

降压药复方片剂的快速分析和DAD检测器的鉴定试验

LC/AN-008

1. 前言

最近几年，制药企业由于非专利药品的保护政策、生命周期管理而专注产品价值的最大化，作为其中的一环是把含有两种以上的药效成分合并在一个制剂中的复方剂在处方药市场是急剧增加。复方药，从病人、医生、制药企业的不同角度来看有着各自的优点和缺点。关于医疗的复方药，是需要有着改善病人的方便性和缓解副作用或者增强效应等科学的合理性¹⁾。同时具有减少服用药物的数量、防止忘记服用、提高比单剂药更有效的治疗、控制药剂的价格等优点。另一方面，缺点是当出现了副作用时，确定其原因相对困难的，医生就不能采取有效的措施。复方剂也有在不注意时将相同疗效的药物重复服用的可能性。由于它的效用性胜过这些缺点，所以目前处方数量是在增加着的。

然而，由于复方剂是不久后要被销售的，多组分需要做各成分的定量或制剂的稳定性以及生物体中浓度监测，它的HPLC分析条件的现在还没有被制定。而且，在各种的剂量方法里，由于在复方剂的成分之间，与其他制剂并用时有无成分变化的数据都还没有

实质性的东西，在没有去顶的信息情况下做有关临床现场处方中药剂组合的有效性的讨论时比较困难，这也是现实状况之一。因此，关于这些药剂的混合使用的有效性和稳定性信息的必要性的需求逐渐增长。

在日本药典中，虽然有列入药品目录的鉴定试验和定量法，相关的各个药品都有相关规定，但是却没有关于2种以上的成分被混合的复合剂的规定。在第十六次修改的日本药典中，修改了常规测定法的色谱法项目。在使用HPLC法做确认试验时，作为检测器是使用二极管阵列检测器（DAD检测器），具有能够同时得到有关被检成分的化学构造信息的检测器被使用时，加上保留时间的一致，通过相关化学构造信息的匹配，可以进行更高特异性的确认的特点。

在本报告中主要介绍了使用HPLC的DAD(Diode Array Detector)检测器同时进行复合剂的复合成分的定量和鉴定试验的方法及讨论。

2. 仪器配置

日立 Chromaster 5110 泵、CM5210 自动进样器、CM5310 柱温箱、CM5430 DAD 检测器、数据处理（「EmpowerTM2」系统）（Fig.1）。



Fig. 1 日立高效液相色谱仪 Chromaster 系统

3. 降压药的复方片剂

在降压药中,有钙拮抗剂(二氢吡啶类、苯并噻氮卓类),血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、ACE 抑制剂,利尿药(噻嗪类、髓袢利尿剂), β 阻断剂, α 阻断剂,复方片剂(利尿药+ARB、钙拮抗剂+ARB)。

因为高血压病是由多种原因而引发的疾病,在为了实现降压的同时,用作用机制不同的高血压治疗药的联合治疗是有帮助的。为此,将多个治疗药合并为一个药剂的复方片剂上,对减轻服用多种药片患者的治疗费用的负担和提高治疗效果的贡献都是大家所期待的。在老龄化社会的我国,将包括高血压等预防与生活方式有关的疾病,称为国家的课题一点也不为夸张。根据卫生劳动和福利部发表的“人口动态统计概况”,在 2009 年的死亡总数中,患高血压性疾病的有 6,223 人,细分为“高血压性心脏病以及心肾疾病”3,374 人,其他的高血压性疾病有 2,849 人。然而,在这些数据中,因高血压的发病频率高等出现脑出血的死亡人数还没有包含在内。根据卫生劳动和福利部发表的“国民医疗费概况”,在 2009 年度的国民医疗费用中,高血压性疾病的医疗费是 1 兆 8921 亿日元(上一年度是 1 兆 8518 亿日元),与上一年度相比增加了 403 亿日元。据预测,今后需要做早期治疗的患者人数,比到目前为止会有更多的增加。然而降压目标达成率还只是在 40%以下,报告指出与缺乏坚持服药*有很大关系。与复方片剂的联合用药相比有意让坚持服药和降压目标达成率提高是已经证实的。血压虽然检测简单也容易进行管理,但是实际上是有 65%的患者控制较差,还有 80%的患者是在服用 2 剂以上的降压药。在日本高血压学会的《高血压治疗指南 2009 年版》²⁾中,在降压效果不充分的情况下推荐使用降压药的联合治疗。其中 ARB 和钙拮抗药的联合治疗,没有降低各自的降压效果,从有效性以及安全性的出发点也是合理的,被列为推荐的组合之一。最近在众多的降压药中被关注着的也是利尿药与 ARB 和钙拮抗药与 ARB 组合了的复方片剂,还有降压药与降脂药组合了的复方片剂等。只用 1 种降压药经常有不能充分让血压下降的情况,这时候就有了 2 种或 3 种的联合。然而,药物的数量越是增加越是不能忘记服用就更加困难³⁾。实际上,据说在 1 种和 2 种时,服药的遵守情况基本上是没有变化,但如果是 3 种的话不良群体的比例会增加约 2 倍。而复方片剂价格较便宜,能减少患者的经济负担,今后有日益增加的倾向性。在本报

