

氢氯噻嗪片质量分析

杨国伟 李青翠 陈煜 贾荣征 李海妮

(山西省食品药品检验所,太原 030001)

摘要 目的:通过对市场上氢氯噻嗪片深入剖析,对产品质量进行评定。方法:按中国药典 2010 年版,检验所有样品;采用液质联用法,确证氢氯噻嗪的主要杂质,并对主要降解产物进行安全性评价;分别采用 X 射线粉末衍射技术和粒度分析仪,分析原料晶型类别和粒度及其分布情况;测定全部样品在不同 pH 的溶出介质中的溶出曲线。结果:明确了氢氯噻嗪的杂质种类及来源,主要降解杂质可引起试验动物肝细胞出现浊肿现象;氢噻嗪原料的晶型为同种;采用 f_2 因子和 AV 值进行溶出相似性比较,1 家企业 4 条溶出曲线与参比产品一致。结论:2010 年版药典能有效控制药品质量,与原研制剂及国外上市制剂相比,国内产品的有效性上有较大差异,在处方及生产工艺方面需要提高。

关键词:氢氯噻嗪;片剂;质量;评价;液质联用;X-衍射;杂质;精度;溶出度

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:0254-1793(2011)10-1877-03

Quality analysis of hydrochlorothiazide tablets

YANG Guo-wei, LI Qing-cui, CHEN Yu, JIA Rong-zheng, LI Hai-ni

(Shanxi Institute for Food and Drug Control, Taiyuan 030001, China)

Abstract Objective: Through to the market of hydrochlorothiazide thoroughly analyzed, each production enterprise of the quality evaluation. **Methods:** According to the ChP 2010, examine all the samples. The LC-MS methods was used, verifying the main impurities, and the main degradation products security is evaluated; Using the X-ray powder diffraction respectively technology and particle size analyzer, analysis raw material crystal category and particle size and distribution of; All the samples were in different pH value of dissolution dissolution medium curve. **Results:** Clear the hydrochlorothiazide impurities types and source, the main degradation impurities can cause experimental animal liver cells appear muddy swollen phenomenon; Hydrogen thiazide raw materials for the same type of crystal. The f_2 factor and AV value of dissolution, compared with only a similarity enterprise four dissolution curve and listed reference consensus. **Conclusion:** ChP 2010 can effectively control the quality of drugs, and the original research agents and foreign agents, the domestic product than listed on the effectiveness of have bigger difference, the prescription and production process needs to be improved.

Key words: hydrochlorothiazide; tablets; quality; assessment; LC-MS; X-ray diffraction; impurity; particlesize; dissolution

氢氯噻嗪片为临床常用的利尿药和抗高血压药,主要适用于心原性水肿、肝原性水肿、肾性水肿以及肾上腺皮质激素与雌激素过多引起的水肿;也可用于高血压、尿崩症。口服吸收迅速但不完全,进食能增加吸收量,本品主要以原形由肾脏排出。主要作用部位在髓袢升支的皮质部及远曲小管起始部位,排氯、排钠大致相等,增加钾的排泄,增加肾小管

对钙的重吸收,长期应用时宜适当补充钾盐。说明书标示氢氯噻嗪可引起水、电解质紊乱,特别是低钾血症,肝硬变患者服用可诱发肝昏迷。此外,可引起高尿酸血症、高血糖症,偶见皮疹、血小板减少性紫癜、血胆红素升高、过敏性皮炎。经山西省科学技术情报研究所对中国生物医学文献等 18 个数据库检索,除上述不良反应外,氢氯噻嗪片尚有血白细胞减

少或缺乏症、厌食、呕吐和肠痉挛等胃肠道反应及头痛、眩晕等中枢神经系统反应等报道。收录于我国基本药物目录中。为此本实验室在 2010 年对全国抽取的 203 批次样品进行了有效性和安全性的评价。对于固体制剂来说,溶出曲线是反映药物有效性的最重要的指标;而有关物质又是直接反映药品的安全性。重点对以上两个项目进行分析。

1 仪器与试药

岛津 2010 高效液相色谱仪,天大 ZRS-8 全自动溶出仪,ACCEL TSQ QUANTUM ACCESSMAX 液质联用仪, XD-3 型多晶 X 射线衍射仪(普析通用) 粒度分布检测仪(MAATERSIZER 2000)。

