

4家药厂的非洛地平片溶出度比较

戴幼琴¹,毛荣荣² (1.浙江省宁波市第二医院,浙江 宁波 315010; 2 浙江省金华职业技术学院药学系 06级,浙江 金华 321000)

摘要 目的:比较不同药厂生产的非洛地平片的体外溶出情况,为临床用药提供参考。方法:参照日本在“药品品质再评价”拟定流程中对溶出度试验条件的规定,分别考察不同药厂非洛地平片在水、pH1.2人工胃液、pH4.0醋酸盐缓冲液、pH6.8磷酸盐缓冲液4种溶出介质中的体外溶出行为,溶出方法采用浆法,转速为50 r/min,同时和中国药典2005年版规定的非洛地平片溶出方法进行比较。结果:按照中国药典方法进行溶出时,4家药厂的非洛地平片在30 min内溶出均超过80%;在其他介质中溶出时,4个药厂中只有1家药厂的产品能够在6 h溶出超过90%,另外教家药厂产品均不太满意。结论:同一批非洛地平片在不同溶出介质中溶出差异很大;不同药厂非洛地平片的质量水平存在显著性差异,临床用药时应加以注意。

关键词 非洛地平片;溶出度;相似因子

中图分类号:R94 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2009)03-0195-04

Comparison of dissolution of felodipine tablets of four pharmaceutical factories

DAI You-qin¹, MAO Rong-rong² (1. Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, China; 2 Department of Pharmacy Jinhua College of Profession & Technology, Jinhua 321000, China)

ABSTRACT Objective: To compare the dissolution in vitro of felodipine tablets of four pharmaceutical factories so as to make a reference to clinical application of felodipine tablets. **Methods:** The dissolubility of felodipine tablets of four pharmaceutical factories was inspected in the following 5 mediums: water, pH 1.2 artificial gastric juice, pH 4.0 acetate buffer solution, pH 6.8 phosphate buffer solution (the above 4 mediums were used according to the project of drug quality's re-evaluation in Japan) and the mediums that used in ChP 2005. The dissolution tests were proceeded using paddle method at 50 r/min. **Results:** The cumulative dissolution of all felodipine tablets in 30 min was over 80% when the mediums regulated in ChP 2005 was used. However, when the mediums that regulated in the project of drug quality's re-evaluation in Japan were used, only the products of one manufacture could dissolved over 90% in 6h. **Conclusion:** The dissolution of the same batch of felodipine tablets in different mediums verifies obviously. There are significant difference among the quality of the felodipine tablets of different pharmaceutical factories, which should be given attention to in clinical application.

KEY WORDS felodipine tablets; dissolution; similar factor

非洛地平(felodipine)为选择性钙离子拮抗药,用于轻、中度原发性高血压的治疗。目前,国内不同药厂生产的非洛地平片,因各药厂生产工艺的技术含量不同等因素,其产品的内在质量水平也不同。

溶出度试验与生物利用度相关性的研究早被人们所采用;关键是如何科学、有效地确定溶出度试验条件。溶出度试验条件设定得当,则可有效建立起与体内的相关性,进而推断出体内是否生物等效;如设定得宽松(如浆板法、100 r/min;或只进行一种介质的研究),则虽可得到较好的、一致的溶出曲线,但对于某些体质虚弱者、或是某些胃酸缺乏者,则可能生物利用度就很差,亦即建立不起与体内的相关

性,也无法评价生物等效性^[1]。

中国药典2005年版选用的溶出介质为0.1 mol/L盐酸溶液-异丙醇(3:2)。为了进一步模拟人体内环境,本实验参照日本“药品品质再评价”工程在溶出度研究中所拟定的模拟人体消化道内液体的4种基本介质^[2],采用严格的条件(浆法,转速为50 r/min)对4个药厂生产的非洛地平片的溶出度进行测定,旨在考察不同药厂药品的内在质量,为临床用药提供参考。

1 仪器与试药

Waters 2695-2996液相色谱仪,SO-TAX AT 7溶出仪。甲醇、乙腈为色谱纯,其它试剂均为分析纯。

非洛地平对照品(中国药品生物制品检定所,批号100717-200501);4个药厂的非洛地平片,见表1。

作者简介:戴幼琴(1964-),女,副主任药师,学士。Tel: 13957808151, E-mail: dyq2041@yahoo.com.cn.