告中,主要介绍降压药的复方片剂,其中的成分无论是哪一种都是在第十六次修改的日本药典被列入目录的,并且拥有共同成分来满足复方片剂具有复数条件的有关制剂的研究结果。

此次是研究了有关 UNISIA®复方片剂 HD(武田药品工业株式会社)所包含成分的快速同时分析的方法。UNISIA®复方片剂,是将以前使用的高血压治疗药血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)的坎地沙坦酯(商品名:博派舒®)和钙拮抗剂的阿洛地平磺酸盐(商品名:络活喜®、活络喜®等)组合了的制剂。

* 所谓坚持,是指患者决定积极的参与治疗计划,并依照这个决定接受治疗的意思。

4. 标准样品以及复方片剂的检测结果

■ 检测条件

色谱柱 : LaChromC18 (5 μ m) 4.6mm \times 150mm
流动相 : 磷酸缓冲液 / 甲醇
(a)30/70 (v/v)、(b)10/90 (v/v)、(a)(b)梯度
流速 : 1.0mL/min
柱温度 : 25℃
检测波长: DAD 220~400nm (237nm, 254nm)
进样量 : 20 μ L

■ 标准样品的线性以及重现性

阿洛地平磺酸盐(A)和坎地沙坦酯(B)在 8.0~80mg/L 的浓度范围都能够得到了良好的线性。关于重现性,两者分别为 RSD=0.06%和 0.04%(保留时间),RSD=0.27%和 0.18%(面积)的良好结果。

■ 复方片剂的检测结果

降压药 2 成分混合标准样品的谱图为(Fig.2),检测波长与各成分的药典条件是一样的,阿洛地平磺酸盐为 237nm,坎地沙坦酯为 254nm。

降压药复方片剂中 2 成分的结果和定量值见(Fig.3),两定量值都是满足了在药典里规定的每个片剂有效成分的标准值范围(95-105%)⁴⁾。本实验的前处理以及分析条件的确定都是考虑了降压药复方片剂的 2 成分可以同时定量的条件。

