doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.22.018

盐酸地巴唑片质量分析研究*

陈宇堃,梁蔚阳,陈 旻△

(广东省药品检验所·国家药品监督管理局血液制品质量控制重点实验室·广东省药品监督管理局血液制品质量控制研究重点实验室,广东 广州 510663)

摘要:目的 探讨盐酸地巴唑片的质量现状及存在的问题。**方法** 按现行质量标准[WS_1－24(B)－89]对抽验样品进行法定检验;建立以下探索性研究方法:模拟处方工艺考察盐酸地巴唑片表面色斑的来源;采用超高效液相色谱－飞行质谱联用(UPLC－QTOF－MS)法和核磁共振波谱(NMR)法鉴定杂质;采用紫外－可见分光光度(UV)法测定不同溶出介质、不同厂家产品的溶出度,并计算不同批次产品的含量均匀度;建立测定样品含量的高效液相色谱(HPLC)法。**结果** 法定检验中,183批次样品的合格率为53.55%;探索性研究中,样品表面的色点可能由辅料引入或压片机缺乏及时保养维护导致;最大未知杂质为2－(羟基苯基)苯并咪唑;样品在pH 5.8和pH 6.8的磷酸盐缓冲液中溶解度较低,在pH 1.0盐酸溶液中的溶出行为相似;9批次样品含量均匀度的 $A+2.2S$ 值>15.0;建立的HLPC法测定结果与高氯酸滴定法比较无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 盐酸地巴唑片总体质量水平一般,其现行质量标准的有效性和安全性指标设立不足,不能完全有效控制药品质量,需尽快提高质量标准。

关键词:盐酸地巴唑片;质量标准;质量评价;评价性抽验

中图分类号:R917;R972 **文献标志码:A** **文章编号:1006－4931(2021)22－0074－05**

Quality Analysis of Bendazol Hydrochloride Tablets

CHEN Yukun, LIANG Weiyang, CHEN Min

(*Guangdong Institute for Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Control of Blood Products · Guangdong Drug Administration Key Laboratory of Quality Control and Research of Blood Products, Guangzhou, Guangdong, China 510663*)

Abstract: Objective To evaluate the status and existing problems of the quality of Bendazol Hydrochloride Tablets. **Methods** The samples were examined by the statutory testing methods according to the current quality standard [WS_1－24(B)－89]. The following exploratory research methods were established: the source of color spots on the surface of Bendazol Hydrochloride Tablets was investigated by simulating the formulation process, the impurities were identified by the ultra－high－performance liquid chromatography－quadrupole time－of－flight mass spectrometry (UPLC－QTOF－MS) and nuclear magnetic resonance (NMR), the dissolution profile of different dissolution media and products from different manufacturers was determined by the ultraviolet visible spectrophotometry(UV), the content uniformity of different batches of products was calculated, and a high－performance liquid chromatography (HPLC) method was established for the content determination of the samples. **Results** The statutory test results showed that the qualified rate of 183 batches of samples was 53.55%. The exploratory research results showed that the color spots on the surface of the samples might be caused by the introduction of excipients or the lack of timely maintenance of the tablet press machine, the largest unknown impurity was 2－(hydroxyphenylmethyl)benzimidazole, the solubility of the sample in pH 5.8 and pH 6.8 phosphate buffer was low, while the dissolution behavior of the samples in the pH 1.0 hydrochloric acid solution was similar, and the content uniformity item $A+2.2S$ value of nine batches of samples was higher than 15.0. There was no significant difference in the results determined by the established HLPC method and perchloric acid titration method. **Conclusion** The overall quality level of Bendazol Hydrochloride Tablets is general, the effectiveness and safety indicators of the current quality standard are insufficiently established, which can not fully and effectively control the quality of the drug, so it is necessary to improve the quality standard as soon as possible.

Key words: Bendazol Hydrochloride Tablets; quality standard; quality evaluation; evaluative sampling inspection

地巴唑片对血管平滑肌有直接的松弛作用,可降低外周阻力,从而降低血压,对胃肠平滑肌也有一定解痉作用[1]。国外研究发现,地巴唑的血管舒张作用与阻断非活化钙通道而减少 Ca^{2+} 进入平滑肌细胞有关[2]。查询国家药品监督管理局数据,地巴唑片国内有46家生产企业,58个国药准字批号,规格主要为3,5,10,20 mg,11家生产企业仍在产。经调研国内生产企业,地巴唑片生产历史较久远,不能确定其原研厂家。该制剂现行质量标准收载于《中华人民共和国卫生部药品标准》(1989年版)化学药品及制剂第一册。根据结构式[3],地巴唑(片)的通用名应为盐酸地巴唑(片),故本研究中统一使用其通用名。原国家食品药品监督管理总局曾将盐酸地巴唑

