

文章编号：(2008)03-0096-07

## 不同厂家尼群地平片溶出度考察

李妍, 邹梅娟, 王悦, 郑丹, 程刚

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要** :目的 考察不同厂家生产的尼群地平片的体外溶出度,为临床用药提供参考。方法 以  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸-乙醇溶液(体积比 70:30)为溶出介质,采用紫外分光光度法测定溶出度;以质量分数为 0.15%的吐温 80 水溶液为溶出介质,采用 HPLC 法测定溶出度;以不同质量分数的十二烷基硫酸钠水溶液、含质量分数为 1.0%十二烷基硫酸钠的  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液、pH 4.5 醋酸钠缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质,采用紫外分光光度法测定溶出度;比较不同厂家尼群地平片的体外溶出度;用相似因子法评价尼群地平片在含质量分数为 1.0% 十二烷基硫酸钠的  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸、pH 4.5 醋酸钠缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出行为。**结果** 溶出介质分别为  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸-乙醇溶液(体积比 70:30)和质量分数为 0.5%的十二烷基硫酸钠水溶液时,尼群地平片在 60 min 时的溶出度不小于 60%。**结论** pH 值对尼群地平的溶出没有影响,不同厂家生产的尼群地平片的溶出度存在较大的差异。

**关键词** :药理学;溶出度;紫外分光光度法;尼群地平

**中图分类号** : R 94

**文献标志码** : A

尼群地平(nitrendipine)为第二代二氢吡啶类钙拮抗剂,临床主要用于高血压的治疗,特别适用于高血压合并缺血性心脏病,且具有较好的疗效,是老年抗高血压的首选药物。该产品为治疗高血压的小剂量药物,市售品牌众多,但其质量参差不齐,而考察溶出度恰是控制片剂内在质量的一种比较有效的手段<sup>[1]</sup>。目前,《中华人民共和国药典》和《日本医疗用医药品品质情报集》规定了尼群地平的溶出度检查标准,但存在明显差异。又因本品为难溶性药物,溶出是其体内吸收的限速过程。为选择合适的溶出介质,控制药物的质量,预测其在体内的吸收情况,建立合理的体内外相关关系,为临床用药提供参考,作者考察了不同厂家生产的尼群地平片的体外溶出度<sup>[2-4]</sup>。

### 1 仪器与材料

DGN-A 多功能药物测定仪(上海铭翔药检仪器有限公司),UV-2000 分光光度计(美国尤尼柯(上海)仪器有限公司),高效液相色谱系统:JASCO PU-1580 输液泵、JASCO UV-1575 紫外检测器(日本分光公司),Kromasil C<sub>18</sub> 色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm, 沈阳天美达科技有限公司),色谱数据处理系统(浙江大学智达 N2000 色谱工作站)。

尼群地平对照品(nitrendipine, 大连宏丰制药股份有限公司),尼群地平片(A:大同某厂,批号 20070425;B:锦州某厂,批号 20061101;C:天津某厂,批号 060505;D:扬州某厂,批号 070309;

**收稿日期** : 2007-12-17

**作者简介** : 李妍(1981-),女(汉族),辽宁沈阳人,硕士研究生, E-mail lilisky1214@163.com;程刚(1963-),男(汉族),辽宁康平人,教授,博士,主要从事生物药剂学与药物新剂型研究, Tel. 024-23986326, E-mail chenggang63@hotmail.com。

E：湖南某厂，批号 20070415，剂量每片均为 10 mg），十二烷基硫酸钠（sodium dodecyl sulfate，分析纯，国药集团化学试剂有限公司，批号 F20070319），吐温 80（大连医药集团化玻公司），无水乙醇（天津百世化工有限公司）。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶出度测定

