

# 国内外不同厂家厄贝沙坦片在多种溶出介质中的溶出情况比较<sup>Δ</sup>

贾孟良<sup>1\*</sup>, 杨红英<sup>1#</sup>, 贾玉燕<sup>2</sup>, 谢守霞<sup>1</sup>, 练宏新<sup>1</sup>, 王 玉<sup>1</sup>(1.深圳市人民医院/暨南大学第二临床医学院, 广东深圳 518020; 2.山东省青州荣军医院, 山东青州 262500)

中图分类号 R927.11;R972<sup>+</sup>.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)21-1988-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.24

**摘要** 目的:比较3个国内厂家A、B、C厄贝沙坦片与1个国外厂家的原研产品在4种不同溶出介质中的溶出情况。方法:选用桨法进行溶出度试验,采用高效液相色谱法定量,以pH 1.2的盐酸溶液、pH 4.0醋酸盐缓冲溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲溶液和水为溶出介质,分别绘制4厂家产品在4种溶出介质中的溶出曲线,并采用相似因子 $f_2$ 来考察其溶出相似性。结果:与原研产品相比,3个国内厂家产品在pH 1.2的盐酸溶液中溶出相似, $f_2$ 值均大于50;B厂产品在pH 6.8介质中、C厂产品在pH 4.0介质和水中、D厂产品在水中的 $f_2$ 值均小于50。结论:国内外不同厂家的厄贝沙坦片在多种溶出介质中溶出曲线存在差异。有必要加强同种产品多介质溶出曲线的监控,保证不同厂家同一品种质量的均一性和稳定性。

**关键词** 厄贝沙坦片;溶出曲线;相似因子;高效液相色谱法

## Comparison of the Dissolution of Irbesartan Tablets from Different Domestic and Foreign Factories in Different Mediums

JIA Meng-liang<sup>1</sup>, YANG Hong-ying<sup>1</sup>, JIA Yu-yan<sup>2</sup>, XIE Shou-xia<sup>1</sup>, LIAN Hong-xin<sup>1</sup>, WANG Yu<sup>1</sup>(1.Shenzhen People's Hospital/The Second Clinical Medical College of Jinan University, Guangdong Shenzhen 518020, China; 2.Qingzhou Invalides Hospital of Shandong Province, Shandong Qingzhou 262500, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the dissolution of Irbesartan tablets from 3 domestic factories and 1 foreign original product in 4 different mediums. METHODS: The dissolution rates of samples were determined by paddle method, and HPLC method was adopted for quantitative analysis. The dissolution profiles of Irbesartan tablets from 4 different factories in 4 different mediums (pH 1.2 hydrochloric acid solution, pH 4.0 acetate buffer, pH 6.8 phosphate buffer and water) were made, and the similarity was investigated according to the  $f_2$  factors method. RESULTS: Compared with original products, the tablets from 3 domestic factories were dissolved similarly in pH 1.2 hydrochloric acid solution with  $f_2 > 50$ ; the  $f_2$  of the tablets from factory B in pH 6.8 phosphate buffer, factory C in pH 4.0 acetate buffer and water, factory D drugs in water were all lower than 50. CONCLUSIONS: There are significant differences in the dissolution profiles of Irbesartan tablets from domestic and foreign factories in different mediums. It is necessary to strengthen monitoring of drug dissolution profiles in different mediums, to ensure homogeneity and stability of the quality of the same product from different manufacturers.

**KEY WORDS** Irbesartan tablets; Dissolution profiles; Similarity factors; HPLC

表6 影响因素考察试验结果( $n=3$ )

Tab 6 Results of influential factors test( $n=3$ )

条件	时间,d	外观	崩解时间,s	均匀性	溶出度,%	有关物质,%
	0	表面光滑	24	均匀	95.6	0.12
光照	5	表面光滑	21	均匀	95.1	0.13
	10	表面光滑	22	均匀	94.2	0.14
高温	5	表面光滑	20	均匀	94.3	0.16
	10	表面光滑	25	均匀	95.4	0.18
高湿	5	表面光滑	24	均匀	94.1	0.11
	10	表面光滑	22	均匀	94.3	0.13

Δ 基金项目:广东省医院药学研究基金资助(No.2012A03);深圳市科技计划资助项目(No.201103339)

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0755-25533018-3137。E-mail:andyjustin@126.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0755-25533018-3890。E-mail:yanghy0119@163.com

由表6结果可知,高温(60℃)下5、10 d样品中有关物质略有升高,其他各考察指标均未明显变化,表明本品基本稳定。

## 4 结论

本试验中湿法制粒压片,处方中使用碳酸钙为填充剂、硅酸镁铝作为助悬剂;以L-HPC与羧甲基淀粉钠作为崩解剂,采用内外加法加入,可促进片剂迅速崩解。本品通过与市售样品相比较,具有相似的溶出行为。本试验选用了传统工艺,成本较低,容易实现工业化生产。

## 参考文献

- [1] Jefferson, JW. Lamotrigine in psychiatry: pharmacology and therapeutics[J]. *CNS Spectr*, 2005, 10(3):224.
- [2] 陈志明,陆伟根,王大林.分散片制备技术[J]. *中国医药工业杂志*, 2004, 35(6):371.

