

速效止泻胶囊体外溶出度测定方法研究

马启武¹,杨畅²,刘秋雨²,林森²,王丹薇²,马启珍^{3*}

(1. 北京市通州区药品检验所,北京 101100;2. 北京中医药大学,北京 100029;
3. 宁夏医学院附属医院药剂科,宁夏 750004)

[摘要] 目的:建立速效止泻胶囊体外溶出度测定方法,考察其体外溶出规律。方法:采用高效液相色谱(HPLC),检测波长 256 nm,溶出介质为 0.1 mol·L⁻¹ HCl,转速 120 r·min⁻¹,浆法(沉降蓝)。结果:速效止泻胶囊溶出率的均一性和重复性良好,以 45 min 为取样时间,盐酸小檗碱溶出率不少于 75% 为限度。结论:方法简单、准确、可靠,可用于速效止泻胶囊溶出度的测定。

[关键词] 速效止泻胶囊;溶出度;高效液相色谱;浆法

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)20-0108-04

[doi] 10.11653/syfy2013200108

Determination of Ditro Dissolution of Suxiao Zhixie Capsule

MA Qi-wu¹, YANG Chang², LIU Qiu-yu², LIN Sen², WANG Dan-wei², MA Qi-zhen^{3*}

(1. Tongzhou District Institute for Drug Control, Beijing 101100, China;
2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
3. Affiliated Hospital of Ningxia Medical Univ-ersity, Ningxia 750004, China)

[Abstract] Objective: This manuscript presents a method to research the dissolution and external leaching rule of Suxiao Zhixie capsule. Method: By using of HPLC method, the wavelength of the spectrophotometer set at 256 nm. The dissolution medium is 0.1 mol · L⁻¹ HCl, the rotate speed is 120 r · min⁻¹ (settlement basket method). Result: We get a good uniform and repeatability during assaying the dissolution of Suxiao Zhixie capsule. The sampling time should be 45 min, and the percentage of dissolution should not less than 75%. Conclusion: The method we used to assay the dissolution of Suxiao Zhixie capsule is simple, accuracy and reliable.

[Key words] Suxiao Zhixie capsule; dissolution; HPLC; settlement basket method

速效止泻胶囊的处方组成为盐酸小檗碱与拳参(2:3),其功能为清热利湿、收敛止泻^[1-3],用于赤痢、热泻、肠炎等症。盐酸小檗碱作为速效止泻胶囊的主要成分,其在体内的吸收对发挥药效至关重要,而药物的溶出又是其吸收的前提条件,药物的溶出

度与生物利用度在多数情况下显示密切相关^[4]。因此有必要考察速效止泻胶囊体外溶出度规律,将溶出度作为速效止泻胶囊质量控制的一个指标。

1 仪器与试药

LC-20A 型高效液相色谱仪(SPD-M20A 检测器,日本岛津公司),RCZ-8B 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),1/10 万 XS205 型天平(Mettler 公司);盐酸小檗碱对照品(批号 110713-200911,中国药品生物制品检定所);速效止泻胶囊(批号分别为 110805,120402,120301);盐酸小檗碱片(北京中新制药厂,批号 100803);乙腈(色谱纯),纯化水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法的建立

[收稿日期] 20130206(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102815);教育部博士点新教师基金(20110013120017)

[第一作者] 马启武,执业药师,从事药品质量控制及提高研究,Tel:13810097402,E-mail:maqiwu123@126.com

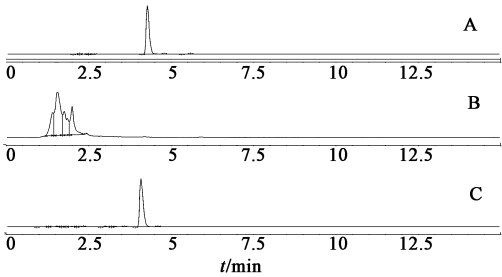
[通讯作者] * 马启珍,副主任药师,从事药物成分分析及质量控制研究,Tel: 13895656196, E-mail: maqiwu@hotmail.com

