

对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙烯酸酯胶囊的溶出度测定^Δ

胡庆梅*, 彭红#, 程青正(江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1207-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.19

摘要 目的:建立对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙烯酸酯(AZ)胶囊溶出度的测定方法。方法:采用桨法,以0.8%的十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质,转速为75 r/min,45 min时取样。以紫外分光光度法测定AZ胶囊的含量,检测波长为275 nm。结果:AZ检测质量浓度线性范围为10.13~30.40 μg/ml($r=0.9998$);平均回收率为100.3%(RSD=0.47%, $n=3$);3批样品溶出45 min时累积溶出度分别为(99.4±0.22)%、(99.0±0.26)%、(98.4±0.18)%,RSD分别为0.21%、0.25%、0.23%($n=6$)。结论:所建立的方法操作简便、结果准确,可用于AZ胶囊的溶出度考察。

关键词 对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙烯酸酯胶囊;溶出度测定;桨法;紫外分光光度法

Determination of the Dissolution of (*E*)-4-[2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoyloxy]-3-methoxyphenyl Acrylic Acid Capsules

HU Qing-mei, PENG Hong, CHENG Qing-zheng (College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for determining the dissolution of (*E*)-4-[2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoyloxy]-3-methoxyphenyl acrylic acid (AZ) capsules. METHODS: Paddle method was adopted using 0.8% sodium dodecyl sulfate solution as dissolution medium with a rotation speed of 75 r/min. The samples were collected at 45 min. The contents of AZ capsules were determined by UV spectrophotometry at detection wavelength of 275 nm. RESULTS: The linear range of AZ was 10.13-30.40 μg/ml ($r=0.9998$) with an average recovery rate of 100.3% (RSD=0.47%, $n=3$). Accumulative dissolution rates of 3 batches of samples within 45 min were (99.4±0.22)%, (99.0±0.26)% and (98.4±0.18)%, and RSDs were 0.21%, 0.25% and 0.23% ($n=6$), respectively. CONCLUSIONS: The method is easy to operate and the results of determination are accurate. It can be used for the dissolution test of AZ capsule.

KEYWORDS (*E*)-4-[2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoyloxy]-3-methoxyphenyl acrylic acid capsules; Dissolution determination; Paddle method; UV spectrophotometry

比萘芬2.0 g,丙二醇辛酸酯14.0 g,EL-35 40.0 g,丙二醇2.0 g,卡波姆5.0 g,蒸馏水加至100 g。

参考文献

[1] 吴涛,王世臣.复方盐酸特比萘芬乳膏的制备与质量研究[J].天津药学,2006,18(5):27.

[2] Date AA, Patravale VB. Microemulsions applications in transdermal and dermal delivery[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys*, 2007, 112(12):547.

[3] 余仕汝,高绍阳,朱红玲,等.盐酸特比萘芬乳膏含量测定方法的改进研究[J].药物分析杂志,2008,28(4):656.

[4] 陈丽娜.HPLC法测定盐酸特比萘芬阴道用凝胶的含量

[J].湖北中医学院学报,2009,11(5):29.

[5] Wu HL, Ramachandran C, Weiner ND, *et al*. Topical transport of hydrophilic compounds using water-in-oil nano-emulsions[J]. *Int J Pharm*, 2001, 220(1/2):63.

[6] 董红宾,欧阳五庆,张春梅,等.V_c与V_E复方微乳的制备及其质量评价[J].西北农林科技大学学报:自然科学版,2007,35(1):58.

[7] 王曙东,刘文雅.凝胶剂的研究进展及应用概况[J].中国药业,2010,19(21):1.

[8] 于铁妹,姜兴涛,张贤平,等.二辛酸丙二醇酯的非水相酶催化合成研究及应用[J].香料香精化妆品,2010(5):6.

[9] 张婧,王木生,杨明,等.香砂养胃口服微乳的处方优选及理化性质、稳定性考察[J].中国药房,2011,22(27):2529.

[10] 郭敏,李小爱,张宝军,等.复方盐酸苯海拉明凝胶的制备与质量控制[J].医药导报,2008,27(7):833.

