

不同厂家苯磺酸左旋氨氯地平片的含量、有关物质及溶出度评价

李娟¹, 郑国钢^{1,2*} (1.浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 对5种市售苯磺酸左旋氨氯地平片进行质量评价, 为临床用药提供参考。方法 测定了5个厂家各1批次的苯磺酸左旋氨氯地平片的含量、有关物质及溶出度, 并与络活喜进行比较。结果 5种市售苯磺酸左旋氨氯地平片1种杂质超标, 3种与络活喜生物不等效可能性较大, 1种在含量、有关物质及溶出度方面最接近络活喜。结论 市售不同厂家的国产苯磺酸左旋氨氯地平片质量存在显著差异。

关键词: 苯磺酸左旋氨氯地平; 评价; 含量; 有关物质; 溶出度

中图分类号: R927.11 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2013)12-1353-04

Comparison of Levamlodipine Besylate Tablets from Five Manufacturers in Content, Related Substances and Dissolution

LI Juan¹, ZHENG Guogang^{1,2*} (1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide references for clinical medication by evaluating the quality of 5 kinds of Levamlodipine Besylate tablets. **METHODS** Examining the content, related substances and dissolution of Levamlodipine Besylate tablets from 5 manufacturers, and comparing with Norvasc. **RESULTS** Among 5 kinds of Levamlodipine Besylate tablets, there was 1 kind of tablets failed, because the impurity was higher than the limit; 3 kinds of tablets were hardly equivalent to Norvasc; and only one kind of tablet was closest to the Norvasc in terms of content, related substances and dissolution. **CONCLUSION** There are significant qualitative differences among the domestic generic Levamlodipine Besylate tablets.

KEY WORDS: Levamlodipine Besylate tablet; evaluative testing; content; related substances; dissolution

苯磺酸氨氯地平是临床常用的二氢吡啶类钙通道阻滞剂^[1-2], 有左旋和右旋2种对映体, 苯磺酸左旋氨氯地平是经拆分去除了氨氯地平中主要引起不良反应的右旋体得到, 因此较氨氯地平更安全、有效, 临床上已广泛用于高血压和心绞痛的治疗^[3]。

目前市售苯磺酸左旋氨氯地平片品牌较多, 本实验收集市售的5个厂家各1批次, 采用USP36版中苯磺酸氨氯地平片标准^[4]进行含量和有关物质测定, 同时参照“日本橙皮书”中苯磺酸氨氯地平片一致性评价方法^[5]进行溶出曲线考察, 并与辉瑞制药有限公司的苯磺酸氨氯地平片(商品名: 络活喜)进行了比较, 为临床用药的安全有效提供参考。

1 仪器与试剂

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); SOTAX Smart 溶出仪(瑞士 SOTAX 公司); Mettler MS 205 Du 电子天平(瑞士梅特勒-托利多)。

苯磺酸左旋氨氯地平对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100374-200903, 纯度: 99.4%); 苯磺酸氨氯地平杂质 A(USP 对照品, 批号: 102512); 苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药, 批号: 1205062, 规格: 5mg)。片 A(江苏 XS, 批号: 50-121001); 片 B(江西 SM, 批号: 20120519); 片 C(江西 HY, 批号: 120109); 片 D(吉林 SHD, 批号: 120603); 片 E(浙江 ALK, 批号: 2T1H41), 以上产品规格均为 2.5 mg·片⁻¹。甲醇、乙腈为色谱纯, 其余化学试剂为分析纯, 水为密理博超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件^[4]

色谱柱: Waters Novapak C₁₈ 柱(3.9 mm × 150 mm, 4 μm); 流动相: 甲醇-乙腈-磷酸缓冲盐(0.7%三乙胺溶液, 磷酸调节 pH 至 3.0)(35:15:50); 检测波长: 237 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹。

2.2 系统适用性^[4]

