

五个厂家氯雷他定片或胶囊体外溶出度比较

李 蓉, 李 明, 葛文俊(江苏省苏北人民医院, 江苏 扬州 225002)

摘要 目的:比较5个厂家的氯雷他定片剂或胶囊剂的溶出度,为临床用药提供参考。**方法:**采用转篮法进行体外溶出度实验,以紫外分光光度法进行含量测定,计算其累积溶出百分率,并以威布尔方程拟合溶出参数,用方差分析对组间溶出参数进行统计学处理,采用 Q 检验进行两两检验。**结果:**5个厂家的氯雷他定片或胶囊的体外溶出度均符合2005年版国家药典标准的规定,但各厂家氯雷他定片或胶囊的溶出度参数 m 、 Kr 、 T_{50} 、 T_{30} 、 T_d 、 T_{80} 间存在显著性差异($P < 0.05$)。**结论:**不同厂家氯雷他定片或胶囊的溶出参数存在差异,临床用药时应加以注意。

关键词 氯雷他定;溶出度;紫外分光光度法

中图分类号:R94

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2008)04-0350-03

Comparison of dissolution of loratadine tablets or capsules *in vitro* from five manufacturers

LI Rong, LI Ming, GE Wen-jun (Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225002, China)

ABSTRACT Objective: To compare the dissolution of loratadine tablets or capsules *in vitro* from five different pharmaceutical factories and give suggestions for clinical use. **Methods:** The dissolution tests were carried out with rotating basket and the content of loratadine was determined by UV spectrophotometry. The accumulation dissolution percent was calculated and Weibull formula was used to fit the data. The dissolution parameters was statistically analyzed by variance analysis and Q test. **Results:** The dissolution of loratadine tablets or capsules *in vitro* from five factories were all in conformity with Chinese Pharmacopoeia (2005 edition). But significant differences of dissolution parameters m , Kr , T_{50} , T_{30} , T_d and T_{80} were found among the loratadine tablets or capsules from five factories ($P < 0.05$). **Conclusion:** There is a significant difference in dissolution parameters of the loratadine tablets or capsules from five factories, indicating that attention should be paid to their difference in clinical use.

KEY WORDS loratadine; dissolution; UV spectrophotometry

氯雷他定为长效三环类抗组胺药,能竞争性抑制组胺 H_1 受体,从而抑制组胺所引起的过敏症状,且无明显的抗胆碱作用及中枢抑制作用。临床上广泛用于缓解过敏性鼻炎有关的症状,如喷嚏、流涕和鼻痒以及眼部疹痒和烧灼感,也用于缓解慢性荨麻疹及其他过敏性皮肤病的症状^[1]。近年来,国内生产厂家较多,但质量各异,临床疗效不一,价格也有差异。为此,我们对扬州地区使用的5种不同厂家生产的氯雷他定片剂与胶囊剂进行体外溶出度测定^[2,3]与比较,旨在为临床合理用药提供依据。

1 仪器和材料

ZRS-4型智能溶出仪(天津大学无线电厂);UV-1700型紫外分光光度计(日本岛津);AB135-S型电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司)。

作者简介:李蓉(1976-),女,硕士,主管药师。Tel: (0514) 87937462, 15861327178, E-mail: solidagolirong@yahoo.com.cn.

百为坦(海南万德玛药业有限公司,批号06BRXF1006),施诺敏(湖北丝宝药业有限公司,批号060604),敏立可(江苏黄河药业股份有限公司,批号0605182),道敏奇(山东淄博新达制药有限公司,批号20060524),开瑞坦(上海先灵葆雅公司,批号20051202),规格10 mg/片(粒)。百为坦、敏立可、开瑞坦为氯雷他定片,施诺敏、道敏奇为氯雷他定胶囊;氯雷他定对照品(厂家提供,含量99.7%,批号060915);试剂均为分析纯,试验用水为纯化水。

2 实验方法和结果

2.1 测定波长的选择 精密称取干燥至恒重的氯雷他定对照品适量,用0.1 mol/L盐酸溶液配制成浓度为0.29 mg/mL的储备液;精密吸取对照品溶液适量置50 mL容量瓶中,加0.1 mol/L盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,以0.1 mol/L盐酸溶液为空白于

200~400 nm 范围内进行扫描,结果其最大吸收波长为 242 nm,因此选 242 nm 为测定波长,且在此波长下辅料等对氯雷他定片或胶囊的含量测定几乎无影响,因此直接用 0.1 mol/L 盐酸溶液为空白。

2.2 标准曲线的制备 精密量取氯雷他定储备液 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL,置 50 mL 量瓶中,分别用 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,得浓度为 2.9、5.8、11.6、17.4、23.2、29.0 μg/mL 的系列溶液,以 0.1 mol/L 盐酸溶液为空白,于 242 nm 波长处测定其吸光度 A;以 A 与 C 进行线性回归,得回归方程为 $A = 25.7C - 8.00 \times 10^{-5}$, $r = 0.9999$,表明氯雷他定在 2.9~29.0 μg/mL 浓度范围线性关系良好。