2.1.1 色谱条件选择 Wonda SiL C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm,5 μm),流动相 0.033 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液-乙腈(60:40),检测波长 265 nm,柱温 35℃,流速 1.00 mL·min⁻¹,进样量 10 μL。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取盐酸小檗碱对照品 5 mg,加入 50 mL 量瓶中,加沸水 40 mL,摇匀,放冷,加水稀释至刻度,制成每 1 mL 中含 0.1 mg 的溶液,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密称取速效止泻胶囊内容物 25 mg,置具塞锥形瓶中,精密加入水 100 mL,称定质量,加热回流 10 min,放冷,用水补足缺失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.1.4 专属性试验 按处方比例取除去盐酸小檗碱的其他药材适量,依照速效止泻胶囊的制备工艺制得阴性对照样品,按供试品溶液制备方法处理,照上述色谱条件,精密量取 10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图。结果在盐酸小檗碱对照品相应的保留时间处无色谱峰,表明处方中其他药物对测定无干扰,本方法专属性良好。色谱图见图 1。



A. 盐酸小檗碱对照品;B. 盐酸小檗碱阴性对照样品;
C. 速效止泻胶囊样品

图1 对照品及各样品 HPLC 色谱

2.1.5 线性范围考察 取盐酸小檗碱对照品适量,精密称定,按对照品溶液的制备方法制成 0.025, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20 g·L⁻¹ 系列质量浓度对照溶液,照上述色谱条件分别进样测定,记录峰面积,以质量浓度(Y)为纵坐标、相应的峰面积(X)为横坐标进行线性回归,得回归方程为 $Y = 8.605437 \times 10^{-7} X + 5.561873 \times 10^2$ ($R = 0.99999$)。结果表明盐酸小檗碱在 0.025~0.2 g·L⁻¹ 线性关系良好。

2.1.6 精密度和溶液的稳定性试验 取对照品溶液,连续进样 5 次,每次 10 μL,以色谱峰面积计算,结果 RSD 为 0.07%,表明精密度良好。取对照品溶液,分别于 0, 2, 4, 6, 8, 12 h 进样,每次 10 μL,共进样 6 次,测定峰面积,测定结果的 RSD 为 0.07%,表明盐酸小檗碱溶液在 12 h 内稳定。

2.1.7 重复性试验 取同一批样品内容物 5 份,照

供试品溶液的制备方法制备,测定峰面积,测定结果的 RSD 为 0.52%,重复性良好。

2.1.8 加样回收试验 采用空白加样回收试验法。分别称取 9 份不含盐酸小檗碱的阴性样品约 9 mg,按低、中、高浓度分别精密加入对照品溶液(为减少误差,制成对照品甲醇溶液储备液),挥去甲醇,按供试品溶液制备方法操作。照上述色谱条件,分别精密吸取 10 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图,计算回收率。结果见表 1。

表1 盐酸小檗碱回收率试验

加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收率 /%	RSD /%
4.07	3.98	97.74	98.15	0.54
	4.01	98.48		
	3.97	97.50		
5.04	4.91	97.42		
	4.93	97.82		
	4.98	98.81		
6.08	6.00	98.68		
	6.00	98.68		
	5.97	98.19		

2.2 溶出度测定^[5]

2.2.1 溶出方法试验 按照溶出度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 XC)第二法(浆法),取 1 000 mL 经脱气处理的溶媒,注入溶出杯中,加温使溶剂温度保持在(37±0.5)℃。取 6 粒本品,分别投入 6 个沉降篮内,调节转速使其稳定在 120 r·min⁻¹,将沉降篮放入容器中,立即开始计时,分别于 5, 15, 25, 35, 45, 60, 75, 105, 135 min 时,定时定点取样 5 mL,同时补加同温等量的同种溶媒。样品用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,照上述含量测定方法测定盐酸小檗碱的含量,计算累积溶出率。

2.2.2 同一批样品的溶出率的均一性 结果见表 2,溶出曲线见图 2。结果表明同一批样品的溶出率均一性良好。

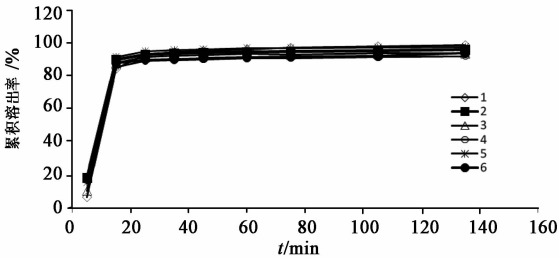


图2 速效止泻胶囊的溶出曲线

2.2.3 3 批速效止泻胶囊溶出率重复性 结果见表 3,溶出曲线见图 3。结果表明除 5 min 时点上组间 RSD >5% ,其余时点上组间 RSD 均 <5% ,25 min 往后时点上组间 RSD 均 <2% ,组间的重复性良好。