取苯磺酸左旋氨氯地平及杂质 A 对照品各适

作者简介: 李娟, 女, 硕士生 Tel: (0571)86459413
Tel: (0571)86459413 E-mail: zgg0617@126.com

E-mail: janny2013@yeah.net *通信作者: 郑国钢, 男, 硕士, 主任药师, 硕导

量,用流动相溶解并稀释制成每 1 mL 中含苯磺酸左旋氨氯地平 20 μg 、杂质 A 2 μg 的溶液,作为系统适用性溶液。按“2.1”项下色谱条件进样 10 μL ,记录色谱图,结果见图 1。左旋氨氯地平峰与杂质 A 分离良好。

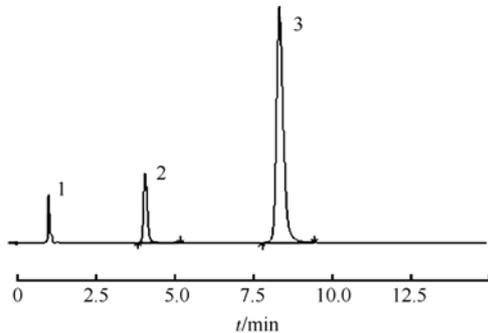


图 1 系统适用性

1-苯磺酸; 2-杂质 A; 3-氨氯地平

Fig 1 System suitability

1-besylate; 2-impurity A; 3-levamlodipine

2.3 含量测定^[4]

取不同厂家的供试样品各 10 片,研细,取粉末适量(约相当于苯磺酸左旋氨氯地平 2 mg),置 100 mL 量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试溶液。另取苯磺酸左旋氨氯地平对照品适量,用流动相溶解并稀释制成每 1 mL 中含 20 μg 的溶液作为对照溶液。按“2.1”项下色谱条件进样 50 μL ,按外标法以峰面积计算。结果:片 A、B、C、D 和 E 含量分别为 99.6%, 98.4%, 95.1%, 101.9%和 99.6%,表明不

同厂家产品含量均在 95%~105%内,结果较好。

2.4 有关物质考察^[4]

取不同厂家的样品各 10 片,研细,取细粉适量(约相当于苯磺酸氨氯地平 10 mg),置 25 mL 量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试溶液。按“2.1”项下色谱条件进样 10 μL ,计算杂质含量。

结果片 B、D 杂质总量较高(均>0.5%),均符合国家标准(限度为 1.0%)^[6],但这 2 个企业产品已不符合 USP 单个杂质限度(不得过 0.20%)^[4],苯磺酸氨氯地平片样品中仅检出 0.02%的杂质 A,质量明显优于国产样品。结果见表 1 和图 2。

表 1 有关物质测定结果(n=10)

Tab 1 Results of related substances(n=10)

保留时间/ min	相对保留 时间/min	有关物质含量/%					苯磺酸氨 氯地平片
		片 A	片 B	片 C	片 D	片 E	
4.12(杂质 A)	0.53	0.01	0.01	0.02	0.20	0.01	0.02
4.72	0.61	0.06	-	-	-	0.03	-
5.67	0.73	-	0.23	-	0.19	-	-
14.00	1.79	0.11	-	0.05	-	0.07	-
14.20	1.82	-	0.57	-	0.40	-	-
15.08	1.93	-	-	0.09	-	-	-
17.13	2.20	-	-	-	0.27	-	-
18.05	2.31	-	0.06	-	-	-	-
总杂质	-	0.17	0.87	0.16	1.06	0.11	0.02