2.3 精密度试验 取氯雷他定对照品溶液,以 0.1 mol/L 盐酸溶液为空白,于 242 nm 波长处测定其吸光度,重复测定 5 次,日内 RSD 为 0.8%。

2.4 稳定性试验 取氯雷他定样品溶液,分别于 1、2、3、4、5、6 h 测定其吸光度,结果 6 h 内 RSD 为 0.7%,表明溶液在 6 h 内稳定。

2.5 加样回收率试验 精密称取氯雷他定标准品与已知含量样品适量于 50 mL 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸,超声 5 min 使药物溶解,再加 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,过滤;精密量取续滤液适量置 50 mL 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,以 0.1 mol/L 盐酸溶液为空白,于 242 nm 处测定吸光度,代入回归方程,计算加样回收率,结果见表 1。

表 1 氯雷他定加样回收率试验结果

样品加入量 (mg)	标准品加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
55.71	5.60	5.71	101.9		
54.59	6.31	6.52	103.3		
54.32	4.63	4.76	102.8		
54.21	10.51	10.80	102.8		
55.28	10.44	10.69	102.4	102.3	0.8
54.51	10.08	10.22	101.4		
55.04	13.81	14.18	102.7		
54.02	14.39	14.52	100.9		
53.88	15.40	15.85	102.9		

2.6 样品测定 取氯雷他定片 10 片(或胶囊),精密称定,得平均片(胶囊)重,研细。精密称取样品适量(约相当于氯雷他定 10 mg),置 50 mL 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸溶液适量,超声 5 min 使溶解完全,再加 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,过滤;精密量取续滤液 5 mL 置 50 mL 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,以 0.1 mol/L 盐酸溶液为空白,于 242 nm 处测定吸光度,代入回归方程计算其标示百分含量,结果见表 2。

表 2 不同厂家氯雷他定片剂(或胶囊)标示百分含量测定

商品名	平均片/胶囊重(g)	标示百分含量(%)
百为坦	0.0983	105.2 ± 1.0
施诺敏	0.1767	104.3 ± 1.3
敏立可	0.2122	109.1 ± 1.9
道敏奇	0.1123	117.8 ± 1.2
开瑞坦	0.0992	105.7 ± 1.8

2.7 溶出度测定 取样品 6 片,按照《中华人民共和国药典》2005 年版附录 XC^[3] 溶出度测定第一法进行溶出度实验,以 0.1 mol/L 盐酸 600 mL 为溶出介质,转速为 50 r/min,水浴温度为 (37 ± 0.5) °C,分别于 2、4、6、8、10、15、20、30 min 取溶出液 5 mL(随即补充同温度空白介质 5 mL),经 0.8 μm 微孔滤膜过滤;取滤液,待冷至室温,以 0.1 mol/L 盐酸溶液为空白,于 242 nm 处测定吸光度 A,代入回归方程,计算不同时间氯雷他定片剂或胶囊剂的累积溶出百分率,结果见表 3。

2.8 数据处理^[4] 根据 Weibull 分布利用 Excel 计算溶出参数 m 值(形状参数)、 Kr (溶出速率常数)、 T_{30} (溶出 30% 所需的时间)、 T_{50} (溶出 50% 所需的时间)、 T_d (溶出 63.2% 所需的时间)、 T_{80} (溶出 80% 所需的时间)^[3],结果见表 4;对 5 个药厂的氯雷他定片剂或胶囊剂溶出参数进行方差分析,结果见表 5;方差分析结果表明不同厂家氯雷他定片剂与胶囊剂体外溶出度有显著性差异 ($P < 0.05$),并进行两两 Q 检验,结果见表 6。

表 3 不同厂家氯雷他定片剂/胶囊体外溶出百分率 (%)

商品名	t (min)							
	2	4	6	8	10	15	20	30
百为坦	19.43 ± 4.50	59.72 ± 10.22	86.31 ± 4.00	96.30 ± 2.39	97.79 ± 1.72	96.99 ± 1.42	96.56 ± 1.39	95.98 ± 1.74
施诺敏	6.77 ± 0.38	18.48 ± 1.20	51.68 ± 5.50	79.58 ± 2.04	93.86 ± 3.33	98.49 ± 1.53	99.19 ± 2.60	98.06 ± 2.88
敏立可	22.52 ± 4.63	73.41 ± 3.66	91.28 ± 2.28	95.95 ± 1.61	95.56 ± 1.80	94.99 ± 1.69	94.38 ± 1.84	94.10 ± 1.20
道敏奇	6.55 ± 1.23	37.02 ± 9.18	70.74 ± 8.73	86.93 ± 7.77	94.62 ± 5.87	96.88 ± 5.76	97.32 ± 4.95	97.44 ± 4.53
开瑞坦	31.75 ± 3.91	72.53 ± 5.12	91.00 ± 2.67	95.89 ± 1.75	95.93 ± 2.51	95.93 ± 2.37	95.89 ± 2.95	95.71 ± 3.38

