

3 家不同厂家苯磺酸氨氯地平片体外溶出度的比较

方顺干,俞佳,蒋振,赵荣伟,叶强 (浙江省人民医院,杭州 310014)

摘要:目的 比较 3 个厂家苯磺酸氨氯地平片体外溶出度。方法 采用药典溶出度测定法^[1]测定苯磺酸氨氯地平片的体外溶出度(转速分别为 100 和 50 r·min⁻¹),采用 HPLC 法测定溶出量,检测波长为 236 nm^[2],计算累积溶出百分率,并进行溶出参数(m,td,t50)分析。结果 转速为 100 r·min⁻¹时,3 个厂家苯磺酸氨氯地平片在 30 min 均溶出 95% 以上;转速为 50 r·min⁻¹时,3 个厂家苯磺酸氨氯地平片在 30 min 均溶出 85% 以上。结论 3 个厂家生产的苯磺酸氨氯地平片均符合质量标准,但统计学分析表明厂家之间有差异。

关键词:苯磺酸氨氯地平片;高效液相色谱;溶出度

中图分类号:R972.4 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2007)04-0326-03

Comparison of Dissolution of Amlodipine Besylate Tablets from 3 Manufacturers

FANG Shun-gan, YU Jia, JIANG Zhen, ZHAO Rong-wei, YE Qiang (*People's Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310014, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the dissolution of amlodipine besylate tablets from 3 Manufacturers. **METHODS** The content of amlodipine besylate was determined by HPLC with the detection wavelength at 236 nm. With a paddle rotated at 100 and 50 r·min⁻¹, the accumulated release percentage was calculated, and the dissolution parameters(m,td,t50) was compared. **RESULTS**

The accumulative release percentage of amlodipine besylate tablets from 3 manufacturers at 30 min was over 95% and 85% when the paddle rotated at 100 r·min⁻¹, and 50 r·min⁻¹, respectively. **CONCLUSION** Amlodipine besylate tablets from 3 manufacturers are within the quality standards, but there is quality difference among them.

KEY WORDS: amlodipine besylate tablet; HPLC; Dissolution

苯磺酸氨氯地平(amlodipine besylate)是一种新型的二氢吡啶类钙离子拮抗剂,作用缓慢、降压平稳、长效安全,业已成为临床治疗冠心病、高血压的重要药物。目前,市场上生产苯磺酸氨氯地平片的厂家较多,制剂质量也有所差异,本实验通过考察不同厂家生产的苯磺酸氨氯地平片的体外溶出度来分析各厂家的内在质量,试图为医疗机构筛选不同厂家生产的同品种制剂提供更好的依据。

1 仪器与药品

ZRS-6 智能溶出实验仪(天津大学无线电厂);Mettler

AE200 型电子天平(上海天平仪器厂),HP-1100 HPLC 色谱仪(日本岛津)。苯磺酸氨氯地平片(苯磺酸氨氯地平 5 mg·片⁻¹,A 厂,批号:05011701;编号为 A。B 厂,批号:0502001;编号为 B。C 厂,批号:05011701;编号为 C);苯磺酸氨氯地平对照品(浙江新赛科药业有限公司提供)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Hypersil ODS 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-0.03 mol·L⁻¹ KH₂PO₄(62:38);流速 1.0 mL·

作者简介:方顺干,男,副主任药师 Tel:(0571)85893113 E-mail:Fangzewe@sohu.com.cn

min⁻¹;柱温:室温;检测波长:236 nm;进样量:20 μL;以峰高(hs)进行计算。

2.2 标准储备液的制备

精密称取苯磺酸氨氯地平对照品约 32 mg,置 100 mL 量瓶中,加盐酸溶液(9→1000)使溶解并稀释至刻度,摇匀,制成对照品储备液备用。

2.3 标准曲线

精密量取标准储备液 0.5,1,1.5,2,2.5,3 mL 分别放置于 100 mL 量瓶中,加盐酸溶液(9→1000)配制浓度分别为 1.6,3.2,4.8,6.4,8.0,9.6 μg·mL⁻¹ 的系列溶液。依次进样 20 μL 分析,重复 5 次取平均值,以峰高(hs)进行计算,进行线性回归,得到回归方程:hs = 107.67c - 57.435, R = 0.999 5(n=3)。结果表明,在 1.6~9.6 μg·mL⁻¹ 浓度范围内,苯磺酸氨氯地平浓度与色谱峰高具有良好线性关系。

