氨基比林咖啡因片有区分力的溶出度方法的建立及溶出曲线相似性评价

王建强[1,2]，曹洪杰[1,2]，夏方亮[1,2]，王建功[3*]

（1. 滨州市检验检测中心，山东滨州 256600；2. 滨州市化学药物研发与质量控制重点实验室（筹），山东滨州 256600；
3. 滨州医学院附属医院，山东滨州 256600）

摘要：建立了氨基比林咖啡因片中氨基比林和咖啡因的溶出度测定方法，以反映不同厂家制剂的处方及生产工艺的差异，评价不同厂家生产的产品质量。溶出度方法为采用篮法，以 pH 6.8 磷酸缓冲液 900 mL 为溶出介质，转速为 50 r/min，于 30 min 时取样，用 HPLC 法进行测定。对不同厂家的多批次产品通过相似等效限法和相似因子（f_2）法进行评价。结果显示，各厂家产品中氨基比林溶出行为的批内均一性和批间重现性较差，且不同厂家产品中氨基比林的溶出行为存在明显的差异，提示各厂家应改进处方及提高生产工艺的稳定性，以保证产品安全、有效。

关键词：氨基比林咖啡因片；解热镇痛药；氨基比林；溶出度；等效限；相似因子

中图分类号：R917；R971+.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)03-0396-07

引用：王建强，曹洪杰，夏方亮，等．氨基比林咖啡因片有区分力的溶出度方法的建立及溶出曲线相似性评价［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(3): 0396-0402．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.03.014

Establishment of a Discriminatory Dissolution Method for Aminopyrine Caffeine Tablets and Evaluation of the Similarity of Dissolution Curves

WANG Jianqiang[1,2], CAO Hongjie[1,2], XIA Fangliang[1,2], WANG Jiangong[3*]

(*1. Binzhou Municipal Testing Center, Binzhou 256600; 2. Binzhou Municipal Key Lab. for Chemical Drug Research and Development and Quality Control (Preparation), Binzhou 256600; 3. The Hospital Affiliated to Binzhou Medical College, Binzhou 256600*)

ABSTRACT: A dissolution determination method for aminopyrine and caffeine in aminopyrine caffeine tablets was established, in order to reflect the differences in formulation and production processes of different manufacturers, and evaluate the quality of products produced by different manufacturers. The basket method was adopted, with 900 mL of pH 6.8 phosphate buffer solution as the dissolution medium and a rotation speed of 50 r/min. Samples were taken at 30 min and determined by HPLC. Evaluate multiple batches of products from different manufacturers using the similarity equivalent limit method and similarity factor method (f_2). The results showed that the intra-batch uniformity and inter-batch reproducibility of the dissolution behavior of aminopyrine from the products manufactured by various companies were poor, and there were significant differences in the dissolution behavior of aminopyrine products from different manufacturers, which indicated that manufacturers should improve their formulations and enhance the stability of their production processes to ensure product safety and effectiveness.

Key Words: aminopyrine caffeine tablet; antipyretic analgesic; aminopyrine; dissolution curve; equivalent limit; similarity factor

氨基比林咖啡因片为解热镇痛药，规格为含氨基比林（aminopyrine，**1**）150 mg 和咖啡因（caffeine，**2**）40 mg，临床上主要用于缓解各种原因引起的发热、头痛等症状[1]。**1** 是 1893 年合成的解热镇痛药，由于具有严重的不良反应，1938 年被美国从合法药品

收稿日期：2024-08-02

基金项目：滨州市农社领域科技创新政策引导计划项目（2023SHFZ005）

作者简介：王建强（1989—），男，主管药师，从事药品质量研究。

通信作者：王建功（1987—），男，助理研究员，从事阿尔茨海默症的发病机制研究及早期干预策略。

E-mail：wangj001020@126.com

目录中删除。在我国，**1** 的单方制剂已于 1982 年被淘汰，但含 **1** 的复方制剂解热镇痛效果好，而且价廉、易得，故该类复方制剂仍被广泛使用[2]。