*基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目[B2018130]。

第一作者:陈宇堃,女,大学本科,副主任药师,研究方向为生物制品质量控制,(电子信箱)bettycyk@163.com。

△通信作者:陈旻,女,大学本科,副主任药师,研究方向为化学药品评价与质量控制,(电子信箱)24405076@qq.com。

片列入 2014 年度全国药品质量评价抽验计划。本次抽样共完成 11 家企业、183 批次样品的法定标准检验，并抽取其中 77 批次样品开展探索性研究。通过对盐酸地巴唑片进行模拟处方制剂试验、有关物质、溶出度、含量均匀度及含量测定的研究，全面分析盐酸地巴唑片的有效性和安全性，全面了解各企业的产品质量状况。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Waters 2695/2487 型和 E2695/2998 型高效液相色谱仪，Waters Acquity H Class UPLC/ G2 QTOF 型超高效液相色谱－飞行质谱联用仪（美国 Waters 公司）；Agilent 1200 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；Millipore 超纯水仪（美国 Millipore 公司）；Sartorius CPA225D 型电子天平（德国 Sartorius 公司）；SOTAX AT7 型溶出仪（瑞士 Sotax 公司）；Malvern M2000 型粒度分布仪（英国 Malvern 公司）；Bruker AVANCE Ⅲ HD 600 型超导脉冲傅立叶变换核磁共振波谱仪（瑞士 Bruker 公司）；TA DSC Q2000 型差示扫描量热仪（美国 TA 公司）；PANalyticalEmpyreanX 型射线衍射仪（荷兰 Panalytical 公司）；UV－2450 型紫外分光光度计（日本 Shimadzu 公司）。

1.2 试药

盐酸地巴唑对照品（中国食品药品检定研究院，批号为 100420－201002，含量为 98.9%）；邻苯二胺对照品（江阴市华亚化工有限公司，批号为 10511140401，含量为 99.3%）；苯乙酸对照品（河北诚信有限责任公司，批号为 12011140501，含量为 99.5%）；盐酸地巴唑原料（企业 I，批号 I1～I3；企业L，批号 L1～L3）；盐酸地巴唑片（企业 A，批号 A1～A16；企业 B，批号 B1～B14；企业 C，批号 C1；企业 D，批号 D1；企业 E，批号 E1～E10；企业 F，批号 F1～F26；企业 G，批号 G1；企业 H，批号 H1～H16；企业 I，批号 I1～I17；企业 J，批号 J1～J20；企业 K，批号为 K1～K61；规格均为 10 mg）；甲醇、冰醋酸、三乙胺均为色谱纯；盐酸、三氯甲烷、丙酮均为分析纯；水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 法定检验

对 183 批次盐酸地巴唑片样品按现行质量标准[4]进行检验，检验项目包括性状、重量差异及含量测定。合格 98 批次，合格率为 53.55%。84 批次为性状不合格，1 批次为性状及重量差异均不合格。1）性状：现行质量标准[4]规定，盐酸地巴唑片应为白色片，85 批次样品性状不合格原因均为片剂表面存在不同程度和数量的黑色、灰色或褐色斑点（见图 1）。涉及 9 个企业，表明样品表面存在斑点现象较普遍。2）重量差异：1 批次样品（批号 H1）不合格，不合格率为 0.55%。提示个别企业盐酸地巴唑片的生产工艺有待改进。3）含量测定：样品均符合规定，含量均在 93.1%～109.5% 范围内，平均 100.0%。企业批间变异系数为 1.1%～3.4%，批内变异系数为 0.1%～4.2%，提示部分企业生产工艺存在一定问题。法定检验结果显示，大部分企业各批次的结果一致，但部分企业不同批号批次与相同批号批次的结果有差异，说明部分企业生产工艺存在一定问题。



图 1 不合格样品典型图

Fig. 1 Typical picture of unqualified samples

2.2 探索性研究

针对在法定检验中发现的问题，选取 11 个企业共 77 批次样品作为供试品，参照 2020 年版《中国药典（四部）》[5]和其他文献资料[6－8]开展探索性研究。