2.4 精密度

精密称取 5 mg 苯磺酸氨氯地平用盐酸溶液(9→1000)稀释并移到 100 mL 量瓶中,再分别精密量取 15,10,5 mL 各 5 份分别置于 100 mL 量瓶中,加盐酸溶液(9→1000)稀释至刻度,摇匀,分别配制成为 7.5,5.0,2.5 μg·mL⁻¹ 浓度的溶液。分别在同一日内及不同日进行进样分析,测定峰高,代入回归方程,计算日内和日间 RSD%,结果见表 1。

表 1 精密度测定结果(n=5)

Tab 1 Results of the precision tests (n=5)

配制浓度 /μg·mL ⁻¹	日内误差		日间误差	
	$\bar{x} \pm s$	RSD/%	$\bar{x} \pm s$	RSD/%
7.5	7.498 ± 0.006	0.32	7.492 ± 0.008	0.43
5.0	5.001 ± 0.015	0.78	4.981 ± 0.023	0.86
2.5	2.495 ± 0.036	0.98	2.492 ± 0.044	1.16

2.5 回收率

共 5 批,每批精密称取 5 mg 的苯磺酸氨氯地平细粉,加入到含有 15 mg 的样品中,按精密度测定方法测定,代入回归方程,计算回收率,结果见表 2。

表 2 回收率试验结果(n=5)

Tab 2 Results of the recovery tests(n=5)

编号	投入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均值/%	RSD/%
1	19.85	20.12	101.4		
2	20.48	20.13	98.3		
3	20.09	20.20	100.5	100.52	1.24
4	19.89	20.08	100.9		
5	19.83	20.13	101.5		

2.6 溶出度测定

在 3 家不同厂家苯磺酸氨氯地平片样品中分别随机取样品 6 片,照溶出度测定法^[1],以脱气盐酸溶液(9→1000) 900 mL 为溶出介质,温度(37 ± 0.5)℃,转速分别为 100 r·min⁻¹ 和 50 r·min⁻¹,依法操作,分别于 2,5,10,20,30,45,60 min 时间点取样 5 mL,同时补充同体积同温度的脱气的盐酸溶液(9→1000),样品溶出液经 0.8 μm 微孔滤膜滤过,弃去

初滤液 2 mL。取续滤液作为供试样品溶液,进样分析,测定峰高,计算不同时间点的累积溶出百分率,结果见表 3、表 4。

表 3 不同厂家苯磺酸氨氯地平片体外平均累计溶出百分率(n=6,100 r·min⁻¹)

Tab 3 The release percentages of amlodipine besylate(n=6, 100 r·min⁻¹)

取样时间 /min	样品($\bar{x} \pm s$)/%			
	A	B	C	D
2	56.58 ± 4.5	48.06 ± 5.6	58.77 ± 5.9	63.24 ± 4.6
5	84.36 ± 4.1	78.34 ± 4.4	88.65 ± 4.6	87.65 ± 5.1
10	96.09 ± 6.4	91.88 ± 4.8	95.81 ± 3.8	99.65 ± 4.9
20	99.23 ± 3.7	96.87 ± 3.4	99.84 ± 3.1	100.19 ± 2.8
30	100.20 ± 3.2	99.81 ± 2.9	100.58 ± 3.5	100.66 ± 2.3
45	100.11 ± 2.2	99.86 ± 2.2	101.65 ± 2.5	100.12 ± 2.5
60	100.45 ± 1.7	99.85 ± 2.0	100.56 ± 1.1	100.08 ± 2.1

表 4 不同厂家苯磺酸氨氯地平片体外平均累计溶出百分率(n=6,50 r·min⁻¹)

Tab 4 The release percentages of amlodipine besylate (n=6, 50 r·min⁻¹)

