

国产和进口盐酸二甲双胍片的体外指标比较

陶达人,黄赛杰,祝德秋(上海交通大学医学院附属仁济医院临床药理学研究室,上海 200001)

摘要:目的 考察市售进口和国产两种盐酸二甲双胍的溶出度及其他体外指标。方法 采用转篮法对两种盐酸二甲双胍进行溶出度测定并用片剂四用仪测定其他指标,并进行溶出参数的方差分析。结果 两种盐酸二甲双胍的体外溶出度均符合中国药典 2000 年版二部的规定,但溶出参数各不相同。结论 国产和进口两种盐酸二甲双胍片其溶出参数存在显著性差异。关键词:盐酸二甲双胍片;溶出度;紫外分光光度法

中图分类号:R944.4 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2007)01-0044-02

Study on the Difference of Dissolubility and the Other In Vitro Parameters between Imported and Domestic Metformin Hydrochloride Tablets

TAO Da-ren, HUANG Sai-jie, ZHU De-qiu(Division of Clinical Pharmacy, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the dissolubility and the other parameters between imported and domestic metformin hydrochloride tablets. METHODS The in vitro dissolubility of 2 kinds of metformin hydrochloride tablets was determined by basket method and the dissolution parameters were analyzed with variance analysis method. The other parameters were determined by the tablet 4-use instrument. RESULTS All the parameters of 2 kinds of tablets tallied with the request of ChP2005, but the dissolution parameters were different. CONCLUSION The statistical results indicated that there were significant differences between imported and domestic metformin hydrochloride tablets.

KEY WORDS: Metformin hydrochloride tablet; dissolubility; UV-spectrophotometry

盐酸二甲双胍是一种双胍类降糖药,用于非胰岛素依赖型糖尿病的治疗,尤其是肥胖患者,对某些磺酰脲类无效的病例也有效。且不刺激胰岛素分泌,很少引起低血糖症,所以其临床应用较为广泛。目前市售的二甲双胍片品牌较多,在本地市场上较多使用的有两种,一种为进口制剂,另一种为国产制剂。两种制剂在价格上差异较大。鉴于此,有必要对此两种二甲双胍制剂进行一下体外指标的比较,以期为临床用药提供参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

ZRS-4智能溶出仪(天津大学无线电厂);78X-2片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);UV-2101PC紫外分光光度仪(日本岛津)。

1.2 试药

国产盐酸二甲双胍片(批号:040404,剂量:250mg/片),进口盐酸二甲双胍片(批号:0412065 剂量:500mg/片),二甲双胍原料药(中美上海施贵宝制药有限公司提供,批号:0403071S;99.99%);试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 测定波长的确定

精密称取盐酸二甲双胍原料药 50mg,加蒸馏水溶解并定容为 100mL得贮备液,量取上述贮备液适量,置 50mL量瓶稀释定容,在波长 200-400nm 间扫描,发现在 233nm 处有

一最大吸收峰。故选用该波长为测定波长。

2.2 标准曲线的制备

分别精密量取上述贮备液适量于 50mL量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀得浓度分别为 0.5,1.0,2.0,4.0,6.0,8.0,10.0,12.0μg/mL 的标准液。以蒸馏水为空白,在 233nm 处测得吸收度(A值),以浓度 C 对 A 回归得标准曲线: $C = 12.3025A + 0.0513 (r = 0.9999)$ 。

2.3 日内、日间精密度的

配制低、中、高三个浓度的盐酸二甲双胍溶液,于 0,2,4,6,8h 分别测定一次,并且连续 5d 各测定一次,得到精密度结果,见表 1。

表 1 日内、日间精密度的测定结果 (n=5)

Tab 1 Within day and between days Precisions of metformin hydrochloride tablets (n=5)

理论浓度 /(μg/mL)	日内精密度		日间精密度	
	测得浓度 /(μg/mL)	RSD/%	测得浓度 /(μg/mL)	RSD/%
1.0	1.010 ± 0.025	2.43	0.998 ± 0.20	2.01
4.0	3.976 ± 0.019	0.49	4.029 ± 0.060	1.56
8.0	8.006 ± 0.016	0.20	8.117 ± 0.024	0.30

2.4 含量测定

取各批样品 20 片精密称量后研细精密称取细粉适量(约相当于 20mg 的盐酸二甲双胍)于 50mL 量瓶中,加入蒸

馏水适量,超声 15 min,定容,摇匀,滤过,取续滤液 0.675 mL 于 50 mL 量瓶中,定容后测定 A 值,由标准曲线求出含量并换算成标示量的百分比。结果见表 2。

表 2 各批样品的含量测定

Tab 2 Results of determination of sample

批 号	平均片重 /g	含量 /g	标示量 /%
进口 0412065	0.5294	0.5094	101.88
进口 0501062	0.5314	0.4983	99.66
进口 0501063	0.5313	0.5096	101.93
国产 040404	0.3423	0.2588	103.52
国产 050112	0.3357	0.2539	101.56
国产 050116	0.3309	0.2525	100.99

2.5 加样回收率

精密称取细粉约 12 mg(约相当于盐酸二甲双胍 10 mg)于 50 mL 量瓶中,分别加入浓度为 5 mg/mL 的盐酸二甲双胍表 4 各批号的盐酸二甲双胍平均溶出百分率