表 1 4家不同药厂的非洛地平片

药厂	批号	规格 (mg)
A	080102	5
B	081021	5
C	20080801	5
D	0811032	5

2 方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱:资生堂 CAPCELL-PAK MG C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm); 流动相:乙腈-甲醇-磷酸盐缓冲液 [取磷酸溶液 (6.5/100) 8.0 mL, 15.6% 磷酸二氢钠溶液 50.0 mL, 用水稀释至 1000 mL, 摇匀] (40/30/30); 流速 1.0 mL/min; 检测波长 238 nm; 进样量 50 μL; 非洛地平的理论塔板数为 9000。

2.2 标准曲线的制备

2.2.1 溶出介质的配制^[2] 溶出介质 (水): 纯化水 (含 0.02% 吐温-80)。溶出介质 (pH1.2 人工胃液): 取氯化钠 2.0 g, 加水适量使溶解, 加盐酸 7 mL, 再加水稀释至 1000 mL, 即得 (含 0.02% 吐温-80)。溶出介质 (pH4.0 醋酸盐缓冲液): 0.05 mol/L 醋酸-0.05 mol/L 醋酸钠 (16.4:3.6) (含 0.02% 吐温-80)。溶出介质 (pH6.8 磷酸盐缓冲液): 取磷酸二氢钾 3.4 g 和无水磷酸氢二钠 3.55 g, 加水适量使溶解后, 定容至 1000 mL, 再用水稀释 1 倍, 即得 (含 0.02% 吐温-80)。溶出介质: 0.1 mol/L 盐酸溶液-异丙醇 (3:2) (见中国药典^[3])。

2.2.2 储备液的配制 称取非洛地平对照品约 10

mg, 精密称定, 置 20 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密量取 2 mL, 置 50 mL 量瓶中, 分别用“2.2.1 项下的 5 种溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 得 20 μg/mL 的储备液。

2.2.3 标准曲线的制备 精密量取一定体积储备液, 分别用上述 5 种溶出介质稀释制成浓度约为 0.1、0.5、2.0、4.0、8.0、12.0、20.0 μg/mL 的标准溶液。按上述色谱条件分别进行测定, 得不同溶出介质下的标准曲线方程, 结果在 0.1~20.0 μg/mL 范围内线性关系良好。在溶出介质 ~ 下的回归方程分别为:

$$A = 140.570C - 2.320.9, r = 1.000$$

$$A = 134.708C - 2.703.8, r = 1.000$$

$$A = 139.547C - 2.126.5, r = 1.000$$

$$A = 139.522C - 7.04.03, r = 0.9999$$

$$A = 138.801C - 2.503.7, r = 0.9999$$

2.3 精密度试验 取“2.2.1 项下各溶出介质下的浓度分别为 0.1、2.0、20.0 μg/mL 的非洛地平对照品溶液, 分别重复进样 6 次, 每次进样 50 μL, 测定峰面积, RSD 均 ≤ 0.5%。

2.4 稳定性试验 取“2.2.1 项下各溶出介质下的浓度为 0.1、2.0、20.0 μg/mL 的非洛地平对照品溶液在室温下放置, 在 0、2、4、8、12、24 h 测定, 结果表明溶液在 24 h 内稳定, RSD 均 ≤ 2.0%。

2.5 回收率试验 称取上述生产厂家的空白辅料 10 mg 各 9 份, 分别置 10 mL 量瓶中, 分别精密加入 5 种溶出介质的非洛地平对照品储备液 1.0、2.0、5.0 mL, 分别用 5 种溶出介质稀释至刻度, 照“2.1 项下测定。计算结果见表 2。

表 2 非洛地平片在不同溶出介质中的回收率测定结果 (% , n=4)

浓度 (μg/mL)	溶出介质		溶出介质		溶出介质		溶出介质		溶出介质	
	回收率	RSD	回收率	RSD	回收率	RSD	回收率	RSD	回收率	RSD
2	98.7	1.2	101.1	0.8	100.7	0.9	99.3	1.3	101.7	1.6
4	100.3	0.8	99.6	0.4	99.3	0.5	99.1	0.3	99.8	0.7
10	99.7	0.4	99.7	0.3	100.2	0.6	99.6	0.2	100.7	0.5