氢氯噻嗪对照品:批号 100309-20001,含量 99.4%,由中国药品生物制品检定所提供。氢氯噻嗪杂质 A、B(USP, BP 对照品) 203 批氢氯噻嗪片均为 2010 年评价性抽验样品。甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结论

2.1 溶出曲线 影响固体药物溶出的因素有原料的晶型和粒度,处方与工艺等等;溶出曲线的相似性评价是现行衡量药物有效性的的重要手段。

2.1.1 原料的晶型和粒度 采用 X 射线粉末衍射技术和粒度分析仪,分析原料晶型类别和粒度及其分布情况。X 射线粉末衍射检测显示本次制剂所用原料企业样品均为同型结晶(见图 1);原料粒度为 75 μm(主要供出口)和 180 μm 2 种粒度均呈正态分布,国产制剂所用原料以 180 μm 为主。

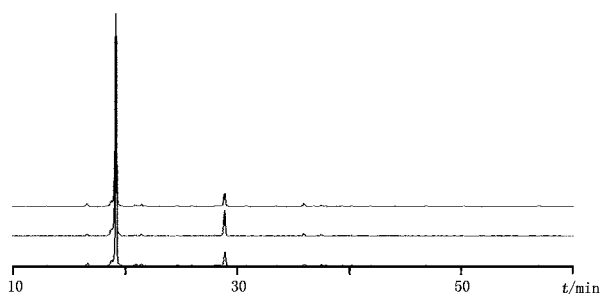


图 1 不同样品原料晶型 X 射线粉末衍射图
Fig 1 Different sample materials crystal X-ray powder diffraction figure

2.1.2 溶出条件的选择 分别采用桨板法 50 转和篮法 100 转方法,检测样品的溶出行为,并通过等效性考察比较两种方法对样品溶出的区分能力;在同种介质中,采用篮法 100 转的样品溶出量远大于桨法 50 转,与文献^[2]报道一致,说明两者的强度是不

等效的,桨法 50 转更具区分力

2.1.3 参比制剂溶出情况 以瑞士产 25 mg 规格原研制剂、印度和美国产制剂为参比制剂,选择桨法 50 转对 3 种制剂在 pH1.2、pH4.0、水、pH6.8 4 种介质中的溶出曲线进行考察,分别采用 f_2 因子和 AV 值方法分析 3 种国外制剂溶出曲线, $f_2 > 50$, $AV < 15.0$,表明 3 种国外制剂溶出曲线相似。

2.1.4 国内外制剂溶出曲线相似性比较 对 15 家生产企业 170 批次 25 mg 规格样品与参比制剂溶出曲线进行比较,仅有 1 家企业的样品在不同介质中的 f_2 均大于 50、AV 均小于 15.0,另外 1 家样品在 pH1.2 介质中 f_2 大于 50、AV 小于 15.0,其他介质中 f_2 均小于 50、AV 均大于 15.0,其他批次及其他企业样品的在不同介质中的 f_2 均小于 50、AV 均大于 15.0。

2.2 有关物质

2.2.1 制剂与原料的杂质谱 通过对中、美、英三国药典方法,进行方法学验证,3 种方法专属性、耐用性、重现性、灵敏度接近,但 USP 方法检测时间缩短 50%,流动相所用试剂种类少,易于操作。故以此为色谱条件,203 批次样品共检出 A、B 2 种杂质,其中 30 批次均检出杂质 A 和杂质 B,杂质 A 为 0.2%~1.3%,杂质 B 为 0.05%~0.2%,173 批次只检出 A,检测值为 0.1%~2.4%;而瑞士、美国、印度等参比制剂只检出杂质 A;原料杂质种类与制剂相同,均检出杂质 A 和杂质 B。