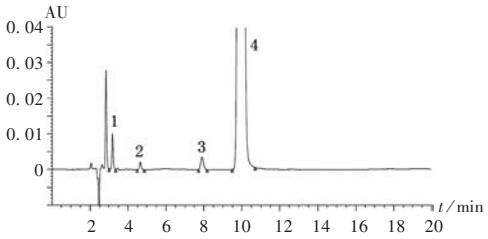
1）模拟处方工艺制剂试验

根据企业 K 提供的原辅料、处方和工艺，模拟处方制剂过程。结果发现，部分辅料存在色点。而压片过程中，压片机若缺乏及时保养维护就会导致片剂表面有色泽深浅不同的斑点。

2）有关物质

现行质量标准[4]中无“有关物质”项，参考相关文献的液相色谱法[5－6]，并对其做进一步优化及专属性、耐用性试验等方法学考察，分析盐酸地巴唑片中的有关物质。色谱条件：采用 Waters 2695/2487 型高效液相色谱仪，色谱柱为 Kromasil C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm），流动相为水－甲醇－冰醋酸－三乙胺（45∶55∶0.5∶0.5，*V*/*V*/*V*/*V*），流速为 1.0 mL/min，检测波长为 220 nm，柱温为 30 ℃，进样量为 10 μL（供试品溶液质量浓度为 1.0 mg/mL）。以盐酸地巴唑的合成原料邻苯二胺和苯乙酸与适量盐酸地巴唑一起溶解，溶液按拟订色谱条件进样测定。有关物质典型色谱图见图 2。色谱图中，峰 3 为最大未知杂质峰，该峰在强制降解试验时，除光破坏时峰面积减小外，其余破坏试验无明显变化；猜测该物质可能为盐酸地巴唑的工艺杂质。

取最大未知杂质 10 mg，用甲醇溶解，制成质量浓度为 100 μg/mL 的供试品溶液。结合超高效液相色谱－飞行质谱联用（UPLC－QTOF－MS）法和核磁共振波谱



1. 邻苯二胺 2. 苯乙酸 3. 最大未知杂质 4. 盐酸地巴唑

图2 典型色谱图

1. *O*-phenylenediamine 2. phenylacetic acid 3. the largest unknown impurity 4. bendazol hydrochloride

Fig. 2 Typical chromatograms

(NMR)法,对该杂质进行研究[7],发现其为2-(羟基苯基)苯并咪唑,结构式见图3。盐酸地巴唑生产工艺是以邻苯二胺与苯乙酸为起始原料,在氮气保护下,采用分段升温降温方法,使邻苯二胺与苯乙酸产生苯并咪唑关环反应,生成2-苄基苯并咪唑。猜测2-苄基苯并咪唑在脱色过程中接触活性炭时,与残留的氧气发生反应,生成2-(羟基苯基)苯咪唑。推测的未知杂质产生途径见图4。

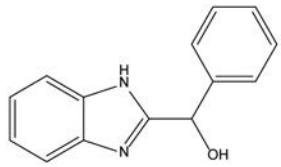


图3 最大未知杂质的结构

Fig. 3 Structure of the largest unknown impurity

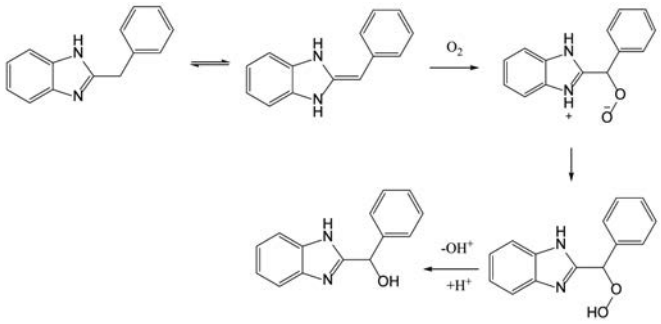


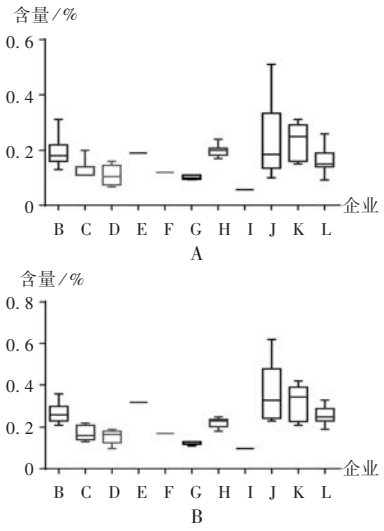
图4 最大未知杂质产生途径

Fig. 4 The producing pathway of the largest unknown impurity

对77批次盐酸地巴唑片杂质含量进行箱式分析,可发现企业J和K的样品杂质含量批间变异系数较大,企业C和D的样品杂质含量批间差异较小,详见图5。

3)溶出度

现行质量标准[4]中无此项,崩解时限项下采用水作为溶剂,规定在15 min内应完全溶解。盐酸地巴唑为难溶性药物,根据生物药剂学(BSC)分类系统定义,为低溶解度高渗透性物质。崩解时限不能完全体现其在人体内的溶出情况。对盐酸地巴唑片进行pH 1.0,2.0盐酸溶液,pH 3.8醋酸盐缓冲液,pH 4.5,5.8,6.8磷酸盐缓