(收稿日期:2013-08-09 修回日期:2013-10-24)

Δ 江西重大战略产品科技专项资助研究课题(No.2008212)

* 硕士研究生。研究方向:药物质量控制。E-mail:hqm198808@163.com

通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:药物质量控制。

E-mail:pxz1660@163.com

对氯苯氧丁酸甲氧基苯丙烯酸酯(AZ)是由氯贝丁酯与阿魏酸结构改造新合成的具有抗血栓和降血脂作用^[1]的全新结构化合物,化学名为(*E*)-4-[2-(4-氯苯氧基)-2-甲基苯酰氧基]-3-甲氧基苯丙烯酸,由江西中医药大学药物化学学科组合成,已经申请了专利,目前还在进行临床前实验研究,还未上市。笔者所在江西中医药大学药物分析学科组承担了其质量控制的研究,采用AZ为原料制备了AZ胶囊^[1]。为了更好地控制药品的质量,笔者参考相关文献^[2-6],建立了测定AZ胶囊溶出度的紫外分光光度法,并对相关方法学进行了研究。

1 材料

1.1 仪器

ZRS-8型智能溶出测定仪(天津大学无线电厂);UV-2401型紫外分光光度计(日本岛津公司);电子天平(北京Sartorius电子仪器有限公司);自动双重蒸馏水器(上海亚荣生化仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

AZ对照品(江西中医学院药物化学学科组,批号:090806,纯度:99.9%);AZ胶囊(自制,批号:20110913、20110914、20110915,规格:每粒100 mg);十二烷基硫酸钠(SDS,国药集团化学试剂有限公司);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶出条件的选择

2.1.1 溶出方法的选择。在《中国药典》列出的3种溶出方法^[8]中,小杯法溶出介质的体积较小,适用于药物含量较低的制剂,而本胶囊中药物含量较高,故不适用小杯法。故只比较篮法与桨法对AZ胶囊溶出度测定的影响:取同一批样品(批号:20110913)分别采用篮法(100 r/min)和桨法(75 r/min)在相同介质、相同时间下考察溶出度,结果采用篮法在溶出45 min时溶出94%左右,而桨法为99%左右。可见采用桨法溶出度效果较好,溶出较快。因此,选择桨法为本品的溶出方法。

2.1.2 溶出介质的选择。考察了AZ胶囊在5种溶出介质中的溶出情况。5种溶出介质分别为:水、稀盐酸(9→1 000)、0.8% SDS溶液、醋酸盐缓冲液(pH 4.5)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)。取批号为20110913的样品,采用桨法,转速为75 r/min,溶出介质均为1 000 ml,分别在5、10、20、30、45、60 min时取样5 ml,滤过;精密吸取续滤液2 ml置于25 ml的量瓶中,加入溶出介质稀释至刻度,摇匀,作为供试溶液,测定其溶出度。溶出曲线见图1。

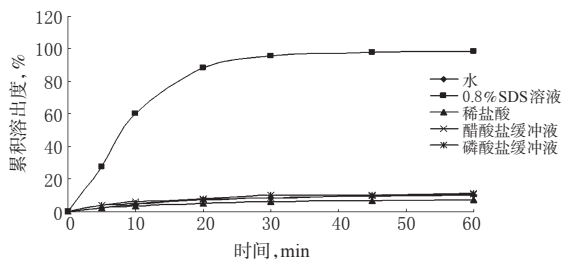


图1 AZ胶囊在5种溶出介质中的溶出曲线

Fig 1 Dissolution curves of AZ capsules in 5 different mediums

图1结果表明,AZ胶囊在水中不易溶出,在稀盐酸、醋酸

盐缓冲液、磷酸盐缓冲液中溶出情况也较差,而在SDS溶液中溶出较好,故选SDS溶液作为溶出介质。另考察了AZ胶囊在其他条件不变、5种浓度SDS溶液(0.2%、0.5%、0.8%、1.0%、1.2%)中的溶出情况,溶出曲线(样品批号:20110913)见图2。

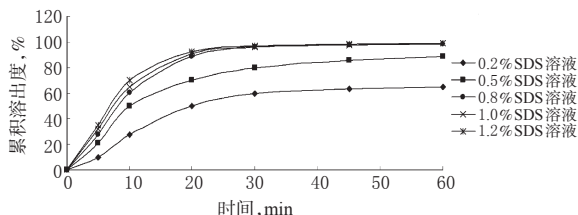


图2 AZ胶囊在5种浓度SDS溶液中的溶出曲线

Fig 2 Dissolution curves of AZ capsules in 5 different concentrations of SDS solution