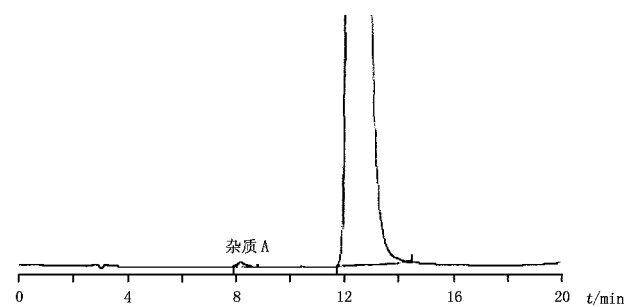


图 2 国外上市制剂有关物质色谱图
Fig 2 Chromatogram of foreign matter listed preparations

2.2.2 杂质的来源及定性 经液质确证^[1],杂质 A 为 USP Benzothiadiazine Related Compound A RS,杂质 B 为 BP chlorothiazide,样品在酸、碱、光、氧化、热各种条件下杂质 A 均显著增加,杂质 B 未见变化,提示杂质 A 可能在复杂条件下降解产生,杂质 B 则主要由原料转移而来。

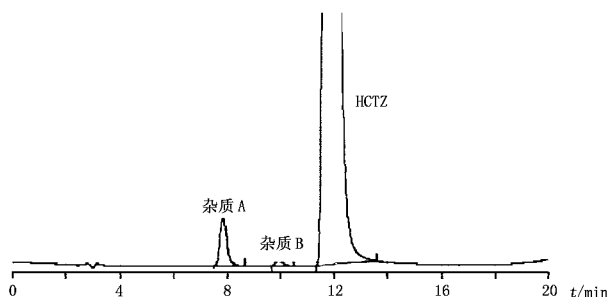


图3 原料杂质色谱图

Fig 3 Chromatogram of Raw materials related substances

2.2.3 降解杂质的安全性实验 对主要降解产物杂质 A 进行安全性试验,发现其可引起试验动物肝细胞出现浊肿现象(见图4),AST、ALT 升高值

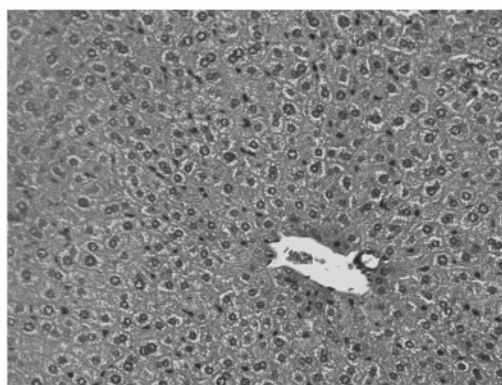


图4 杂质 A 毒性图

Fig 4 Figure of Impurities A toxic

2.3 检验结果分析 恰逢 2010 年新版中国药典颁布执行,对现有样品均按此检验,结果与执行标准(2005 年版有较大差异) 203 批次氢氯噻嗪片按照执行标准(2005 年版) 检验,合格率为 99.5%;1 批不合格,不合格率为 0.5%。按现行标准(2010 年

版) 检验,145 批次合格,合格率为 71.4%,不合格 58 批次,不合格率为 28.6%。不合格项目为有关物质和溶出度,有关物质检查项为新版药典新增项目。

3 讨论和建议

本品现行标准虽然在检验项目、检验方法和限度等方面,基本上能够控制本品的质量,203 批次样品标准检验按执行标准合格率 99.5%;按新版药典检测合格率仅为 71.4%。

建议持续提高质量标准,针对不同的杂质设定检测方法与控制指标;提高溶出度限值,使其与含量及含量均匀度相互匹配;调整含量均匀度置信区间,有利于逐步提高药品含量均一性。建议药品质量标准对包装材料提出相关要求,最大限度减少包材对药品质量的影响,科学设定包装规格,避免大规格包装开瓶后长期放置造成质量隐患。建议监管部门针对具体质量控制环节开展专项检查,包括原辅材料质量控制水平专项检查、工艺控制水平专项检查、产品质量检测水平专项检查、生产储存环境质量控制水平专项检查。

参考文献

- 1 John DF. Isolation of a 2:1 hydrochlorothiazide - formaldehyde adduct impurity in hydrochlorothiazide drug substance by preparative chromatography and characterization by electrospray ionization LC - MS. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 26: 651
- 2 Morihara M. Hydrodynamic flows around tablets in different pharmacopieal dissolution tests. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28(6): 655
- 3 USP33: 3312
- 4 JP15: 891

(本文于 2011 年 8 月 22 日修改回)

欢迎投稿

欢迎订阅

欢迎刊登广告