

枸橼酸喷托维林制剂溶出度试验方法的建立及42厂家样品考察

姜建国*, 张西如, 宋更申, 赫晓军(河北省食品药品检验院, 石家庄 050011)

中图分类号 R927.11;R974.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1593-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.21

摘要 目的:建立枸橼酸喷托维林制剂溶出度试验方法,考察220批枸橼酸喷托维林制剂的溶出度。方法:溶出试验方法采用篮法,以0.1 mol/L盐酸溶液900 ml为溶出介质;溶出液含量测定采用高效液相色谱法,色谱柱为Agilent C₁₈,流动相为水(含三乙胺, pH值3.0)-甲醇(45:55),检测波长为215 nm。考察42个厂家218批枸橼酸喷托维林片剂和2批滴丸剂的溶出情况。结果:枸橼酸喷托维林检测质量浓度线性范围为5.608~56.08 μg/ml($r=0.999\ 9$),平均回收率为100.32%~101.29%,RSD<0.76%($n=3$);220批样品中有55.5%批次的溶出度结果在标准限度以下。结论:建立的溶出度试验方法准确、精密度好,可有效控制产品质量;同时建议在该制剂的现行国家标准中增加溶出度检查项目。

关键词 枸橼酸喷托维林;溶出度;高效液相色谱法;片剂;滴丸

Establishment of the Method for Dissolution Test of Pentoxyverine Citrate Preparations and Sample Inspection from 42 Manufacturers

JIANG Jian-guo, ZHANG Xi-ru, SONG Geng-shen, HE Xiao-jun (Hebei Provincial Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the dissolution test of Pentoxyverine citrate preparations, and to investigate the dissolution rate of 220 batches of Pentoxyverine citrate preparations. METHODS: Basket method was used to determine dissolution rate using 900 ml 0.1 mol/L HCl as medium. HPLC method was adopted. Agilent C₁₈ column was used with mobile phase consisted of water (containing ethylamine, pH adjusted to 3.0)-methanol (45:55). The detection wavelength was set at 215 nm. The dissolution of 218 batches of Pentoxyverine citrate tablets and 2 batches of dripping pills from 42 manufacturers were investigated. RESULTS: The linear range of pentoxyverine citrate was 5.608-56.08 μg/ml ($r=0.999\ 9$) with average recoveries of 100.32% - 101.29% (RSD<0.76%, $n=3$); the dissolution rates of 55.5% of batches were below limit among 220 batches of samples. CONCLUSIONS: The dissolution test method is accurate, highly precise. The method can effectively control the quality of product. It is suggested to add dissolution test into present national standard for the preparation.

KEY WORDS Pentoxyverine citrate; Dissolution; HPLC; Tablet; Dripping pills

枸橼酸喷托维林(Pentoxyverine citrate)又名咳必清,为非成瘾性镇咳药,1956年被合成后由比利时联合化学公司(Ucb)开发,国内于1962年开始生产。本品临床应用很广泛,主要用于治疗上呼吸道感染引起的无痰干咳和百日咳等。

溶出度检查是评价制剂品质和工艺水平的一种有效手段,也是评价固体剂活性成分生物利用度和制剂均匀度的一种有效方法,是口服固体剂再评价的关键,因此研究者越来越关注药品的溶出行为^[1-3]。枸橼酸喷托维林片和滴丸被收录在2010年版《中国药典》^[4]中,标准中无溶出度检查项,因此,按此标准进行检验得到的结果不能完全真实反映药品的质量。为提高药品标准,严格控制药品质量,笔者对其溶出度试

验的溶出介质进行了筛选,并确定使用0.1 mol/L盐酸为溶出介质;同时,采用高效液相色谱(HPLC)法测定枸橼酸喷托维林的含量。结果表明,所建立的方法操作简单、结果准确。

本文通过对国内多厂家多批次样品进行考察,对市场上流通的枸橼酸喷托维林片和滴丸的质量有了一定的了解,为有关部门进行监管、提高药品的安全性提供了一定的技术支持,也为药品生产企业改进工艺指出了方向。

1 材料

LC-2010CHT HPLC仪(日本岛津公司);UltiMate3000 HPLC仪(德国戴安公司);1200 HPLC仪(美国Agilent公司);D-800LS智能药物溶出仪、RCZ-8B溶出试验仪(天大天发科技

葡萄糖注射液中的5-HMF的含量。因此,生产葡萄糖或含葡萄糖注射液时,不但要严格掌握灭菌时间和温度,更要注意灭菌后的处理。灭菌后必须采取措施迅速散热、降温,切勿将液体长时间处于高温状态,以致使5-HMF含量升高。

3.4 建议

为提高临床用药安全,建议《中国药典》等药品标准中收载等渗葡萄糖注射液质量标准,并在其他规格包装上注明渗透压摩尔浓度,以控制葡萄糖注射液生产工艺的稳定性。

*主任药师。研究方向:药物分析、药品质量标准。电话:0311-85212004-8037。E-mail:jjg216@yahoo.com.cn

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:928-929、附录75.
- [2] 张锦楠.化学[M].1版.北京:人民卫生出版社,2002:21.
- [3] 刘正军,徐晓理.对中国药典中葡萄糖注射液质量标准的修改建议[J].中国药业,2006,15(5):13.
- [4] 李芬,陈文诚.葡萄糖注射液中5-HMF吸收度差异抽样分析[J].温州医学院学报,1995(S1):99.