经查阅，有多篇文献[3—6]报道了因服用本品导致体内 **1** 过量而发生中毒甚至死亡的事件。因此，有必要进行相关体外溶出行为研究，以有效控制本品的内在质量。然而，本品现行标准为国家药品标准 WS-10001-(HD-1010)-2002，其中无溶出度检查项目。经文献检索，其他国家药典均未收载此品种；文献[7—9]报道了类似的解热镇痛复方制剂的体外溶出行为研究。因此，本研究参照《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》[10]（以下简称《指导原则》）中的有关规定，对不同溶出条件进行考察，期望建立一个具有区分力的溶出度检查方法。以 3 个不同厂家产品为研究对象，使用相似等效限法和相似因子（f_2）法来评价同一厂家的不同批次产品以及不同厂家产品之间的质量一致性，以期能够更全面、合理地评价本品的质量。

1 仪器与试药

LC-20AD 型液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；RC8MD 型智能溶出仪（天津市天大天发科技有限公司）；XSE205Du 型分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；PB-10 型 pH 计（德国 Sartorius 公司）。

氨基比林咖啡因片（A 厂，批号 2106080221、2108280222、2112140221、2202260221，标记为 A1 ～ A4；B 厂，批号 211226、220110、220208、220302，标记为 B1 ～ B4；C 厂，批号 210502，标记为 C）；**1** 原料药（批号 2207081034）；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 100%，批号 100503-201803）；**2** 对照品（中国计量科学研究院，含量 100.0%，批号 BW3508）；甲醇为色谱纯，冰乙酸、盐酸、磷酸二氢钾为分析纯，氢氧化钠为优级纯，水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 1 和 2 在不同溶出介质中的稳定性

精密称取 **1** 原料药和 **2** 对照品适量，置同一量瓶中，加入甲醇适量，振摇使溶解，继续加入甲醇定容，摇匀，作为贮备液。分别用不同介质（pH 1.0 盐酸、pH 4.5 乙酸盐缓冲液、pH 6.8 PBS、水）对贮备液进行稀释，制成 **1** 和 **2** 质量浓度分别为 0.15、0.04 mg/mL 的溶液，分别于 0、3、6、9、12、18、24 h 时取样 2 mL（不补液），过滤后直接测定［采用国家药品标准 WS-10001-(HD-1010)-2002 含量测定项下的色谱方法］，记录色谱图，计算不同取样时间点的含量变化，考察 **1** 和 **2** 在特定时间范围内是否稳定。结果显示，**1** 在 pH 1.0 盐酸中，随着时间的变化，**1** 含量迅速减小，提示其在此溶液中 24 h 内不稳定；在其他 3 种溶液中，**1** 的 24 h 内稳定性良好；**2** 在 4 种溶出介质中 24 h 内的稳定性均良好。