#### 2.1.1 《中华人民共和国药典》法

取 5 个不同厂家尼群地平片，按《中华人民共和国药典》2005 年版附录 XC 第 2 法，以  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸-乙醇溶液（体积比 70:30）900 mL 为溶出介质，转速为  $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，分别在 5、10、15、20、30、45、60、90、120 min 取溶出液 5 mL，经  $0.8 \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤，同时补加 37 溶出介质 5 mL；取续滤液在波长 237 nm 处测定吸光度。另精密称取尼群地平对照品约 14 mg，置 25 mL 量瓶中，加无水乙醇溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 2 mL，置 100 mL 量瓶中，加溶出介质稀释至刻度，摇匀，同法测定，计算每片的溶出量。60 min 时溶出度应标示量的 60% 符合规定。结果见图 1。

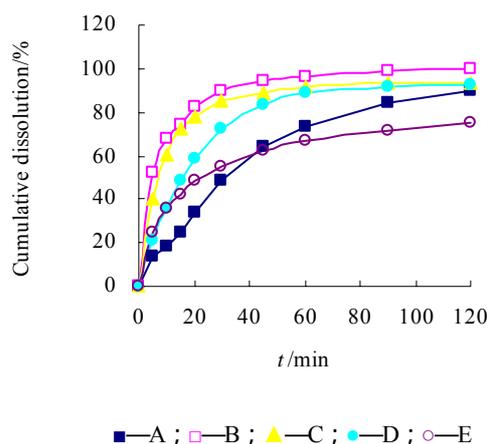


Fig. 1 Dissolution of nitrendipine tablets of five brands in  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  HCl- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (V:V=70:30,  $n=6$ )

结果表明，A、B、C、D、E 5 个厂家的尼群地平片，在 60 min 时溶出度分别为 73.5%、96.6%、91.8%、88.6%、67.0%，均大于标示量的 60%，符合《中华人民共和国药典》标准。

#### 2.1.2 《日本医疗用医药品品质情报集》法

取 5 个不同厂家尼群地平片，按《日本医疗用医药品品质情报集》2001 年版要求，以质量分数为 0.15% 的吐温 80 水溶液 900 mL 为溶出介质，浆法，转速  $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，分别在 5、10、15、20、30、45、60、90、120 min 取溶出液 5 mL，经  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤，同时补加 37 溶出介质 5 mL；取续滤液稀释一定倍数作为供试品溶液；另取对照品适量，加甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，配置成  $0.28 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  溶液，用质量分数为 0.15% 的吐温 80 水溶液稀释一定倍数，作为对照品溶液。分别取上述两种溶液  $20 \mu\text{L}$ ，注入液相色谱仪，在波长 356 nm 处测定吸光度，记录色谱图。按外标法以峰面积计算每片的溶出量，45 min 时溶出度应标示量的 70% 符合规定。结果见图 2。

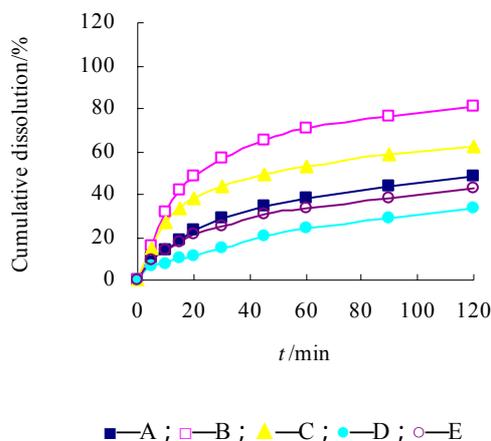


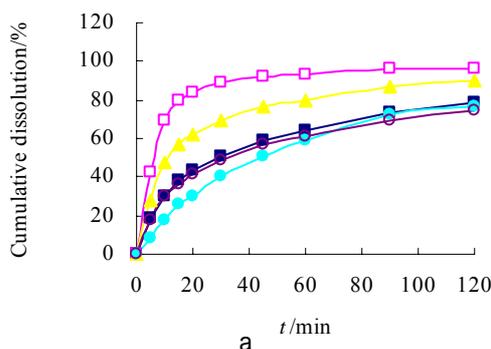
Fig. 2 Dissolution of nitrendipine tablets of five brands in 0.15% tween 80 ( $n=6$ )