(收稿日期:2013-01-17 修回日期:2013-02-28)

有限公司);D-800L 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂);ZRS-8G 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂)。

枸橼酸喷托维林对照品(批号:100432-200401,纯度:100%)购自中国食品药品检定研究院;枸橼酸喷托维林制剂(在全国范围抽取该样品,片剂共41个厂家,218批;滴丸共1个厂家,2批;规格均为25 mg);甲醇为色谱纯,盐酸为分析纯。

2 溶出条件的确定

2.1 方法及转速

采用2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定法第一法^[1],转速为100 r/min。

2.2 溶出介质的确定

(1)溶出介质1:水;(2)溶出介质2:0.1 mol/L HCl;(3)溶出介质3:pH 4.5 醋酸盐缓冲液(取醋酸钠2.99 g加水适量使溶解,加2 mol/L的醋酸溶液14 ml,用水稀释到1 000 ml,即得);(4)溶出介质4:pH 6.8缓冲液(取0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 ml,与0.2 mol/L氢氧化钠溶液112 ml混合后,加水稀释至1 000 ml,即得)。

分别选用上述4种不同溶出介质对同一批片剂样品及同一批滴丸样品进行测定,并采用各时间点6片(丸)制剂的平均溶出量为纵坐标,溶出时间为横坐标,绘制溶出曲线,见图1 A、B。

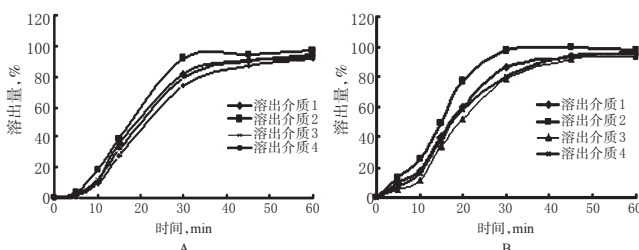


图1 片剂和滴丸在不同溶出介质中的溶出曲线比较
A.片剂;B.滴丸

Fig 1 Comparison of dissolution curves of tablet and dropping pills in different dissolution mediums

A. tablet; B. dropping pills

试验结果表明,样品在溶出介质2中较在其他3种溶出介质中溶出较快,且平台区溶出量较高。故选用溶出介质2即0.1 mol/L 盐酸作为本次试验的溶出介质。

2.3 溶出曲线的测定

从41个片剂生产厂家中,抽取某知名企业的1批片剂样品进行考察,以0.1 mol/L 盐酸作为溶出介质,分别于5、10、15、20、30、45、60 min等时间点测定6片样品的溶出量,绘制溶出曲线详见图2A。同时,抽取1批滴丸样品进行溶出考察,分别于相同时间点测定6丸样品的溶出量,见图2B。

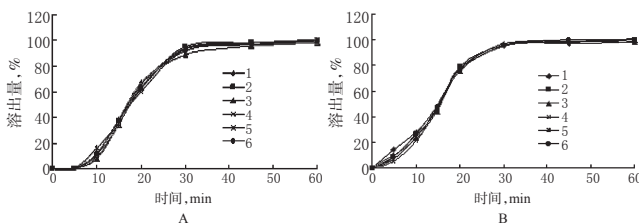


图2 片剂和滴丸在0.1 mol/L 盐酸中的溶出曲线
A.片剂;B.滴丸

Fig 2 Dissolution curves of tablet and dropping pills in 0.1 mol/L HCl

A. tablet; B. dropping pills

2.3.1 测定时间点和结束点的确定。根据溶出度测定要求,在溶出曲线中当第1次连续2点溶出量平均值均在85%以上,且该2点溶出度差值在5%以内时,以首先达到溶出量平均值85%的时间点为结束点。根据图2A,可将30 min作为片剂的结束点。

根据考察全国41个厂家218批片剂样品的结果来看,取样30 min时有133批样品溶出量达不到80%,涉及生产厂家30家;取样时间为45 min时,仍有20个生产厂家的70批样品达不到80%;甚至有4个生产厂家的样品在45 min时,样品平均溶出量不足40%;还有6个厂家的样品平均溶出量达不到60%。