2.2 溶出试验条件的选择

根据《指导原则》的规定，分别考察溶出试验装置、转速和溶出介质对本品溶出行为的影响，以期得到具有区分力的溶出度检查方法。

2.2.1 试验装置的选择

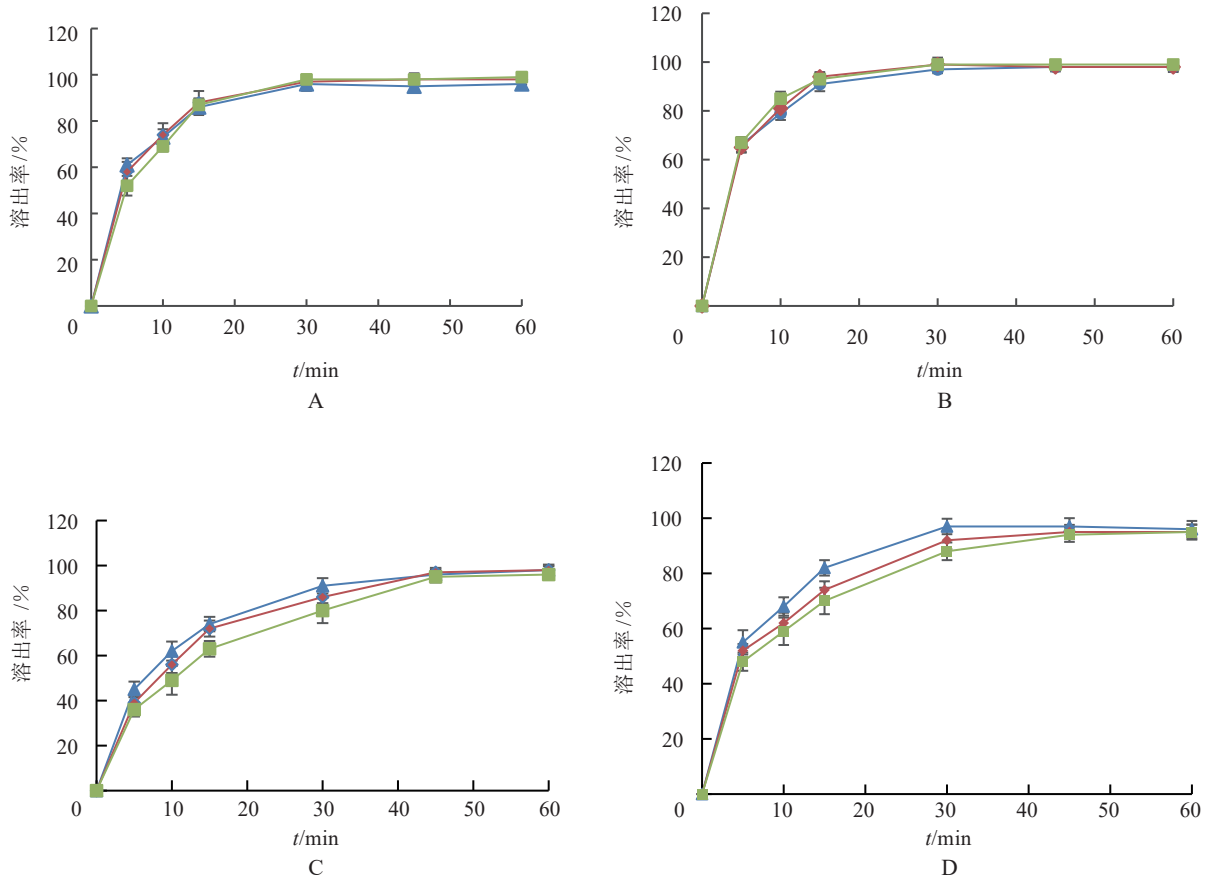
分别取 A、B 和 C 厂家产品（A1、B1 和 C）各 1 片，采用水 900 mL 为溶出介质，转速为 50 r/min，进行溶出度测定。比较 3 个厂家产品用桨法和篮法测得的溶出行为，结果如图 1 所示。在篮法和桨法的检测条件下，**2** 都能快速溶出，15 min 内溶出率达到 85%以上；而下各厂家产品中的 **1** 均在篮法检测条件溶出行为的差异性更大，因此采用篮法进行后续试验。

2.2.2 转篮转速的选择

溶出试验中，转篮转速能显著影响样品的溶出速率。因此，分别比较了各厂家制剂中的 **1** 和 **2** 在不同转速下的溶出行为。采用篮法，以 37 ℃水 900 mL 为溶出介质，转速分别为 50、75、100 r/min，在不同时间取样，按相应色谱条件测定，得到不同转速下 **1** 和 **2** 的溶出曲线。结果表明，**2** 在不同的转速条件下均能快速溶出，15 min 内溶出率达到 85%以上；如图 2 所示，当转速为 50 r/min 时，各厂家产品中 **1** 的溶出曲线区分度更好，因此转速选用 50 r/min。

2.2.3 溶出介质的选择

分别选取 pH 1.0 盐酸、pH 4.5 乙酸盐缓冲液、pH 6.8 PBS 和水 900 mL 为溶出介质，采用上述确定的溶出装置及转速，在 5、10、15、30、45、60 min 时取样，按相应色谱条件测定 3 个厂家产品的溶出行为。在各种溶出介质中，**2** 在 15 min 时的溶出率