注:除杂质 A 外,其余<0.05%的杂质未列出

Note: Ignored with impurities <0.05%, except the impurity A

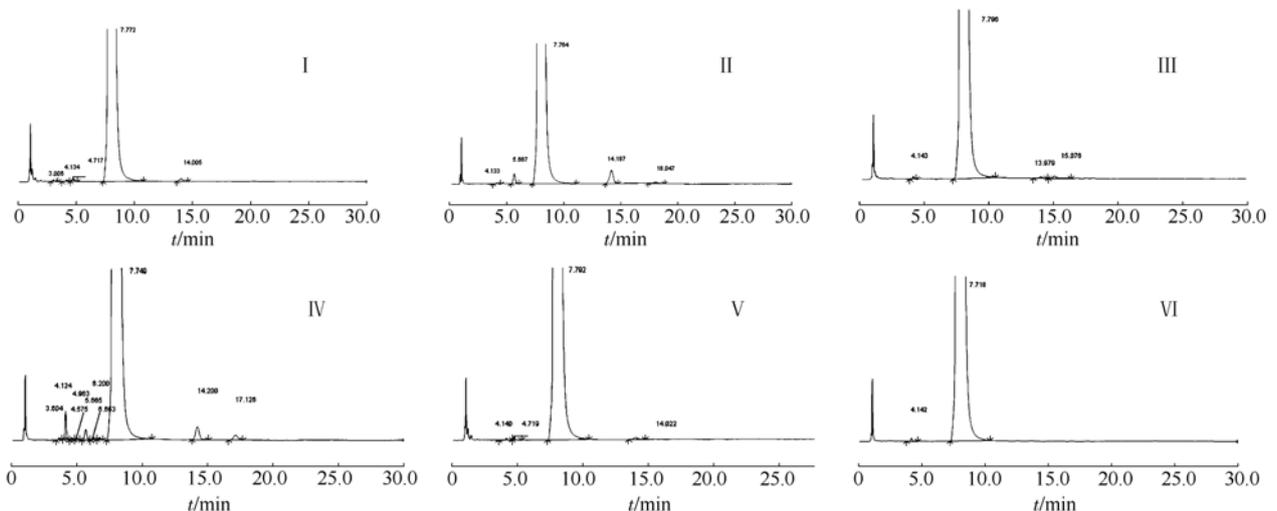


图 2 有关物质的高效液相色谱图

I-片 A; II-片 B; III-片 C; IV-片 D; V-片 E; VI-苯磺酸氨氯地平片

Fig 2 The HPLC chromatograms of the related substances

I-tablet A; II-tablet B; III-tablet C; IV-tablet D; V-tablet E; VI-Amlodipine Besylate tablet

2.5 溶出度考察

2.5.1 测定方法 参考日本橙皮书中苯磺酸氨氯地平片溶出一致性评价方法^[5], 采用浆法, 分别以 pH 1.2, 4.0, 6.8 的缓冲液和水 900 mL 作为溶出介质, 转速 $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 于 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 分别取样 5 mL, 并及时补液, 滤过, 取续滤液, 按“2.1”项下色谱条件进样 $50 \mu\text{L}$, 计算各时间点的累计溶出度。

2.5.2 测定结果 在 pH 1.2, 4.0 的缓冲液和水中, 苯磺酸氨氯地平片和国产样品各批次在 15 min 时的平均溶出量($n=12$)均 $>85\%$ 。在 pH 6.8 的缓冲液中, 片 A、B、C 在 15 min 时平均溶出量已达到 85% 以上, 与苯磺酸氨氯地平片(77%)差别较大; 而 D 和 E 与苯磺酸氨氯地平片溶出曲线接近。溶出结果见图 3。

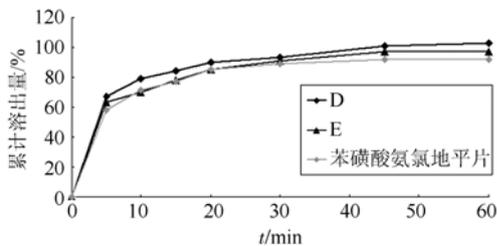


图 3 pH 6.8 缓冲液($75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)的介质中溶出曲线图
Fig 3 Dissolution curves of samples in the pH 6.8 ($75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) in buffer medium

将转速降低至 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 继续考察全部样品, 其他条件按“2.5.1”项下, 结果国产片溶出曲线及 15 min 平均溶出量与 $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时基本一致, 而苯磺酸氨氯地平片在 pH 1.2 及 pH 4.0 缓冲液中 15 min 平均溶出量 $>85\%$, 而在水和 pH 6.8 的缓冲液中溶出明显降低。各批次样品的溶出曲线见图 4。