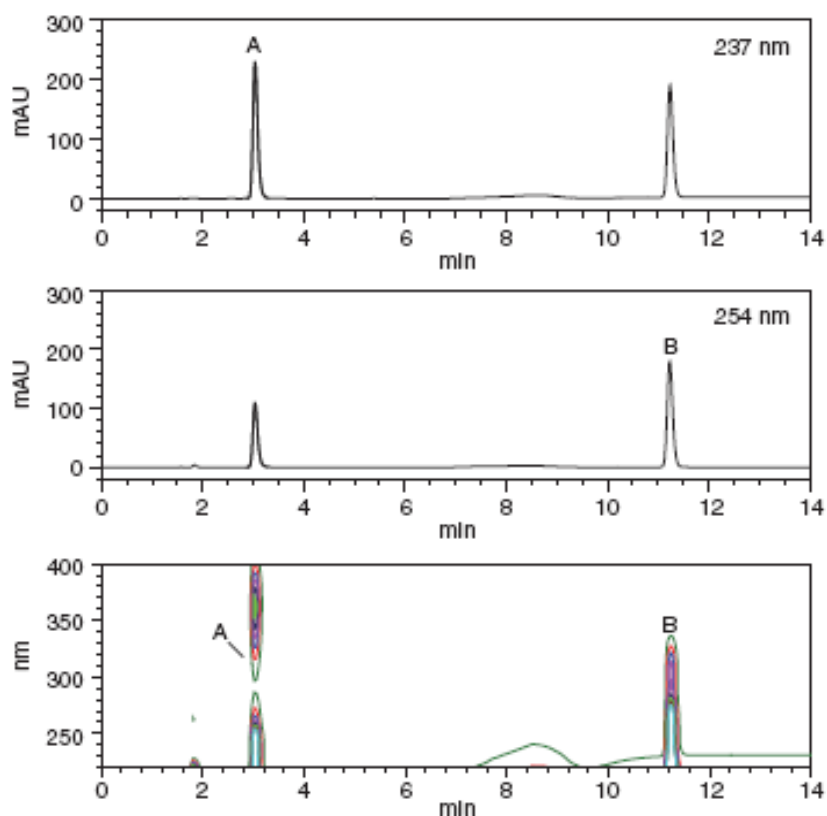
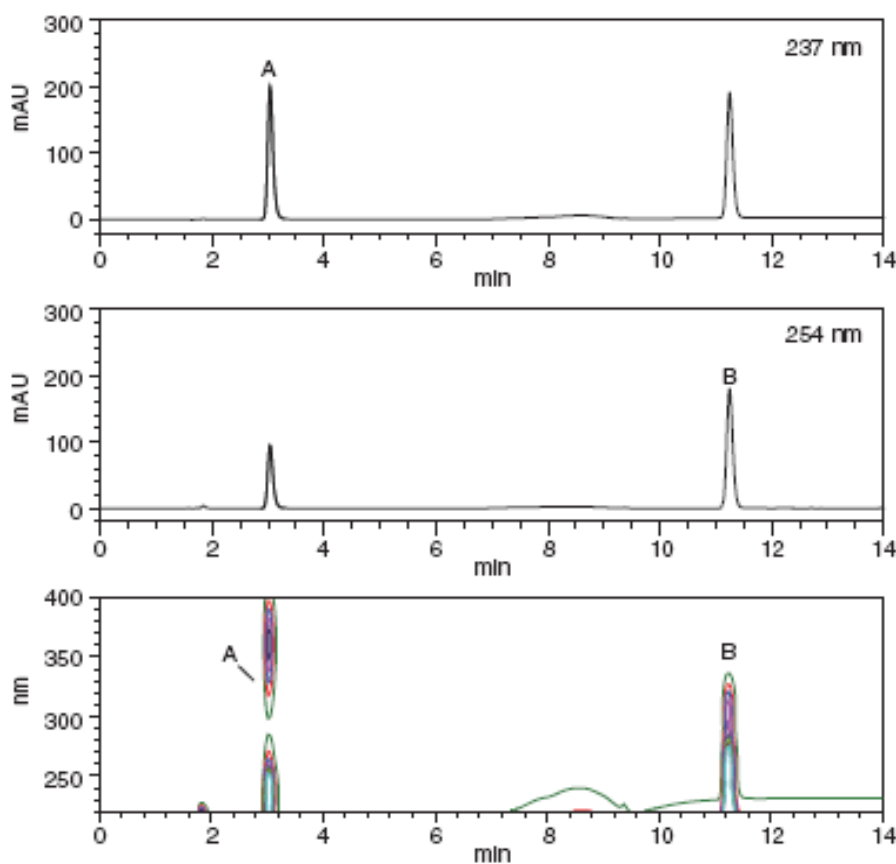


Fig.2 2 成分混合标准样品的检测色谱图



<复合片的前处理方法>

样品 (1 片)

| ←在流动相(a)约 100mL 溶解
放置 20min, 超声处理

| 用流动相(a)定容至 200mL

| 离心 (3000 rpm, 10 min)

| 用 0.2 μ m 滤膜过滤 2 次

| 上机测试(20 μ L)