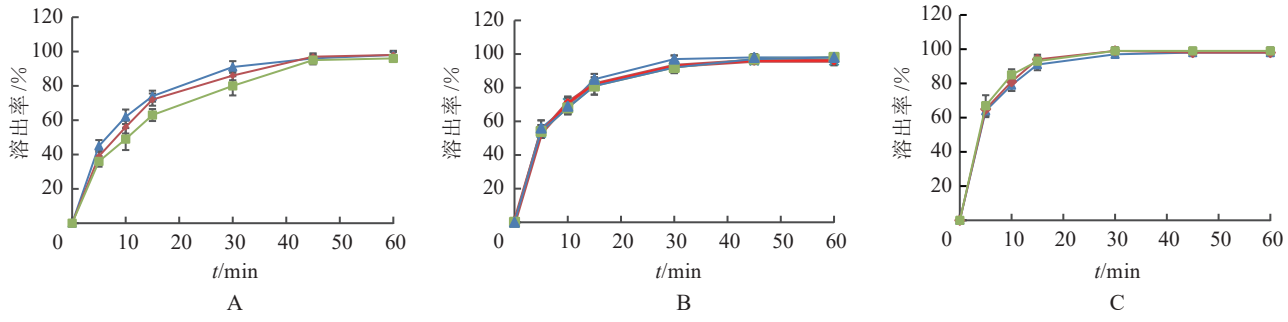


A—篮法，**2**；B—桨法，**2**；C—篮法，**1**；D—桨法，**1**。

▲—A1；◆—B1；■—C。

图 1　不同厂家产品采用篮法和桨法测得的溶出曲线（*n*=6）

Fig.1　Dissolution Profiles of the Products from Different Enterprises by Basket and Paddle Methods (*n*=6)