2.6 溶出度测定

2.6.1 溶出介质的配制^[2] 同“2.2.1 方法配制。

2.6.2 溶出度测定 分别取“2.2.1 项下的溶出介质 ~ 900 mL, 采用中国药典^[4] 方法, 转速为 50 r/min; 取“2.2.1 项下的溶出介质 250 mL, 采用中国药典^[3] 方法。将 4 批样品随机取样 6 片, 分别在 5、10、15、30、45、60、90、120、180、240、360 min 吸取溶出液 3 mL, 同时补充同体积溶出介质。照“2.1 项下测定, 将峰面积 A 代入回归方程, 求出各时间下的浓度 C (μg/mL), 再计算不同时间的累积

溶出百分率, 溶出曲线见图 1。

从溶出图谱可以看出: 按照日本“药品品质再评价”中采用的 4 种介质的溶出方法, 非洛地平的溶出结果小于按照中国药典 2005 年版的方法所得溶出结果。与其他药厂制剂相比, A 药厂制剂在 5 种介质中均有较好的溶出, 其他药厂制剂在日本“药品品质再评价”中的 4 种介质中的溶出, 除 B 药厂制剂溶出相对较好外, C、D 药厂制剂在 6 h 内的累积溶出百分率均低于 80%; 而在中国药典方法下, 各药厂制剂在 30 min 内的累积溶出百分率均达

