

15 个厂家盐酸二甲双胍片溶出度的比较

宋洪涛, 陈燕林, 陈维中, 康鲁平(南京军区福州总医院药剂科, 福建 福州 350025)

摘要 目的:比较 15 个厂家盐酸二甲双胍片的体外溶出度,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,计算累计溶出百分率。以威布尔方程拟合溶出参数,并用方差分析对组间溶出参数进行统计学分析。结果:15 个厂家盐酸二甲双胍片的体外溶出度均符合《中国药典》2005 年版的规定,但各厂家盐酸二甲双胍片的溶出参数 m 、 T_{30} 、 T_{50} 、 T_d 和 T_{80} 间存在显著性差异($P < 0.01$)。结论:不同厂家盐酸二甲双胍片的溶出参数存在差异,临床用药时应加以注意。

关键词 盐酸二甲双胍;片剂;溶出度

中图分类号:R94 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2006)01-0017-04

Comparison of dissolution of metformin hydrochloride tablets *in vitro* from fifteen different pharmaceutical factories

SONG Hong-tao, CHEN Yan-lin, CHEN Wei-zhong, KANG Lu-ping (Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China)

ABSTRACT Objective: To compare the dissolution of metformin hydrochloride tablets *in vitro* from fifteen different pharmaceutical factories and provide suggestions for clinical application. **Methods:** The dissolution tests were carried out with rotating basket. UV method was used to determine the concentration of metformin hydrochloride. The accumulative dissolution based on the labeled amount was calculated and the Weibull's equation was used to model the dissolution parameters. The difference between different groups was statistically evaluated by variance analysis. **Results:** The dissolution of metformin hydrochloride tablets *in vitro* from fifteen different pharmaceutical factories conformed to the requirements of Chinese Pharmacopoeia (2005). But significant difference was found among the metformin hydrochloride tablets from fifteen different pharmaceutical factories in dissolution parameter m , T_{30} , T_{50} , T_d and T_{80} ($P < 0.01$). **Conclusion:** There was significant difference in dissolution parameters among the metformin hydrochloride tablets from fifteen different pharmaceutical factories. It was indicated that attention should be paid to their clinical application.

KEY WORDS metformin hydrochloride; tablets; dissolution

盐酸二甲双胍是一种双胍类降血糖药,主要用于Ⅱ型糖尿病的治疗,可降低Ⅱ型糖尿病患者空腹及餐后高血糖。由于本品可增加机体对胰岛素的敏感性,对服用磺酰脲类降糖药无效的患者也有效,且不刺激胰岛素分泌,很少引起低血糖症,所以其临床应用较为广泛。二甲双胍主要由小肠吸收,口服吸收半衰期为 0.9~2.6h,绝对生物利用度为 50%~60%,血浆半衰期 1.7~4.5h。其常见的不良反应有恶心、呕吐、腹泻、乏力等。由于市售的盐酸二甲双胍片的种类较多,因此本文选择 15 个厂家的产品进行体外溶出度检查,以期为医院药品引进计划的制订及临床合理用药提供参考。

1 仪器与试剂

ZRS-6 型溶出仪(天津大学无线电厂),UV-2501 型紫外分光光度仪(日本岛津),盐酸二甲双胍对照品(中国药品生物制品检验所),15 个厂家的盐酸二甲双胍片(分别为 A:北京 A 厂,批号 20040908,250mg/片;B:天津 A 厂,批号 P0904057,250mg/片;C:广东某厂,批号 200410415,250mg/片;D:天津 B 厂,批号 040509,250mg/片;E:江苏某厂,批号 0410091,500mg/片;F:上海 A 合资药厂,批号 0412063,500mg/片;G:上海 B 合资药厂,批号 0408076,850mg/片;H:山东某厂,批号 040210,250mg/片;I:上海 C 厂,批号 041101,250mg/片;J:四川某厂,批号 050103,500mg/片;K:江苏某厂,批号 0405261,250mg/片;L:北京 B 厂,批号 20040328,250mg/片;M:北京 C 厂,批号 20050316,