■ 根据谱图定量

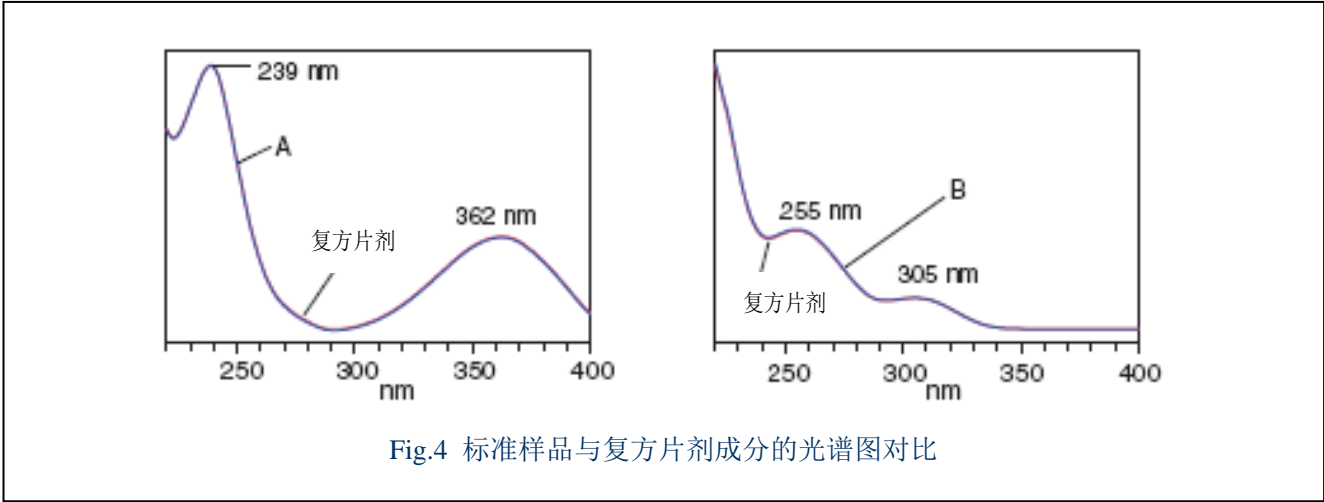
【复合片的定量值】

| | 定量结果 |
|---|-------------|
| A | 6.822mg / 片 |
| B | 7.848mg / 片 |

Fig.3 复方片剂的检测色谱图

■ 根据光谱图鉴定

将DAD得到的复方片剂中2成分的光谱图与标准样品的光谱图重叠，从标准溶液和复方片剂得到了完全的重合，确认了它们是同一物质（Fig.4）。



5. 结论

DAD 检测器是同时可以得到任意波长的谱图和任意峰的吸收光谱的检测器，因此，在根据谱图地进行定量试验的同时，也可以对吸收光谱的最大吸收的确认，根据与标准样品的光谱的对比进行定性的工作。

现在，第十七版日本药典的提案制作正在进行中，作为“确认试验的合理化”所使用的特异性高的色谱法定量试验法也可以实现做确认试验等的合理化提案被研究着。^{4) 5) 6)}

今后,为了更好的控制医药品的质量管理，LC-DAD 的使用也越来越被大家期待。

参考文献

- 1) 卫生劳动和福利部 药食审查发 第 0331009 号（平成 17 年 3 月 31 日）
- 2) 《高血压治疗指南 2009 年版》日本高血压学会
- 3) 齊藤 郁夫， 血压 13（9）： 1019－1025（2006）
- 4) 第十六版日本药典
- 5) 第十七版日本药典提案制作要点（草案）
- 6) 针对《关于第十七修改日本药典提案制作要点（草案）意见的收集》所给予的有关意见等（2012 年 4 月）

- Empower™： 是 Waters Corporation 的商标。
- UNISIA®、博派舒®： 是武田药品工业株式会社的注册商标。
- 络活喜®： 是大日本住友制药株式会社的注册商标。
- 活络喜®、\： 是辉瑞药品公司的注册商标。