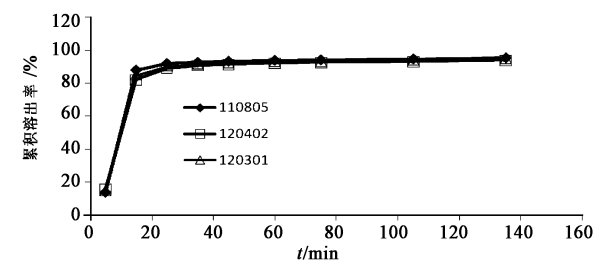


图 3 3 批速效止泻胶囊累积溶出率

表 2 速效止泻胶囊(批号 110805)的累积溶出率 %									
No.	累积溶出率								
	5 min	15 min	25 min	35 min	45 min	60 min	75 min	105 min	135 min
1	6. 60	84. 53	93. 01	94. 56	95. 38	96. 31	97. 16	98. 11	98. 80
2	17. 96	90. 16	92. 99	93. 91	94. 41	94. 72	95. 17	95. 46	96. 14
3	10. 43	88. 01	91. 46	92. 19	92. 83	93. 32	93. 12	93. 62	93. 80
4	16. 66	85. 52	89. 02	89. 39	90. 02	90. 62	90. 72	91. 63	91. 85
5	15. 29	91. 82	95. 22	95. 88	96. 52	96. 96	97. 30	97. 50	97. 89
6	18. 19	87. 81	89. 93	90. 34	90. 98	91. 20	91. 60	91. 95	94. 02
平均	14. 19	87. 98	91. 94	92. 71	93. 36	93. 86	94. 18	94. 71	95. 42
SD	4. 68	2. 74	2. 27	2. 52	2. 54	2. 62	2. 81	2. 76	2. 66
RSD/%	32. 95	3. 11	2. 47	2. 72	2. 72	2. 79	2. 98	2. 92	2. 79

表 3 3 批速效止泻胶囊累积溶出率 %									
批号	累积溶出率								
	5 min	15 min	25 min	35 min	45 min	60 min	75 min	105 min	135 min
110805	14. 19	87. 98	91. 94	92. 71	93. 36	93. 86	94. 18	94. 71	95. 42
120402	15. 71	82. 01	89. 08	90. 67	91. 46	92. 13	92. 53	93. 17	94. 00
120301	14. 68	85. 04	90. 51	91. 73	92. 41	93. 11	93. 24	93. 94	95. 01
平均	14. 86	85. 01	90. 51	91. 70	92. 41	93. 03	93. 32	93. 94	94. 81
SD	0. 78	2. 99	1. 43	1. 02	0. 95	0. 87	0. 83	0. 77	0. 73
RSD/%	5. 22	3. 51	1. 58	1. 11	1. 03	0. 93	0. 89	0. 82	0. 77

表 4 3 批速效止泻胶囊溶出参数			
Parameter	T_{50}	T_d	m
110805	5. 00	5. 04	0. 14
120402	5. 07	5. 45	0. 19
120301	5. 02	5. 18	0. 17
Mean	5. 03	5. 22	0. 17
SD	0. 04	0. 21	
RSD/%	0. 72	3. 99	

2.2.4 溶出数据的处理

2.2.4.1 采用相似因子比较 对上述 3 批速效止泻胶囊中的盐酸小檗碱溶出率,以批号 110805 样品为参比样品,批号 120402,120301 样品与 110805 样品的相似因子 f_2 分别为 77. 27,89. 35。

2.2.4.2 采用 Weibull 分布模型法计算药物的溶出参数^[6] 结果见表 4。结果表明,3 批样品 T_{50} , T_d 的 RSD 均 <5% 。

2.2.4.3 Peppas-Sahlin 模型^[7-9] 拟合 $M_t/M_\infty = k_1t^m + k_2t^{2^m}$,其中: M_t/M_∞ 为 t 时间的累积释放数; k_1,k_2 为释放速率常数。 k_1t^m 是 Fickian 扩散对药物释放的贡献, $k_2t^{2^m}$ 是 Case II transport 溶出对药物释

