

· 检验检测 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.009

复方罗布麻片 I 溶出度考察*

李海剑¹, 谢莹霞², 张军霞³

(1. 河南省食品药品审评查验中心, 河南 郑州 450000; 2. 河南省商丘市第一人民医院, 河南 商丘 476100;
3. 河南省食品药品检验所, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 建立复方罗布麻片 I 的溶出度考察方法, 测定制剂中氢氯噻嗪的溶出度。方法 色谱柱采用 Eclipse XDB-C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-水(12:88), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 271 nm, 进样量为 10 μL, 柱温为 30 ℃。考察不同溶出介质、转速下复方罗布麻片 I 中氢氯噻嗪的溶出情况。结果 0.1 mol/L 的盐酸 600 mL 为溶出介质, 转速为 100 r/min 溶出条件下, 溶出度好。结论 该方法简便、准确, 结果可靠, 可用于复方罗布麻片 I 的质量控制。

关键词:复方罗布麻片 I; 氢氯噻嗪; 溶出度; 高效液相色谱法

中图分类号: R284.1; R286.0

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)15-0027-03

Dissolution Determination of Compound Kendir Leaves Tablets I

Li Haijian¹, Xie Yingxia², Zhang Junxia³

(1. Henan Provincial Food and Drug Evaluation and Inspection Center, Zhengzhou, Henan, China 450000; 2. Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu, Henan, China 476100; 3. Henan Provincial Institute of Food and Drug Control, Zhengzhou, Henan, China 450000)

Abstract: Objective To establish a method for dissolution determination of Compound Kendir Leaves Tablets I, and determine the dissolution of hydrochlorothiazide in this preparation. **Methods** The chromatographic column was Eclipse XDB-C₁₈ column(150 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was acetonitrile-water(12:88), the flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 271 nm, the sample size was 10 μL, the column temperature was 30 ℃. The dissolubility of hydrochlorothiazide in Compound Kendir Leaves Tablets I was determined with different dissolution mediums and different rotation speeds. **Results** The dissolution of Compound Kendir Leaves Tablets I was good with 600 mL 0.1 mol/L hydrochloric acid as dissolution media and paddle rotation at the speed of 100 r/min. **Conclusion** This method is simple and accurate with reliable result, which can be used for the quality control of Compound Kendir Leaves Tablets I.

Key words: Compound Kendir Leaves Tablets I; hydrochlorothiazide; dissolution; HPLC

复方罗布麻片 I 是由罗布麻叶、野菊花、硫酸双胍屈嗪、氢氯噻嗪及盐酸异丙嗪等 11 味中西药组成的复方制剂, 是临床常用降压药。氢氯噻嗪是处方中的化学活性成分, 其在体内的有效溶出是保证制剂生物利用度的关键之一^[1]。溶出度测定法是一种模拟口服制剂在胃肠道中崩解和溶出的体外试验法, 可更好地对药物在胃肠道中的溶出过程进行评价, 是评价药物质量的重要指标^[2-3]。为了更好地控制复方罗布麻片 I 的内在质量, 更加全面地评价其生产工艺, 完善该药品的质量标准, 保障患者用药安全, 本研究中参照《普通口服固体剂剂溶出度试验技术指导原则》^[4]和 2015 年版《中国药典(四部)》溶出度与释放度测定法中的相关要求^{[4][12]}, 采用高效液相色谱法, 以氢氯噻嗪为指标, 建立了复方罗布麻片 I 的溶出度测定法^[5-7]。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技公司); AUW-220D 型电子分析天平(日本岛津公司);

RCZ-8M 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司)。

1.2 试剂

氢氯噻嗪对照品(中国食品药品检定研究院, 批号为 100309-201103, 含量为 99.8%); 复方罗布麻片 I (山西云鹏制药有限公司, 编号为 1, 2, 3); 缺氢氯噻嗪阴性样品(实验室自制); 乙腈为色谱纯, 水为重蒸馏水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性试验

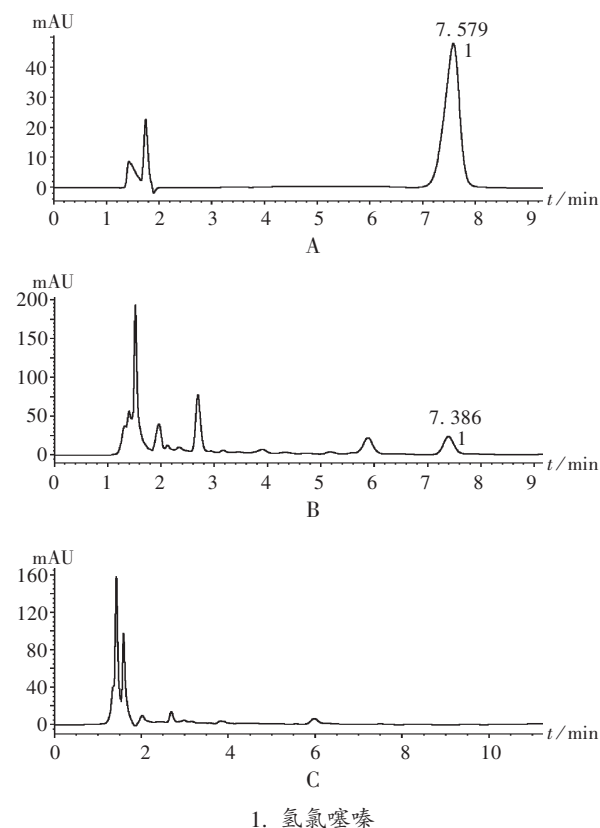
色谱柱: Eclipse XDB-C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水(12:88); 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 271 nm; 进样量: 10 μL; 柱温: 30 ℃。精密量取对照品溶液、供试品溶液和阴性对照品溶液适量, 分别进样测定, 记录色谱图。结果氢氯噻嗪和其他成分分离良好, 见图 1。