表4 不同厂家氯雷他定片剂/胶囊体外溶出度参数($\bar{x} \pm s$)

商品名	m	Kr	T_{30}/min	T_{50}/min	T_d/min	T_{80}/min
百为坦	1.73 ± 0.10	0.45 ± 0.08	2.32 ± 0.17	3.41 ± 0.26	4.21 ± 0.34	5.57 ± 0.49
施诺敏	2.32 ± 0.18	0.33 ± 0.04	4.33 ± 0.15	5.73 ± 0.28	6.69 ± 0.38	8.22 ± 0.57
敏立可	2.01 ± 0.15	0.49 ± 0.03	2.29 ± 0.10	3.18 ± 0.09	3.81 ± 0.11	4.85 ± 0.18
道敏奇	2.40 ± 0.34	0.33 ± 0.08	3.80 ± 0.18	5.01 ± 0.40	5.83 ± 0.58	7.15 ± 0.91
开瑞坦	1.47 ± 0.11	0.47 ± 0.08	1.83 ± 0.15	2.81 ± 0.18	3.57 ± 0.21	4.92 ± 0.28

表5 不同厂家氯雷他定片剂/胶囊剂体外溶出度的方差分析

溶出度参数	离差平方和	自由度	均方	F值	P值
m					
组间	3.69	4	0.92	25.04	<0.05
组内	0.92	25	0.04		
Kr					
组间	0.12	4	0.031	5.17	<0.05
组内	0.14	25	0.006		
T_{30}/min					
组间	29.17	4	7.29	288.57	<0.05
组内	0.63	25	0.03		
T_{50}/min					
组间	40.03	4	10.01	139.39	<0.05
组内	1.79	25	0.07		
T_d/min					
组间	46.42	4	11.01	87.12	<0.05
组内	3.33	25	0.13		
T_{80}/min					
组间	54.88	4	13.72	45.37	<0.05
组内	7.56	25	0.30		

表6 不同厂家氯雷他定片/胶囊剂体外溶出参数两两Q检验

	参数	百为坦	施诺敏	敏立可	道敏奇
施诺敏	m	6.85	-	-	-
	Kr	3.96	-	-	-
	T_{30}/min	31.84	-	-	-
	T_{50}/min	21.13	-	-	-
	T_d/min	16.25	-	-	-
敏立可	m	2.34 ¹⁾	4.48	-	-
	Kr	1.01 ¹⁾	4.97	-	-
	T_{30}/min	2.56 ¹⁾	34.40	-	-
	T_{50}/min	3.32	24.45	-	-
	T_d/min	3.48	19.73	-	-
道敏奇	m	7.34	0.90 ¹⁾	5.38	-
	Kr	2.81	1.15 ¹⁾	3.82 ¹⁾	-
	T_{30}/min	23.52	8.32	26.08	-
	T_{50}/min	14.56	6.57	17.88	-
	T_d/min	10.64	5.61	14.13	-
开瑞坦	m	3.09	9.92	5.45	10.83
	Kr	0.38 ¹⁾	4.35	0.63 ¹⁾	3.19 ¹⁾
	T_{30}/min	7.90	39.74	5.34	31.43
	T_{50}/min	5.51	26.64	2.19 ¹⁾	20.07
	T_d/min	4.22	20.47	0.74 ¹⁾	14.87
	T_{80}/min	2.78 ¹⁾	14.09	0.82 ¹⁾	9.53

¹⁾ $P > 0.05$, 表明两两之间无显著性差异。

3 讨论

3.1 采用紫外分光光度法测定氯雷他定片或胶囊的含量,方法简便快捷,精密度高,稳定性良好,准确度高,应用广泛。

3.2 五个厂家的产品均在30 min内完全溶出,符合2005年版国家药典标准。其中开瑞坦、敏立可、百为坦为片剂,道敏奇、施诺敏为胶囊。片剂的溶出速率均较胶囊快,而片剂之间的溶出速率无显著性差异,两胶囊之间溶出速率亦无显著性差异。

3.3 不同厂家的氯雷他定片或胶囊溶出参数 m 、 T_d 、 T_{30} 、 T_{50} 、 T_{80} ($P < 0.05$) 有显著差异,开瑞坦、施诺敏两药各溶出时间点溶出度的标准差较大,反映了其产品各片之间溶出度差异较大,提示产品质量均一性较差,这些不足与差异是否会引起体内生物利用度及临床疗效的不同,有待于进一步研究证实。

参考文献:

- [1] 杨森,张学军. 抗组胺药物应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(3): 177.
- [2] 张伟. 紫外分光光度法测定氯雷他定片的含量[J]. 数理医药学杂志, 2002, 15(4): 349.
- [3] 中国药典2005版. 二部[S]. 附录, 2005: 73.
- [4] 于香安, 蔡怀友. 用电子计算器求算片剂溶出度参数的运算程序[J]. 中国药房, 1995, 6(4): 21.

收稿日期: 2007-11-01