不加胃蛋白酶和加入  $120\ 000\ \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$  的胃蛋白酶, EPAee 和 DHAee 的溶出量基本无差别。文献指出,只有研

究表明确实为明胶交联导致胶囊溶出度不符合标准,才可在介质中添加酶<sup>[12]</sup>。因此,后续研究选择不加胃蛋白酶。

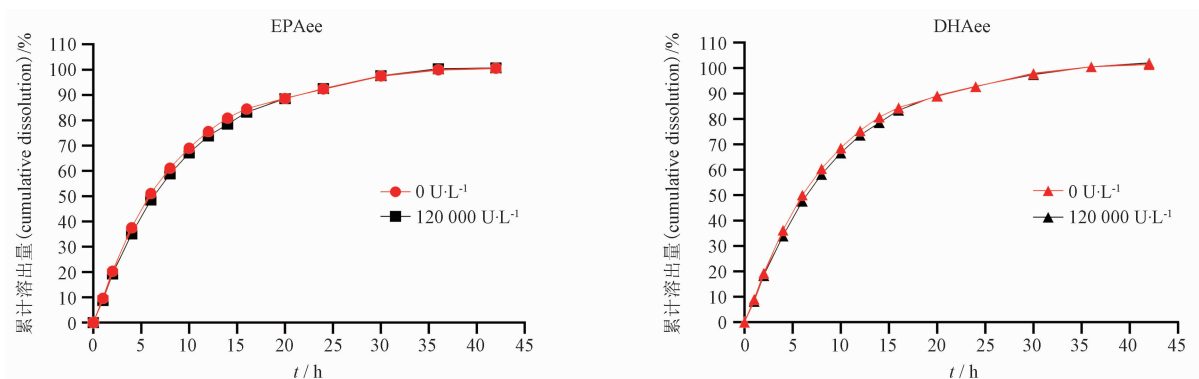


图6 参比制剂在不同胃蛋白酶浓度下的溶出曲线 ( $n=2$ )

Fig. 6 Dissolution curves of reference listed drug in different pepsin concentrations

#### 2.4.2 流速

流池法中介质的流速对药物的溶出具有决定性影响<sup>[13]</sup>。选择含 4.0% Triton X-100 的  $0.01\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液作为溶出介质,分别以  $2.0$  和  $4.0\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的流速考察参比制剂的溶出曲线,结果见图7。由图可知,当流速从  $2.0\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$  提高至  $4.0\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$  后,样品的溶出速率增加明显,但同时各时间点溶出量的离散程度显著加大,部分时间点溶出量的 RSD 达到 50% 以上。推测造成此情况的原因是采用的栓剂池结构设计的特殊性,含有较高浓度 Triton X-100 的介质进入流通池内的速度越快,试验初始阶段就越有可能出现流通池内空气无法从毛细管彻底排出的情况,实验结果表明流通池内残留有空气会显著影响样品的溶出,从而产生高变异性的结果。为使样品平稳地溶出,在各时间点获得相

对均一的溶出量,选择  $2.0\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的流速展开试验。

#### 2.4.3 系统模式(开/闭环)

流池法根据溶出介质流通方式的不同可分为开环模式和闭环模式。开环模式可使溶出试验始终保持适宜的漏槽条件,适合难溶性药物的溶出研究,但缺点是溶出介质用量大。本研究比较了 2 种模式对  $\omega-3$  脂肪酸乙酯 90 软胶囊溶出的影响,选择含 4.0% Triton X-100 的  $0.01\ \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液作为溶出介质,以  $2.0\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的流速考察参比制剂的溶出曲线,结果见图8。由图可知,在开、闭环 2 种模式下, EPAee 和 DHAee 的溶出量基本无差别,闭环模式即能保证样品较好地溶出。而开环模式的溶出介质用量为闭环的 5 倍以上,本着节约溶出介质的原则,后续试验选择使用闭环模式。

