

# 司莫司汀胶囊溶出度测定方法的研究

姜建国<sup>1\*</sup>, 苏玉敏<sup>2</sup>, 刘玉真<sup>2#</sup>(1.河北省药品检验研究院, 石家庄 050011; 2.河北科技大学, 石家庄 050011)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)41-3904-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.41.21

**摘要** 目的:建立测定司莫司汀胶囊溶出度的方法。方法:溶出试验方法采用桨法,以900 ml 2.5%十二烷基硫酸钠溶液(pH=6.0)为溶出介质,转速为75 r/min;含量测定采用高效液相色谱法,色谱柱为Agilent C<sub>18</sub>,流动相为甲醇-水(70:30),检测波长为232 nm。结果:司莫司汀质量浓度线性范围为10~100 μg/ml( $r=0.999\ 9$ ),平均回收率为99.92%~100.99%,RSD<0.60%( $n=6$ )。3批胶囊45 min内累积溶出量为69.9%~72.4%。结论:本方法符合溶出度方法的建立原则,可控制司莫司汀胶囊的内在质量;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** 司莫司汀胶囊;溶出度;高效液相色谱法

## Method Study for the Dissolution Determination of Semustine Capsules

JIANG Jian-guo<sup>1</sup>, SU Yu-min<sup>2</sup>, LIU Yu-zhen<sup>2</sup>(1.Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 2. Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050011, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the dissolution determination of Semustine capsules. METHODS: Paddle method was used to determine dissolution rate using 900 ml 2.5% sodium dodecyl sulfate solution (pH=6.0) as medium with rotation speed of 75 r/min. HPLC method was adopted. Agilent C<sub>18</sub> column was used with mobile phase consisted of methanol-water (70:30); the detection wavelength was set at 232 nm. RESULTS: The linear range of semustine was 10-100 μg/ml ( $r=0.999\ 9$ ) with average recoveries of 99.92%-100.99% (RSD<0.60%,  $n=6$ ). The accumulative dissolution of 3 batches of samples was 69.9%-72.4% within 45 min. CONCLUSIONS: The method is in line with the principle for the dissolution test method, and can effectively control the internal quality of product. It is suggested to add dissolution test item into present national standard for the preparation.

**KEYWORDS** Semustine capsules; Dissolution; HPLC

司莫司汀(Semustine)是20世纪80年代末国内研制的亚硝胺类烷化剂抗肿瘤药物,属细胞周期非特异性药物。2012年,司莫司汀被收录入国家基本药物目录中,临床上主要用于恶性淋巴瘤、脑瘤、黑色素瘤、肺癌等的治疗,有较好的疗效。其化学名为1-(2-氯乙基)-3-(4-甲基环己基)-1-亚硝基胍,为微黄带淡红色结晶性粉末,对光敏感,几乎不溶于水,易溶于甲

醇、无水乙醇、丙酮等有机溶剂。

溶出度检查是评价制剂品质和工艺水平的一种有效手段,也是评价固体制剂活性成分生物利用度和制剂均匀度的一种有效方法,是口服固体制剂再评价的关键。司莫司汀胶囊被收录在2010年版《中国药典》中<sup>[1]</sup>,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地反映药品

光度值的方法均可以提高测定的准确率,包括调整测定波长、按比例提高整体浓度等。本试验结果显示,选择间苯二酚在282、320 nm波长处采用双波长分光光度法进行复方间苯二酚洗剂(外用制剂)的含量测定,操作简单,结果满意。

另外需要注意的是,《中国医院制剂规范》和北京市《医疗单位制剂规程》中均记载有“复方间苯二酚洗剂”,但是二者的处方组成却不相同。前者主要由间苯二酚、苯酚和硼酸等组成,已有采用分光光度法进行含量测定的报道<sup>[5,7]</sup>;而后者则由间苯二酚、水杨酸等组成,尚缺少相关研究。因此,本研究对此是一个有益的补充。

## 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

\* 主任药师, 硕士。研究方向:药物分析、药品质量标准。电话:0311-85212004-8037。E-mail:jjg216@126.com

# 通信作者:正高级工程师, 硕士。研究方向:药物分析。E-mail:symtxl@126.com

版.北京:中国医药科技出版社,2010:370、附录VI。

[2] 顾丽红,孔祥瑞,华拯敏,等.复方间苯二酚搽剂的制备及应用[J].中国药房,2002,13(9):531.