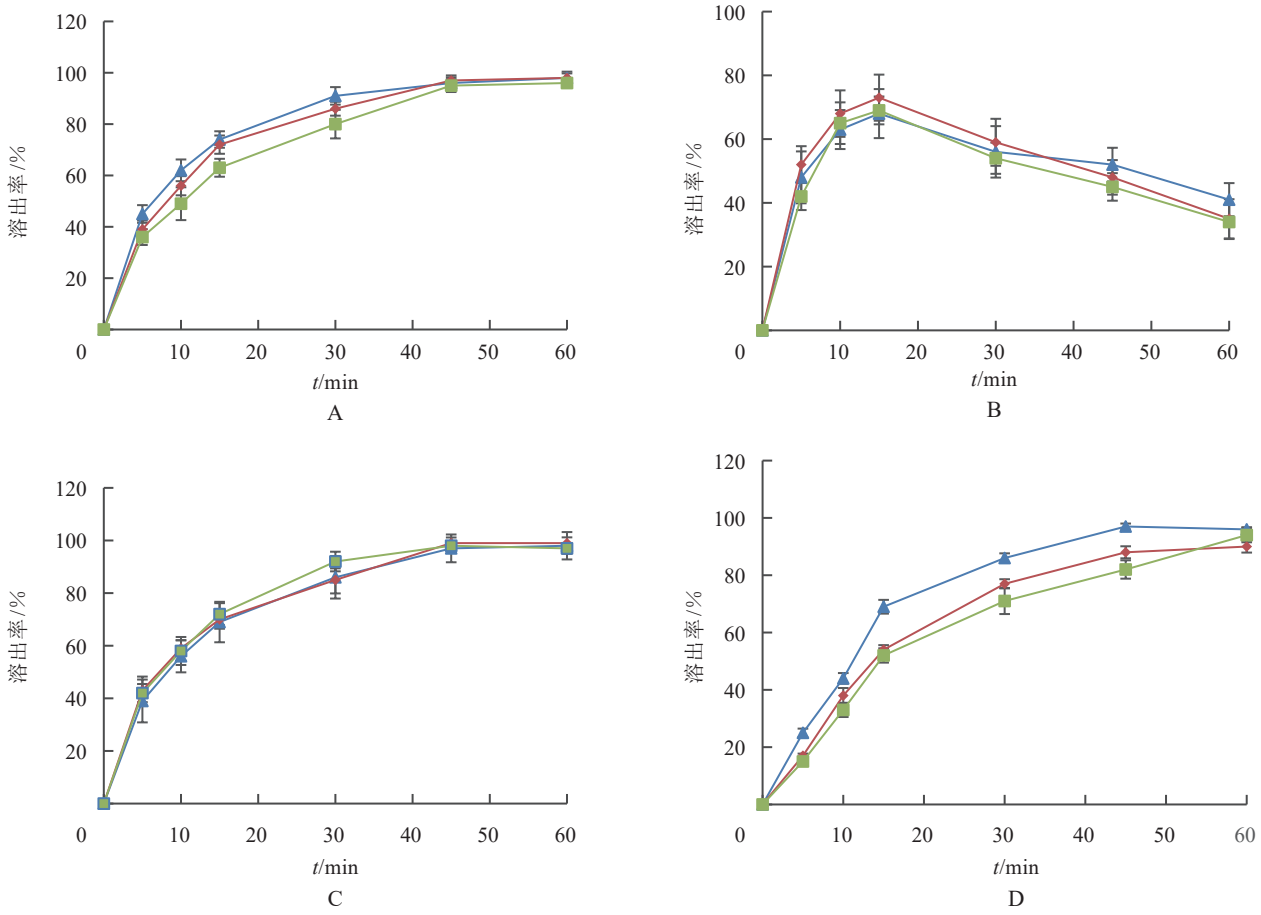
A—50 r/min；B—75 r/min；C—100 r/min。

▲—A1；◆—B1；■—C。

图 2　不同厂家制剂在不同转速下 1 的溶出曲线（*n*=6）

Fig.2　Dissolution Profiles of formulations from Different Enterprises of **1** at Different Rotating Rates (*n*=6)

均达到 85%以上。如图 3 所示，在 pH 1.0 盐酸中，3 个厂家产品中 **1** 的溶出率均随着时间的增长呈现出先增大再减少的变化趋势；在 pH 4.5 乙酸盐缓冲液和水中，3 个厂家产品中 **1** 的溶出行为相似度较高，



A—水；B—pH 1.0 盐酸；C—pH 4.5 乙酸盐缓冲液；D—pH 6.8 PBS。

▲—A1；◆—B1；■—C。

图 3 不同厂家制剂中 1 在不同溶出介质中的溶出曲线（n=6）

Fig.3 Dissolution Profiles of the formulations from Different Enterprises of **1** in Different Media (n=6)

区分度不佳；当溶出介质选择 pH 6.8 PBS 时，各厂家产品中 **1** 溶出曲线的区分度最好。

2.3 溶出度检测的方法学验证

基于上述因素考察结果，确定溶出度的试验条件为：篮法，以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质，转速选择 50 r/min，在 30 min 时取样。对建立的溶出度方法进行以下方法学验证。

2.3.1 专属性试验

按各企业产品的处方比例称取空白辅料（约相当于 1 片的辅料量），加入溶出介质振摇使溶解，制成规定浓度的溶液，用滤膜（0.45 μm）过滤，作为空白辅料溶液。另取各厂家产品 1 批，用溶出介质溶解并稀释至规定浓度，用滤膜（0.45 μm）滤过，取续滤液作为供试品溶液。分别取上述溶液按相应色谱条件测定。结果表明，空白辅料对 **1** 和 **2** 的含量测定结果无干扰。

2.3.2 线性试验

取 **1** 和 **2** 的对照品适量，加溶出介质使溶解，并分别稀释制成含 **1** 307.6、153.8、76.9、38.5、12.8 μg/mL 和 281.6、40.8、20.4、10.2、3.4 μg/mL 的混合溶液作为线性试验溶液，按相应色谱条件测定，记录峰面积，以质量浓度（c）为横坐标、峰面积（A）为纵坐标，进行线性回归，得到 **1** 的线性回归方程为 A=24 001c+5 870.7，R^2=0.999 9，**2** 的线性回归方程为 A=32 489c+1 255.7，R^2=0.999 9。以上结果表明，**1** 和 **2** 分别在质量浓度为 12.8 ～ 307.6 和 3.4 ～

