

氨苯喋啶片质量分析

黄剑英, 杨红娟, 郑淑凤, 郭伟斌, 李群鑫, 李玲玲

厦门市药品检验所, 福建 厦门 361012

摘要: 目的 对氨苯喋啶片 101 批样品进行法定标准检验及探索性研究, 对该品种的质量状况作出总体分析及评价。方法 法定标准检验依据《中国药典》2010 年版二部, 其质量标准设定有性状、化学反应鉴别、溶出度、重量差异、UV 法测定含量。探索性研究参照 BP2010 年版氨苯喋啶原料项下有关物质检测方法, 采用优化后的 HPLC 法考察各企业提供的氨苯喋啶原料及 101 批片剂中的有关物质; 采用 HPLC 法测定 5 个企业的样品在 4 种不同 pH 值介质中的溶出曲线, 并与日本橙皮书中氨苯喋啶片溶出曲线进行比较; 建立了溶出度测定的非标方法, 并对全部样品进行检验; 为考察辅料及各有关物质对氨苯喋啶含量测定的影响, 建立了 HPLC 法测定氨苯喋啶片含量的方法。**结果** 法定标准检验: 101 批样品, 5 批次不符合规定, 不合格率为 5%, 不合格项目均为溶出度检查。探索性研究: 有关物质研究表明制剂中的杂质来源于原料, 检验 101 批样品, 均检出已知杂质 B、C 和一个未知杂质, 均未检出已知杂质 A; 溶出曲线及溶出度研究比较了该制剂在 4 种不同 pH 值介质中的溶出曲线, 5 家生产企业制剂溶出曲线与日本橙皮书上的相似性差异大, 有 3 家生产企业的自身批间均一性相对较好; 含量测定结果说明辅料及各有关物质对氨苯喋啶含量测定基本无影响。**结论** 各生产企业氨苯喋啶片的质量参差不齐, 总体质量状况与日本药品有差距, 建议进一步进行生物等效性研究, 改进制剂工艺, 提高质量。

关键词: 氨苯喋啶片; 质量分析; 法定检验; 探索性研究

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2013)04-0277-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.04.010

Quality analysis on Triamterene Tablets

HUANG Jian-ying, YANG Hong-juan, ZHENG Shu-feng, GUO Wei-bin, LI Qun-xin, LI Ling-ling

Xiamen Institute for Drug Control, Xiamen 361012, China

Abstract: **Objective** The quality overall analysis and evaluation were made through the combination of mandatory standard inspection and exploratory research of 101 batches of Triamterene Tablet samples. **Methods** Mandatory standard inspection: pursuant to the *Chinese Pharmacopoeia 2010*, the quality standard consisted of properties, chemical reaction identification, dissolution rate, weight variation, and UV spectrometry content. Exploratory research: with reference of Triamterene raw material relative testing method of *BP 2010*, the optimized HPLC method was employed to inspect the relative materials of producers provided triamterene raw materials and 101 batches of Triamterene Tablets. The PHLC method was employed to achieve the dissolution curves of five producers provided Triamterene samples in four media with different pH values. The comparison among those dissolution curves with the ones of Japan Orangebook was made accordingly. The non-standard method of Triamterene was established and applied to inspect all samples. To investigate the influence of auxiliary materials and relevant materials in triamterene, the PHLC was developed for the determinatin of triamterene content in Triamterene Tablets. **Results** Mandatory standard inspection: among 101 batches of sample, five batches were inconformity, the fraction defective was about 5%, the unqualified item was dissolution inspection. Exploratory research: in the relevant material research, 101 batches of sample were inspected, all samples were detected with known impurity B, C, and a unknown impurity, no known impurity A found. Dissolution curve and dissolution rate research: to compare the dissolution curves of preparations in four media with different pH value, the dissolution curves from five producers' preparation have the apparent similar difference with the ones of Japan Orangebook, while the inter-batch uniformity of three producers' products was relative good. The result of the content inspection indicated that the auxiliary materials and relevant materials were with no apparent influence on the triamterene content inspection. **Conclusion** The quality of Triamterene Tablets from the individual producer are uneven, while the overall quality is lower than that of Japanese product. It is suggested to enhance the pharmaceutical bioequivalence study, innovate the pharmaceutical technology, and to improve the quality accordingly.

Key words: Triameterene Tablets; quality analysis; mandatory inspection; exploratory research

收稿日期: 2013-02-20

作者简介: 黄剑英, 副主任药师。Tel: (0592)5619 835 E-mail: xmyjs361012@yahoo.com

氨苯蝶啶片列入国家基本药物目录,属处方药品,临床上用于治疗心力衰竭、肝硬化和慢性肾炎等引起的顽固性水肿或腹水,亦用于对氢氯噻嗪或螺内酯无效的病例;利尿作用较弱,但尚迅速,服后1 h即产生利尿作用,4~6 h作用达高峰,药效可持续12~16 h。常见不良反应主要是高钾血症^[1]。氨苯蝶啶1954年由Spicktt等合成,原研厂为美国原史克公司,现为葛兰素史克公司,国内于1966年投产,《中国药典》于1977年版开始收载氨苯蝶啶片,国际通用标准均未收载。目前国内有21家企业生产氨苯蝶啶片,本次抽样涉及5家生产企业,共抽到样品101批,本文通过法定质量标准和建立的各项检测方法,对国内企业生产的氨苯蝶啶片进行了质量对比研究,并提出意见。

