

氨苯蝶啶片溶出度试验方法的建立

郑淑凤 郭伟斌

(厦门市药品检验所 厦门 361012)

摘要 目的: 建立氨苯蝶啶片溶出度试验方法, 考察了 101 批氨苯蝶啶片的溶出度。方法: 采用浆法, 以 pH1.2 溶液为溶出介质, 转速为 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 溶出液相色谱条件: Waters SunFire C₁₈ (4.6 mm × 150 mm 5 μm) 色谱柱, 丁胺-乙腈-甲醇-水 (2:180:180:640) 用乙酸调至 pH=5.3 为流动相; 检测波长为 358 nm, 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样量 5 μL。结果: 氨苯蝶啶在 $0.25 \sim 99.3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内呈现良好的线性关系 $r=0.99999$, 采用此法检测 5 个厂家 101 批样品溶出度, 35% 批次的溶出结果在标准限度以下。结论: 溶出试验方法更能体现药品的生物利用度, 溶出液测定方法准确、重现性好、操作简单, 对全国样品考察结果显示, 方法能够有效控制产品的内在质量。

关键词: 利尿药; 氨苯蝶啶片; 溶出度; 生物利用度; 高效液相色谱法

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2011)12-2337-03

Analysis and dissolution evaluation of triamterene tablets

ZHENG Shu-feng, GUO Wei-bin

(Xiamen Institute for Drug Control, Xiamen 361012, China)

Abstract Objective: To establish a test method for the dissolution of triamterene tablets. And we inspected the determination of 101 batches of triamterene tablets in the country. **Methods:** The method of dissolution was apparatus 2, the medium was hydrochloric acid solution (7→1000) containing 2 g sodium chloride, and rotate speed was $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$. And the chromatographic condition of column was Waters SunFire C₁₈ (5 μm 4.6 mm × 150 mm) column, the mobile phase consisted of butylamine, acetonitrile, methanol, water (2:180:180:640) adjusted to pH 5.3 with acetic acid, the wavelength of UV detector was 358 nm; the flow rate was $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, the injection volume was 5 μL. **Results:** The calibration curve was liner in the concentration range of $0.25 \sim 99.3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ $r=0.99999$; One hundred and one batches samples of five factory were detected using this method and the batches whose results below limit were about 35% in total. **Conclusion:** The dissolution test method shows more biological availability than before, and the assay method is accurate, highly specific and widely applicable. Through the investigation of samples from the whole country, it is shown that the method developed on this study can be applicable to all the samples and effectively control the internal quality of product.

Key words: diuretic; triamterene tablets; dissolution; bioavailability; HPLC

氨苯蝶啶 (triamterene) 为留钾利尿药, 主要治疗水肿性疾病, 难溶药物, 在水中不溶, 在冰醋酸中极微溶解, 在稀无机酸中几乎不溶。固体制剂口服后, 首先崩解成细小的颗粒, 分散于消化道, 然后药物溶解于消化液中, 最后被机体吸收。大多难溶性药物很难从制剂中崩解-溶解出来, 人体只能吸收整个剂量的一部分, 所以对难溶性药物的溶出行为评价尤为重要。

氨苯蝶啶片依据现行标准检验, 溶出度合格率

为 95%; 但参照日本橙皮书氨苯蝶啶片的溶出试验条件, 考察了各生产企业 (共 5 家) 有代表性的 20 批样品, 在 4 种溶出介质中的溶出曲线, 结果 5 个企业受试样品的溶出曲线参差不齐, 且与日本橙皮书对应的曲线差距显著, 与现行标准的结论相矛盾。本文建立的方法能更好的区分该产品内在质量。

1 仪器和试剂

Water 2695 高效液相色谱仪 (包括四元泵、在线脱气机、自动进样器、柱温箱、2489 紫外检测器、Wa-

ters 色谱工作站)。SOTAX 自动溶出仪, RCZ-8B 溶出试验仪, RC 806 溶出试验仪, ZKT-18F 真空脱气仪, XS 105 电子分析天平(Mettler Toledo 公司)。超声波清洗器。

氨苯蝶啶对照品(批号 100429-200401)、购自中国药品生物制品检定所;氨苯蝶啶片(50 mg)为国内药厂产品;乙腈、甲醇为色谱纯;盐酸、冰醋酸及配制溶出介质的试药均为分析纯。

2 溶出条件的选择

2.1 溶出曲线考察

选取具有代表性的 20 批样品,依据日本橙皮书的 4 种溶出介质: pH 1.2 溶液(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)、pH 4.0 醋酸盐缓冲液(0.05 mol · L⁻¹ 醋酸-0.05 mol · L⁻¹ 醋酸钠=16.4:3.6)、pH 6.8 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,再稀释 1 倍,即得)、水各 900 mL,溶出试验条件:浆法 50 r · min⁻¹,分别测定 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min 时间点的累计溶出量,绘制溶出曲线,与日本橙皮书的 4 条曲线进行相似性比较,见图 1。