[3] 方维军,陈坚,吴芳.双波长分光光度法测定复方薄荷脑洗剂的含量[J].中国医院药学杂志,2001,21(12):727.

[4] 商国美,俞佳.反相高效液相色谱法同时测定复方水杨酸洗剂中水杨酸和间苯二酚的含量[J].中国现代应用药学杂志,2005,22(1):74.

[5] 沈德荣.双波长分光光度法测定复方间苯二酚洗剂中间苯二酚的含量[J].中国现代医生,2008,46(34):85.

[6] 北京市卫生局.医疗单位制剂规程[S].1984:104.

[7] 陈军,陈燕华,刁雨辉,等.双波长分光光度法测定复方间苯二酚洗剂中间苯二酚的含量[J].中国药房,2003,14(6):362.

(收稿日期:2013-12-23 修回日期:2014-04-03)

的内在质量。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2.5%十二烷基硫酸钠(SDS)溶液(0.1 mol/L 盐酸调 pH=6.0)为溶出介质;同时,采用高效液相色谱(HPLC)法测定司莫司汀的含量。结果表明,所建立的方法操作简单、结果准确,可以作为司莫司汀胶囊的质量控制方法。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1260型 HPLC 仪(美国 Agilent 公司);D-800LS 智能药物溶出仪、RCZ-8B 溶出试验仪(天大天发科技有限公司);D-800L 智能药物溶出仪、ZRS-8G 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂)。

### 1.2 药品与试剂

司莫司汀对照品(自制精制品,河北省食品药品检验院,批号:HB20131003,纯度:99.8%);司莫司汀胶囊(市售品,浙江瑞新药业股份有限公司,批号:20130424;浙江巨泰药业有限公司,批号:20130525;修正药业集团股份有限公司,批号:20130626;规格:均为每片 50 mg);甲醇为色谱纯,盐酸为分析纯。

## 2 溶出条件的确定

### 2.1 方法的选择

采用2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定法第二法<sup>[1]</sup>。

### 2.2 溶出介质的确定

《中国药典》未对溶出介质种类作特别要求,主要参考国外药典。《英国药典》常选择的溶出介质为水、0.1 mol/L 盐酸、pH 6.8~7.6 磷酸盐缓冲液,对于水溶性差的药物则加入适量表面活性剂,如 SDS。本试验设计了以下几种溶出介质,溶出介质 a:水;溶出介质 b:0.1 mol/L 盐酸;溶出介质 c:pH 4.0 醋酸盐缓冲液;溶出介质 d:pH 6.8 磷酸盐缓冲液;溶出介质 e:SDS 溶液,SDS 浓度从 0.01% (W/V) 起按照 1、2、5 级别逐步增加,一般最高浓度不超过 2.5%。首先考察司莫司汀对照品在以上 5 种溶出介质中的溶解度,发现其在前 4 种溶出介质中均难溶解;在溶出介质 e 中,随着 SDS 浓度的增加,其溶解度呈增大的趋势。因此选定 e 作为溶出介质,通过试验最终确定 2.5% SDS 溶液(0.1 mol/L 盐酸调 pH=6.0)作为溶出介质。

### 2.3 转速的选择

以 2.5% SDS 溶液为溶出介质,分别以转速 50、75、100 r/min 对同一批司莫司汀胶囊进行测定,以各时间点 6 粒制剂的平均累积溶出量为纵坐标、溶出时间为横坐标,绘制溶出曲线,见图 1。

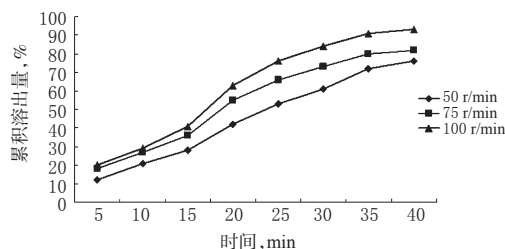


图1 不同转速下样品溶出曲线比较(2.5%SDS溶液)

Fig 1 Comparison of dissolution profile for sample at different rotation speeds(2.5% SDS solution)

由图1可知,随着转速的升高,溶出行为越来越好,由于

75 r/min 更能模拟人体内环境,故选择转速为 75 r/min。

### 2.4 取样时间点的确定

抽取某批胶囊进行溶出曲线测定,以 2.5% SDS 溶液为溶出介质,转速为 75 r/min,分别于 5、10、15、30、45、60、90、120 min 等时间点测定 6 粒样品的累积溶出量,绘制溶出曲线,见图 2。