图2结果表明,在0.2%、0.5% SDS溶液中AZ溶出不完全,而在0.8%、1.0%、1.2% SDS溶液中AZ溶出情况相似,溶出较完全。综合考虑,选择浓度最低的0.8% SDS溶液作为溶出介质。

2.1.3 转速的选择。取批号为20110915的AZ胶囊以0.8% SDS溶液为溶出介质,转速分别为50、75 r/min,溶出体积为1 000 ml,测定其溶出度。结果转速为75 r/min时溶出较快,45 min时溶出99%左右;转速为50 r/min时,45 min时溶出85%左右。因此选择转速为75 r/min。

2.2 测定波长的选择

取AZ对照品25 mg,精密称定,置于50 ml的量瓶中,用0.8% SDS溶液稀释至刻度;从中精密吸取2 ml置于100 ml的量瓶中,用0.8% SDS溶液稀释至刻度,摇匀,作为贮备液,在200~800 nm波长下扫描。结果表明,对照品溶液最大吸收波长为275 nm,故确定此波长为检测波长。光谱图见图3。

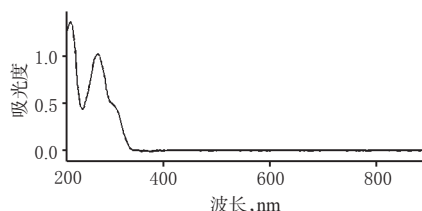


图3 对照品溶液的紫外吸收光谱图

Fig 3 UV absorption spectra of control solution

2.3 干扰性试验

分别取空囊壳、空白辅料、3%的羧甲基纤维素钠的50%乙醇溶液(黏合剂)适量制备成缺AZ的空白混合样品,照溶出度测定法,以0.8% SDS溶液为溶剂、转速为75 r/min,依法操作。60 min时分别取溶液5 ml滤过,弃去初滤液,取续滤液2 ml置于25 ml的量瓶中,加0.8% SDS溶液稀释至刻度,作为空白混合溶液。取空白混合溶液,照分光光度法在200~800 nm的波长范围内扫描。结果显示空白混合溶液在200~800 nm的波长范围内未见吸收,表明空囊壳、空白辅料、黏合剂不干扰本品溶出度的测定,详见图4。

2.4 线性关系考察

分别精密量取1 mg/ml AZ对照品溶液1、1.5、2、2.5、3 ml,置于100 ml的量瓶中,加0.8%的SDS溶液稀释至刻度,摇匀,

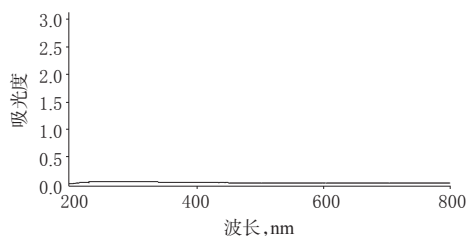


图4 空白混合溶液的紫外吸收光谱图

Fig 4 UV absorption spectra of blank mixture solution

得AZ质量浓度分别为10.13、15.20、20.26、25.33、30.40 $\mu\text{g/ml}$ 的系列溶液。取上述溶液,照分光光度法在275 nm波长处分别测定吸光度。以吸光度(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得回归方程 $A=0.0273c-0.0913$ ($r=0.9998$)。结果表明,AZ检测质量浓度线性范围为10.13~30.40 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.5 精密度试验

取“2.4”项下20.26 $\mu\text{g/ml}$ 的溶液,连续测定吸光度6次,计算 $RSD=0.30\%$ ($n=6$),表明方法精密度好。

2.6 回收率试验

取AZ对照品40、50、60 mg各3份,精密称定,按照处方比加入一定的辅料,置于50 ml的量瓶中,加无水乙醇溶解至刻度,摇匀,过滤;精密吸取2 ml置于100 ml的量瓶中,加0.8% SDS溶液溶解至刻度,使成样品质量浓度的80%(16 $\mu\text{g/ml}$)、100%(20 $\mu\text{g/ml}$)、120%(24 $\mu\text{g/ml}$)。照紫外分光光度法,在275 nm波长下测定吸光度,计算回收率,结果见表1。

表1 回收率试验结果($n=3$)

Tab 1 Result of recovery tests($n=3$)