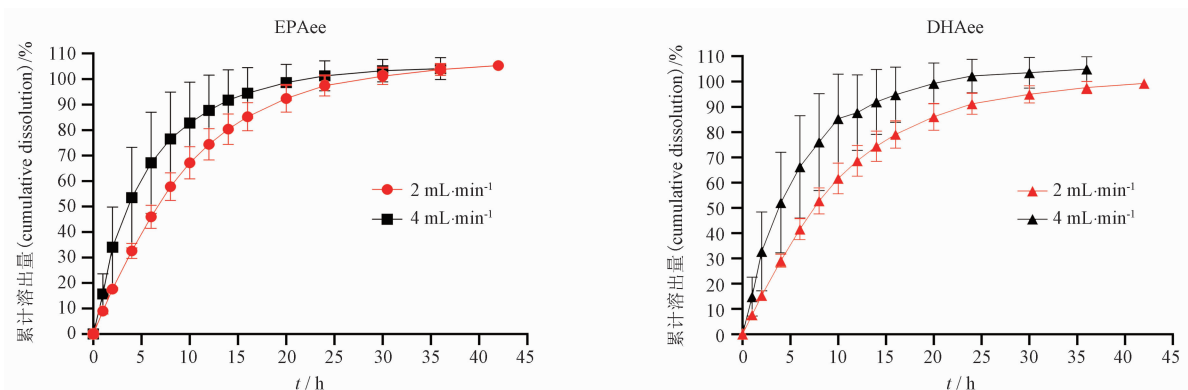
图7 参比制剂在不同流速下的溶出曲线 ( $n=6$ )

Fig. 7 Dissolution curves of reference listed drug under different flow rates

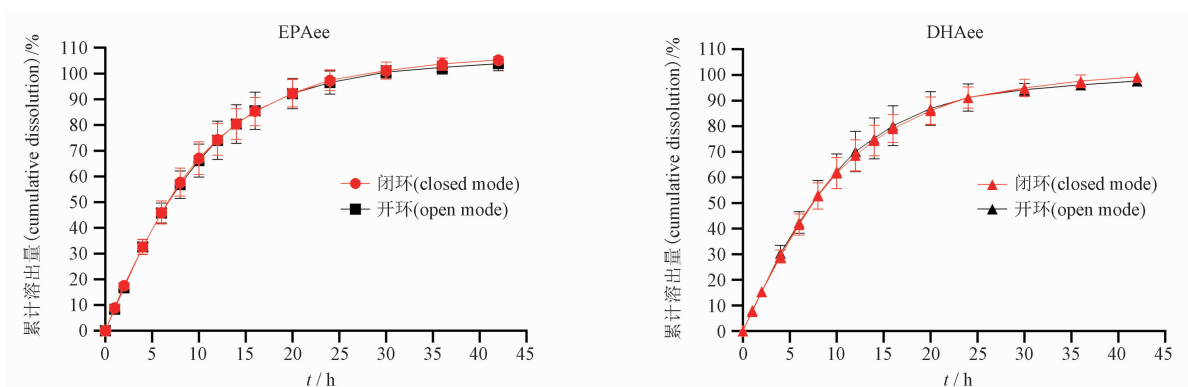
图8 参比制剂在不同系统模式(开/闭环)下的溶出曲线 ( $n=6$ )

Fig. 8 Dissolution curves of reference listed drug under different system modes (open versus closed)

## 2.5 溶出度的测定

采用流池法的闭环模式,栓剂池,溶出介质为含 4.0% Triton X-100 的  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液 900 mL,流速为  $2.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,温度为  $37.0 \text{ }^\circ\text{C}$ ,过滤方式为  $0.45 \text{ }\mu\text{m}$  玻璃纤维膜。取不同企业生产的样品各 12 粒,分别于 1、2、4、6、8、10、12、14、16、20、24、30、36、42 h 取样,按“2.2”项下色谱条件进样测定,结果见图 9。6 批样品均能实现平稳地溶出,无拐点和突释,所有时间点累计溶出量的 RSD 均在 10% 以下。

## 2.6 相似性分析结果

《仿制药质量一致性评价—普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》推荐采用非模型依赖的相似因子( $f_2$ )法对仿制制剂与参比制剂溶出曲线的相似性进行比较,计算公式如下。其中  $R_t$  为  $t$  时间参比制剂平均溶出量;  $T_t$  为  $t$  时间仿制制剂平均溶出量;  $n$  为取样时间点的个数。

$$f_2 = 50 \cdot \lg \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i) \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

对国内 3 家企业生产的 5 批样品与参比制剂的溶出曲线进行  $f_2$  因子计算,结果见表 1。可见,已通过一致性评价的四川国为制药有限公司和成都盛迪医药有限公司的样品的溶出曲线均与参比相似 ( $f_2 \geq 50$ ); 而处于申报阶段的 A 企业生产的样品,1 批与参比相似,另 2 批与参比不相似 ( $f_2 < 50$ )。通过调研发现 A 企业 3 批样品的主要差别在于胶囊壳的处方用量,建立的溶出方法能较好地将该差异区分出来。

## 3 讨论

USP、JP 及部分文献<sup>[14-15]</sup>对于 EPAee 和 DHAee 的测定均采用气相色谱法,目标成分出峰时间均在 25 min 以上,对于溶出曲线测定这种具有大量样品的试验来说,耗时过长。而采用气相色谱法测定溶出度,一般还需对溶出液进行萃取并加入内标液,操作较烦琐。本文建立的高效液相色谱法, EPAee 和

