

新型复方氢氯噻嗪片研制

孙国庆 朱颖 范光斌 熊兵

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

摘要 采用分别制粒混合压片技术制备新型复方氢氯噻嗪片, 以双波长紫外分光光度法测定制剂中氢氯噻嗪与氨苯蝶啶的含量及其均匀度。结果表明两者浓度分别在 $0.8 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ 及 $1.2 \sim 12 \mu\text{g/ml}$ 范围内具有良好的线性关系, 制剂辅料对测定无干扰, 平均回收率分别为 $100.2\% \pm 0.7\%$ 、 $100.2\% \pm 1.5\%$ 。与国外 Maxzide 片对比性溶出度试验结果表明, 自制片达到了 Maxzide 类似的溶出水平。

关键词 复方氢氯噻嗪片; 分别制粒; 双波长紫外分光光度法; 溶出度

氢氯噻嗪是临床常用的利尿药, 主要用于治疗高血压、各类水肿、慢性心功能不全等疾病, 疗效确切, 但长期用药可引起低血钾和高尿酸症, 导致体内电解质紊乱, 对人体有多种危害^[1]。因此临床上常将氢氯噻嗪与储钾类利尿药氨苯蝶啶合用, 以减小副作用。史克公司六十年代末开发了复方氢氯噻嗪胶囊 Dyaxide (氨苯蝶啶: 氢氯噻嗪 = 2 : 1), 八十年代氰氨公司开发了新型复方氢氯噻嗪片 Maxzide (氨苯蝶啶: 氢氯噻嗪 = 3 : 2)。与 Dyaxide 相比, Maxzide 具有更高的生物利用度及疗效, 毒副作用进一步减小, Maxzide 在国外极受欢迎, USP 23 版^[2]已经收录了这类制剂。为此我们研制了与 Maxzide 类似的复方氢氯噻嗪片, 并对其质量进行了初步探讨。

1 仪器和药品

岛津 UV-200 型分光光度计, WFZ800-D₂ 可见紫外分光光度计 (北京分析仪器厂), ZRS-4 型智能溶出仪 (天津大学无线电厂)。氢氯噻嗪 (常州第四制药厂), 氨苯蝶啶 (上海集成制药厂), 氢氯噻嗪对照品与氨苯蝶啶对照品 (中国药品生物检定所), 复方氢氯噻嗪

片 (自制), Maxzide 片 (Lederle Laboratories); 盐酸、氢氧化钠均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 片剂制备

称取氨苯蝶啶细粉 (过 200 目筛) 及淀粉、糊精、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠等辅料适量, 混合均匀, 以 5%HPMC 水溶液为粘合剂制软材, 16 目筛制粒, 经干燥、整粒, 得颗粒 A。

称取氢氯噻嗪细粉 (过 120 目筛) 及淀粉、糊精、微晶纤维素等辅料适量, 混合均匀, 以 5%HPMC 水溶液为粘合剂制软材, 16 目筛制粒, 经干燥、整粒, 得颗粒 B。

按处方量称取对应比例的颗粒 A 与颗粒 B, 加入 0.5%硬脂酸镁混匀, 用 TDP 型单冲压片机压制。

2.2 样品含量测定

取本品 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量 (约氢氯噻嗪 12.5 mg 与氨苯蝶啶 18.75 mg), 置 250 ml 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液 240 ml, 于 70℃水浴中加热振荡 2 h, 取出放至室温, 以 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 过滤, 精密吸取续滤液 2 ml

于 25 ml 量瓶中,以 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液;另精密称取在 105℃干燥至恒重的氢氯噻嗪对照品 12.5 mg 与氨苯蝶啶对照品 18.75 mg,分置 250 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸溶液 240 ml,于 70℃水浴中加热振荡 2 h,取出放至室温,以 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,精密吸取 2 ml 于 25 ml 量瓶中,以 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液(1)与对照品溶液(2)。照分光光度法,在 271 nm(λ_2)与 349 nm(λ_1)处分别测定供试品溶液与对照品溶液(1)的吸收度,求出各自的吸收度差值(ΔA),计算,即得氢氯噻嗪含量;取对照品溶液(2)与供试品溶液直接于 367 nm 波长测定其吸收度 A 值,计算,即得氨苯蝶啶含量。含量测定结果见表 1。