2.2 溶出曲线相似性比较(AV 值法)

意义:溶出曲线相似可在一定的程度上预测生物等效性研究情况,提高生物等效性研究的成功率,且对受试者的选择具有指导意义。

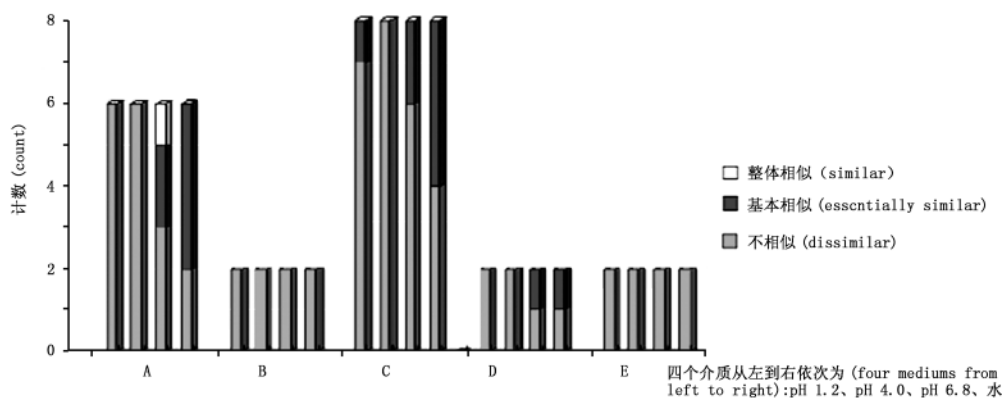


图2 各企业在4个介质中AV值评价情况统计图

Fig 2 Statistical graph of AV value assessment in four mediums of the factories

2.3 方法及转速 参照日本橙皮书,浆法 50 r · min⁻¹。

2.4 溶出介质的选择 根据溶出曲线考察结果,氨苯蝶啶片在 pH 1.2 溶液和 pH 4.0 醋酸盐缓冲液 2 种介质中出现溶出平台,且溶出量较高,在 pH 1.2

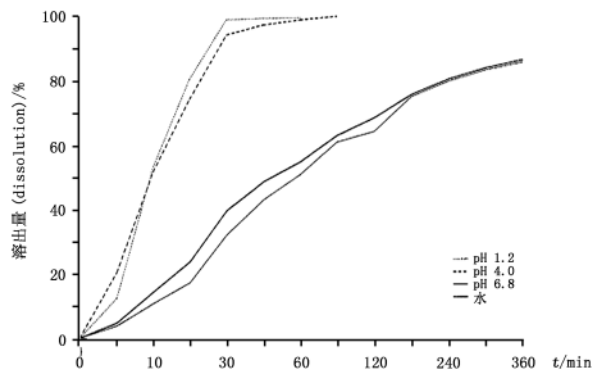


图1 日本橙皮书4条溶出曲线

Fig 1 4 Dissolution curves of triamterene tablets in orange book

$$AV = |D - R| + \frac{4.82}{e^{|D - R| \times 0.81} + 1} + k_s$$

原理:以 2 个制剂(参比制剂与受试制剂)各时间点的溶值差为统计量,用概率论和统计学进行分析。

判断标准: AV 值 ≤ 15.0——该点溶出相似;所有点 AV 值均 ≤ 15.0——整体相似

部分点 AV 值 > 15.0, 平均 AV 值 ≤ 15.0——基本相似;平均 > 15.0——不相似。

结果:5 个企业受试样品的溶出曲线与日本橙皮书对应的曲线差距甚大,基本相似的曲线大多出现在区分力较弱的水和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 2 种介质中。各企业受试样品的 AV 值结果见图 2。说明这 5 个生产企业的处方辅料配比、生产工艺与日本参比制剂之间存在显著性差异。

溶液介质中区分样品内在质量的能力最佳,且接近我国通常采用的 0.1 mol · L⁻¹,故选用该介质。

2.5 限度的确定 根据溶出测定要求,应根据参比样品溶出曲线测定的结果,以第一次连续两点平均溶出量均在 85% 以上,且 2 点溶出量平均值的差值

在 5% 以内时,取第一时间点作为质量标准的取样时间点。日本橙皮书中氨苯蝶啶片在 pH 1.2 溶液中的溶出曲线 30、45 min 溶出量均达到 100%, 故选 30 min 为结束时间点。并将该点的溶出量减去 15% 作为溶出限度(即 Q 值)。即 100% 减去 15%, Q 值应为 85%。

同时考察全国各厂家样品,结果见图 3,发现厂家情况差异较大,因此,结合溶出曲线相似性评价,对各厂家处方工艺总体情况进行分析后,结合中国药典 2005 年版附录 X C 溶出度测定法的有关要求,最终采用限度为 80%。

