

盐酸吡格列酮片的溶出度研究

李加富¹, 陈艳月² (1. 浙江康恩贝医药销售有限公司, 浙江 杭州 310003; 2. 浙江英特药房有限公司)

摘要:目的 建立盐酸吡格列酮片的溶出度试验方法。方法 以 0.1 mol/L 盐酸为溶出介质, 采用桨法进行溶出度测定, 转速为 50 r/min, 温度为 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 进行累积溶出百分率测定。用紫外分光光度法在 269 nm 的波长处测定。结果 该方法线性关系良好, 回归方程为 $A = 0.022C + 0.029$, $r = 0.9999$ ($n = 8$), 平均回收率为 100.1%, RSD 为 0.44% ($n = 9$), 盐酸吡格列酮片各时间的累积溶出量和拟合后提取的参数均无显著性差异。结论 测定方法简便, 结果准确可靠。

关键词: 盐酸吡格列酮片; 溶出度; 紫外分光光度法

中图分类号: R944.4; TQ591.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)04-0290-02

Studies on the dissolution rate of pioglitazone hydrochloride tablets

LI Jia-fu¹, CHEN Yan-yue² (1. Zhejiang Conba Medicine Sales CO., Ltd., Hangzhou 310003, China; 2. Zhejiang Yingte Drugstore CO., Ltd.)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the method of Pioglitazone Hydrochloride Tablets on dissolution rate. **METHOD** The accumulation percentage of Pioglitazone Hydrochloride Tablets was measured by ultraviolet spectrophotometry at 269 nm in 0.1 mol/L HCL. The rotational speed was 50 r/min, and the temperature was $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. **RESULTS** The calibration was linear, $A = 0.022C + 0.029$ ($r = 0.9999$, $n = 8$). The average recovery was 100.1%, RSD = 0.44% ($n = 9$). The parameters of the dissolution and all results of measurement using the instrument had no significant difference. **CONCLUSION** The method is sensitive and accurate.

KEY WORDS: pioglitazone hydrochloride tablets, dissolution, ultraviolet spectrophotometry.

盐酸吡格列酮(国外商品名 Actos)为日本武田制药厂研制开发的胰岛素(Ins)致敏剂^[1,2],具有降低肝和外周组织 Ins 的抗性,增加 Ins 依赖性葡萄糖的分配,降低肝中葡萄糖的输出,减少肝糖原异生,增加 Ins 受体敏感性,且与给药剂量呈相关性,具有每日一次给药的特点,临床适用于 II 型糖尿病患者。本实验对其溶出度的测定方法进行了研究,现报道如下。

1 仪器与试药

TU-1800PC 紫外分光光度计(北京普析);ZRS-8 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);盐酸吡格列酮片(批号为 010224, 010226, 010301);盐酸吡格列酮对照品(批号 020116, 二次精制, 含量大于 99.5%);实验用水为重蒸馏水, 其它试剂为分析纯。

2 方法

2.1 溶出介质的选择

由于盐酸吡格列酮在水、磷酸盐缓冲液(pH6.8)中均不溶,在 0.1 mol/L 盐酸溶液中溶解,故选择用 0.1 mol/L 盐酸为溶出介质。

2.2 溶出度转速的选择

取批号为 010224 的样品以 0.1 mol/L 盐酸为溶剂,按中国药典 2000 年版二部附录 XC 第二法以不同转速(50, 75, 100 r/min)测定。结果表明,本品随转速的增加,溶出量亦相应增加,结果以 50 r/min 较为适合,见图 1。

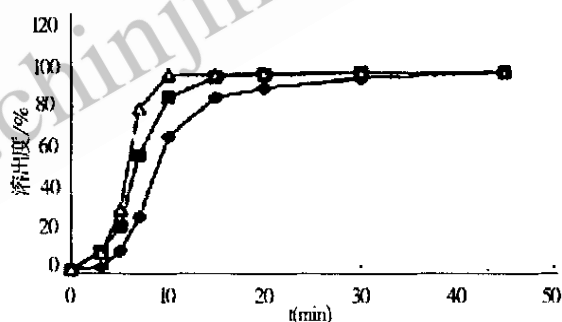


图 1 转速对盐酸吡格列酮片溶出度的影响

Fig 1 Effect of rotational speed on dissolution rate of pioglitazone hydrochloride tablets.