取样时间 /min	样品($\bar{x} \pm s$)/%			
	A	B	C	D
2	48.52 ± 3.5	34.46 ± 3.6	55.13 ± 4.0	59.55 ± 4.8
5	64.86 ± 3.1	55.38 ± 2.4	66.35 ± 2.8	76.65 ± 2.6
10	88.39 ± 4.2	69.23 ± 4.0	88.81 ± 2.7	91.54 ± 3.3
20	96.27 ± 3.1	78.66 ± 2.4	97.84 ± 3.5	97.24 ± 3.0
30	99.65 ± 3.4	89.11 ± 2.0	100.44 ± 2.9	101.36 ± 2.7
45	99.19 ± 2.4	96.82 ± 3.2	101.75 ± 2.4	100.85 ± 3.5
60	99.15 ± 2.8	99.55 ± 2.4	100.02 ± 2.3	101.08 ± 2.0

2.7 提取溶出度参数

将苯磺酸氨氯地平片的体外溶出度数据代入威布尔概率分布函数表达式^[3]提取形状参数(m),溶出药物 50% 所需时间(T50),药物溶出的 63.2% 所需的时间(Td)等参数,结果见表 5、表 6。

表 5 不同厂家苯磺酸氨氯地平片溶出参数(100 r·min⁻¹)(n=6, $\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Parameters of amlodipine besylate (100 r·min⁻¹)(n=6, $\bar{x} \pm s$)

厂家	m	t _d	t ₅₀
A	1.26 ± 0.17	2.61 ± 0.41	2.06 ± 0.33
B	1.48 ± 0.22	3.67 ± 0.50	2.90 ± 0.46
C	1.24 ± 0.13	2.29 ± 0.43	1.81 ± 0.51
D	1.16 ± 0.14	2.12 ± 0.33	1.68 ± 0.42

3 讨论

3.1 转速为 50 和 100 r·min⁻¹ 时,3 个厂家生产的苯磺酸氨氯地平片在 45 min 均溶出 70% 以上,均符合中国药典的要求。

表 6 不同厂家苯磺酸氨氯地平片溶出参数(50 r · min⁻¹)
($n=6, \bar{x} \pm s$)

Tab 6 Parameters of amlodipine besylate (50 r · min⁻¹)($n=6, \bar{x} \pm s$)

厂家	m	t _d	t ₅₀
A	1.28 ± 0.11	2.23 ± 0.43	1.77 ± 0.32
B	1.46 ± 0.13	2.63 ± 0.48	2.08 ± 0.44
C	1.14 ± 0.16	2.15 ± 0.38	1.70 ± 0.28
D	1.13 ± 0.22	2.00 ± 0.28	1.58 ± 0.26

3.2 3 个厂家生产的苯磺酸氨氯地平片虽均符合质量标准, 但我们将 3 种制剂(A、B、C)的 t_{50} 和 t_d 作 t 检验, 在 100 r · min⁻¹ 时, A、C 厂家生产的制剂均无统计学差异($P>0.05$); 而 A、C 厂家生产的制剂与 B 厂家生产的制剂有统计学差异($P<0.05$)。在 50 r · min⁻¹ 时, A、C 厂家生产的制剂均无统计学差异($P>0.05$); 而 A、C 厂家生产的制剂与 B 厂家生产的制剂有显著统计学差异($P<0.01$)。说明 B 厂家生产的制剂与其他厂家生产的制剂在溶出速度方面明显偏慢, 可

能不同厂家使用的辅料、配方及制作工艺不同出现的结果。

3.3 通过本次实验所得到的结果可以说明, 在比较不同厂家生产的制剂体外平均累计溶出百分率时, 在实验结果都符合中国药典的要求的同时, 如果进一步考察转速为 50 r · min⁻¹ 的情况, 可以更精确地比较不同厂家生产的制剂的内在质量差异, 为医疗机构筛选不同厂家生产的同品种制剂提供更好的依据。

参考文献

[1] Ch. P(2005) Vol II (中国药典 2005 年版. 二部)[S]. 2005: 附录 XC 第二法.

[2] LIU H J, ZHANG D, YANG R R. HPLC Determination of amlodipine [J]. Chin J Clin Pharm (中国临床药理学杂志), 2004, 13 (3):170.

[3] WU Y, LI Y L, HU Q J. Ying yong shu li tong ji (应用数理统计) [M]. Vol: 1. Beijing: Defense Technology University, 1995: 235-239.

收稿日期:2006-10-06