250mg/片;N:北京D厂,批号050103,250mg/片;O:陕西某厂,批号030325,250mg/片)。

2 方法与结果

2.1 测定波长的选择 精密称取盐酸二甲双胍对照品25mg,置100mL量瓶中,用蒸馏水适量溶解,加蒸馏水至刻度,摇匀,得盐酸二甲双胍对照品贮备液。分别量取贮备液适量,置50mL量瓶中,再加入蒸馏水至刻度,摇匀,以蒸馏水为空白,在200nm~400nm波长范围内进行扫描,结果最大吸收波长为233nm,与《中国药典》记载的一致^[1],故选定233nm为测定波长。

2.2 标准曲线的制备 分别精密量取不同量的盐酸二甲双胍对照品贮备液,置50mL量瓶中,加蒸馏水稀释至刻度,摇匀,得浓度为2.5、3.5、4.5、6.0、8.0、10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液。以蒸馏水为空白,于233nm处测吸收度A值,以A对C($\mu\text{g}/\text{mL}$)进行线性回归,得回归方程分别为 $A = 0.0791C + 0.0084$, $r = 0.9999$,结果表明盐酸二甲双胍在2.5~10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内线性关系良好。

2.3 精密度试验 取浓度分别为2.5、6.0、10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的盐酸二甲双胍对照品溶液,同日内测定5次,连续测定5d,计算各浓度日间和日内精密度,结果见表1。

表1 精密度试验结果($n=6$)

C($\mu\text{g}/\text{mL}$)	RSD(%)	
	日内	日间
2.5	1.78	1.88
6.0	0.96	0.82
10.0	0.80	0.89

2.4 稳定性试验 取浓度为6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 盐酸二甲双胍对照品溶液,分别于0、1、2、4、6、8、10、12h测定其吸收度,结果RSD为0.28%,表明盐酸二甲双胍水溶液在12h内稳定,能满足测定需要。

2.5 加样回收率试验 取样品适量,将其研细,精密称取适量(约相当于二甲双胍5mg)各3份,分别置于100mL量瓶中,再分别加入盐酸二甲双胍对照品贮备液10、20、30mL,加水适量,超声5min,加水稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液5mL,置于100mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀后,分别在233nm处测定吸收度,代入标准曲线方程计算浓度,以测定量与加入量之比计算回收率,结果见表2。

表2 回收率试验结果($n=6$)

加入量($\mu\text{g}/\text{mL}$)	测得量($\mu\text{g}/\text{mL}$)	回收率(%)	平均值(%)	RSD(%)
2.52	2.51	99.60		
5.04	5.08	100.79	99.95	0.73
7.56	7.52	99.47		

2.6 重量差异检查 取盐酸二甲双胍20片,精密称定总重量,求得平均片重,再分别精密称定各片重量,计算片重差异限度。结果均合乎中国药典规定。

2.7 含量测定 随机取各厂家样品20片,精密称定,求出平均片重。分别研细,精密称取适量样品(约相当于二甲双胍10mg)各3份,分别置于100mL量瓶中,加水75mL,充分振摇15min,加水稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液5mL,置于100mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀后,分别在233nm处^[1]测定吸收度并换算成百分含量,结果表明,各厂家样品的片重差异、标示百分含量、体外溶出度均符合《中国药典》(2005年版)的有关规定。

2.8 溶出度测定 按照《中国药典》2005版附录溶出度测定第一法进行溶出度试验^[2],将片重差异合格的样品6片精密称重,以1000mL水为溶出介质,转篮转速为100r/min,温度 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,启动仪器,分别于3、5、7、10、15、20、30、45、60min取样10mL(同时补充同温介质10mL),以0.8 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液2mL稀释至100mL,在233nm处测定吸收度,计算累计溶出百分率,结果见表3。

表3 不同厂家盐酸二甲双胍片的累计溶出百分率($\bar{x} \pm s, n=6$)