结果表明, A、B、C、D、E 5 个厂家的尼群地平片, 在 45 min 时溶出度分别为 34.6%、64.8%、49.4%、20.1%、30.2%, 均小于标示量的 70%, 不符合《日本医疗用医药品品质情报集》要求。

## 2.2 不同质量分数十二烷基硫酸钠溶液对尼群地平溶出度的影响

### 2.2.1 对不同厂家尼群地平片的影响

取 5 个不同厂家尼群地平片, 按《中华人民共和国药典》2005 年版附录 XC 第 2 法, 以质量分数为 0.5%、1.0%、2.0% 的十二烷基硫酸钠水溶液 900 mL 为溶出介质, 转速  $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 分别在 5、10、15、20、30、45、60、90、120 min 取溶出液 5 mL, 经  $0.8 \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 同时补加 37 溶出介质 5 mL; 取续滤液在波长 237 nm 处测定吸光度。另精密称取尼群地平对照品约 14 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加无水乙醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 2 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 同法测定吸光度, 计算每片的溶出量。结果见图 3。可以看出, 以质量分数 0.5% 的十二烷基硫酸钠水溶液为溶出介质时, A、B、C、D、E 5 个厂家的尼群地平片在 60 min 时溶出度分别为 64.4%、93.1%、80.2%、59.4%、61.1%, 其中 A、B、C、E 厂家的溶出度大于标示量的 60%, D 厂家的溶出度接近标示量的 60%; 45 min 时的溶出度分别为 59.0%、91.7%、76.6%、51.1%、56.6%, 其中 B、C 厂家的溶出度大于标示量的 70%, 而 A、D、E 厂家的溶出度小于标示量的 60%。表面活性剂质量分数越大, 区分制剂的能力越小。以质量分数为 2.0% 的十二烷基硫酸钠水溶液为溶出介质, 30 min 时各厂家溶出度均已达到 70%。



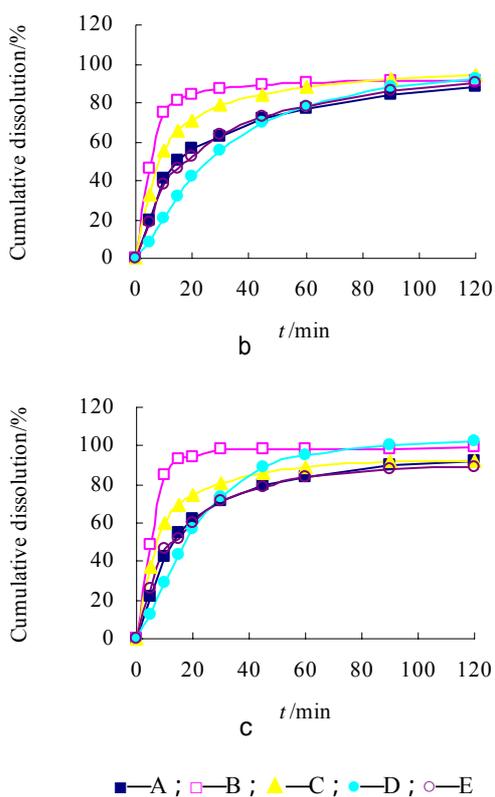


Fig. 3 Dissolution of nitrendipine tablets of five brands in sodium dodecyl sulfatesolution contains 0.5% (a), 1.0% ( b), 2.0% (c) sodium dodecyl sulfate respectively

2.2.2 对同一厂家尼群地平片的影响

选择“2.2.1”条 B、D 厂家结果进行比较，结果见图 4、5。

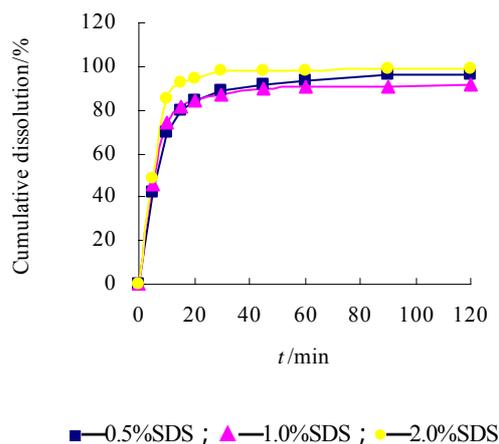


Fig. 4 Dissolution of tablets from B factory in sodium dodecyl sulfate(SDS)solution of different concentration(n=6)