同样,根据溶出测定要求及图2B,可将30 min作为滴丸剂样品考察结束时间点。用不同介质测得厂家产品溶出曲线可知:采用4种不同介质时,取样时间30 min与45 min无显著性差异,故确定取样时间点为30 min。

2.3.2 计算各时间点溶出结果的变异系数。从结束时间点向前依次选取5个时间点,分别列出各时间点6片样品的溶出量并计算其变异系数。结果,第一时间点溶出结果的变异系数略大于20%,第二时间点溶出结果的变异系数略大于10%,其他时间点溶出结果的变异系数均未超过5%,基本达到溶出测定要求。

同样,滴丸样品所选取的时间点溶出结果的变异系数均未超过10%,达到溶出测定要求。

2.4 限度的确定

根据溶出测定要求,应根据参比样品溶出曲线测定的结果,以第1次连续2点平均溶出量均在85%以上,且该2点溶出量平均值之间差值在5%以内时,取第一时间点作为质量标准的取样时间点,即“2.3.1”项下片剂的结束时间点;并将该点的溶出量减去15%作为溶出限度(即Q值),即91%减去15%,Q值应为76%。同时,考察全国各厂家样品,发现不同生产厂家的产品,溶出行为差异很大。因此,对各厂家的情况进行对比后,结合2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定法的有关要求,建议片剂的溶出限度为75%。

同样,由“2.3.1”项下滴丸剂的结束时间点,该点的溶出量减去15%作为Q值,即97%减去15%,Q值应为82%。根据2批样品的考察结果,确定滴丸的溶出限度为80%。

3 测定方法与结果

3.1 色谱条件

色谱柱:Alltima C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:水(取三乙胺10 ml,用水稀释至1 000 ml,用磷酸调节pH值至3.0)-甲醇(45:55),流速:1.0 ml/min;检测波长:215 nm;进样量:20 μl。

3.2 溶液的制备

对照品溶液的制备:精密称取枸橼酸喷托维林对照品适量,用0.1 mol/L 盐酸溶液溶解并定量稀释制成每1 ml中约含28 μg的溶液,即得。

供试品溶液的制备:取供试品,按“2.1”项下方法进行溶出度试验,以0.1 mol/L 盐酸溶液900 ml为溶出介质,30 min时取溶液适量,滤过,取续滤液即得。

取上述2种溶液进样,记录色谱图,见图3A、B。

3.3 线性范围

精密称定枸橼酸喷托维林对照品14.02 mg,置于100 ml量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取1.0、3.0、5.0、7.5、10.0 ml,分别置于25 ml量瓶中,加流动相稀释至刻

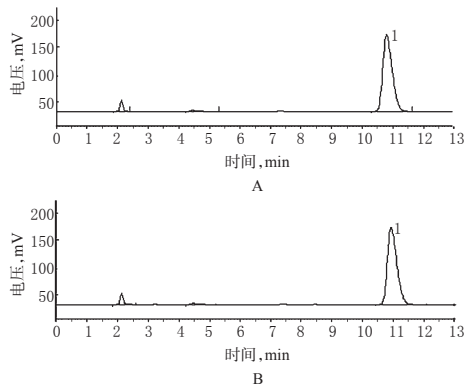


图3 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 供试品; 1. 枸橼酸喷托维林

Fig 3 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; 1. pentoxyverine citrate

度, 摇匀。分别精密量取 20 μl 进样, 记录色谱图, 以溶液的质量浓度 (c) 为横坐标, 峰面积 (A) 为纵坐标, 进行线性回归。得线性方程为: $A = 1.430 \times 10^4 c - 4.232 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9999$), 表明枸橼酸喷托维林检测质量浓度线性范围为 5.608~56.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

3.4 精密度试验

取对照品溶液, 连续进样 6 次, 峰面积 RSD 为 0.10%, 表明方法精密度良好。

3.5 回收率试验

精密称取枸橼酸喷托维林对照品适量, 按处方比例加入辅料, 用溶出介质配制成相当于测定浓度 50%、80%、100% 的溶液, 按“3.2”项下方法处理样品, 在选定的色谱条件下测定, 计算回收率。结果平均回收率为 100.32%~101.29%, RSD < 0.76% ($n=3$), 表明该方法的准确度较高, 能满足制剂分析的要求, 详见表 1。

表 1 回收率试验结果 ($n=3$)