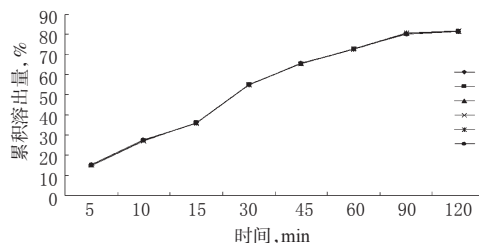


图2 样品溶出曲线(2.5%SDS溶液)

Fig 2 The dissolution profile of sample(2.5%SDS solution)

由图2可见,45 min 时累积溶出量在 65% 以上,故确定 45 min 为取样点。

### 2.5 溶出限度的确定

根据相关文献的溶出度测定要求<sup>[2]</sup>,以第 1 次连续两点的溶出度差值在 5% 以内,并将第 1 点的溶出量减去 15% 作为溶出限度(Q 值)。本试验  $Q=80.1\% - 15\% = 65.1\%$ ,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<sup>[1]</sup>,确定司莫司汀胶囊溶出限度为 65%。

## 3 含量测定方法与结果

### 3.1 色谱条件

色谱柱:Agilent C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(70:30, V/V),流速:1.0 ml/min;二极管阵列检测器,检测波长:232 nm;进样量:20 μl。

### 3.2 溶液的制备

3.2.1 对照品贮备液:精密称取司莫司汀对照品 10 mg,置于 10 ml 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,即得。

3.2.2 对照品溶液:精密量取对照品贮备液 5 ml,置于 100 ml 量瓶中,用 2.5% SDS 溶液(pH=6.0)稀释至刻度,即得。

3.2.3 供试品溶液:取供试品(批号:20130424),按“2.1”项下方法进行溶出度试验,以 2.5% SDS 溶液 900 ml 为溶出介质,45 min 时取溶液适量,滤过,取续滤液即得。

### 3.3 色谱行为

取对照品溶液及供试品溶液进样,记录色谱图,见图 3。

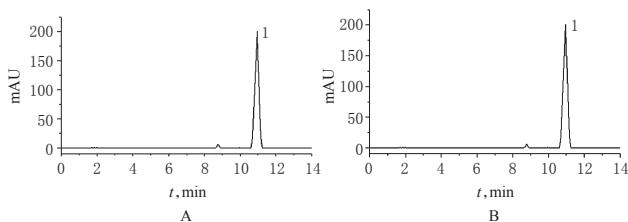


图3 高效液相色谱图

A. 对照品溶液;B. 供试品溶液;1. 司莫司汀

Fig 3 HPLC chromatograms

A. substance control solution; B. test sample solution; 1. semustine

### 3.4 线性范围的确定

精密称定司莫司汀对照品 25 mg,置于 100 ml 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 1.0、3.0、5.0、7.5、10.0

表2 3批样品溶出度测定结果

Tab 2 Results of the dissolution determination for 3 batches of samples

批号	各粒累积溶出量, %						平均累积溶出量, %
	1	2	3	4	5	6	
20130424	71.5	72.1	71.8	72.0	72.2	71.7	71.9
20130525	72.2	72.4	72.1	72.3	72.6	72.5	72.4
20130626	69.5	69.8	70.1	70.4	69.7	69.6	69.9

232 nm, 故选择该波长作为检测波长。

## 5.2 流动相的选择

本文参照有关文献<sup>[3-7]</sup>, 分别采用甲醇-水系统和乙腈-水系统为流动相, 得到的色谱图均较为理想; 但甲醇较乙腈毒性小, 且较为便宜, 故选择甲醇-水系统为流动相。通过试验确定在甲醇-水比例为70:30时, 保留时间更为理想, 故选择其为流动相。