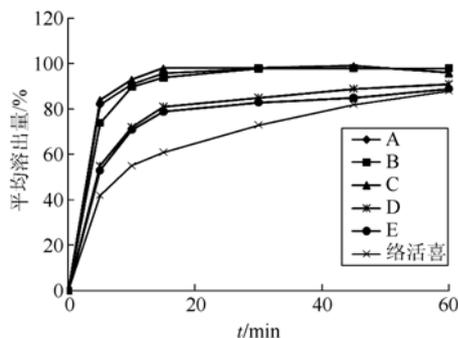


图 4 样品在 pH 6.8 溶出介质中溶出曲线
Fig 4 Dissolution curves of samples in pH 6.8 buffer medium

2.5.3 数据分析 采用 f_2 因子法评价片 D、E 与络活喜的相似性, 结果所有产品在 pH 1.2 及 pH 4.0 缓冲液中 15 min 溶出量 $>85\%$, 故不进行 f_2 评价。pH 6.8 缓冲液中, 按照“日本橙皮书”规定 $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, D 片和 E 片的 f_2 分别为 59 和 80, 与苯磺酸氨氯地平片一致。更严格条件 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, D 片和 E 片的 f_2 分别为 42 和 45。USP36 规定苯磺酸氨氯地平片^[4]的溶出限度(Q)为 75%, 参考“日本橙皮书”一致性评价原则: 当 Q 限度小于 85% 时, f_2 不低于 42, 即可认为溶出行为为评价一致^[7], 从以上结果可以看出, $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时依然可认为片 D、E 与苯磺酸氨氯地平片溶出行为为基本一致, 相比较 E 片更好。其他产品与苯磺酸氨氯地平片体内不一致的风险较大。

3 讨论

原研辉瑞制药有限公司仅有苯磺酸氨氯地平片 5 mg 和 10 mg 规格上市。5 mg 和 10 mg 规格分别对应于苯磺酸左旋氨氯地平片中 2.5 mg 和 5 mg 规格, 临床研究表明, 疗效无明显差异^[8], 所以本实验选用苯磺酸氨氯地平片的 5 mg 规格作为苯磺酸左旋氨氯地平片(2.5 mg 规格)参比制剂。

EP 7.0 中苯磺酸氨氯地平^[9]收载的已知杂质有 A、B、D、E、F、G 和 H。除杂质 D 外, 其余杂质均为工艺杂质。杂质 D 与 USP36 中规定的杂质 A 相同^[5], 为氨氯地平结构中 1,4-二氢吡啶环脱氢芳构化后得到, 为主要降解杂质, 各厂家样品中均含有杂质 A。USP36 中规定的已知杂质还有乳糖加和物(RRt0.8)及葡萄糖加和物(RRt0.9), 结果全部产品均 $<0.05\%$ 。B 片和 D 片单个未知杂质均超过了 USP36 限度(0.20%), D 片总杂质为 1.06%, 不符合国家标准限度(1.0%)^[9], 但按国家标准检验符合规定, 认为该标准分离能力较差。

溶出度检查国家标准^[9]采用第三法, 考虑该方法与人体相关性较差, 故未采用。除采用“日本橙皮书”评价方法^[5]进行评价外, 同时采用转速降低为更接近人体胃动力的 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 进行评价。国内制剂在水中 15 min 的溶出量均 $>85\%$, 而苯磺酸氨氯地平片在水中溶出明显降低(15 min 平均溶出量约 70%), 考虑水无缓冲能力, 受辅料的干扰较大, 故不进行 f_2 评价。