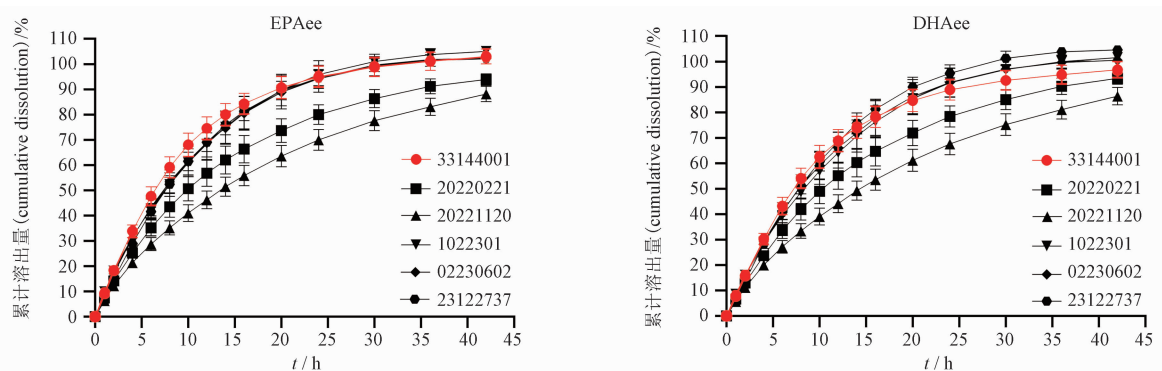
图9  $\omega$ -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊溶出曲线 ( $n=12$ )

Fig. 9 The dissolution curves of omega-3-acid ethyl ester 90 soft capsules

表 1 仿制制剂与参比制剂的  $f_2$  因子比较  
Tab. 1 Similarity factor ( $f_2$ ) of the generic drugs compared with the reference listed drug

生产企业 (manufacturer)	批号 (batch)	相似因子 $f_2$ (similarity factor $f_2$ )	
		EPAee	DHAee
ABBOTT LABORATORIES LIMITED	33144001	/	/
A	20220221	41.8	47.7
A	20221120	32.1	35.3
A	1022301	68.3	74.1
四川国为制药有限公司(Sichuan Gowell Pharmaceutical Co., Ltd.)	02230602	69.8	83.5
成都盛迪医药有限公司(Chengdu Suncadia Medicine Co., Ltd.)	23122737	66.6	74.8

DHAee 的保留时间分别为 7.6 min 和 8.7 min, 单针分析时间在 15 min 以内, 且溶出液无需前处理, 可直接进样测定, 该方法快速、简便并经过系统验证, 适用于  $\omega$ -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊的溶出曲线测定。

$\omega$ -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊是油脂类软胶囊, 溶出度测定难度大, 目前测定方法在各国药典、美国 FDA 和日本溶出曲线数据库中均未收录, 文献也未见收录。本文选用流池法, 考察了溶出介质(表面活性剂的种类和浓度、pH、胃蛋白酶的用量)、流速和系统模式(开/闭环)对  $\omega$ -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊溶出行为的影响, 建立 HPLC 法对仿制制剂和参比制剂各取样点的溶出量进行测定, 并通过计算相似因子 ( $f_2$ ) 评价溶出曲线的相似性。最终确定了对产品质量和不同处方工艺更有区分力的溶出方法: 流池法, 闭环模式, 栓剂池, 溶出介质为含 4.0% Triton X-100 的 0.01 mol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 盐酸溶液 900 mL, 流速为 2.0

mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>, 温度为 37.0  $^{\circ}$ C, 过滤方式为 0.45  $\mu$ m 玻璃纤维膜。

体外溶出实验是评价口服制剂内在质量、反映生产工艺差别的重要手段<sup>[16]</sup>。由于  $\omega$ -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊的内容物为油性液体, 采用传统的模拟胃肠道 pH 的溶出介质无法溶出。本文建立的溶出方法采用了较高浓度的表面活性剂, 同时考虑到栓剂池结构设计的特殊性, 流速选择了较低的 2.0 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>, 使得样品总释放时间达到 42 h。该方法应用于  $\omega$ -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊的溶出度检测, 所有样品在各时间点累计溶出量的 RSD 均控制在 10% 以下。结果已通过一致性评价的 2 家企业样品的溶出曲线均与参比相似, 且相似因子  $f_2$  均 >65; 而处于申报阶段的 A 企业 3 批样品由于胶囊壳的处方用量差异, 1 批与参比相似, 另 2 批与参比不相似。该方法对产品质量和不同处方有较好的区分力, 可用于  $\omega$ -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊的质量控制, 能为  $\omega$ -3 脂肪酸乙酯 90 软胶囊的一致性评价及油脂类软胶囊的溶出方法开发提供参考。

