

盐酸西布曲明片的溶出度测定

高素英, 陈雪帆(浙江省药品检验所, 浙江 杭州 310004)

摘要 目的:建立盐酸西布曲明片溶出的测定方法。方法:用 HPLC 法测定盐酸西布曲明片的溶出度。色谱柱为 Shimadzu VP - ODS 柱,流动相为甲醇 - 0.05mol/L KH₂PO₄(用磷酸调 pH 至 3.0)(70 : 30),流速 1.0mL/min,检测波长为 223nm,线性范围为 5.0 ~ 50.0μg/mL,平均回收率为 100.6%,RSD 为 0.94%。结论:该方法线性关系良好、回收率高,可以用来控制盐酸西布曲明片中的质量。

关键词 盐酸西布曲明;溶出度

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:1006 - 0111(2003)06 - 0371 - 03

Determination of dissolution of sibutramine hydrochloride tablets by HPLC

GAO Su-ying CHEN Xue-fan(Zhejiang Institute for Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Dissolution of sibutramine hydrochloride tablet was determined by HPLC. The chromatography conditions were as follows: Column, Shimadzu VP - ODS; mobile phase: methol - 0.05mol/L KH₂PO₄(adjusted to pH 3.0 with H₃PO₄) (70 : 30); velocity of flow; 1 mL/min; detection wavelength; 223nm. The linear ranges were 5.0 ~ 50.0μg/mL. The average recoveries were 100.6%.

KEY WORDS sibutramine hydrochloride; dissolution; HPLC

固体口服制剂的溶出度是控制药品质量、有效保证体内生物利用度的重要指标。盐酸西布曲明(I)片是德国 Knoll 公司首先研制的 5 - 羟色胺再摄取抑制剂及去甲肾上腺素再摄取抑制剂,是一种新型的抗肥胖症药物。本文建立了其溶出度的测定方法,以控制药品质量。

1 仪器与试剂

RCZ - 5A 型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂); Beckman125 型高效液相色谱仪; Beckman166 型紫外检测器;Gold 色谱工作站。

I 对照品(含量为 99.9%)及片由甲厂提供,磷酸及磷酸二氢钾为分析纯,甲醇为色谱纯。

2 实验方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱: Shimadzu VP - ODS 柱(150cm × 4.6mm); 流动相: 甲醇 - 0.05mol/L

KH₂PO₄(用磷酸调 pH 至 3.0)(70 : 30); 检测波长: 223nm; 流速: 1.0mL/min; 进样量 20μL; 柱温: 室温。

2.2 溶出度测定方法的建立

2.2.1 方法的选择 因本品规格为 5mg,故采用中国药典 2000 版二部溶出度测定第三法。

2.2.2 溶出介质的选择 根据本品的溶解特性,初选水和 0.1 mol/L 盐酸溶液为溶剂。即取本品以水和 0.1 mol/L 盐酸液各 200mL 作为溶出介质,转速 100r/min,分别在 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60min 时取出 4mL(并同时补充同温介质 4mL),滤过,取续滤液 20μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,同时配制对照品溶液,同法测定,以峰面积计算累积溶出百分率。结果见表 1。

表 1 不同介质的累积溶出百分率%(n=6)

溶剂	T(min)							
	3	5	10	15	20	30	45	60
水	38.20	54.21	72.16	81.55	87.09	87.19	87.98	90.52
0.1mol/LHCl	59.52	76.74	90.30	92.84	93.51	93.22	93.30	93.14

结果显示,以水作溶剂时 60 分钟还未全部溶出,而以 0.1 mol/L HCl 作溶剂时至 20 分钟已全部

溶出,达到稳态,故认为采用 0.1 mol/L 盐酸作为溶出介质更为合适。

2.2.3 转速的选择 取本品以 0.1 mol/L 盐酸为溶剂, 转速分别为 100 r/min, 75 r/min, 50 r/min, 按

2.2.2 项下的方法, 自“分别在 3, 5……分钟”起, 计算累积溶出百分率。结果见表 2。

表 2 不同转速累积溶出百分率% ($n=6$)

转速	T (min)							
	3	5	10	15	20	30	45	60
100 r/min	64.62	76.75	86.86	91.89	94.83	95.42	96.00	96.52
75 r/min	34.02	47.78	75.76	87.18	94.14	97.17	97.51	98.02
50 r/min	14.65	28.64	48.04	60.67	71.86	79.10	84.93	89.45