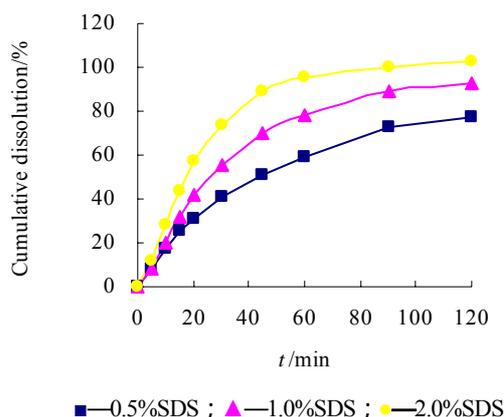


Fig. 5 Dissolution of tablets from D factory in sodium dodecyl sulfate(SDS)solution of different concentration( $n=6$ )

由图 4、5 可见, B 厂家尼群地平片在不同质量分数的十二烷基硫酸钠水溶液中溶出行为几乎没有差别, D 厂家尼群地平片溶出度则随十二烷基硫酸钠质量分数的增加而增加。

### 2.3 不同 pH 值对尼群地平溶出度的影响

本试验采用相似因子 ( $F_2$ ) 法, 以 A 厂家的尼群地平片为样本, 以含质量分数 1.0% 十二烷基硫酸钠的水溶液 (a)、含质量分数 1.0% 十二烷基硫酸钠的  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液 (b)、含质量分数 1.0% 十二烷基硫酸钠的 pH 4.5 醋酸钠缓冲液 (c)、含质量分数 1.0% 十二烷基硫酸钠的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (d) 为溶出介质对其进行溶出度考察。

计算公式为:  $F_2=50\times\log[(1+Q/n)^{-0.5}\times 100]$ 。

其中  $Q$  为对照溶液与试验溶液的平均溶出度方差和, 即  $Q=\Sigma(w_R-w_T)^2$ ,  $w_R$  为尼群地平在对照溶液中的平均溶出度,  $w_T$  为尼群地平在试验溶液中的平均溶出度。若  $50\leq F_2\leq 100$ , 则表示 A 厂家的片剂在两种溶液中的溶出度相似。

以 a 溶液为对照溶液 (R), 以 b、c、d 溶液为试验溶液 (T), 对尼群地平在 4 种溶液中的溶出度数据进行统计分析, 平均溶出度数据及统计分析结果分别见表 1、2。

Table 1 Dissolution ( $w$ ) of tablets from A factory in different pH media with 1.0% sodium dodecyl sulfate solution

t/min	$w_R$ (a) /%	$w_T$ (b) /%	$w_T$ (c) /%	$w_T$ (d) /%
15	50.5	39.7	43.2	43.3
20	56.5	48.2	50.5	48.4
30	62.6	62.5	59.5	56.7
60	77.4	72.5	73.3	74.5
120	88.4	87.1	86.9	89.2

Table 2 Statistical analysis results of similar factor ( $F_2$ )

R-T	a-b	a-c	a-d
$F_2$	59.1	66.1	61.9

由表 2 可知, 溶液 a 与溶液 b、c、d 的相似因子均在 50 ~ 100 之间, 说明 pH 值对尼群地平片溶

出没有影响。

### 3 讨论

a. 《中华人民共和国药典》法中为增加难溶性药物的溶解度,溶出介质中加入了体积分数为30%的无水乙醇,此方法不符合人胃肠道生理条件,使体内外相关性差。且该法的标准要求较宽,5厂家虽然都符合标准要求,但是溶出行为相差较大,30 min时溶出度分别为48.7%、89.6%、84.8%、72.5%、55.2%,120 min时E厂家溶出度只有74.8%,这样会造成体内吸收情况的千差万别。《日本医疗用医药品品质情报集》法要求严格,溶出介质加入质量分数为0.15%的吐温80,尼群地平在该介质中溶出度较小,5厂家溶出试验结果均不符合要求。两种方法对5厂家的区分能力不同。