81.6 μg/mL 内线性关系良好。

2.3.3 回收率试验

取样品 1 批（批号 2106080221），按确定的溶出试验条件测定，作为供试品溶液，取 9 份，每份 8 mL，各置 20 mL 量瓶中，分别加入“**2.3.2**”项下含 **1** 约 150 μg/mL 和含 **2** 约 40 μg/mL 的对照品溶液 6.4、8.0、9.6 mL，各 3 份（约相当于测定值的 80%、100%、120%），分别用溶出介质定容，用滤膜（0.45 μm）过滤，按相应色谱条件测定，计算回收率。结果表明，**1** 的平均回收率（*n*=9）为 99.6%，RSD 为 0.8%，**2** 的平均回收率（*n*=9）为 100.9%，RSD 为 1.0%，表明该方法回收率良好。

2.3.4 定量限与检测限

按信噪比（*S*/*N*）为 10，计算得 **1** 和 **2** 的定量限分别为 1.013 ng（相当于标示量的 0.06%）和 0.425 ng（相当于标示量的 0.1%）；按 *S*/*N* 为 3，计算得 **1** 和 **2** 的检测限为 0.307 ng（相当于标示量的 0.02%）和 0.129 ng（相当于标示量的 0.03%）。

上述结果表明，本研究建立的溶出度检查方法可靠。

2.4 各厂家产品的溶出曲线相似性评价

2.4.1 同一厂家产品的批内均一性

相似等效限法是对不同取样点的溶出率数据进行分析，计算得到等效限，从而评价 2 种制剂的相似程度。该法中，溶出率的下限（δ_L）和上限（δ_U）的计算公式如式②和式③所示。

$$\delta_L=\frac{Q-\delta}{Q+\delta} \qquad ②$$

$$\delta_U=\frac{Q+\delta}{Q-\delta} \qquad ③$$

式中：Q 为各取样点的溶出率。δ 取值为 5%，表示具有显著的统计学差异。当每个溶出率结果均落在 δ_L 和 δ_U 之内，则认为该批次样品批内均一性良好，反之则认为不均一[11−12]。

通过计算各批次样品中 **1** 和 **2** 在每个取样时间点的溶出率均值，得到 δ_L 和 δ_U（限于篇幅，文中仅列出 A1 批次的计算结果，如表 1 所示）。将 6 片样品的溶出率与限度进行比较。结果显示，厂家 A、B 和 C 产品中的 **2** 在各个取样时间点都均一；厂家 A 产品中，A2 和 A3 批次的成分 **1** 批内均一性结果表现较差，其他 2 批次表现较好；厂家 B 产品中，B3 批次的成分 **1** 批内均一性较差，其他批次均较好；厂家 C 产品中成分 **1** 批内均一性较差。上述结果说明 3 个厂家产品的质量控制还有待加强。不同厂家产品中 **1** 的批内均一性评价结果如表 2 所示。

表 1　A 厂家 A1 批次产品中 1 的批内均一性（*n*=6）

Tab.1　Intra-batch Uniformity of **1** from the Batch A1 Product of Enterprise A (*n*=6)

t/min	溶出率均值 /%	RSD/%	δ_L	δ_U	结论
5	24.85	5.25	16.53	37.37	均一
10	44.31	4.19	35.32	55.58	均一
15	68.82	3.52	59.50	79.60	均一
30	85.68	1.77	76.23	96.30	均一
45	97.19	1.14	87.68	107.73	均一
60	96.34	0.71	86.83	106.89	均一

表 2　不同企业产品中的 1 溶出率在各采样时间点的批内均一性（*n*=6）

Tab.2　Intra-batch Uniformity of **1** Dissolution from the Products of Different Enterprises at Different Sampling Time Points (*n*=6)

批次	*t*/min					
	5	10	15	30	45	60
A2	均一	均一	不均一	不均一	不均一	均一
A3	均一	均一	不均一	不均一	均一	均一
A4	均一	均一	均一	均一	均一	均一
B1	均一	均一	均一	均一	均一	均一
B2	均一	均一	均一	均一	均一	均一
B3	均一	均一	不均一	均一	不均一	均一
B4	均一	均一	均一	均一	均一	均一
C	均一	不均一	不均一	均一	不均一	均一