Tab 1. Content of hydrochlorothidzide(H) and triamtrene (T) in compound hydrochlorothidzide tablet

No.	Content, %		RSD, %	
	H	T	H	T
921106	100.5	99.8	1.4	1.5
921108	99.0	98.8	1.3	1.4
921109	99.4	99.7	0.8	1.2
921110	99.2	98.6	1.2	1.6
921116	100.4	98.6	1.5	1.5

结果表明,自制复方氢氯噻嗪片中两主药均在 90.0~110.0%范围之内,满足 USP 23 版要求。

2.3 含量测定方法

2.3.1 最大吸收波长与等吸收波长的寻找与确定 分别用对照品配制氢氯噻嗪 50 $\mu\text{g/ml}$ 、氨苯蝶啶 75 $\mu\text{g/ml}$ 和氢氯噻嗪 50 $\mu\text{g/ml}$ 与氨苯蝶啶 75 $\mu\text{g/ml}$ 的 0.1 mol/L 盐酸溶液,各吸取 2 ml 置于 25 ml 量瓶中,用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液稀释至刻度,在 UV-200 型分光光度计上绘制吸收光谱。结果,氨苯蝶啶的最大吸收波长为 367 nm,氢氯噻嗪在此处无吸收,说明氢氯噻嗪对氨苯蝶啶测定无干扰。氢氯噻嗪在 271 nm 处有

最大吸收,而氨苯蝶啶在该波长和 349 nm 左右具有等吸收点。将氨苯蝶啶配成 2~12 $\mu\text{g/ml}$ 六种不同浓度,在 WFZ800-D2 型紫外分光光度计上以 271 nm 为测定波长(λ_2),在 349 nm 附近(每间隔 0.5 nm)选择等吸收点波长(λ_1),要求 $\Delta A = A_{\lambda_2} - A_{\lambda_1} = 0$,测得波长组合为 271~349 nm。

2.3.2 片剂辅料对含量测定干扰的考察 精密称取复方氢氯噻嗪片赋形剂适量(约相当于 1/2 片用量),置 250 ml 量瓶中,以下按“2.2”项下法操作,制备供试品溶液,在 UV-200 型分光光度计上绘制吸收光谱,结果片剂辅料在 271、349、367 nm 处均无吸收,说明辅料对药物含量测定无干扰。

2.3.3 标准曲线的制备 精密称取经 105℃干燥至恒重的氢氯噻嗪对照品 10 mg,氨苯蝶啶对照品 15 mg,置 250 ml 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸溶液 240 ml,于 70℃水浴中加热振荡 2 h,取出放至室温,以 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,分别吸取该溶液 0.5, 0.8, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 ml 于 25 ml 量瓶中,用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液稀释至刻度,摇匀。氢氯噻嗪进行双波长法测定:以 271 nm 为测定波长(λ_2), 349 nm 为参比波长(λ_1),求出氢氯噻嗪的吸收度差值 $\Delta A_{(\lambda_2-\lambda_1)}$,以 ΔA 值为纵坐标,对照品溶液浓度为横坐标;氨苯蝶啶直接于 367 nm 波长处测定其吸收度 A ,以 A 值为纵坐标,对照品溶液浓度为横坐标,分别计算标准曲线回归方程,结果表明氢氯噻嗪与氨苯蝶啶浓度分别在 0.8~8 $\mu\text{g/ml}$ 及 1.2~12 $\mu\text{g/ml}$ 范围内具有良好的线性关系。

