

高效液相色谱法测定 24h 型硝苯地平缓释片释放度

文君¹, 崔生法¹, 肖亚宝¹, 白雪龙² (1. 浙江泰利森药业有限公司, 浙江 嘉兴 314300; 2. 西安特药业有限公司, 山西 太原 030012)

摘要:目的 建立高效液相色谱法测定 24h 型硝苯地平缓释片的释放度。方法 采用 Shim-Pack C-18 柱(150 × 4.6 mm, 5 μm), 甲醇-水(70:30)为流动相, 流速 0.8 mL/min, 检测波长为 237 nm, 外标法测定硝苯地平缓释片溶出液中的硝苯地平浓度, 计算相应时间内的累积释放百分率。结果 在 1.048 ~ 20.960 μg/mL 范围内, 浓度与峰面积呈良好线性系($r = 0.9992$), 平均加样回收率为 99.6%, RSD 为 1.6%。三批样品 2、4、8 及 12h 平均累积释放度分别为(8.0 ± 1.1)%, (17.7 ± 2.1)%, (33.7 ± 1.6)% 和(39.1 ± 1.0)%, $n = 18$ 。结论 本法灵敏、准确, 适用于该缓释片的释放度测定。

关键词: 释放度; 高效液相色谱法; 硝苯地平; 缓释片

中图分类号: R917.101 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693-(2003)01-0035-03

Determination of release rate of 24h nifedipine sustained release tablets by HPLC

WEN Jun¹, CUI Sheng-fa¹, XIAO Ya-bao¹, BAI Xue-long² (1. Zhejiang Tailison Pharmaceutical Co. LTD, Jiaxing 314300, China; 2. Shanxi Ante Pharmaceutical Co. LTD, Taiyuan 030012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for the determination of release rate of 24h nifedipine sustained release tablets. **METHOD** The HPLC method was developed under the following conditions: Shim-Pack column, C-18(150 × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was methanol-water(70:30) and the flow rate was 0.8 mL/min, the UV detector was set at 237 nm. The

nifedipine concentration was determined in dissolution medium by external standard method and the accumulated release rate percentage was calculated. **RESULTS** The calibration curve was linear in the range from 1.048 to 20.960 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($r = 0.9992$) and the average recovery was 99.6% (RSD = 1.6%). The accumulated release rate of 2, 4, 8 and 12 h were (8.0 ± 1.1)%, (17.7 ± 2.1)%, (33.7 ± 1.6)% and (39.1 ± 1.0)% respectively. **CONCLUSION** The method is sensitive, accurate and suitable for determination the release rate of the sustained-release tablets.

KEY WORDS: release rate; HPLC; nifedipine; sustained-release tablets

硝苯地平(Nf)为二氢吡啶类钙拮抗剂,用于治疗高血压及心绞痛。目前,其长效制剂正逐步替代普通制剂而广泛地用于临床。国内报道^[1-6]多采用紫外分光法测定硝苯地平缓控释制剂的释放度,作者参考有关文献^[6,7],采用高效液相色谱外标法测定了24h型硝苯地平缓释片(商品名:纳欣同,20mg/片)的释放度。实验表明,本法灵敏,结果准确。

1 试药与样品

流动相甲醇(美国Tedia公司,色谱纯),重蒸馏水(自制);其它试剂均为分析纯。Nf对照品(浙江海正药业有限公司原料,含量99.9%),纳欣同(浙江泰利森药业有限公司,批号为010301,010302,010303)。

2 仪器及色谱条件

2.1 仪器

ZRS-4型溶出仪(天津大学无线电厂)岛津LC-10AT_{VP}溶液输送泵,岛津SPD-10A_{VP}紫外检测器,浙江大学N2000色谱工作站,7725i进样阀,20 μL 定量环。

2.2 色谱条件

色谱柱:Shimpack C-18柱(150 mm \times 4.6 mm, 5 μm),流动相:甲醇-水(70:30),检测波长:237 nm,流速:0.8 mL/min,进样量:20 μL ,灵敏度:0.005 AUFS。

3 方法及结果

3.1 分析方法的建立

3.1.1 阴性试验 按样品制备方法,称取处方中辅料乙基纤维素的用量,置1000 mL量瓶中,加入处方量的乙醇,振荡使其黏稠后,加入处方量的其它固体辅料(不加Nf),加水,振荡至固体物均匀分散后,用水稀释至刻度,摇匀,用0.45 μm 滤膜滤过,取续滤液在“2.2”规定条件下进样色谱图见图1A。

3.1.2 对照品试验 精密称取105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥至恒重的Nf对照品适量,加甲醇制成100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品贮备液。吸取本液适量,加水配制成10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液,在“2.2”规定条件下进样色谱图见图1B,按Nf峰计算,理论塔板数大于4600。辅料无干扰。

3.1.3 线性关系 分别吸取Nf对照品贮备液适量,加蒸馏水制成浓度为1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品液,在规定的条件下进样,测定峰面积。以色谱峰面积A为横坐标,浓度C($\mu\text{g}/\text{mL}$)为纵坐标进行回归,回归方程为 $C = 8.68 \times 10^{-7} A - 0.031$; $r = 0.9992$ ($n = 7$);线性范围为1.048 ~ 20.960 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

3.1.4 精密度试验 取“3.2”项下同一样品溶液,在规定的条件下重复进样5次,测定峰面积, RSD为0.26%。

3.1.5 稳定性试验 取3.2项下同一样品溶液在0.6及12h分别进样3次,记录峰面积, RSD为0.84%。日间连续测定3d,记录峰面积, RSD为1.4%。