2.4.2 不同厂家样品的批间重现性

选取厂家 A 和 B 产品中批内均一性较好的批次（A1、B1）作为参比，考察不同批次产品的批间重现性。结果显示，厂家 A 和 B 中成分 **2** 的批间重现性均较好。成分 **1** 的评价结果如表 3 所示。厂家 A 样品成分 **1** 的批间重现性较差，厂家 B 样品成分 **1** 的批间重现性略好，说明 2 个厂家都应提高各自产品生产工艺的质量稳定性。此外，本研究中考察的样品来自不同地区、不同抽样环节，其运输和贮存过程中的温度和湿度控制并不相同，不能排除以上差

异与此有关。

2.4.3 不同厂家样品的溶出行为比较

分别取各厂家样品（A1、B1 和 C），各 12 片，按“**2.3**”项下确定的溶出度检查条件进行试验，按相应色谱条件测定，计算各厂家产品的平均溶出率，再计算不同溶出曲线之间的相似因子（f_2），评价相似性[10]。取 5、10、15、30 min 3 个时间点的溶出率对批次 A1 和 B1、C 产品中 **1** 的溶出曲线进行比较，f_2 值分别为 49.7 和 43.3，表明厂家 A 产品与厂家 B 产品、厂家 A 产品与厂家 C 产品中 **1** 的溶出曲线均有一定的差异。各厂家样品中的 **2** 在 15 min 时平均溶出率均超过 85%，因此可认为 3 个厂家产品中 **2** 的溶出曲线相似。

3 讨论

溶出度方法在多种药物剂型的质量控制中扮演着越来越重要的角色。只有获得有区分力的溶出度方法时，才能对药品的内在质量和生产工艺进行更加准确、全面的评价[13]。本研究考察了氨基比林咖啡因片中 2 种成分的溶出情况，其中 **2** 在不同溶出条件下均能够快速溶出。通过对规定的溶出条件进行筛选，建立了对 **1** 有区分力的溶出度方法，并考察了方法的适用性，结果表明方法稳定、可靠。

综合本研究结果，设定氨基比林咖啡因片品种 **1** 的溶出限度为 70%，**2** 的溶出限度为 80%。在本研究抽取的 9 批次产品中，只有厂家 B 的一批次产品（B2）不符合规定，30 min 时 **1** 的溶出率约为 68%，小于 70%的限度，其余 8 批次样品均符合规定。本研究对比了 f_2 法和相似等效限法 2 种方法的评价效果。f_2 法评价结果显示，厂家 A 和 B、C 产品中 **1** 的溶出曲线均不相似。而通过相似等效限法比较 2 种制剂在不同取样时间点 **1** 的溶出率上下限和等效区间，可以反映出不同厂家产品中 **1** 的批内均一性和批间重现性均有一定的差异。通常，f_2 法评价溶出曲线相似性时取样时间点的选择对相似性评价结果的影响较大，而相似等效限法通过计算 2 种制剂的相似等效性上下限以及等效区间，能够对不同制剂各个时间点及整体进行溶出度相似性评价，可对产品的体外溶出行为进行比较全面的评价。本研究可为厂家改进处方及生产工艺提供参考，从而提高产品质量，保证药品安全、有效。

表 3 厂家 A 和 B 产品中 1 溶出率的批间重复性（n=6）

Tab.3 Inter-batch Uniformity of **1** Dissolution from the Products of Enterprise A and Enterprise B (n=6)