厂家	t (min)									
	3	5	7	10	15	20	30	45	60	
A	21.9 \pm 3.8	40.3 \pm 4.5	55.3 \pm 4.3	76.0 \pm 5.3	96.5 \pm 3.3	100.9 \pm 4.5	100.9 \pm 4.4	101.0 \pm 4.3	100.6 \pm 3.6	
B	14.0 \pm 3.2	31.3 \pm 2.9	47.1 \pm 4.6	66.2 \pm 4.5	90.6 \pm 2.9	100.3 \pm 0.6	99.4 \pm 1.5	99.5 \pm 0.8	99.4 \pm 1.5	
C	10.5 \pm 2.2	21.1 \pm 5.8	33.5 \pm 7.6	44.5 \pm 3.5	59.3 \pm 6.1	75.0 \pm 5.4	92.4 \pm 5.8	96.7 \pm 5.0	97.8 \pm 3.6	
D	11.6 \pm 6.2	22.7 \pm 2.7	36.6 \pm 2.2	60.2 \pm 5.8	84.3 \pm 4.5	95.2 \pm 3.0	98.7 \pm 1.5	99.0 \pm 1.5	99.6 \pm 2.5	
E	11.6 \pm 3.1	18.6 \pm 2.5	24.6 \pm 2.7	34.3 \pm 3.9	47.4 \pm 6.6	59.1 \pm 9.0	78.7 \pm 14.8	95.5 \pm 7.4	102.0 \pm 2.1	
F	23.5 \pm 2.5	37.6 \pm 3.2	51.2 \pm 4.5	66.8 \pm 6.4	83.4 \pm 6.8	95.3 \pm 4.6	100.3 \pm 2.4	99.6 \pm 2.7	100.5 \pm 2.4	
G	19.0 \pm 5.1	29.0 \pm 6.7	38.4 \pm 7.4	49.8 \pm 9.6	66.0 \pm 11.4	77.9 \pm 11.3	92.0 \pm 8.4	101.2 \pm 3.0	103.1 \pm 1.3	
H	10.1 \pm 5.2	19.9 \pm 8.2	33.5 \pm 12.9	50.0 \pm 16.3	70.4 \pm 15.5	85.1 \pm 11.5	92.9 \pm 9.7	93.7 \pm 8.9	93.4 \pm 9.4	
I	22.2 \pm 2.7	43.8 \pm 3.4	62.5 \pm 5.7	85.1 \pm 4.9	97.1 \pm 2.8	97.3 \pm 2.9	97.2 \pm 3.3	96.4 \pm 2.6	96.6 \pm 2.6	
J	14.4 \pm 1.6	23.3 \pm 2.4	31.2 \pm 2.7	42.4 \pm 4.2	61.8 \pm 8.8	78.3 \pm 10.6	96.2 \pm 5.6	100.7 \pm 4.1	100.7 \pm 3.9	

厂家	t (min)								
	3	5	7	10	15	20	30	45	60
K	13.0±1.4	18.4±1.7	23.9±1.5	31.7±2.6	41.7±1.8	51.2±1.5	67.6±4.0	86.6±2.6	102.1±2.5
L	12.1±1.3	20.4±2.7	28.1±3.5	38.5±5.0	52.6±5.5	67.0±7.3	88.2±7.6	101.6±2.8	101.9±3.2
M	13.8±2.7	24.3±5.0	33.2±6.4	45.1±8.8	62.2±11.9	78.7±13.1	93.5±9.4	101.0±2.8	100.9±3.2
N	6.4±1.1	13.0±1.6	21.1±1.1	31.5±2.5	45.8±4.0	58.7±4.2	79.9±5.4	96.4±4.3	97.3±3.3
O	6.2±1.5	14.6±2.2	27.7±1.7	47.4±5.3	71.0±5.6	90.3±5.7	95.9±3.7	96.6±2.4	96.7±2.8