到了 80%以上。

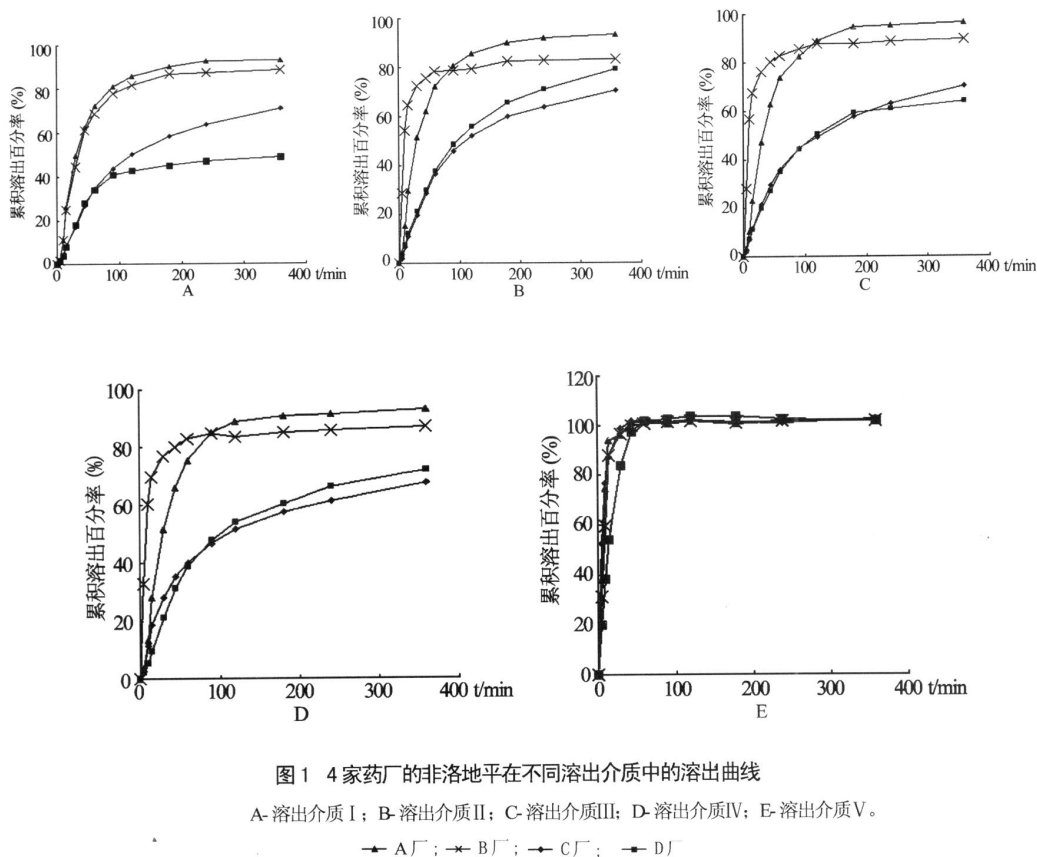


图 1 4家药厂的非洛地平在不同溶出介质中的溶出曲线

A- 溶出介质 I; B- 溶出介质 II; C- 溶出介质 III; D- 溶出介质 IV; E- 溶出介质 V。

—▲— A厂; —×— B厂; —●— C厂; —■— D厂

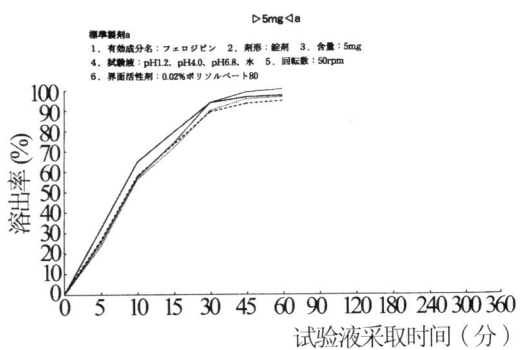


图 2 非洛地平在 4 种不同介质中的溶出曲线

(资料来源: 医疗用医药品质情报集, 日本)

.....pH1.2; --pH4.0; —pH6.8; —水

2.6.3 数据处理及分析^[5] 采用美国 FDA 推荐使用的相似因子法。相似因子法的基本假设是试验制剂与对照制剂的累积溶出度差的平方和最小, 计算公式为: $Q = \sum_{i=1}^n (Y_{Ri} - Y_{Ti})^2$ 。Q 为对照制剂与试验制剂的平均溶出度方差和; Y_{Ri} 为对照制剂的平均溶出度; Y_{Ti} 为试验制剂的平均溶出度。相似因子 $f_2 = 50 \times \lg[(1 + Q/n)^{-0.5} \times 100]$ 。如果 $50 \leq f_2 \leq 100$, 则表

示两药品的溶出度相似。选用 A 药厂的产品为对照, 评价其他 3 家药厂的产品在各个溶出介质条件下的溶出度, 以确定后者是否与前者相似。统计分析结果见表 3。

由表可看出, 以 A 药厂制剂为对照, 在药典规定的溶出方法下, 各药厂产品 f_2 值均大于 50, 溶出度与 A 药厂制剂相似。而在参照日本“药品品质再评价”采用的 4 种介质的方法下, 除 B 药厂在溶出介质外, 各药厂产品的 f_2 值均小于 50, 溶出度与 A 药厂制剂不相似, 说明国产非洛地平片剂的质量水平有显著差异。

3 讨论

3.1 由不同溶出介质的溶出情况可以看出: 按照中国药典 2005 年版的方法, 各药厂的非洛地平片在 30 min 时溶出均超过 80%, 大于药典规定的限度 (70%); 按照日本《医疗用医药品质情报集》中非洛地平片溶出度测定方法^[6], 各药厂的非洛地平片在 45 min 时溶出度均未达到 65% (溶出介质: 水, 规定限度: 75%)。主要原因是中国药典方法中含有 40% 异丙醇, 提高了药物的溶解度, 增加了药物的溶出速率。
(下转第 204 页)

不同产地的重楼中 4 种皂苷的含量差别较大, 4 种皂苷所占的比例也大不相同, 其中, 以重楼皂苷 含量最高, 其次为重楼皂苷, 这与 2005 版药典中规定的以上述两种成分含量之和大于 0.80% 作为重楼的质控条件相吻合, 2005 版中国药典没有对重楼皂苷、的质控作要求, 在实验结果中, 重楼皂苷 含量偏低, 云南产的对照药材中没有检测到重楼皂苷, 但在上海荣庆堂药店购买的贵州、广西产的重楼饮片中重楼皂苷 的含量达到了 1.8 mg/g 以上, 重楼皂苷 的含量在 1~4 mg/g。由于在药理作用方面, 重楼皂苷、具有较强的免疫调节作用^[3], 重楼皂苷、具有抗肿瘤作用^[4], 因此, 根据治疗目的不同, 在用作免疫调节剂的原药材时, 应该重点考虑重楼皂苷、的含量, 在用作抗肿瘤药物的原药材时, 应该重点考虑重楼皂苷、的含量。本研究通过 RP-HPLC 法同时测定重楼中 4 种皂苷的含量, 比文献中的只测定重楼皂苷、含量的方法更能反映不同产地药材的差异性, 更有利于重楼的质量评价及合理利用。