A. 最大未知杂质量 B. 未知杂质总量

图5 不同企业样品杂质量比对箱式图

A. The content of the largest unknown impurity

B. The content of other impurities

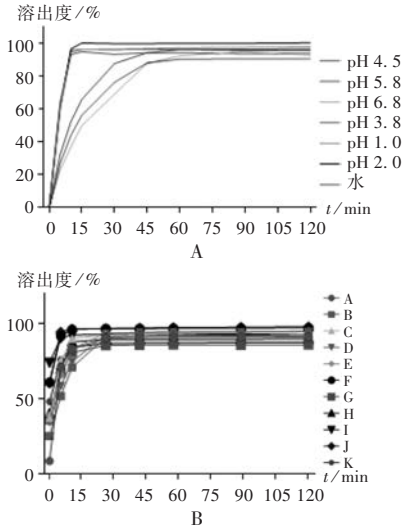
Fig. 5 Comparison box plot of the content of impurity in the samples from different manufactures

冲液,水7种溶出介质的溶出曲线试验,并同时考察11个企业的样品在pH 1.0盐酸溶液中溶出行为的差异。

采用2020年版《中国药典(四部)》通则0931溶出度与释放度测定法第二法(桨法),转速为50 r/min,溶出体积为900 mL。采用紫外-可见分光光度法在270 nm波长处测定。

取样品(批号J16)适量,分别在前述7种溶出介质中绘制溶出曲线。在5,10,15,30,45,60,90,120 min取样,滤过,取续滤液,作为供试品溶液,并同时补充相同体积的溶出介质(溶出曲线见图6 A)。

取11家企业的样品(批号A3,B2,C1,D1,E2,F3,



A. 不同溶出介质 B. 不同企业

图6 平均溶出曲线图

A. Different dissolution media B. Different manufactures

Fig. 6 The average dissolution profile

G1,H10,I1,J16,K1)各适量,分别在 pH 1.0 盐酸溶液中绘制溶出曲线。在 5,10,15,30,45,60,90,120 min 时取样,滤过,取续滤液,作为供试品溶液,并同时补充相同体积的溶出介质(溶出曲线见图 6 B)。

由图 6 A 可知,当溶出介质为水,pH 1.0,2.0 盐酸溶液,以及 pH 3.8 醋酸盐缓冲液时,盐酸地巴唑片在 10 min 内的溶出率可超过 95%。当溶出介质为 pH 4.5 磷酸盐缓冲液时,45 min 溶出率可达 95%。溶出介质为 pH 5.8,6.8 磷酸盐缓冲液时,曲线拐点出现在 45 min,而在 60 min 的溶出率达 85%。对比企业 J 的制剂工艺,可发现主要辅料为淀粉和糊精,未采用其他崩解剂。而盐酸地巴唑在 pH 5.8,6.8 磷酸盐缓冲液中的溶解度较低,所以片剂在这 2 个溶出介质中的溶出速率较慢。

由图 6 B 可知,11 个企业的样品在 pH 1.0 盐酸溶液中的溶出曲线有一定差异,但均能在 30 min 时达到平衡。因缺乏原研企业的数据,无法比较抽验样品与原研样品间的差异。而对国内 2 家原料生产企业样品的晶型研究发现,盐酸地巴唑存在不同晶型,但生产企业不能提供生产时所采用的原料来源的具体情况,故暂时无法比较 2 个原料制成的片剂的溶出度差异。企业 C,F,H,I,J 的样品在 15 min 时达到平衡,企业 A,B,D,E,G,K 的样品在 30 min 时达到平衡。根据各企业提供的制剂工艺,大多采用淀粉、蔗糖和糊精作为辅料,利于盐酸地巴唑在肠胃中的崩解,故大部分样品在崩解时限项下时间为 3~5 min,而溶出度更能体现该片剂在胃中的溶解情况。77 批样品在 30 min 时溶出度均大于 85%。