加入量, $\mu\text{g/ml}$	测得量, $\mu\text{g/ml}$	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
16.05	16.11	100.4		
16.10	16.23	100.8		
16.08	16.25	101.1		
20.03	20.09	100.3		
20.04	20.13	100.4	100.3	0.47
20.09	20.03	99.7		
24.07	24.01	99.8		
24.10	24.05	99.8		
24.02	24.08	100.2		

2.7 稳定性试验

取同一批胶囊(批号:20110915),照溶出度测定法以0.8% SDS溶液为溶出介质,体积为1 000 ml,转速为75 r/min,依法操作,于60 min时取溶出液适量,滤过;精密量取2 ml置于25 ml的量瓶中,加0.8% SDS溶液稀释至刻度,摇匀。照紫外分光光度法,在275 nm波长下于0、2、4、6、8 h进样测定。结果表明,AZ在0.8% SDS溶液中放置8 h时吸光度未见发生变化, $RSD=0.19\%$ ($n=5$),稳定性符合规定。

2.8 溶出均一性试验

在温度为37 $^{\circ}\text{C}$ 时取同一批(批号:20110913)胶囊6粒同时溶出,于5、10、20、30、45、60 min时取样测定其溶出度,结果各取样时间下的溶出度平均值分别为27.35%、60.13%、88.31%、95.81%、97.79%、99.21%,RSD分别为2.05%、1.83%、1.71%、2.01%、1.06%、0.88%($n=6$)。溶出曲线见图5。

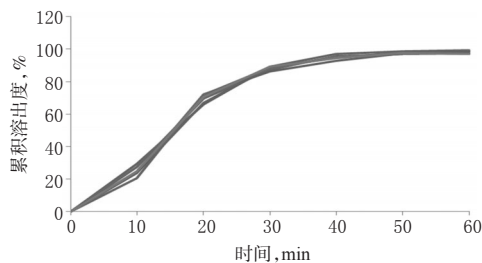


图5 溶出均一性试验结果($n=6$)

Fig 5 Results of dissolution homogeneity tests($n=6$)

图5结果表明,AZ胶囊的溶出均一性及溶出度情况良好。

2.9 溶出度的测定

取3批样品,照溶出度测定法(XC第二法)^[6],以0.8%的SDS溶液1 000 ml为溶出介质,转速为75 r/min,于5、10、20、30、45、60 min取样5 ml,同时补加5 ml溶出介质,滤过;取续滤液2 ml置于25 ml的量瓶中,加0.8% SDS溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试溶液。照紫外分光光度法,在275 nm波长下测定吸光度,计算出每粒的溶出度。结果,3批样品45 min时的累积溶出度分别为(99.4 \pm 0.22)%、(99.0 \pm 0.26)%、(98.4 \pm 0.18)%,RSD分别为0.21%、0.25%、0.23%($n=6$)。表明45 min时的溶出度已大于80%,因此,拟定取样时间为45 min。

3 讨论

前期试验中考察了AZ在常见溶出介质即稀盐酸、醋酸盐缓冲液(pH 4.5)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中的溶出情况,结果表明均不符合要求。因此,本课题组参照尼群地平胶囊溶出度测定方法^[6],选择采用表面活性剂来解决该问题。结果表明,以0.8%的SDS溶液为溶出介质,AZ胶囊中主成分的溶出较好。

综上所述,本试验建立的方法操作简便、结果准确,可用于AZ胶囊的溶出度考察。

参考文献

- [1] 唐祯,许军,徐彭,等.阿魏酸结构改造新化合物对大鼠高脂血症的影响及机制[J].时珍国医国药,2013,24(6):1369.
- [2] 刘薇芝,胡汉昆,刘萍,等.依托贝特胶囊溶出度测定方法的建立[J].中国药师,2012,15(7):1255.
- [3] 王朝廷,郭孜,王文玉,等.富马酸卢帕他定胶囊的溶出度研究[J].中国药房,2011,22(13):1205.
- [4] 潘强,白旭东,刘杨,等.异福胶囊溶出度测定方法的建立[J].中国药事,2010,24(5):503.
- [5] 余春梅,周成林,徐洁,等.复方乙酰氨基酚II胶囊溶出度和人体生物等效性研究[J].中国药房,2013,24(14):1274.
- [6] 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,2010:231-232、附录XC.

(收稿日期:2013-07-03 修回日期:2013-09-06)