2.2 溶液制备

取氢氯噻嗪对照品适量, 精密称定, 加流动相溶解并稀释成每 1 mL 约含 20 μg 的溶液, 作为对照品溶液。

*基金项目: 2017 年河南省科技研发专项[162102310067]。

第一作者: 李海剑(1984-), 男, 硕士研究生, 主管药师, 主要从事药品检验及药事管理工作, (电子信箱)408521142@qq.com。



1. 氢氯噻嗪
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液
图 1 高效液相色谱图

参照 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0931 溶出度与释放度测定第一法,取复方罗布麻片 I,以 0.1 mol/L 的盐酸溶液 600 mL 为溶出介质,转速为 100 r/min,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,药片放入时开始计时;经 45 min 后,取溶液适量,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,弃初滤液,取续滤液作为供试品溶液。另取缺氢氯噻嗪的其他味药按处方工艺制成阴性制剂,按上述方法制备阴性对照品溶液。

2.3 溶出度测定

取 3 批样品(编号分别为 1,2,3),依法制备供试品溶液,进样测定,按外标法计算每片溶出度,结果见表 1。

表 1 供试品溶出度测定结果(%)

编号	溶出度						RSD
	1	2	3	4	5	6	
1	97.28	98.16	98.95	97.79	96.86	98.09	0.75
2	98.66	99.04	97.76	97.77	96.57	98.01	0.85
3	98.06	98.65	98.13	98.93	97.27	97.39	0.68

2.4 方法学考察

线性关系考察:取氢氯噻嗪对照品约 10 mg,精密称定,置 100 mL 棕色容量瓶中,加乙腈 20 mL 与冰醋酸

2 mL,超声处理使完全溶解后,加流动相稀释至刻度,摇匀。按拟订色谱条件,分别进样 2,4,6,8,10 μL ,记录氢氯噻嗪峰面积值,以峰面积积分值(Y)对对照品质量浓度(X)进行线性回归,得回归方程 $Y = 1\,217.94X + 29.21$, $r = 0.999\,3$ ($n = 5$)。结果表明,氢氯噻嗪进样量在 0.161 0 ~ 0.805 0 μg 范围内与峰面积积分值线性关系良好。

精密试验:取同一对照品溶液适量,按拟订色谱条件重复进样 5 次,每次 10 μL ,记录峰面积。结果的 RSD 为 0.82% ($n = 5$),表明仪器精密性良好。

稳定性试验:取同一供试品溶液,按拟订色谱条件分别于 0,2,4,6,8,10,12 h 时进样测定。结果的 RSD 为 0.96% ($n = 5$),表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

回收试验:取氢氯噻嗪对照品和辅料,用 0.1 mol/L 的盐酸溶液按比例制备相当于供试品溶液浓度 100.00% 的溶液 6 份,依法测定。结果见表 2。

表 2 氢氯噻嗪回收试验结果($n = 6$)

加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
1.62	1.60	98.77	98.34	1.13
1.58	1.55	98.10		
1.66	1.62	97.59		
1.67	1.65	98.80		
1.69	1.69	100.00		
1.56	1.51	96.79		

3 讨论

3.1 溶出方法选择^[8-9]

按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0931 溶出度与释放度测定法,分别采用篮法和桨法对该制剂进行测定,转速为 100 r/min,以 0.1 mol/L 的盐酸溶液 600 mL 为溶出介质,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。以药片放入时开始计时,分别于 5,10,15,20,25,30,45,60 min 时取样 5 mL,同时补充等量同温介质,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,弃初滤液,取续滤液,按拟订色谱条件进样测定,计算溶出度。结果显示,篮法经过 45 min 氢氯噻嗪溶出率可达到溶出平衡点。因此,选择篮法经 45 min 取样。

3.2 溶出介质选择

取样品(编号为 2)适量,分别以 0.1 mol/L 盐酸溶液、蒸馏水、磷酸盐缓冲液 pH 4.5 和磷酸盐缓冲液 pH 6.8 为溶出介质,溶出介质体积为 600 mL,转速为 100 r/min,于 5,15,30,45,60 min 时取样(同时补充等量同温介质),并依法制备供试品溶液,按拟订色谱条件进样测定,考察样品在 4 种溶出介质中的平均累积溶出度。结果,样品在 4 种溶出介质中的溶出行为均相似。但在 0.1 mol/L 盐酸溶液中的各溶出时间点的平均累