批次	t/min	溶出率均值/%	RSD/%	A1	δ_L	δ_U	结论	批次	t/min	溶出率均值/%	RSD/%	A1	δ_L	δ_U	结论
A2	5	17.99	10.43	24.85	16.53	37.37	不均一	B2	5	17.69	8.27	16.91	9.19	31.11	均一
	10	35.66	11.36	44.31	35.32	55.58	不均一		10	31.57	4.29	38.04	29.2	49.55	不均一
	15	60.06	8.7	68.82	59.5	79.6	不均一		15	50.44	4.44	53.82	44.67	64.85	均一
	30	81.88	5.97	85.68	76.23	96.3	不均一		30	68.09	2.84	77.18	67.79	87.87	不均一
	45	96.16	5.75	97.19	87.68	107.73	均一		45	86.07	2	88.19	78.73	98.79	均一
	60	97.12	2.67	96.34	86.83	106.89	均一		60	90.91	2.88	89.95	80.47	100.54	均一
A3	5	21.54	13.42	24.85	16.53	37.37	均一	B3	5	15.38	10.57	16.91	9.19	31.11	均一
	10	38.1	8.14	44.31	35.32	55.58	不均一		10	30.38	9.81	38.04	29.2	49.55	不均一
	15	59.8	8.39	68.82	59.5	79.6	不均一		15	54.16	10.37	53.82	44.67	64.85	均一
	30	83.11	7.09	85.68	76.23	96.3	不均一		30	75.77	5.58	77.18	67.79	87.87	不均一
	45	92.34	3.18	97.19	87.68	107.73.	不均一		45	93.69	5.73	88.19	78.73	98.79	均一
	60	95.87	1.14	96.34	86.83	106.89	均一		60	95.6	1.33	89.95	80.47	100.54	均一
A4	5	18.81	11.13	24.85	16.53	37.37	不均一	B4	5	16.2	6.61	16.91	9.19	31.11	均一
	10	38.77	8.06	44.31	35.32	55.58	不均一		10	34.28	5.57	38.04	29.2	49.55	均一
	15	62.08	5.62	68.82	59.5	79.6	不均一		15	47.04	4.35	53.82	44.67	64.85	不均一
	30	81.21	3.88	85.68	76.23	96.3	不均一		30	76.84	3.29	77.18	67.79	87.87	均一
	45	92.81	3.2	97.19	87.68	107.73.	不均一		45	88.12	3.16	88.19	78.73	98.79	均一
	60	96.25	1.97	96.34	86.83	106.89	均一		60	89.85	1.62	89.95	80.47	100.54	均一

参考文献：

[1] 姚　文，王晓波，李忠亮，等. 氨基比林咖啡因片人体生物等效性研究 [J]. 中国新药杂志，2009, **18**(7): 632-635.

[2] 邓　颖，刘北彦，王天群，等. 口服氨基比林复方制剂中毒引起急性肾衰竭 3 例报道 [J]. 中国急救医学，2008, **28**(1): 93-94.

[3] 夏天皓，董文秋子. 脑清片中毒的临床表现及治疗 [J]. 中国现代药物应用，2015, **9**(6): 5-6.

[4] 赵　彬，曹文平. 口服氨基比林咖啡因片中毒死亡 1 例 [J]. 中国法医学杂志，2014, **29**(2): 174.

[5] 史春山，肖秋生，王莉梅，等. 1 例脑清片中毒者的血液净化救治及用药分析 [J]. 中国实用医药，2013, **8**(9): 162-164.

[6] 李　鹏，仲伟龄. 氨基比林中毒死亡 1 例 [J]. 中国法医学杂志，2012, **27**(3): 248.

[7] 李春阳，朱银宏，冯雪萍，等. HPLC 法测定小儿氨酚黄那敏颗粒的溶出度 [J]. 广州化工，2022, **50**(7): 121-123.

[8] 朱培曦，魏　炜，陆静娴，等. 去痛片溶出度测定方法的研究 [J]. 中国现代应用药学，2017, **34**(2): 272-275.

[9] 雷　琨，徐长根，李　继，等. 酚氨咖敏片溶出度方法的建立及国内产品质量的考察 [J]. 西北药学杂志，2013, **28**(1): 57-61.

[10] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则的通告（2015 年第 3 号）[EB/OL]. (2015-02-05)[2020-08-05]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150205120001100.html.

[11] 尹　婕，金方方，南　楠，等. 劳拉西泮片具有区分力溶出度方法的建立和溶出曲线相似性评价 [J]. 中国医药工业杂志，2021, **56**(8): 1069-1077.

[12] CHOW S C, KI F Y. Statistical comparison between dissolution profiles of drug products [J]. *J Biopharm Stat*, 1997, **7**(2): 241-258.

[13] 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): 687-689.

广告索引

封二：上海现代药物制剂工程研究中心有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：中国医药工业信息中心

302、419 页：公益广告