

HPLC 法对口服金剂 KG₈₈₁ 胶囊的稳定性研究

张 青 邵建本 左国营

(成都军区昆明总医院 昆明 650032)

摘要 采用 HPLC 法研究了口服金剂 KG₈₈₁ 胶囊的稳定性,结果表明本品对光和热较稳定,对高温高湿较不稳定,室温留样观察各项考察指标均无变化。

关键词 HPLC;KG₈₈₁ 胶囊;稳定性

金诺芬(Auranofin)是由美国史克公司开发的治疗类风湿关节炎的药物,1985 年经美国 FDA 批准已广泛应用于临床。我们开发研制成功国产口服金剂 KG₈₈₁,并已制成胶囊剂,经成都军区卫生部批准(1993,制成 FPRZ0246 号)已作为医院制剂用于临床,治疗类风湿关节炎,疗效满意。为考察其稳定性,我们按照国家卫生部新药审批办法的有关规定^[1],采用 ODS 柱反相色谱外标一点法^[2]研究 KG₈₈₁ 胶囊的稳定性。

一、实验材料

1. 仪器 液相色谱仪采用美国 Beckman338 型色谱数据系统;CQ₅₀ 超声波清洗器(上海超声波仪器厂);高速离心机(美国雅培公司,LRH-250-GS 型);光照培养箱(广东医疗器械厂);风光 2F-2 型照度计(上海险峰电影机械厂)。

2. 试剂和样品 试剂均为分析纯。去离子重蒸馏水。KG₈₈₁ 胶囊内本院自制。

二、实验方法

1. 色谱条件 预柱:4.6mm I. D. X 4.5cm, 填料 ODS5 μ m, 分析柱:4.6mm I. D. X 25cm, 填料 ODS 10 μ m, 流动相:0.01mol/L 磷酸盐缓冲液-甲醇(40:60), 检测波长 240nm, 流速 1.0ml/min, 进样量 20 μ l。

2. 标准贮备液 精密称取 KG₈₈₁ 对照品 15.0mg, 置 10ml 容量瓶中, 加乙腈溶解并稀释至刻度, 使成含 KG₈₈₁ 1.5mg/ml。用时稀释

成 150 μ l/ml。

3. 样品处理 取 KG₈₈₁ 胶囊 10 粒, 置乳钵内, 研细, 用乙腈 30ml 分次转移至 100ml 容量瓶内, 水浴超声 10min, 再加乙腈至刻度, 混匀。取适量离心(10000 转/min-, 3min), 精密量取离心液 5ml 于 10ml 容量瓶中, 加水至刻度, 混匀, 微孔滤膜过滤, 待测。

4. 含量计算 将对照品溶液与样品溶液在相同条件下多次进样, 所得峰面积的平均值按下式计算含量:

$$C_i = \frac{A_i}{(A_i)_s} (C_i)_s$$

式中 C_i 与 A_i 分别代表样品浓度及相应的峰面积, $(C_i)_s$ 与 $(A_i)_s$ 分别代表对照品溶液浓度及相应峰面积。

三、实验结果

1. 光稳定性 将供试品除去外包装, 置 37 $^{\circ}$ C 光照培养箱中, 调节光照强度为 2500Lx, 照射时间为 10d, 照射时间乘积为 6.0×10^5 Lx · h, 照射后, 取样进行 HPLC 外标一点法分析。

实验结果:光照前 3 个批号的样品含量(%)分别为 100.54、99.57、100.69, 光照后分别为 100.14、100.10、100.48。结果表明, 光照前后含量无明显改变, 说明本品对光稳定。

2. 热稳定性 将含量为 100.54% 的 KG₈₈₁ 胶囊分别置于 40 $^{\circ}$ C、60 $^{\circ}$ C、80 $^{\circ}$ C 的恒温烘箱中, 于 3、6、10d 取样进行定量分析。结果

表明,本品经高温考察 10d,含量(%)分别为 100.27、101.63、99.40,表明本品对热较稳定。

3. 湿热稳定性

将供试品去外包装分别置于相对湿度 75%和 92.5%密闭容器的上部,在 25℃恒温烘箱中考察 10d,取样,测定有关项目。

实验结果;经 25℃,75%RH,除胶囊外观性状弹性差外,其它各项考察项目无明显改变,但在 25℃,92.5%RH 条件下,胶囊变软且粘连、变色、内容物结块,难以取出。结果表明本品对高湿不稳定,需干燥处保存。

(2)取干燥器,其下部置饱和氯化钠溶液(75%RH),干燥器上部放入市售包装的供试品,盖严。将干燥器分别置 40℃,60℃恒温培养箱内考察 3 个月,每月抽样 1 次,测定有关项目。

实验结果:经 40℃,75%RH 考察 3 个月,除胶囊外观变软,弹性较差外,其它各项

考察项目无明显改变;但在 60℃,75%RH 考察 1 个月,胶囊即变软,变形,呈花斑,内容物结块变黄,无法测定含量,结果表明,本品对 40℃,75%RH 较不稳定,60℃,75%RH 不稳定,宜阴凉干燥处保存。

4. 留样考察 取 KG₈₈₁胶囊 3 批,按市售包装,置一般药房库中,室温自然条件,经半年考察,其性状,内容物色泽,碎裂性及含量等均无变化,表明本品室温存放稳定。

四、小结

采用 HPLC 法研究 KG₈₈₁胶囊的稳定性,方法灵敏、准确、重现性好。

KG₈₈₁胶囊经初步稳定研究表明,对光和热较稳定,对高温高湿较不稳定。所以本品宜密封于阴凉干燥处贮存。

参考文献

[1]中央卫生部发布·新药审批办法,1985

[2]孙敏庆主编·分析化学·第 3 版,北京:人民卫生出版社,1992:331

卡马西平缓释片的药物动力学研究

余自成* 张静华 王宏图 张莉莉

(上海医科大学华山医院 上海 200040)

摘要 本文应用反相 HPLC 法测定了卡马西平血药浓度,研究了自制卡马西平缓释片和进口卡马西平缓释片在 8 名健康人体内的药动学和生物利用度。结果表明,两者的各项药动学参数无显著性差异,自制片与进口片的相对生物利用度为 108.9±21.5%,表明自制缓释片在药动学和生物利用度方面与进口片相似。

关键词 卡马西平缓释片;药动学;生物利用度

卡马西平(Carbamazepine,CBZ)是一种重要的抗癫痫药,用于治疗癫痫大发作及三叉神经痛。临床常用的 CBZ 普通片往往因血浓波动大,使癫痫发作难以控制或有较多副作用^[1]。CBZ 缓释片克服了以上缺点,在临床

应用时将更有效和安全。作者研究了自制 CBZ 缓释片和进口缓释片在正常人体内的药动学过程。

一、材料和仪器

自制缓释片,批号 930909,剂量 150mg/片。

进口缓释片,商品名 Timonil Retard,剂量 300mg/片。

* 上海医科大学临床药学研究生,现在上海第二医科大学瑞金医院工作