Tab 1 Results of recovery test ($n=3$)

| 剂型 | 加入量, mg | 测定量, mg | 回收率, % | 平均回收率, % | RSD, % |
|-------|---------|---------|--------|----------|--------|
| 片剂 | 13.91 | 13.96 | 100.35 | 100.47 | 0.11 |
| | 14.04 | 14.11 | 100.50 | | |
| | 13.98 | 14.06 | 100.57 | 100.32 | 0.37 |
| | 11.15 | 11.22 | 100.62 | | |
| | 11.32 | 11.31 | 99.91 | | |
| | 11.09 | 11.14 | 100.45 | 100.42 | 0.62 |
| | 7.05 | 7.10 | 100.71 | | |
| | 7.13 | 7.19 | 100.84 | | |
| | 7.11 | 7.09 | 99.71 | | |
| | 7.11 | 7.09 | 99.71 | | |
| | 滴丸 | 14.23 | 14.31 | 100.56 | 100.89 |
| 14.16 | | 14.35 | 101.34 | | |
| 13.91 | | 14.02 | 100.79 | 101.26 | 0.24 |
| 11.03 | | 11.19 | 101.45 | | |
| 11.12 | | 11.27 | 101.34 | | |
| 11.07 | | 11.18 | 100.99 | | |
| 7.11 | | 7.24 | 101.82 | | |
| 7.22 | 7.34 | 101.66 | 101.29 | 0.76 | |
| 7.16 | 7.19 | 100.41 | | | |

3.6 辅料的干扰试验

取辅料按制剂的处方 (缺枸橼酸喷托维林) 比例配制成相应的溶液, 在选定的色谱条件下测定。结果显示, 辅料在主峰保留时间处均无吸收, 对测定无干扰。

3.7 稳定性试验

将同一样品制成的供试品溶液在 8 h 内每隔 2 h 进样 1 次, 考察溶液的稳定性。结果显示, 样品溶液在室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 放置 8 h 枸橼酸喷托维林的含量无变化, RSD 为 0.5%。

3.8 测定结果

对全国 41 个厂家的 218 批片剂样品和 1 个厂家的 2 批滴丸样品, 按拟定的溶出度测定方法测定, 结果见图 4 (每批样品分别为 6 粒制剂的平均溶出度数据)。

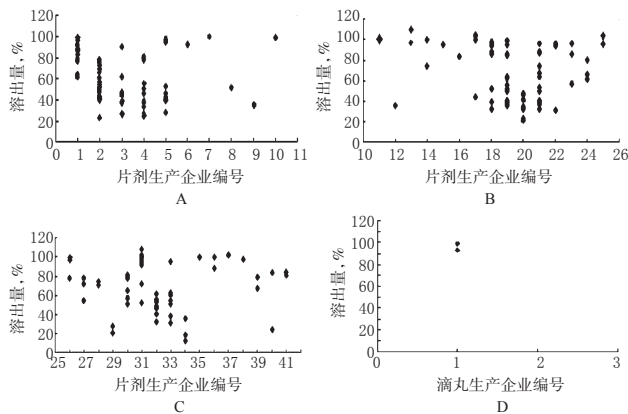


图 4 不同厂家枸橼酸喷托维林片剂和滴丸的溶出曲线
A、B、C. 片剂; D. 滴丸

Fig 4 Dissolution curves of Pentoxyverine citrate tablets and dropping pills from different factories

A, B, C. tablets; D. dropping pills

4 讨论

根据对 41 个生产厂家的 218 批片剂样品检测结果, 按照拟定的溶出度测定方法和限度 (30 min, 限度 75%), 显示有 28 家生产企业的 121 批 (55.5%) 样品低于规定限度。说明目前国内生产的枸橼酸喷托维林片在质量上存在较大差异。因此, 在 2010 年版《中国药典》(二部) 收录的枸橼酸喷托维林片质量标准中增加溶出度控制检查项目非常必要。

片剂样品试验结果还表明, 同一生产厂家生产的不同批次样品, 溶出行为也存在明显差异。如 30 min 时, 部分批次的样品溶出量高达 80% 以上, 有的样品只有 30% 左右。说明生产企业的处方或生产工艺还存在不科学或不稳定的因素。为保证用药安全有效, 建议相关企业尽快完善处方和改进生产工艺。

从国家食品药品监督管理局网站查知, 目前国内仅有 3 家枸橼酸喷托维林滴丸生产企业。本次样品仅得到 1 家企业的 2 批样品, 2 批样品 30 min 时的溶出量均达到了 90% 以上, 检验结果虽然代表性差, 但试验结果明显好于片剂样品。在一定程度上也反映了滴丸剂样品优于片剂样品的质量。

参考文献

- [1] 孙俊. 盐酸氯吡格雷片溶出度方法研究[J]. 中国药房, 2010, 21(45): 4 292.
- [2] 吴涓, 王洪泉, 黄蓓琳, 等. 不同厂家格列齐特片溶出度考察[J]. 中国药房, 2005, 16(4): 300.
- [3] 詹云丽, 陈日添, 王小惠. 感冒清片的溶出度考察[J]. 中国药房, 2002, 13(4): 236.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 524-525、附录 X.C. (收稿日期: 2012-06-11 修回日期: 2012-07-11)