氢氯噻嗪:

$$\Delta A = 0.0485C - 0.004, r = 0.9996 (n = 7),$$

氨苯蝶啶:

$$A = 0.0793C - 0.001, r = 0.9999 (n = 7).$$

2.3.3 回收率试验 按复方氢氯噻嗪片的处方,分别精密称取药物及赋形剂(约为 1/2 片用量),制备模拟片粉,置 250 ml 量瓶中,

以下按“2.2”法操作,计算两药物加样回收率。结果在本实验条件下两主药氢氯噻嗪与氨苯蝶啶平均回收率分别为 $100.2\%\pm0.7\%$ 及 $100.2\%\pm1.5\%$,说明该方法测定复方氢氯噻嗪片中药物含量可行,进一步确证片剂赋形剂对测定无干扰。

2.3.4 精密度试验 取“2.2”项下对照品溶液(1)、对照品溶液(2)及供试品溶液,按含量测定方法操作,连续测定5次,计算测定精密度。结果氢氯噻嗪与氨苯蝶啶含量测定的平均偏差RSD分别为0.97%、0.73%,表明本法稳定,可靠,精密度良好。

2.4 含量均匀度

取本品1片,置500 ml量瓶中,加0.1 mol/L 盐酸溶液300 ml,用玻棒将药片捣碎,并振摇,加0.1 mol/L 盐酸溶液180 ml冲洗玻棒,以下按“2.2”含量测定项下自“70℃水浴加热……”同法操作,计算氢氯噻嗪与氨苯蝶啶含量。重复上述方法测定10片,按中国药典1995版二部附录69页方法计算含量均匀度,结果见表2。

Tab 2. Uniformity of dosage units($n=10$)

No.	921106		921108		921110	
	H	T	H	T	H	T
1	99.5	99.1	96.2	96.6	98.3	95.9
2	103.4	97.8	101.2	97.5	99.7	99.8
3	101.8	101.3	94.6	98.7	104.0	102.8
4	102.9	96.9	100.9	97.1	100.4	103.2
5	102.6	97.8	97.4	99.3	102.7	94.7
6	95.9	99.1	100.5	95.4	98.7	96.2
7	98.7	98.6	97.8	104.3	99.4	97.6
8	97.3	99.1	97.5	103.8	95.8	101.1
9	100.9	100.8	104.9	99.1	99.5	98.3
10	99.4	102.6	98.8	98.0	97.4	96.9
\bar{x}	100.2	99.3	99.0	99.0	99.6	98.7
s	2.5	1.8	3.0	2.9	2.4	3.0
$A= 100-\bar{x} $	0.2	0.7	1.0	1.0	0.4	1.3
$A+1.80s$	4.7*	3.9*	6.4*	6.3*	4.7*	6.6*

从试验结果可知,含量均匀度参数 $A+1.80S$ 在3.9~6.6之间,小于中国药典1995年版标准15.0,说明自制片含量均匀度良好,满足中国药典有关含量均匀度的要求。

2.5 溶出度试验

取本品或Maxzide对照片,照溶出度测定法(中国药典1995版二部附录66页第一法)以盐酸溶液(9→1000)900 ml为溶剂,转速为100 r/min,依法操作,经5,15,30,45 min时,分别取样5 ml过滤,并补加空白介质5 ml,取续滤液2 ml,以0.1 mol/L 氢氧化钠溶液稀释至10 ml,得样品溶液;另分别精密称取经105℃干燥至恒重的氢氯噻嗪与氨苯蝶啶对照品适量,加盐酸溶液(9→1000 ml)溶解,并定量稀释制成每1 ml中约含氢氯噻嗪28 μg及氨苯蝶啶42 μg的溶液,分别取上述两溶液2 ml,以0.1 mol/L 氢氧化钠溶液稀释至10 ml,制得氢氯噻嗪对照液(1)及氨苯蝶啶对照液(2),以下按“2.2”含量测定项下自“照分光光度法……”操作,计算片剂各在各时间点的累积溶出量。溶出度测定结果见表3。

Tab 3. Dissolution results of compound hydrochlorothiazide tablet and Maxzide($\bar{x}\pm s$)