结果显示当转速为 100 r/min, 15 分钟累积溶出率即达到 90%, 因此认为选用 100 r/min 较为合适。

2.2.4 溶出曲线的绘制 取本品三批(批号: 990720, 990721, 990722), 按中国药典 2000 年版二部附录溶出度测定第三法, 以 0.1 mol/L 盐酸

200 mL 为溶出介质, 转速每分钟 100 转, 按 2.2.2 项下的方法, 自“分别在 3, 5……分钟”起, 计算出每片在各时间点的累积溶出百分率(以标示量%计), 并绘制溶出曲线。如表 3、图 1。

表 3 三批样品累积溶出百分率%, ($n=6$)

批号	T (min)							
	3	5	10	15	20	30	45	60
990720	64.62	76.75	86.86	91.89	94.83	95.42	96.00	96.52
990721	36.59	52.15	73.01	84.98	93.17	93.17	93.36	94.07
990722	59.52	76.74	90.30	92.84	93.51	93.22	93.31	93.14

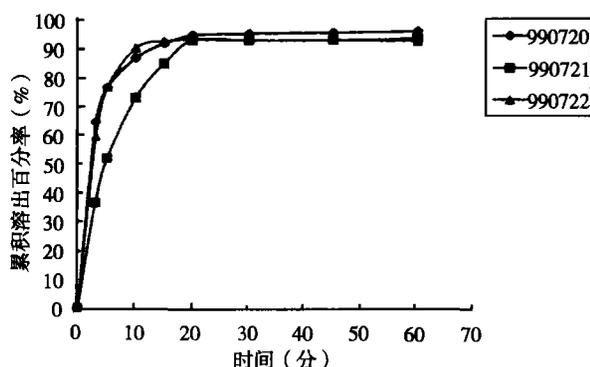


图 1 三批样品的溶出曲线图

2.3 溶出参数 利用上述测定溶出曲线的平均值, 于威布尔概率纸上作图提取各自的溶出度参数, 结果见表 4。

表 4 溶出参数

	990720	990721	990722	平均值
T50 (分)	0.746	4.114	1.514	2.125
Td (分)	1.896	7.345	3.421	4.221
T80 (分)	6.370	15.609	9.870	10.616
m	0.393 0	0.631 8	0.449 3	0.491 4

2.4 线性关系 精密称取 I 对照品约 25 mg, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至 100 mL 作为标准溶液。精密量取 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 8.0, 10.0 mL 标准溶液于 50 mL 容量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸稀释至刻度, 摇匀, 制成浓度约为 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液, 取 20 μL 注入液相色谱仪, 记录峰面积。以浓度 C ($\mu\text{g/mL}$) 对峰面积 A 进行线性回归。得回归方程为: $A = 1.049C + 0.7726$, r

$= 0.9995$ ($n=7$), 结果表明本品在 5.0 ~ 50.0 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内线性良好。

2.5 回收率试验 精密称取 I 对照品适量置于 200 mL 容量瓶中, 按处方比例加入一片的辅料, 加 0.1 mol/L 盐酸适量溶解并稀释至刻度, 过滤, 取续滤液进入液相色谱仪, 记录色谱图。另取对照品同法测定, 计算回收率, 结果平均回收率为 100.6%, RSD 为 0.93% ($n=9$)。

2.6 稳定性试验 取“2.4”项下对照品溶液, 分别于 1, 3, 5, 24 h 测定峰面积, 结果表明本品在 24 h 内稳定。

2.7 样品溶出度的测定 取本品三批(批号: 990720, 990721, 990722), 按中国药典 2000 年版二部附录溶出度测定第三法, 以 0.1 mol/L 盐酸 200 mL 为溶出介质, 转速为每分钟 100 转, 经 30 min 时, 取溶液滤过, 精密量取续滤液 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图。另精密称取 I 对照品适量, 同法测定, 以峰面积计算每片溶出量。结果见表 5。

表 5 溶出度测定

批号	990720			990721			990722		
溶出度	104	103	96	94	101	96	96	97	94
(标示量%)	96	100	100	95	99	95	94	96	95

3 讨论

3.1 测定方法选择 取本品适量, 加 0.1 mol/L 盐酸溶解并定量稀释制成 25 $\mu\text{g/mL}$ 溶液, 在 200 ~ 400 nm 波长进行紫外扫描, 结果在 223 nm 处有最大