5 个厂家市售苯磺酸左旋氨氯地平片质量存在明显差异。其中片 D 的有关物质超出限度, 片 A、B、C 与苯磺酸氨氯地平片溶出不一致, 片 E

在含量、有关物质及溶出度方面最接近络活喜[®]，质量优于国内其他厂家。国产左旋氨氯地平片和苯磺酸氨氯地平片溶出度的差异，一定程度上反映了有效成分(左旋)氨氯地平从片剂中溶出的速度和程度，表明国产片使用的辅料以及采用的工艺与原研片存在差距，可以推测其在人体内生物利用度的差别，即疗效的不同。

目前苯磺酸氨氯地平片的国内药品标准水平较低，故本次一致性评价的探索研究采用比较先进的 USP 36 版标准进行评价。本实验中含量和有关物质项采用 USP 36 的苯磺酸氨氯地平片的标准，溶出度参考“日本橙皮书”苯磺酸氨氯地平片一致性评价方法及继续优化方法，较国内标准要求严格，本实验检出有关物质不符合 USP 36 版的 B 片与 D 片，但均符合国内标准的产品；溶出曲线 f_2 因子较低只是说明与原研片质量存在一定差异。

本实验选取苯磺酸左旋氨氯地平片市场上能采购到的 5 个厂家各 1 批次的进行一致性评价，可以作为临床选择产品质量的依据，同时为国家

药品一致性评价提供参考。

REFERENCES

- [1] CHEN G, WANG A L. Progress in the clinical treatment of Levamlodipine [J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 2011,46 (7): 699-701.
- [2] HOU L P, ZHAO H L, YING J Q. Clinical application progress of levamlodipine besylate [J]. Med Recap(医学综述), 2011, 17(20): 3129-3131.
- [3] SETIAWATI E, SUKMAYADI, YUNAIDI D A, et al. Comparative bioavailability of two amlodipine formulation in healthy volunteers [J]. Arzneimittelforschung, 2007, 57(7): 467-471.
- [4] USP36-NF31(美国药典 36 版-处方集 31 版)[S].2013:2467.
- [5] The Quality of Medical Information Set Pharmaceuticals(The Orange Book)(日本参比制剂目录、橙皮书) [S].2010.
- [6] WS1-(X-020)-2002Z(国家药品标准新药转正标准第 28 册) [S]. 2003: 148.
- [7] The guiding principle of bioequivalent test of domestic generic drugs(日本医疗用医药品品质情报集) [S]. 2010:16-22.
- [8] DING L, CAI S L. The comparative study of levamlodipine and amlodipine in the treatment of hypertension and angina pectoris [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm(中国民族民间医药), 2010, 2(16): 131-132.
- [9] EP 7.0 (英国药典 7.0) [S]. 2010: 1379-1380.

收稿日期: 2013-06-23

《中国现代应用药学》征订启事

《中国现代应用药学》创刊于 1984 年，是由中国药学会主办，中国科协主管，国内外公开发行的国家级综合性药科技期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)，中国科学引文数据库入选期刊，并被美国《化学文摘》(CA)、《国际药学文摘》(IPA)、《剑桥科学文摘(自然科学)》(SCA)、《国际药学文摘》(IPA)、《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)等国际重要检索系统收录。

本刊栏目涵盖面广，设有专家论点、论著、临床、药事管理、药物警戒与综述，内容包括药理、中药与天然药物、药剂、药物化学、药物分析与检验以及医院药学等，能全方位、多角度地反映国内药学领域的最新进展，是国内广大医药工作者发表科研成果、交流信息、更新知识的重要学术平台，也是发布药品及相关领域产品广告的重点专业期刊媒体。

本刊为月刊，每月 28 日出刊，大 16 开本，铜版纸精美印刷，每期订价 30.00 元，全年 360.00 元，国内统一刊号：CN 33-1210/R，国际标准出版物编号：ISSN 1007-7693，国内邮发代号：32-67，国外发行：中国国际图书贸易总公司，国外发行代号：M4698，欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址：浙江省杭州市文一西路 1500 号，海创园科创中心 6 号楼 4 单元 1301 室 邮编：311121

电话：0571-87297398 传真：0571-87245809

E-mail: xdyd@chinajournal.net.cn 网址: <http://www.chinjmap.com>