1 标准检验

依据《中国药典》2010年版二部^[2]进行检验,检验项目包括性状、化学反应鉴别、溶出度、重量差异、UV法测定含量。101批氨苯蝶啶片常规检验结果96批符合规定,合格率为95%,5批样品不符合规定,不合格率为5%。不合格项目均为溶出度检查、同一家企业样品,分析不合格原因与生产时间、抽样地点、保存条件无关,与处方中辅料的选择、配比及生产工艺有关,说明该企业的氨苯蝶啶片质量不稳定。

2 探索性检验

为全面评价产品质量,从安全性及有效性方面开展了探索性研究工作:现行标准未设置有关物质项,不能有效控制杂质,该制剂安全性存在一定隐患,增加了有关物质的测定;口服制剂体内的生物利用度是药物有效性的评价指标,溶出度是生物有效性的体外体现,通过研究4种不同pH值介质中的溶出曲线来评价制剂的有效性^[3];建立HPLC法进行溶出度的测定;采用HPLC法测定制剂中的氨苯蝶啶。

2.1 有关物质检查研究

现行标准氨苯蝶啶片项下未对有关物质进行控制,BP2010年版收载氨苯蝶啶原料并列相关杂质的结构名称^[4],为考察有关物质的控制情况,参照BP2010检测方法进行改进优化,建立了有关物质研究方法。

2.1.1 检验方法 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以丁胺溶液(丁胺1 mL溶解于300 mL水中,用乙酸调至pH 5.3)为流动相A;以乙腈为流动相

B;甲醇为流动相C,按表1进行梯度洗脱,检测波长为320、355 nm。

表1 梯度洗脱程序

Table 1 Gradient elution procedure

时间 / min	流动相 A / %	流动相 B / %	流动相 C / %
0	78	6	16
20	78	6	16
21	68	16	16
50	68	16	16
55	78	6	16

称取供试品(约相当于氨苯蝶啶25.0 mg)溶解于流动相中,并用流动相稀释至50 mL,摇匀,作为供试品溶液;精密量取1.0 mL,置100 mL量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液;另取亚硝基三氨基嘧啶对照品(杂质A)5.0 mg,置100 mL量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,精密量取适量,用流动相稀释制成含亚硝基三氨基嘧啶0.025 µg/mL的对照品溶液。

分别量取供试品溶液、对照溶液及对照品溶液各50 µL,注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的3倍。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰,杂质A(320 nm检测)、B、C及其他单个杂质(355 nm检测)峰面积均不得大于对照溶液主峰面积的1/2;所有杂质(355 nm检测)峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的1.0%。在计算含量时应乘以校正因子(f),杂质B $f=1.8$;杂质C $f=1.5$ 。

2.1.2 检验结果 101批样品,均检出已知杂质B、C和一个未知杂质,均未检出已知杂质A;其中有6批杂质B大于0.5%、杂质总量大于1.0%;根据企业提供的资料,杂质含量偏高的原料均来自同一企业。通过强降解试验,氨苯蝶啶在氧化、高温、紫外线、强光照破坏下有关物质和降解产物均未明显增加,酸碱破坏下,有关物质B、有关物质C及未知杂质1含量会有所增加,有关物质C在碱破坏时增加明显,未知杂质1在酸破坏时会有相对明显增加,在片剂实际的生产及贮存中,与强酸及强碱的接触极少,影响制剂稳定性的主要因素是高温、紫外线及强光照等因素,实验结果表明,氨苯蝶啶片的杂质来源于原料。

2.2 溶出度的相关分析研究

对化学药品固体口服制剂有效性的评价,主要考察比较与国外原研厂同品种在4种溶出介质中的

溶出行为,本次质量分析未购到国外生产的氨苯蝶啶片,参照日本橙皮书中收录的氨苯蝶啶片溶出实验条件,考察了5个企业有代表性的20批样品在4种不同pH值的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,与日本橙皮书对应的曲线差异显著,与现行标准的结论相矛盾。

2.2.1 检验方法 色谱条件:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充柱;以丁胺-己腈-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。

2.2.2 溶出曲线相似性比较 溶出介质同日本橙皮书,分别为pH 1.2的盐酸溶液、pH 4.0的醋酸盐缓冲液、pH 6.8的磷酸盐缓冲液、水各900 mL。溶出