(收稿日期:2012-10-25 修回日期:2012-12-18)

厄贝沙坦是一类口服有效的高选择性血管紧张素 II 1 型 (AT1)受体拮抗药,临床主要用于原发性高血压的治疗。厄贝沙坦片是由百时美施贵宝与法国赛诺菲圣德拉堡公司共同开发的产品,1997年9月获美国FDA批准后在英国、德国、意大利和西班牙上市,而后在多国上市,商品名“安博维”。厄贝沙坦片上市后,带动沙坦类药物格局的全方位调整,促进了这类药物的广泛使用<sup>[1]</sup>。目前,国内厄贝沙坦片品种较多,不同厂家药品质量有一定的差异,导致临床疗效各异,给临床选择带来一定困难。虽然国内厄贝沙坦片进行体外溶出度的研究已有报道<sup>[2]</sup>,但在试验中均选用单一pH值的溶出介质,故而未能全面、准确地比较不同厂家,尤其是国产与进口厂家产品的体外溶出度差异。

本试验选择3个国内厂家的厄贝沙坦片与1个进口原研对照片,参照文献<sup>[3]</sup>进行其在4种不同溶出介质中的溶出曲线的测定,并对其质量进行评价,以期临床用药提供参考。

## 1 材料

RC806 溶出仪、ZKT-18F 真空脱气机(天津天大天发科技有限公司);BP211D 十万分之一电子天平(德国赛多利斯集团);2695 高效液相色谱仪、2487 紫外分光(UV)检测器(美国 Waters 公司)。

厄贝沙坦对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100651-200902,纯度:98.9%);厄贝沙坦片(国内B厂家,批号:12011251;国内C厂家,批号:20110802;国内D厂家,批号:20101201;国外A厂家原研,法国赛诺菲圣德拉堡公司,商品名:安博维,批号:1A227。4种产品规格均为每片0.15g);试验过程中所用试剂均为色谱纯,水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件与色谱图

色谱柱:Waters Symmetry C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.1%甲酸(37:63,V/V),流速:1.0 ml/min;检测波长:244 nm;进样量:20 μl;柱温:40 ℃<sup>[4]</sup>。

取15 mg厄贝沙坦对照品用流动相溶解定容于100 ml量瓶中备用,同时取样品适量(相当于厄贝沙坦15 mg)用流动相溶解并定容至100 ml量瓶中,滤过后分别取流动相、对照品溶液、样品溶液注入色谱仪得到色谱图,如图1所示。

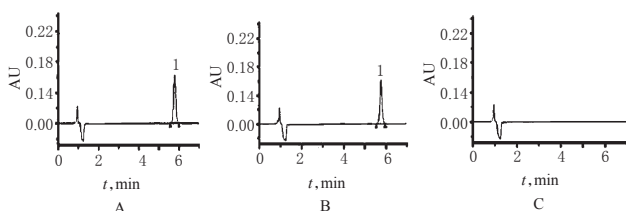


图1 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 样品; C. 流动相; 1. 厄贝沙坦

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. sample; C. mobile phase; 1. irbesartan

### 2.2 溶出度试验条件

按照2010年版《中国药典》(二部)附录XC第二法(浆法)<sup>[5]</sup>,以pH 1.2盐酸溶液1 000 ml为溶出介质,溶出温度(37±0.5) ℃,转速50 r/min,依法操作。30 min后取溶出液适量,滤过,照“2.1”项下条件测定,限度为不低于标示量的75%。

### 2.3 溶液的准备

精密称取厄贝沙坦对照品0.026 90 g,以流动相稀释至50

ml,混匀得到538 μg/ml的对照品贮备液。用4种不同pH值的溶出介质来模拟胃肠道生理环境,分别为经过脱气的pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液、pH 1.2的盐酸溶液、pH 4.0的醋酸盐缓冲溶液和水。

### 2.4 方法学考察

2.4.1 标准曲线的建立。精密移取厄贝沙坦对照品贮备液0.2、0.5、1、2、3、4、6、8 ml,分别置于8个50 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀。以流动相为空白,于244 nm波长处测定峰面积(A),以A对质量浓度(c)进行线性回归,得回归方程为 $A=1.720 4 \times 10^{-5} c - 0.271 9$  ( $r=0.999 9$ ),结果表明厄贝沙坦检测质量浓度线性范围为2.1~86 μg/ml。