2.9 数据处理 根据威布尔(Weibull)分布模型,利用 Excel 计算盐酸二甲双胍片的溶出参数 m 、 T_{30} 、 T_{50} 、 T_d 、 T_{80} 等^[3],结果见表 4,并对其进行方差分析,结果见表 5。

结果表明,各溶出参数的差异具有显著性($P < 0.01$),表明不同厂家生产的盐酸二甲双胍片溶出度有显著性差异。

表 4 不同厂家盐酸二甲双胍片的溶出参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

厂家	溶出参数				
	m	T_{30} (min)	T_{50} (min)	T_d (min)	T_{80} (min)
A	1.0±0.2	2.9±0.6	5.8±1.0	8.5±1.4	14.0±2.6
B	1.2±0.3	4.3±0.6	7.4±0.8	9.9±0.9	14.7±1.1
C	1.3±0.1	5.6±0.3	9.3±0.6	12.2±0.9	17.5±1.8
D	1.2±0.1	6.9±1.5	12.0±2.2	16.3±2.7	24.3±3.7
E	1.1±0.2	8.3±1.0	14.5±2.0	19.9±3.3	29.9±6.3
F	1.0±0.1	3.4±0.5	6.7±1.1	9.6±1.6	15.4±2.6
G	0.8±0.3	5.1±1.5	9.7±2.3	13.7±2.7	21.7±3.8
H	1.2±0.2	7.2±2.6	12.4±4.6	16.7±6.3	24.8±9.6
I	0.9±0.1	2.3±0.5	5.0±0.7	7.6±1.0	13.2±2.1
J	1.0±0.3	6.3±0.8	11.1±1.3	15.3±1.8	23.0±2.9
K	1.1±0.1	8.8±0.5	16.4±0.7	23.2±1.0	36.3±2.0
L	1.2±0.2	7.4±0.9	12.7±1.2	17.2±1.5	25.5±2.1
M	1.2±0.1	6.3±1.6	11.1±2.7	15.0±3.6	22.4±5.2
N	1.4±0.3	10.0±0.9	16.3±1.6	21.3±2.2	30.3±3.4
O	1.3±0.2	7.7±0.5	12.3±0.8	16.0±1.2	22.4±2.3

表 5 盐酸二甲双胍片溶出参数的方差分析

参数	变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P
m	组间变异	1.9	14	0.14	9.92	<0.01
	组内变异	1.03	75	0.014		
T_{30}	组间变异	413.83	14	29.56	23.96	<0.01
	组内变异	92.53	75	1.24		
T_{50}	组间变异	1061.99	14	75.86	15.51	<0.01
	组内变异	366.73	75	4.89		
T_d	组间变异	1817.05	14	129.79	19.88	<0.01
	组内变异	489.57	75	6.53		
T_{80}	组间变异	3721.01	14	265.79	16.46	<0.01
	组内变异	1210.74	75	16.14		

3 讨论

溶出度是指药物从片剂或胶囊剂等固体制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度,它是评价一种药物制剂不同品种、不同厂家产品、不同批次间质量的重要数据。体外溶出度在某种程度上与体内生物利用度呈现一定的相关性,往往是从其体外溶出度数据也可估计其药物动力学和药物生物利用度的特性。

试验结果表明,各厂家生产的盐酸二甲双胍片

样品的片重差异、标示百分含量、体外溶出度均符合《中国药典》(2005年版)的有关规定,但是,不同厂家该片剂的体外溶出度存在显著性差异。 T_{30} 最短约为 2.3min,最长约为 10.0min; T_d 最短约为 7.6min,最长约为 23.2min; T_{80} 最短约为 13.2min,最长约为 36.3min。其中, A、B、F、I 药的溶出速率较快, E、K、N 药的溶出速率较慢。G、H、M 药各个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

差异是否引起体内生物利用度、临床疗效及副作用的不同,有待进一步研究证实。因此,由于上述差异的存在,建议医院在采购药品和临床选用药物时应加以考虑。

参考文献:

[1]. 中国药典 2005 年版二部[S]. 2005:458.