C, μg/ml	t_H, min				t_T, min			
	5	15	30	45	5	15	30	45
A	\bar{x} 37.8	90.4	94.5	99.3	26.6	89.1	91.0	98.2
	$\pm s$ 6.3	4.4	1.9	1.5	6.2	2.4	1.4	1.7
B	\bar{x} 35.6	86.9	93.4	99.1	27.7	86.7	93.7	98.4
	$\pm s$ 5.4	7.5	3.1	1.4	7.2	5.9	2.5	1.2
C	\bar{x} 33.9	82.9	91.6	98.8	29.7	82.7	91.0	97.5
	$\pm s$ 7.5	8.3	4.3	1.1	6.0	7.9	3.6	1.3
D	\bar{x} 36.3	87.9	93.2	96.2	33.1	85.0	90.9	94.3
	$\pm s$ 6.6	4.5	2.3	1.8	5.6	4.3	2.7	1.6

A, 921106; B, 921108; C, 921110; D, Maxzide

从上述溶出度测定结果可以看出,自制片15 min以前的百分累积溶出较快、差异较大,但30 min后的溶出结果较稳定,差异较小,一般可溶出标示量的90%左右。自制片溶出度与国外样品Maxzide对照片溶出度基本一致。

3 讨论

1) 本文建立了双波长分光光度法测定复方氢氯噻嗪片含量及其均匀度的方法,与国外同类制剂含量测定所采用的HPLC

法^[2,3]相比,不需分离可直接测定,具有简便、准确的特点,完全适合片剂的质量控制。由于氢氯噻嗪与氨苯蝶啶均为难溶性药物,两者在 0.1 mol/ml 盐酸溶液中溶解度较小,含量及均匀度测定时需加热并振荡,否则会出现结果偏低的现象。

2) 氢氯噻嗪与氨苯蝶啶复方制剂的溶出度是其质量研究的一个重要方面。国外新型 Maxide 片(氨苯蝶啶:氢氯噻嗪=3:2)与原有的 Dyaxide 胶囊(氨苯蝶啶:氢氯噻嗪=2:1)相比,除调整两主药的配比使之更趋合理外,最大的优点就是采用新技术极大地提高了药物的溶出度及其生物利用度,因而取得了更好的治疗效果。我们采用分别制粒混合压片的方法,使两药物相互分隔,有效地避免了它们对溶出度的相互影响,此外在制粒用粘合剂中加入适宜的表面活性剂

是本研究中改善药物溶出度的又一措施。实验结果表明,自制复方氢氯噻嗪片达到了国外 Maxzide 对照片类似的溶出水平。

3) 采用分别制粒、半制粒混合压片技术是提高难溶性药物溶出度的有效方法,但由此引起的含量均匀度差异应予以注意。本实验通过选择国内现有辅料的种类及其用量,较好地解决了分别制粒时两种颗粒间流动性差异问题,制剂的含量均匀度良好。

参考文献

- 1 杨山拔,丁立.药源性低血钾症.药学通报,1986,21(1):33
- 2 USP XXⅢ版.1582~1583
- 3 Menon GN, White LB. Simultaneous determination of hydrochlorothiazide and triamtrene in capsule formulations by HPLC. *J Pharm Sci*, 1981. 70(9):1083

Preliminary Studies on the New -Type Compound Hydrochlorothiazide Tablets

Sun Guoqing, Zhu Ying, Fan Guangbin, Xiong Bing

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract A parallel granulating technique has been used to prepare compound hydrochlorothiazide tablets. A dual-wavelength spectrophotometric method for content and uniformity determination of the tablets has been developed. The method is free of interference from tablet vehicles. The average recoveries of hydrochlorothiazide and triamtrene are 100.2%±0.7%, 100.2%±1.5% respectively. Hydrochlorothiazide can be quantitated from 0.8 to 8.0 μg/ml, and triamtrene from 1.2 to 12 μg/ml. Compound hydrochlorothiazide tablets have the similar dissolution behavior to Maxzide tablets.

Key words Compound tablet; Parallel granulating technique; Dual-wavelength spectrophotometry; Dissolution