△-100 r/min ■-75 r/min ◆-50 r/min

3 溶出度测定方法的确定

3.1 紫外吸收波长的选择

取盐酸吡格列酮对照品,精密称定,加水制成每 1 mL 中含 20 μg 的溶液。另取处方量辅料配制制成不含盐酸吡格列酮的空白溶液。分别取上述溶液,以 0.1 mol/L 盐酸溶液为空白,用紫外分光光度计扫描,结果表明盐酸吡格列酮在 0.1 mol/L 盐酸溶液中的最大吸收波长为 269 nm,且辅料无干扰。

3.2 线性范围的测定

取在 105 °C 干燥至恒重的盐酸吡格列酮对照品适量,精密称定,制成每 1 mL 约含 0.24 mg 的 0.1 mol/L 盐酸溶液。

精密量取 0.5,1.0,2.0,3.0,4.0,6.0,8.0,10 mL 于 50 mL 量瓶中,用 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,照紫外分光光度法^[3]在 269 nm 的波长处测定吸收度,其回归方程为 $A = 0.022 C + 0.029$,相关系数(r)为 0.999 9。结果表明,盐酸吡格列酮在 2.5 ~ 50 μg/mL 浓度范围内,吸收度与浓度有很好的线性关系。

3.3 溶液稳定性

取本品溶出液适量,制成每 1 mL 中约 20 μg 的 0.1 mol/L 盐酸溶液,在 269 nm 的波长处于 0,2,4,8,12 h 测定,吸收度无明显变化,溶液稳定。

3.4 回收率试验

精密量取“线性范围测定”项下储备液 8.0,4.0,1.0 mL 分别置于 50 mL 量瓶中,并于每份中加入处方比例的辅料,用 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,制成高、中、低浓度的样品,同法测定吸收度,计算回收率,结果见表 1。

表 1 盐酸吡格列酮回收率试验

Tab 1 Recovery of the assay for Pioglitazone Hydrochloride Tablets				
加入量 / μg	测得量 / μg	回收率 / %	平均值 / %	RSD / %
4.82	4.84	100.4		
4.82	4.86	100.9		
4.82	4.83	100.2		
19.28	19.22	99.7		
19.28	19.14	99.3	100.1	0.44
19.28	19.30	100.1		
38.56	38.57	100.0		
38.56	38.79	100.6		
38.56	38.37	99.5		

4 溶出度的测定

取本品,照溶出度测定法^[3],以 0.1 mol/L 盐酸溶液 900 mL 为溶剂,转速为 50 r/min,依法操作,经 3,5,7,10,15,20,30,45 min 时,取溶液 10 mL(同时补加 10 mL 水),滤过,并用水稀释一倍,作为供试品溶液;另取盐酸吡格列酮对照品适量,用水溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含 20 μg 的溶液,作为对照品溶液;取供试品溶液与对照品溶液,照紫外分光光度法在 269 nm 的波长处分别测定吸收度,按此法测定了三批样品不同时间的累积溶出百分率,结果见表 2。

表 2 三批样品溶出度测定结果

Tab 2 Determinal results of three batches of Pioglitazone Hydrochloride Tablets on dissolution rate

时间(min)	累积溶出率(%, $\bar{x} \pm s$)		
	010224	010226	010301
3	9.21 ± 4.87	11.32 ± 3.49	10.16 ± 3.78
5	22.37 ± 2.75	20.14 ± 3.35	24.39 ± 3.48
7	33.88 ± 2.98	38.67 ± 3.71	41.51 ± 3.08
10	69.43 ± 2.79	77.12 ± 2.43	72.35 ± 2.44
15	92.25 ± 1.85	93.56 ± 2.55	97.18 ± 2.76
20	97.59 ± 1.77	95.75 ± 2.08	98.09 ± 2.09
30	97.91 ± 1.84	96.18 ± 1.84	99.22 ± 1.73
45	98.63 ± 1.79	96.26 ± 1.65	99.43 ± 1.38

由表 2 可见,试制的三批盐酸吡格列酮片样品在不同时间测得的累积溶出率无显著性差异,用威布尔(Weibull)函数拟合后自动求出的参数也无显著性差异,见表 3。

表 3 三批样品溶出参数

Tab 3 Dissolution testing parameters of Pioglitazone Hydrochloride Tablets			
批号	T_d (min)	m	T_{50} (min)
010224	11.14	1.49	8.72
010226	11.34	1.35	8.66
010301	10.19	1.54	8.04

5 讨论

采用紫外分光光度法测定本品的溶出度,方法简便,结果准确可靠。样品在 3 min 时片剂即开始崩解,并有盐酸吡格列酮溶出,其溶出度差别较大。当溶出时间 ≤ 10 min 时,三批样品均已崩解,但从溶出度测定结果可知,片剂崩解后,盐酸吡格列酮片并未充分溶出。

但当溶出时间 > 20 min 时,所有样品的盐酸吡格列酮均几乎全部溶出,三批样品测定结果无统计学差别,说明生产工艺比较稳定。

参考文献

[1] 杉山泰雄,小高裕子.ピオグリタゾン(AD-4833)の基礎,日本臨床[J],1997,55(增刊号)137.
[2] 兼子俊男,马场茂明.ピオグリタゾン(AD-4833)の基礎,日本臨床[J],1997,55(增刊号)142.
[3] 中国药典[S]. 2000 年版二部.