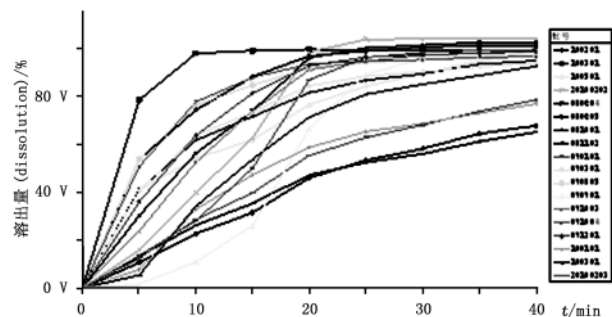


图 3 各厂家受试样品在 pH 1.2 溶液中的溶出曲线

Fig 3 Dissolution curves of triamterene tablets from different factories in pH 1.2 medium

3 测定方法

3.1 色谱条件 色谱柱: Waters SunFire C₁₈(5 μm, 4.6 mm × 150 mm) 色谱柱; 流动相: 丁胺 - 乙腈 - 甲醇 - 水(2:180:180:640), 用乙酸调至 pH = 5.3; 检测波长为 358 nm, 进样量: 5 μL^[6]。

3.2 线性范围 精密称取氨苯蝶啶对照品 0.00993 g 至 100 mL, 稀醋酸溶解并稀释至刻度, 摇匀, 分别精密量取适量制成浓度为 0.2482, 0.4965, 1.2412, 2.4825, 4.9650, 9.930, 19.86, 49.65 μg · mL⁻¹ 的系列对照品溶液, 照上述液相色谱条件进样, 回归方程为:

$$A = 4.530 \times 10^4 C - 1.370 \times 10^3 \quad r = 1.000$$

氨苯蝶啶在 0.2482 ~ 99.30 μg · mL⁻¹ 范围内呈良好的线性关系。

3.3 测定结果 对全国 5 个厂家的 101 批氨苯蝶啶片, 按拟定的溶出度测定方法测定, 结果合格率由现行国家标准^[5] 的 95% 降为 65%, E 厂家和 D 厂家不合格率 100%, C 厂家不合格率为 71%, A 厂家不合格率为 13%。与溶出曲线评价结果相吻合。

4 结果讨论

4.1 参照英国药典^[6] 氨苯蝶啶原料采用上述色谱条件进行有关物质检查, 有效排除辅料干扰, 且线性范围包含 1% ~ 150% 溶出量, 取样后直接进样, 自动化程度高。

4.2 根据 E 厂家提供的处方工艺材料, 该企业未加羧甲淀粉钠类似的崩解剂, 考察其崩解时限, 发现均在 60 min 以上, 溶出试验过程中药片均不膨胀, 处方辅料配比极不合理导致其在 4 种介质中的曲线均与日本橙皮书对应的曲线不相似, 按现行标准检验却符合规定, 反映现行溶出度标准^[5] 区分力不足的缺陷。

4.3 A 厂家与橙皮书的差别集中在 5, 10 min 2 个点, 溶出普遍较橙皮书的高, 研究处方发现该企业添加聚山梨酯 80, 有效促进难溶药物的溶出; C 厂家处方中糊精的比例较大(19.4%), 批间离散性很大, 溶出行为差。初步研究发现, 生产工艺不稳定直接影响药物溶出的均匀性, 原辅料配比是否科学合理直接影响药物的溶出。

4.4 采用本方法检测, 产品之间差距较大, 通过比较产品, 可对不同厂家或同一厂家不同批次之间进行比对, 对原辅料配比的合理性, 生产工艺稳定性考察均为良好的监控手段。

参考文献

- 1 XIE Mu-feng(谢沐风), The Introduction about the Projection of Drug Quality's Re-evaluation in Japan(简介日本“药品品质再评价”工程). Series one, two of the Dissolution Study(溶出度研究系列一二)
- 2 JIANG Xiong-ping(姜雄平), WEI Li-ping(魏立平). New comparative evaluation for dissolution profiles(一种新的溶出曲线比较方案). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志) 2010 30(6): 1026
- 3 GUO Xiao-jie(郭小洁), YU Qian(余倩), ZHOU Li-chun(周立春). Study on determination method of dissolution of triamterene tablets(氨苯蝶啶片溶出度测定方法的研究). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志) 2005 25(4): 473
- 4 GAO Yan-xia(高燕霞), JIANG Jian-guo(姜建国), ZHANG Xi-ru(张西如). Analysis and evaluation of lovastatin praepratum dissolution(洛伐他汀制剂溶出度试验方法的建立). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志) 2010 30(4): 732
- 5 ChP(中国药典). 2010. Vol II(二部): 835
- 6 BP. 2010: 2075

(本文于 2010 年 12 月 30 日收到)