2.4.2 变异系数考察。精密称取厄贝沙坦对照品25 mg,定容于50 ml量瓶中,取1 ml稀释至50 ml,得到10 μg/ml的测定液。取同一天配制的溶液于0、1、3、6、10、15、24 h分别进行测定,测得其峰面积的日内RSD=0.043%。另取上述溶液于0、1、2、4、6、8、10 d测定峰面积,结果日间RSD=1.0%。

2.4.3 加样回收率。精密称取A厂样品细粉适量(相当于厄贝沙坦5 mg)于100 ml量瓶中,将厄贝沙坦对照品分别按3、5、8 mg加入,用流动相定容至刻度,摇匀,滤过;精密量取续滤液1 ml,置于10 ml量瓶中用流动相定容,照“2.1”项下条件测定,记录峰面积,计算回收率,结果见表1。

表1 不同厂家生产的厄贝沙坦片回收率和含量测定结果

Tab 1 Recovery and content determination results of Irbesartan tablets from different factories

厂家	加样回收率			含量	
	加样量,mg	平均回收率,%	RSD,%	占标示量百分率,%	RSD,%
A	3	98.8±0.41	0.41	99.5±0.38	0.33
	5	98.6±0.25	0.25		
	8	99.6±0.31	0.31		
B				100.1±0.51	0.40
C				92.6±0.35	0.29
D				94.3±0.20	0.14

### 2.5 含量测定

分别取各厂家药品20片,精密称定,称取适量(相当于厄贝沙坦15 mg)于100 ml量瓶中,用流动相定容,摇匀,滤过;精密量取滤液5 ml,置于50 ml量瓶中用流动相稀释至刻度,摇匀,进样20 μl,记录色谱图;另取厄贝沙坦对照品,精密称定,加流动相溶解稀释制成1 ml中约含15 μg的溶液,同法测定,按外标法计算,测得4个厂家厄贝沙坦片的含量,结果见表1。

### 2.6 溶出曲线测定

取样品6片,照“2.2”项下方法进行试验,以4种不同pH值的溶出介质1 000 ml,分别于5、10、15、20、30、45、60、90、120、180、240、300、360 min时取溶出液10 ml(每次取液补同温度的溶出介质10 ml),滤过,作为供试品溶液,当连续两点的溶出度达85%以上、且差值在5%以内时试验可以提前结束。精密称取厄贝沙坦对照品25 mg于50 ml量瓶中,用甲醇定容并摇匀,精密量取1 ml,置于10 ml量瓶中,用相应的溶出介质定容并摇匀,作为对照品溶液,测定。按外标法计算每片的体外溶出度,按标示量计算各时间点累积溶出度,以时间(min)对6片的平均溶出度(%)作溶出曲线,结果见图2。

### 2.7 溶出曲线的评价

采用美国FDA推荐使用的 $f_2$ 相似因子法来评价试验药品与对照药品体外溶出差异,以考察其内在质量的相似性。 $f_2$ 相

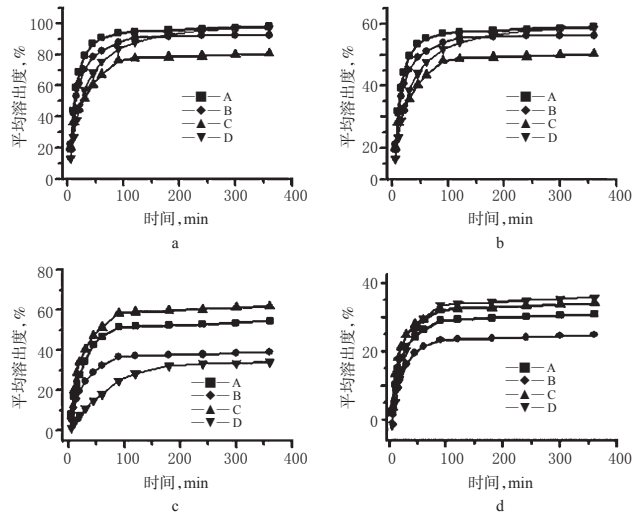


图2 4个厂家厄贝沙坦片在不同溶出介质中的溶出曲线  
a. pH 1.2的盐酸溶液; b. pH 4.0的醋酸盐缓冲溶液; c. 水; d. pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液

Fig 2 Dissolution profiles of Irbesartan tablets from 4 different factories in different mediums

a. pH 1.2 hydrochloric acid solution; b. pH 4.0 acetate buffer; c. water; d. pH 6.8 phosphate buffer

似因子计算公式如下:

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

式中,  $R_t$  为  $t$  时对照药品的溶出度;  $T_t$  为  $t$  时试验药品的溶出度;  $n$  为取样点的个数。  $f_2$  从统计学上度量了2条溶出曲线之间的累积溶出度的相似性。  $f_2$  越大, 表明2条溶出曲线差异越小; 如果  $50 \leq f_2 \leq 100$ , 可认为2条溶出曲线相似; 完全相同的2条溶出曲线, 其  $f_2 = 100$ 。 根据谢沐风<sup>[9]</sup>的报道, 以A厂产品为对照, 选择合适的时间点进行4种溶出介质中溶出曲线  $f_2$  值的计算, 结果见表2。

表2 国内厂家与原研厂产品比较在不同溶出介质中的  $f_2$  值

Tab 2 The  $f_2$  factors between the tablets from domestic factories and original tablets in different mediums

溶出介质	$f_2$		
	B	C	D
pH 1.2的盐酸溶液	82	78	79
pH 4.0的醋酸盐缓冲溶液	58	43	62
pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液	41	79	83
水	54	42	35

根据溶出曲线相似性判断标准, 判定4种厄贝沙坦片在4种溶出介质的溶出行为。由表2可知, 与原研产品相比, 3个国内厂家的厄贝沙坦片在pH 1.2的盐酸溶液中溶出相似,  $f_2$  值均大于50%; B厂产品在pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液中、C厂产品在pH 4.0的醋酸盐缓冲溶液和水中、D厂产品在水中的  $f_2$  值均小于50%, 说明与原研产品相比溶出有差异。

### 3 讨论

在严格的溶出度试验条件下, 只有试验药品在以上4种溶出介质中与原研制剂相比, 均有“较高的、一定的”溶出曲线时, 才能保证药品质量的均一性、一致性, 体现出不同厂家的药品具有相同的药效的无差别原则<sup>[9]</sup>。

从图2和表2可知, 在以《中国药典》规定的溶出介质 pH 1.2的盐酸溶液中, B、C、D 3个厂家生产的厄贝沙坦片与A厂生产的原研制剂均可在15 min内达到溶出标示量的85%以上, 溶出曲线基本一致。为了进一步对国内3个厂家厄贝沙坦片的质量进行有效的评价, 本试验模拟不同人体条件下胃肠环境, 分别在pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液、pH 4.0的醋酸盐缓冲溶液和水3种溶出介质中进行了溶出试验。结果表明, 国内3个厂家厄贝沙坦片在3种不同溶出介质中得到的溶出曲线与原研制剂有明显的差异, 表明这3种介质对厄贝沙坦片的溶出曲线有着很好的分辨能力, 可以更好地区分出各厂家厄贝沙坦片间及与原制剂间的质量差异。

从图2和表2可知, 在pH 4.0的醋酸盐缓冲溶液中, B、D厂产品的溶出曲线与原研产品相比, 溶出曲线相一致, 而C厂产品的溶出曲线与原研产品存在很大的差异; 在水中, B厂产品与原研产品的溶出曲线一致, 但C、D厂产品却存在较大的差异; 在pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液中, C、D厂产品的溶出曲线与原研产品相比, 溶出曲线相一致, 而B厂产品的溶出曲线与原研产品存在很大的差异。溶出曲线的差异, 可直接影响到生物利用度和疗效, 继而导致血压的过度波动及过度变异从而给器官造成损害<sup>[7-8]</sup>。

综上所述, 用单一溶出介质检测B、C、D厂产品的体外溶出度, 产品的最终溶出结果都符合标准规定要求, 但多介质溶出曲线与原研产品却有很大的差异。因此, 通过厄贝沙坦片多介质溶出曲线的比较可以看出, 多介质溶出行为更能准确地反映药品的体外释药情况和内在质量, 特别是反映了产品间的质量差异。因此有必要进行多介质溶出曲线的监控, 保证用药质量和临床疗效的一致性, 保障人民群众用药的有效性和安全性。

### 参考文献

- [1] 何敏, 王秋海, 孙爱国. 抗高血压药物应用进展[J]. 临床实践, 2005, 23(3): 103.
- [2] 徐月林, 高杰, 缪丽燕. 3厂家厄贝沙坦片体外溶出度考察[J]. 中国药房, 2010, 21(37): 3 520.
- [3] 张启明, 谢沐风, 宁保明, 等. 采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(12): 946.
- [4] Soo KB, Kim MJ, Shim EJ, et al. HPLC determination of irbesartan in human plasma: its application to pharmacokinetic studies[J]. *Biomedical Chromatography*, 2009, 23(6): 568.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录X C.
- [6] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 308.
- [7] 郑勇, 韩素慧, 张维文. 缬沙坦治疗原发性高血压动态血压分析[J]. 河南大学学报: 医学科学版, 2003, 22(2): 38.
- [8] 林金秀, 吴可贵. 1999年世界卫生组织/国际高血压联盟关于高血压治疗指南[J]. 高血压杂志, 1999, 7(2): 97.

(收稿日期: 2012-08-03 修回日期: 2012-09-24)