放的贡献。释放指数 m 是表征释放机制的特征参数,对于圆柱型制剂而言,当 $0. 43 < m < 0. 85$ 时,药物的释放机制为 Fickian 扩散和 Case II transport 溶出机制的耦合;当 $m < 0. 43$ 时,为 Fickian 扩散;当 $m > 0. 85$ 时,为 Case II transport 溶出。3 批样品 Peppas-Sahlin 模型参数见表 5,结果表明,速效止泻胶囊的释药过程为 Fickian 扩散和 Case II transport 溶出机制的耦合。

表 5 Peppas-Sahlin 模型拟合各参数

Parameter	k_1	k_2	m
110805	19.524	-0.935	0.541
120402	18.604	-0.866	0.545
120301	19.024	-0.896	0.543
Mean	19.051	-0.899	0.543
SD	0.461	0.034	0.002
RSD/%	2.419	3.826	0.356

3 讨论

3.1 采用浆法(沉降蓝)和蓝法的选择

3.1.1 浆法(沉降蓝) 以 0.1 mol·L⁻¹ HCl 为溶媒,按照溶出方法试验测定样品(批号 110805)中盐酸小檗碱的累积溶出率。结果表明 6 粒样品在同一时间点上测定的盐酸小檗碱累积溶出率差异较小,RSD 除 5 min 处 >10%,其余均 <5%。从溶出曲线上看,曲线的形状相似,重复性良好。

3.1.2 篮法 以 0.1 mol·L⁻¹ HCl 为溶媒,按照溶出度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 XC)第一法(篮法)测定样品(批号 110805)中盐酸小檗碱的累积溶出率。结果表明 6 粒样品在同一时间点上测定的盐酸小檗碱累积溶出率差异较大,RSD 均 <10%。从溶出曲线上看,曲线的形状各异,重复性差。可能是胶囊中含有气体,对吊篮空隙堵塞;另外,拳参粉末对吊篮空隙堵塞,造成溶出率不高。

通过预实验比较,采用浆法(沉降蓝)较篮法溶出率显著提高,且重复性好。故选择浆法(沉降蓝)作为测定速效止泻胶囊溶出度方法。

3.2 溶媒的选择试验 以水、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液(纯化水先脱气,再加盐酸制成)作为溶媒,按照溶出方法试验测定不同 pH 的溶媒中样品(批号 110805)的盐酸小檗碱累积溶出率。结果表明盐酸小檗碱在 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶媒中溶出率最高,在 5~15 min,有一个速溶的过程,其后进入缓慢溶解;而在水、pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中有聚结倾向,且均一性和重复性差,故选择 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸作为速效止泻胶囊的溶出度测定溶媒。

3.3 速效止泻胶囊与盐酸小檗碱片溶出度的比较

以盐酸小檗碱片作为参比制剂,照上述溶出方法,以 0.1 mol·L⁻¹ HCl 为溶媒测定盐酸小檗碱累积溶出率。速效止泻胶囊与盐酸小檗碱片的相似因子 $f_2=23$,表明不相似。速效止泻胶囊在 25 min 内有速溶的过程,而盐酸小檗碱片溶出较慢。

3.4 取样时间的确定 从本品 3 批样品的溶出曲线可见,25 min 后溶出较为平稳,故选择 45 min 为取样时间,可暂定溶出率不少于 75%。

本试验方法经过专属性、重复性、稳定性、加样回收等相关方法学研究,表明该方法操作简便易行、准确可靠,可用于考查速效止泻胶囊的体外溶出度。

[参考文献]

[1] 国家食品药品监督管理局标准(试行)[S]. YBZ03492005.

[2] 刘文炜,刘建华,李凤,等. 速效止泻胶囊定性定量检测方法研究[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(5):887.

[3] 王翠蓉,丁艳霞. 对速效止泻胶囊微生物限度检查方法的探讨[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6):1533.

[4] 薛强. 溶出度的测定和评价方法[J]. 中外医疗, 2008,35(5):73.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:640,附录 XD:85.

[6] Zhang Yong, Huo Meirong, Zhou Jianping, et al. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles[J]. AAPS J, 2010,12(3):263

[7] 李峻峰,邹琴,赖雪飞,等. 壳聚糖微球药物释放机制研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2011, 28(4):843.

[8] 赵亮,苏畅. 丹参酮 II A 微囊的制备及其质量考察[J]. 中成药, 2012, 34(10):1242.

[9] 李玉珍,陈日来,李衡梅,等. 法莫替丁生物黏附缓释片的体外释放研究[J]. 中国药房, 2008, 19(11):738.

[责任编辑 邹晓翠]