[2]. 中国药典 2005 年版二部[S]. 附录. 2005:75~76.

[3]. 胡祥珍,董 蓁. Excel 在测定药物制剂溶出度参数数据处理中的应用[J]. 解放军药学学报,2003,19(1):74.

收稿日期:2005-06-24

水飞蓟宾对小鼠腹腔巨噬细胞释放纤维化因子的影响

庄东平¹,王硕丰²,章超凡²,桂 敏²,张 珉²,张俊平²(1. 福建省惠安县人民医院药剂科,福建 惠安 362100,2. 第二军医大学药学院药理学教研室,上海 200433)

摘要 目的:研究水飞蓟宾对小鼠腹腔巨噬细胞释放纤维化因子的影响。**方法:**小鼠腹腔巨噬细胞先后用卡西霉素和脂多糖刺激培养 24h 诱导纤维化因子。巨噬细胞培养上清中促胶原合成活性和转化生长因子 β 活性分别采用 ^3H -脯氨酸掺入法和雕肺上皮 Mv-1-Lu 细胞测定。**结果:**水飞蓟宾(6.25~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)以浓度依赖方式抑制巨噬细胞产生胶原刺激活性和转化生长因子 β_1 。**结论:**水飞蓟宾减少巨噬细胞释放促纤维化因子可能是其保肝抗硬化机制之一。

关键词 水飞蓟宾;巨噬细胞;转化生长因子;纤维化

中图分类号:R965 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2006)01-0020-03

Effect of silybin on the fibrogenic cytokines production by mouse peritoneal macrophages

ZHUANG Dong-ping¹, Wang Shuo-feng², ZHANG Yue-fan², GUI Min², ZHANG Min², ZHANG Jun-ping²(1. Department of Pharmacy, Huian People Hospital, Huian 362100, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of silybin on fibrogenic cytokines production by mouse peritoneal macrophages. **Methods:** Mouse peritoneal macrophages were primed with calcimycin 10^{-6} mol/L for 8 h then elicited by lipopolysaccharides (LPS) 100 mg/l for 6 h to induce fibrogenic cytokines. Collagen stimulating activities and transforming growth factor β (TGF β) activities in the macrophage culture supernatants were assessed by [^3H]-proline incorporation assay using rat hepatic stellate HSC-T6 cell and [^3H]-thymidine incorporation assay using Mv-1-Lu mink lung epithelial cell respectively. **Results:** Silybin (6.25~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) inhibited LPS-induced collagen stimulating activities and TGF β production in a concentration dependent manner. **Conclusion:** Hepatoprotective and antifibrotic properties of silybin may partly arise from its actions on fibrogenic cytokines production.

KEY WORDS silybin; macrophages; transforming growth factor; fibrosis

巨噬细胞合成和释放的多种细胞因子与肝纤维化的形成关系密切。根据它们在肝纤维化过程中的作用,可将其分为促肝纤维化细胞因子(如转化生长因子 β_1 、血小板源生长因子、肿瘤坏死因子、白细胞介素-1,6,8等)和抗肝纤维化因子(如白细胞介素-10,干扰素- γ , α , β 等)。这些细胞因子不仅参与肝星状细胞激活、增殖和胶原合成,还能调节细

胞外基质的降解^[1,2]。水飞蓟宾为天然的黄酮木脂素类化合物,临床上对急慢性肝炎和肝硬化有较好的疗效^[3]。为了解水飞蓟宾保肝抗硬化机制,本研究水飞蓟宾对巨噬细胞产生纤维化因子的影响。

1 材料和方法

1.1 药品和试剂 水飞蓟宾由朝晖药厂提供(96%; mp167~168 $^{\circ}\text{C}$),用二甲亚砜配制成 50mg/mL,实验时用 DMEM 培养液稀释至所需浓度。卡

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 0171087)。

通讯作者:张俊平(1963-),男,副教授。E-mail: jpzhang08@hotmail.com.