另外, 实验中日间精密度和稳定性的 *RSD* 值有些偏高 (*RSD* 大于 2% 小于 5%), 且各峰面积均随时间的增加而略微增大, 这可能是由于样品实验期间连续 5 天一直被保存在样品盘中, 甲醇溶剂少许挥发所致。考虑到日内精密度 *RSD* 均小于 2%, 并且线性、加样回收率、含量测定等实验都是在供试品溶液配制好后的一天内完成进样的, 因此, 能够保证含量测定结果的准确性和可靠性。

参考文献:

- [1] 中国药典. 2005 年版一部 [S]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 183.
- [2] 黄勤安, 乔菲, 鲁静, 等. 重楼皂苷提取分离及含量测定方法的研究 [J]. 中国药事, 2007, 21(8): 591.
- [3] 邓子超, 黄玮, 张文生, 等. 滇重楼研究进展 [J]. 中国医药技术经济与管理, 2007, 1(2): 57.
- [4] 唐炳兰. 中药重楼的研究进展 [J]. 右江民族医学院学报, 2006(6): 1062.

收稿日期: 2008-09-12

(上接第 197 页)

表 3 以 A 药厂非洛地平片为对照的其他各药厂制剂的相似因子

药厂	溶出介质		溶出介质		溶出介质		溶出介质		溶出介质	
	Q	f_2	Q	f_2	Q	f_2	Q	f_2	Q	f_2
B	128.42	69.21	957.95	47.95	1364.02	44.14	1031.28	47.16	3.31	96.24
C	8748.46	24.02	7876.12	25.16	9261.65	23.40	8281.15	24.61	8.62	92.06
D	13169.92	19.58	6219.99	27.72	9948.24	22.62	8086.20	24.87	191.33	65.09

3.2 为评价各药厂产品间溶出度差异, 选取在溶出介质 (水) 中溶出曲线最好的 A 药厂产品为对照, 采用 15 min 后溶出时间点的数据进行分析, 这样可消除不同药厂产品因崩解不同带来的影响, 故时间点个数 $n=8$ 。

3.3 在同一溶出介质中, 不同药厂产品溶出情况不同, 采用日本“药品品质再评价”, 2005 方法时, 差异变得更加明显。总体来说, A 药厂生产的非洛地平片在各溶出介质中均具有良好的溶出, B 药厂的非洛地平片溶出相对较好, 而其他产品溶出与 A 药厂的产品相比具有显著性差异。

3.4 在采用日本“药品品质再评价”方法进行溶出时, 各药厂产品溶出情况存在较大差异, 但这种差异是否会导致生物利用度不同, 还需进一步研究。如果生物利用度存在差异, 说明中国药典 2005 年版方法在对非洛地平片进行评价时产生了拉平效应, 建议对药典方法进行修改; 如果生物利用度无差异, 说明在对非洛地平片进行评价时药典方法就已足够, 不需进一步区分。

3.5 制剂在体外溶出和体内吸收好坏, 除和药物本

身性质有关, 还受生产工艺中多种因素的影响。因此, 还需对各药厂生产工艺进行进一步的探讨。本研究的 4 个厂家的溶出度虽然符合药典的规定, 但不同厂家的制剂质量水平有显著性差异, 建议医院在采购药品和临床选用药物时应考虑各厂家药品的不同, 以保证临床用药的疗效。

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 [J]. 中国药品标准, 2005, 6(6): 42.
- [2] 財団法人 日本公定書協会編. 医療用医薬品品質情報集 No. 29 (orang book). 日本薬局方外医薬品規格 [S]. 第三部: 156.
- [3] 中国药典 2005 年版 [S]. 二部. 330, 2005.
- [4] 中国药典 2005 年版 [S]. 二部. 附录 C, 第二法.
- [5] 吴琳, 李慧义, 丁丽霞, 等. 国产尼莫地平片的溶出度比较 [J]. 药物分析杂志, 2007, 27(4): 578.
- [6] 財団法人 日本公定書協会編. 医療用医薬品品質情報集 No. 29 (orang book) [S]. 日本薬局方外医薬品規格. 第三部: 247.

收稿日期: 2009-03-19