吸收,另取辅料适量同法操作,结果辅料在 223nm 处有吸收,故采用 HPLC 法检测,辅料能与主峰基线分离,不干扰主药检测。

3.2 流动相的选择 在本实验研究中,流动相的 pH 值对色谱分离的影响很大。pH 值升高会延长出峰时间,导致峰形出现拖尾;而 pH 值过低易损伤色谱柱。比较 pH 值为 5、4、3 时的主峰峰形及保留时间,认为流动相的 pH 值为 3 时较好。

3.3 色谱柱的选择 比较 Shimadzu VP-ODS, All-

tech C₁₈, Suppercosil IC-18 等柱,结果发现采用 VP-ODS 柱峰形最好,拖尾因子较小,得到满意的色谱峰。因此选用 Shimadzu 的 VP-ODS 柱。

参考文献:

[1] 王秋华,谢 玮,陆进方. 罗红霉素胶囊溶出度的 HPLC 测定 [J]. 中国医药工业杂志,1998,29(10):450.
[2] 中国药典. 2000 年版. 二部[S].

收稿日期:2003-10-28

丹皮酚复乳的药剂学研究

汪国华, 张文惠, 陈 剑(江西中医学院, 江西 南昌 330006)

摘要 目的:采用二步乳化法制备丹皮酚复乳。方法:对初乳、复乳的处方确定进行了筛选试验,并对复乳进行了质量评定。结果表明:复乳为 W/O/W 型,乳滴粒径集中在 20~30μm 间,丹皮酚包裹率为 81.65%。结论:提高了药物的稳定性,同时为临床提供新的剂型。

关键词 丹皮酚复乳;二步乳化法;电导;包裹率

中图分类号:R944.9

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)06-0373-02

复乳也称二级乳,是由初乳(一级乳)进一步乳化而成的复合型乳剂(Multiple emulsion)的简称。复乳分为 W/O/W 型和 O/W/O 型二类,可供口服、外用与注射等。复乳的特点是具有二层或多层液体乳膜结构,故可更有效地控制药物的扩散速率,起“药库”作用,达到缓释或控释目的。复乳在体内具有淋巴系统的定向作用,并可成为良好的靶向给药系统。复乳还可避免药物在胃肠道中失活,增加稳定性。文献报道:丹皮酚具有消炎止痒、止痛、抗过敏、抗实验性动物粥样硬化及防治感冒等作用。已知剂型有注射剂、软膏剂、贴剂等。丹皮酚易氧化变色,制成复乳可提高药物稳定性,也为临床提供新的剂型。

1 药品与仪器

丹皮酚(自提);吐温 80、司盘 80、液体石蜡、氯

化钠、甘油、明胶;均为药用规格。双筒显微镜(上海光学仪器厂)、超声波清洗机(北京天鹏新技术有限公司)、DDS-11A 型电导仪(上海雷磁仪器厂)、DS-1 型高速组织捣碎机(上海标本模型厂)

2 实验方法与结果

2.1 初乳处方中乳化剂用量的选择 文献介绍:乳化剂用量对复乳稳定性影响较大。为此对初乳中乳化剂用量进行考察。以 HLB=4.56 的复配司盘 80-吐温 80 为乳化剂 I,按表 1 给定的乳化剂用量制备 6 种无药初乳。制备条件:室温,组织捣碎机搅拌 3min。取上述初乳各 10mL,分别置具塞试管中,比较分层时间,结果见表 1。表 1 表明:当乳化剂占初乳 10% 以上(3~6 号)初乳稳定性均较好,从毒性及成本考虑,采用 2 号处方为宜。

表 1 不同乳化剂用量对初乳稳定性影响

处方号	组 合				初乳分层时间 (d)
	液体石蜡 (mL)	司盘 80-吐温 80 (g)	0.5% 明胶溶液 (mL)	0.1% 氯化钠溶液	
1	32.0	4.0	2.0	38.0	4
2	32.0	6.0	2.0	38.0	12
3	32.0	8.0	2.0	38.0	19(未)*
4	32.0	10.0	2.0	38.0	19(未)*
5	32.0	12.0	2.0	38.0	19(未)*
6	32.0	14.0	2.0	38.0	19(未)*

(未)*:未分层