Tab 4 The results of dissolubility rates of different batches of metformin hydrochloride tablets

t/min	3	6	9	12	15	20	30	45
进口 0412065	21.25 ± 3.03	43.80 ± 6.76	61.84 ± 8.23	75.52 ± 8.11	88.89 ± 7.35	97.35 ± 3.75	98.38 ± 2.09	99.60 ± 2.64
进口 0501062	32.35 ± 9.47	56.83 ± 3.10	77.68 ± 4.86	92.42 ± 5.83	99.78 ± 7.38	100.92 ± 3.06	100.38 ± 3.30	101.13 ± 1.40
进口 0501063	26.97 ± 2.43	44.14 ± 4.98	57.74 ± 5.21	72.60 ± 4.51	80.53 ± 1.31	93.49 ± 1.77	99.36 ± 2.40	101.24 ± 2.58
国产 040404	16.64 ± 3.98	28.29 ± 3.96	39.51 ± 5.40	49.48 ± 5.52	58.64 ± 6.70	73.14 ± 7.61	92.67 ± 4.17	94.89 ± 1.03
国产 050112	17.50 ± 2.41	32.52 ± 3.01	45.87 ± 6.32	61.52 ± 5.59	73.70 ± 5.91	89.11 ± 5.83	94.39 ± 2.57	92.47 ± 5.67
国产 050116	15.54 ± 1.98	29.48 ± 3.56	42.52 ± 4.71	55.55 ± 6.24	65.14 ± 7.05	81.44 ± 5.04	92.39 ± 5.28	95.92 ± 1.12

2.7 数据处理

根据 Weibull 分布模型,计算出 t_0 , t_d , M 出参数,结果见表 5。

表 5 各批号二甲双胍片溶出参数 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Parameters of dissolubility of different batches of metformin hydrochloride tablets (n=6, $\bar{x} \pm s$)

	M	t_0	t_d
进口 0412065	1.13 ± 0.10	6.69 ± 0.95	9.27 ± 1.30
进口 0501062	1.38 ± 0.34	7.09 ± 1.42	9.28 ± 1.33
进口 0501063	1.35 ± 0.28	4.60 ± 0.36	6.10 ± 0.51
国产 040404	1.15 ± 0.09	11.16 ± 1.40	15.36 ± 1.94
国产 050112	1.25 ± 0.05	9.03 ± 0.97	12.09 ± 1.23
国产 050116	1.22 ± 0.10	10.26 ± 1.05	13.86 ± 1.38

对 t_0 , t_d , M3 个参数进行方差分析^[2],结果表明进口和国产的盐酸二甲双胍各参数差异均有统计学意义 (P < 0.01)。

2.8 其他指标

其他指标的测定结果见表 6。

3 讨论

按照中国药典 (2005 版) 盐酸二甲双胍项下要求, 45 min 的溶出量应不低于 70%, 本实验所检查两种盐酸二甲双胍的溶出度均符合要求。其他体外指标也均合格。但溶出参数存在显著性差异, 进口片相对溶出较快, 15 min 时, 累计溶出

标准品溶液 1.2, 2.4, 3.6 mL (分别相当于片剂含量的 50%、100% 和 150%), 加入蒸馏水适量, 超声 15 min, 定容, 滤过, 取续滤液 0.675 mL, 用水稀释至 50 mL, 测定 A 值, 计算回收率。结果见表 3。

表 3 加样回收率 (n=3)

Tab 3 Tested results of the recycle rates (n=3)

加入量 /mg	理论值 /mg	实测值 /mg	回收率 /%
6.02	17.05 ± 0.19	16.60 ± 0.36	97.35 ± 0.99
12.04	23.36 ± 0.42	23.50 ± 0.37	100.60 ± 2.10
18.06	29.64 ± 0.62	29.30 ± 0.66	98.87 ± 0.66

2.6 溶出度

取样品 6 片, 按《中国药典》(2005 版)^[1] 二部溶出度测定方法第一法, 以蒸馏水为溶剂, 温度 37 ± 0.5 °C, 转速 100 r/min, 依法操作。分别于 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30, 45 min 取样 5 mL, 样品经稀释测定后计算出浓度, 并计算累计溶出百分率, 绘制溶出曲线。结果见表 4。

表 6 其他指标的测定结果

Tab 6 Other results of determination

	崩解时限	片重差异 /CV%
进口 0412065	9' 20"	2.45
进口 0501062	9' 50"	0.80
进口 0501063	7' 48"	0.89
国产 040404	13' 03"	1.61
国产 050112	9' 50"	1.05
国产 050116	11' 30"	1.39

量基本已达到 90%, 而国产片由于工艺、辅料等各种因素的原因溶出较慢。

进口片和国产片各批之间分别存在一定差异, 但并不显著, 因此制剂工艺都比较稳定。

这种体外溶出的区别是否会影响临床疗效或胃肠道不良反应需根据临床情况进一步探讨。

参考文献

[1] Ch. P (2005) Vol II (中国药典 2005 版, 二部) [S]. 2005: APP 73.
[2] JIN P H. Pharmacy Methemetical Statistics (医用统计方法) [M]. Vol III. Shanghai: Fudan University Press, 2003: 46.

收稿日期: 2006-04-18