#### 参考文献

- [1] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL, *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111
- [2] 蔡东成, 刘红霞, 刘丹媚, 等. 脂质代谢与降脂药物研究进展 [J]. *药学进展*, 2020, 44(5): 379  
CAI DC, LIU HX, LIU DM, *et al.* Advances in the research on lipid metabolism and lipid-lowering drugs [J]. *Prog Pharm Sci*, 2020, 44(5): 379
- [3] 李其华, 韦红卫, 易秋艳, 等. 欧米加-3-酸乙酯 90 软胶囊治疗高甘油三酯血症的有效性和安全性: 一项随机、双盲、安

- 慰剂对照临床试验[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(7): 839
- LI QH, WEI HW, YI QY, *et al.* Efficacy and safety of omega-3 acid ethyl esters 90 soft capsules in treatment of hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2021, 13(7): 839
- [4] HARRIS WS, GINSBERG HN, ARUNAKUL N, *et al.* Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia[J]. *J Cardiovasc Risk*, 1997, 4(5-6): 385
- [5] 荆珊, 谭莉, 杨克旭, 等.  $\omega$ -3-脂肪酸乙酯在中国健康受试者中单次和多次给药的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(10): 1226
- JING S, TAN L, YANG KX, *et al.* Pharmacokinetics of single and multiple doses of omega-3 acid ethyl esters in healthy Chinese subjects[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(10): 1226
- [6] 付莉娜, 陈丽珍, 贾飞, 等. 软胶囊溶出度试验方法研究策略[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(14): 1234
- FU LN, CHEN LZ, JIA F, *et al.* Research strategy of dissolution test of soft capsules[J]. *Chin Pharm J*, 2018, 53(14): 1234
- [7] 宁保明, 李定中, 韩建华, 等. 溶出度技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023: 116
- NING BM, LI DZ, HAN JH, *et al.* Fundamentals and Applications of Dissolution[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2023: 116
- [8] FDA. Draft Guidance on Omega-3-Acid Ethyl Esters[EB/OL]. [2021-04-26]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM320011.pdf>
- [9] HU J, KYAD A, KU V, *et al.* A comparison of dissolution testing on lipid soft gelatin capsules using USP apparatus 2 and apparatus 4[J]. *Dissolut Technol*, 2005, 12(2): 6
- [10] 谢沐风. 具有区分力的溶出曲线[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(7): 687
- XIE MF. The Dissolution curve with distinguishing ability[J]. *Chin J Pharm*, 2014, 45(7): 687
- [11] LU XJ, SHAH P. Dissolution of gelatin capsules: evidence and confirmation of cross-linking[J]. *Dissolut Technol*, 2017, 24(3): 6
- [12] 马骏威, 安娜. 胶囊剂溶出度方法及影响因素的探讨[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(4): 508
- MA JW, AN N. Discussion on capsule dissolution method and influencing factors[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2021, 38(4): 508
- [13] 张春晓, 彭玉帅, 许卉, 等. 流池法的研究进展及应用[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(2): 195
- ZHANG CX, PENG YS, XU H, *et al.* Development and application of flow through cell method[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2021, 41(2): 195
- [14] 杨长晓, 田玉琼, 张誉. 气相色谱内标法测定鱼油软胶囊中总 $\omega$ -3脂肪酸乙酯的含量[J]. 预防医学情报杂志, 2018, 34(7): 956
- YANG CX, TIAN YQ, ZHANG Y. Determination of total omega-3 fatty acid ethyl esters in fish oil gelatin capsules by gas chromatography-internal standard method[J]. *J Prev Med Inf*, 2018, 34(7): 956
- [15] 谢强胜, 李启艳, 刘春霖, 等. 毛细管气相色谱法测定鱼油软胶囊中 $\omega$ -3酸乙酯含量[J]. 药学研究, 2016, 35(5): 264
- XIE QS, LI QY, LIU CL, *et al.* Determination of omega-3 acids ethyl esters in fish oil soft capsules by capillary gas chromatography[J]. *J Pharm Res*, 2016, 35(5): 264
- [16] 周璟明, 徐兰, 陈秀明, 等. 维生素D<sub>3</sub>软胶囊溶出度测定方法的建立[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(3): 543
- ZHOU JM, XU L, CHEN XM, *et al.* Establishment of a dissolution method of vitamin D<sub>3</sub> soft capsules[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2021, 41(3): 543

(本文于2024年4月21日收到)