实验条件:浆法,转速50 r/min,分别在5、10、15、30、45、60、90、120 min测定累计溶出量,并绘制溶出曲线。以日本橙皮书中收录的氨苯蝶啶片4条溶出曲线为参比制剂,采用FDA推荐最为普遍的相似因子法(f_2 因子法)比较5个企业受试样品与参比制剂的溶出曲线之间的差异,当 $f_2 < 50$ 时,表明受试样品与参比制剂的溶出度不相似或不同,数据统计分析结果见图1。数据显示5个企业样品的溶出曲线与日本橙皮书对应的曲线差异显著,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差异;不同企业间、同一企业不同批次间均不相似,说明国内氨苯蝶啶片工艺差异大且不稳定,制剂工艺急需改进。

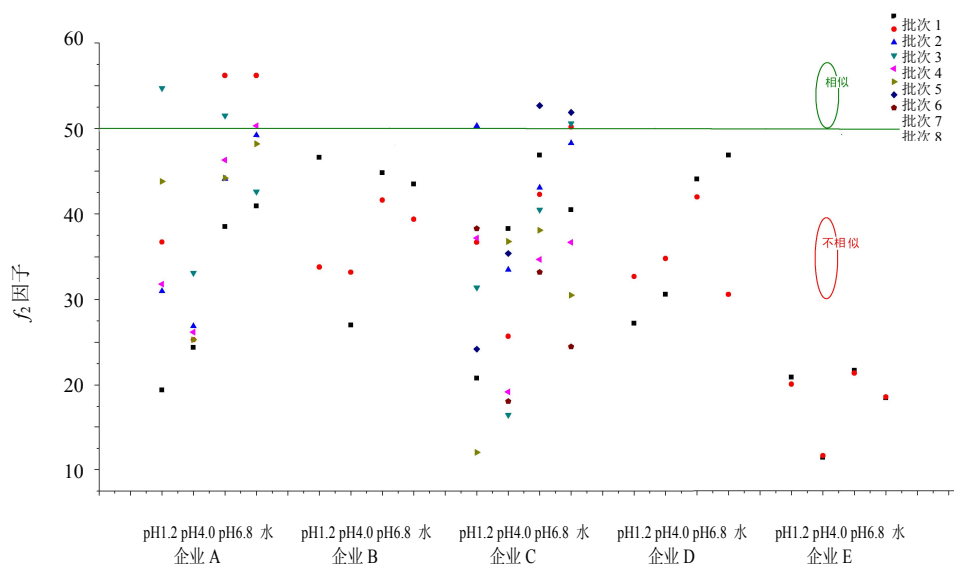


图1 各企业生产的氨苯蝶啶片在4种介质中 f_2 因子评价情况统计图

Fig. 1 Evaluation chart of f_2 factor in four kinds of media on Triameterene Tablets produced by different enterprises

2.2.3 溶出度的测定 根据溶出曲线考察结果,选择具有区分力的pH 1.2的盐酸溶液为溶出介质、30 min时取样、限度为80%。按以上拟定的溶出度方法对101批样品进行测定,结果不合格率为35%。

2.3 含量测定研究

现行标准采用紫外分光光度法,用E值计算测定氨苯蝶啶的含量,为考察辅料及各有关物质对氨苯蝶啶含量测定的影响和其他组分干扰所带来的误差,实验建立了高效液相色谱法测定氨苯蝶啶片中氨苯蝶啶的方法。色谱条件同“2.2.1”,依据建立的高效液相色谱测定法与现行标准方法所得的检测结果,进行独立样本的 t 检验,结果 $t = -0.154$,小于显著性概率0.879,二者测定结果间差异无显著性,

说明现行标准的方法可行。采用紫外分光光度法时辅料及其他有关物质对氨苯蝶啶的含量测定基本无干扰。

3 小结

3.1 标准评价

本品现行标准能够控制其质量,现行标准的总体评价为“可行”。

3.2 质量评价

本次氨苯蝶啶片的评价性抽验工作在19个省的95家被抽样单位共抽样101批样品,在经营单位、医疗单位、生产单位的抽样比例约为7:2:1。样品执行《中国药典》2010年版二部标准检验,合格率为95%,提示本品质量状况总体评价为“一般”;

结合探索性研究结果显示, 产品的内在质量即体内生物利用度与日本参比制剂差异大, 国内企业间质量差异大, 体现在制剂工艺上的差异。

3.3 处方工艺

氨苯蝶啶为难溶药物, 制剂的生物利用度与其晶形、粒度及溶解度密切相关, 根据企业提供的原料, 国内产品晶形及溶解度一致, 但杂质含量有差异, 制药企业的产品杂质含量低于化工企业的产品。有的制剂企业处方中黏合剂比例不合理, 导致现行标准的溶出试验条件下 45 min 还残留成团物质, 溶出量低; 有的制剂企业处方中含表面活性剂, 促进

难溶药物的溶出, 受试样品的曲线与橙皮书的差别主要体现在 5 min、10 min 两个取样点, 均比橙皮书的曲线高。

参考文献

- [1] 国家药典委员会编. 临床用药须知 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 334.
- [2] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 835.
- [3] 谢沐风. 简介日本“药品品质再评价”工程 (溶出度研究系列一二) [J]. 中国药品标准, 2005, 6(6): 42-46.
- [4] BP [S]. 2010: 2075.