3.1.6 加样回收率试验 精密吸取“3.2”项下已过滤并测定含量的2, 4, 8, 12h的溶出液各200 mL,分别准确加入“3.1.2”项下Nf对照贮备液2, 5, 10, 15 mL,在“2.2”规定条件下试验,测定6份平行样,平均回收率为99.6%, RSD为1.6%。

3.2 样品释放度测定

取纳欣同6片,浆法,以1000 mL蒸馏水为溶出介质,温度(37.0 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,转速50 r/min,分别在2, 4, 8, 12h取样100 mL,经0.45 μm 滤膜滤过,并即时补充同温同体积的蒸馏水,取续滤液在“2.2”规定的条件下进行HPLC分析色谱图见图1C。用峰面积外标准曲线法求得溶出液中Nf的浓度,按标示量(20 mg)计算相应时间的累积释放度见表1,结果均符合标准^[1]规定。

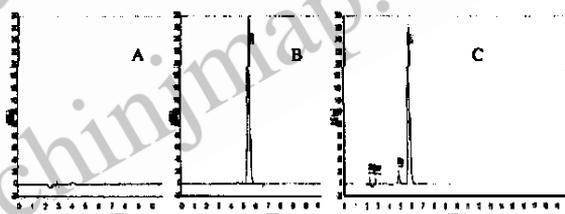


图1 A:阴性空白;B:Nf对照品;C:纳欣同样品

Fig 1 A: negative sample control; B: Nf standard sample; C: naxintong sample

表1 三批样品累积释放度测定结果[$\bar{x} \pm s$ (%)]

Tab 1 The results of accumulated release rate in three different batch samples[$\bar{x} \pm s$ (%)]

释放时间(h)	累积释放度($n = 6$)			平均累积释放度($n = 18$)
	010301	010302	010303	
2	8.0 \pm 0.9	7.7 \pm 1.2	8.3 \pm 1.0	8.0 \pm 1.1
4	17.4 \pm 2.1	17.8 \pm 2.6	17.8 \pm 1.8	17.7 \pm 2.1
8	33.2 \pm 1.9	33.8 \pm 1.5	34.1 \pm 1.6	33.7 \pm 1.6
12	40.1 \pm 0.6	38.6 \pm 0.9	38.6 \pm 0.6	39.1 \pm 1.0

4 讨论

4.1 Nf遇光不稳定^[3],操作时虽采取了避光措施,但因溶出试验时间长达12个h,试验中仍有少量Nf发生了降解(图1C中杂质峰)。有待深入研究Nf的降解行为,并在计算累积释放量时,将此降解量考虑进去,使结果更加准确。

4.2 溶出液尤其在溶出2h时Nf的浓度很低($< 2 \mu\text{g}/\text{mL}$),为保证方法有足够的灵敏度及重现性,本实验曾用不同的检测波长(333, 254和237 nm)及灵敏度(0.001, 0.003, 0.005

及 0.01 AUFS)进行了试验,灵敏度设定为 0.005 AUFS,波长选用 237nm,噪声小,基线平稳,重现性好。

4.3 曾用 Kromasil C₁₈ 柱(5μm, 150mm × 4.6mm, 天津特纳公司), 甲醇-0.01 mol/L 磷酸二氢钠液(60:40) 流动相系统进行了试验,结果保留时间约 10 min, Nf 与其降解物质的分离度为 3.2, 柱效 4 000 左右。考虑到色谱柱及仪器的维护, 本实验流动相选用了不含盐类的甲醇-水系统, 保留时间缩短为 6 min, Nf 与其降解物质的分离度为 2.5, 柱效 4 600。

4.4 作者将本法与 UV 法测定的结果进行了比较, 结果 HPLC 法比 UV 法略高, 但经 *t* 检验, 二者无显著差异 ($P > 0.05$)。

4.5 本法也可推广用于测定纳欣同片中 Nf 的含量, 为该药的质量控制提供了另一种方法。

4.6 本品所用辅料易对色谱柱造成污染, 溶出试验中选用了 0.45μm 的滤膜进行过滤。

4.7 由于硝苯地平在溶出介质——水中的溶解度只有 11 μg/mL, 本品标准^[1] 释放度试验方法中, 取样量定为

100 mL 以维持药物释放所需的漏槽条件, 但实际操作中, 需配备大容量的取样器, 非常不便, 有待进一步试验, 摸索出常规取样量的溶出试验方法。

参考文献

- [1] 卫生部药品标准(试行)[S]. WS-290-(X221)-98.
- [2] 易以木, 杨唐玉. 硝苯地平缓释片释放度的试验研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(5): 326.
- [3] 陆晓和, 马爱华, 陈巧云, 等. 硝苯地平片的质量考察[J]. 中国药科大学学报, 1998, 29(6): 429.
- [4] 姜晓民, 王铀, 福岛昭二, 等. 两种硝苯地平缓释制剂体外释放的比较[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(12): 821.
- [5] 肖亚宝, 文君. 硝苯地平缓释片释放度测定方法的改进[J]. 药物分析杂志, 2000, 20(6): 425.
- [6] 傅崇东, 蒋雪涛, 原晓飞. 介质对硝苯地平缓释制剂溶出行为的影响[J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(2): 64.
- [7] 中国药典 2000 年版二部[S]. 2000: 835.

收稿日期: 2001-04-16