## 5.3 试验条件的确定

司莫司汀中的N-亚硝基结构遇光不稳定, 故试验过程中要避光操作, 对其降解产物有待进一步研究。

## 5.4 溶出方法的选择

《中国药典》规定胶囊剂首选篮法, 对于制剂中含有难以溶解、扩散的成分时选浆法比篮法好, 由于司莫司汀较难溶解, 故本试验选用浆法。

## 5.5 溶出介质pH的选择

司莫司汀结构中的酰胺键对碱极不稳定, 在选择溶出介质时要严格控制溶液的pH, 故本试验在选择溶出介质时重点考察了偏酸性溶出介质(pH 1.2~6.8)。在试验中发现其溶解度随pH的升高呈增加的趋势(0.4~1.2 g/100 ml), 鉴于以上两点考虑最终确定溶出介质pH为6.0。

综上所述, 本文建立的溶出度测定方法, 经方法学验证表明方法可行, 滤膜、辅料和空胶囊对测定结果均无干扰。建立的方法符合溶出度方法的建立原则, 可控制司莫司汀胶囊的内在质量; 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。

## 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: 222-223、附录XC.
- [2] 姜建国, 张西如, 宋更申, 等. 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[J]. 中国药房, 2013, 24(17): 1593.
- [3] 汤浩, 吴小明, 彭苏. HPLC法测定盐酸苯达莫司汀含量及有关物质[J]. 药学与临床研究, 2009, 17(4): 303.
- [4] 李莉, 赵作连, 毕雪艳, 等. HPLC法测定卡莫司汀注射液的含量[J]. 中国药师, 2005, 8(10): 824.
- [5] 徐玉文, 徐玉洲, 王小兵. 高效液相色谱法测定洛莫司汀及胶囊的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(2): 171.
- [6] 徐陈云. HPLC法测定卡莫司汀注射液的有关物质[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(17): 29.
- [7] 孙勇, 张理星, 周海英, 等. RP-HPLC测定小鼠肿瘤组织中洛莫司汀的含量[J]. 中国药房, 2001, 12(9): 518.

(收稿日期: 2014-01-15 修回日期: 2014-04-03)

ml, 分别置于25 ml量瓶中, 加溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 分别精密量取20  $\mu$ l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:  $A=13.448c-2.1148$  ( $r=0.9999$ ), 表明司莫司汀检测质量浓度线性范围为10~100  $\mu$ g/ml。

## 3.5 精密度试验

取对照品溶液, 连续进样6次, 计算峰面积值的RSD为0.10% ( $n=6$ ), 表明方法精密度良好。

## 3.6 回收率试验

精密称取司莫司汀对照品适量, 按处方比例加入辅料, 用溶出介质配制相当于测定浓度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99.92%~100.99%, RSD<0.60% ( $n=6$ ), 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 ( $n=6$ )Tab 1 Results of recovery test ( $n=6$ )

加入量, mg	测得量, mg	回收率, %	RSD, %
12.48	12.47	99.92	0.589
12.46	12.45	99.92	
19.98	19.97	99.94	
20.03	20.22	100.95	
25.08	25.07	99.96	
24.98	25.22	100.99	

## 3.7 滤膜、辅料、空胶囊的干扰试验

取同一批样品后分别进行滤过和不滤过操作, 结果两种操作下结果相似, 表明滤膜对测定无明显影响。另取辅料按制剂的处方(缺司莫司汀)比例配制相应的溶液, 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。对3个企业的空胶囊进行分析测定, 经计算得空囊壳对本品溶出度的影响在0.01%以下, 故其对主成分的影响可忽略不计。

## 3.8 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, 供试品溶液在室温(25  $^{\circ}$ C)放置8 h, 司莫司汀的含量无变化, RSD为0.5% ( $n=5$ )。

## 4 溶出度方法的建立与测定

综合上述试验, 建议在现行司莫司汀胶囊标准的基础上, 增加溶出度检查项。试验设计如下: 取本品, 照2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定法第二法操作(浆法), 以2.5% SDS (pH=6.0) 900 ml为溶出介质, 转速75 r/min, 温度37  $^{\circ}$ C, 依法操作, 经45 min时, 取溶液适量, 滤过, 即得供试品溶液。照HPLC法, 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以甲醇-水溶液(70:30)为流动相, 检测波长为232 nm, 精密量取供试品溶液20  $\mu$ l注入液相色谱仪, 按外标法以峰面积计算每粒的溶出量。限度为标示量的65%, 应符合规定。

按上述方法对不同厂家的3批样品进行溶出度测定, 结果表明, 该法能有效地控制产品的内在质量, 详见表2。

## 5 讨论

### 5.1 检测波长的选择

经二极管阵列检测器扫描, 司莫司汀的最大吸收波长为