4)含量均匀度

现行质量标准[4]无此项。含量均匀度是小剂量固体制剂及较难混匀的非均相制剂的重要质量指标之一。抽验盐酸地巴唑片样品的规格均为 10 mg,按 2020 年版《中国药典(四部)》通则 0941 含量均匀度检查法要求,采用紫外-可见分光光度法在 270 nm 波长处测定吸光度,并计算含量。结果样品的含量均匀度均值在 89.7%~107.7% 之间,有 9 批次样品的 $A+2.2S$ 值 > 15.0(企业 E,H,K 分别有 1,3,5 批次)。通过与重量差异项数据的比较可见,重量差异与含量均匀度存在相关性(见图 7)。

5)含量测定

现行质量标准中采用高氯酸滴定法测定盐酸地巴唑原料及片剂的含量。而测定原料含量时需用到醋酸汞溶液,醋酸汞毒性大,易污染环境;且测定片剂含量时,会以较大量的三氯甲烷和丙酮为溶剂,该 2 种溶剂均属易制毒化学品,需进行特殊管理。参考文献[6],通过高效液相色谱法测定盐酸地巴唑原料及片剂的含量,并进行方法学验证。色谱条件,流动相为水-甲醇-冰醋酸-三乙胺(45∶55∶0.5∶0.5,$V/V/V/V$),检测波长为 220nm,进样量为 10μL(供试品溶液质量浓度为 20μg/mL)。

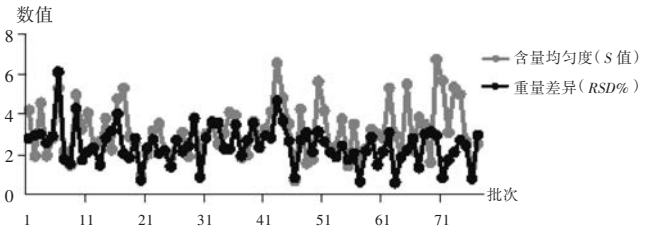


图 7 重量差异与含量均匀度折线图

Fig. 7 Broken line chart of weight difference and content uniformity

对于盐酸地巴唑原料,两组数据的均值无显著差异($P>0.05$)。但由于仅有 6 批次的检验数据,样品量过少,无法判断其是否服从正态分布。对于盐酸地巴唑片,2 种方法的数据结果服从近似正态分布,通过 Levene 检验进行方差齐性检验,$P=0.059$,表明两组数据符合方差齐性,两者精密度无显著性差异。行配对 t 检验,结果表明,两组数据的均值无显著差异($P=0.136>0.05$)。

3 讨论

通过探索性研究发现,1)部分盐酸地巴唑片表面存在不同程度和数量的黑色、灰色或褐色斑点,可能是由辅料引入,且压片机缺乏及时保养维护也会造成片剂表面存在斑点。2)现行质量标准中缺乏有关物质项。在探索性研究中,对盐酸地巴唑的起始原料和工艺杂质进行分离,并对工艺杂质进行了结构推断,确认该杂质为 2-(羟基苯基)苯并咪唑。部分企业的最大未知杂质量和未知杂质总量批间差异较大。3)现行质量标准中缺乏溶出度项。探索性研究发现,盐酸地巴唑片的溶出速率随着溶出介质 pH 的升高而减慢,到达平衡时间延长。大部分企业样品在 pH 1.0 盐酸溶液介质中 30 min 时达到平衡,部分企业在 15 min 达到平衡;77 批样品在 30 min 时溶出度大于 85%。4)现行质量标准中缺乏含量均匀度项。根据 2020 年版《中国药典(四部)》通则 0941 要求,该片剂应进行含量均匀度检查。探索性研究发现,77 批次样品中有 9 批次样品的 $A+2.2S$ 值 >15.0。5)现行质量但标准中采用高氯酸滴定法测定盐酸地巴唑片的含量,且测定过程中使用大量的三氯甲烷和丙酮作为溶剂,毒性较大。探索性研究时,选择高效液相色谱法测定盐酸地巴唑片含量,并与高氯酸滴定法的测定结果进行比较,结果两组数据均值无显著差异。

本研究中采取法定检验结合探索性研究模式对盐酸地巴唑片进行评价性抽验,从标准到质量进行了较全面的分析和评价。由法定检验可知,目前盐酸地巴唑片性状不符合规定情况较严重;部分企业产品在重量差异和含量测定项目中,批间与批内存在较大差异。通过探索性研究可知,在有关物质、溶出度、含量均匀度项目