b. 吐温80在尼群地平的 $\lambda_{\max}$  237 nm处有吸收,干扰测定,因此本实验选择不同质量分数的十二烷基硫酸钠为溶出介质考察尼群地平的溶出度。以质量分数为0.5%的十二烷基硫酸钠水溶液为溶出介质时,能够满足“漏槽”条件,可以基本达到区分各厂家制剂的要求,但与《中华人民共和国药典》法区分能力不同。加入表面活性剂与人胃肠道生理条件接近,需要做进一步体内外相关性试验以验证加入十二烷基硫酸钠的合理性。

c. B厂家在不同质量分数的十二烷基硫酸钠水溶液中溶出行为相似,可能是处方中含有一定量的表面活性剂所致;D厂家虽符合《中华人民共和国药典》标准,但在以质量分数为0.5%的十二烷基硫酸钠水溶液为溶出介质时,与其他厂家相比,相同时间点溶出度均较小。因此,首先需要制定参比制剂目录,然后设立严格的溶出标准规范制剂的生产,提高药品的内在质量。

d. 本实验中以A厂家生产的尼群地平片为样本,以质量分数为1.0%的十二烷基硫酸钠水溶液、 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液、pH 4.5 醋酸钠缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质对其进行溶出度考察。以质量分数为1.0%的十二烷基硫酸钠水溶液为参比,计算相似因子 $F_2$ ,结果均大于50,说明尼群地平的溶出度不受pH的影响。

### 4 结论

采用不同方法对5个厂家尼群地平片进行溶出度考察,溶出行为存在较大差异,5个厂家尼群地平片溶出度均符合《中华人民共和国药典》法标准,低于《日本医疗用医药品品质情报集》法标准。以质量分数为0.5%的十二烷基硫酸钠水溶液为溶出介质,可以满足“漏槽”条件,基本达到区分不同厂家尼群地平片优劣的要求。

#### 参考文献:

- [1] 谢沐风. 简介日本“药品品质再评价”工程[J]. 中国药品标准, 2005, 6 (6): 386-390.
- [2] 游本刚, 梁娜, 王亮, 等. 尼群地平固体分散体体外溶出度研究[J]. 抗感染药学, 2005, 2 (4): 150-153.
- [3] 张天虹, 李磊, 章洪方, 等. 尼群地平片溶出度测定[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20 (6): 415-418.
- [4] 苏佳妍, 刘晓红, 孙英华, 等. 硝苯地平片剂溶出度的考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24 (4): 193-196.

## Dissolution study for nitrendipine tablets of different brands

LI Yan, ZOU Mei-juan, WANG Yue, ZHENG Dan, CHENG Gang

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract: Objective** To study the dissolution behavior of nitrendipine tablets of five different factories.

**Methods**  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  HCl- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (  $V:V=70:30$  ) was used as the dissolution media. The dissolution sample of nitrendipine tablets *in vitro* was determined by the UV spectrophotometric method. 0.15% Tween 80 was used as the dissolution media and the dissolution sample was determined by the high performance liquid chromatography method. The sodium dodecyl sulfate (SDS) solutions of different concentration,  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  HCl, pH 4.5 acetate buffer and pH 6.8 phosphate buffer with 1.0% SDS were used as dissolution media. The dissolution sample was determined by the UV spectrophotometric method. The data obtained was analyzed by the statistical method-similar factor method. **Results** The dissolution of nitrendipine tablets in  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  HCl- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (  $V:V=70:30$  ) and 0.5% SDS solution was both no less than 60% at 60 min. **Conclusion** pH has no influence on the dissolution of nitrendipine tablets. There is a great difference between the dissolution behavior of nitrendipine of different brands.

**Key words:** pharmaceuticals; dissolution; UV; nitrendipine

(责任编辑 高明)