

高效液相色谱法测定格列吡嗪缓释胶囊的释放度

黄海波,陈玲芳,吴登仪(杭州康恩贝制药有限公司,杭州 310052)

摘要:目的 建立高效液相色谱法测定格列吡嗪缓释胶囊的释放度。方法 采用反相高效液相色谱法。固定相为 ODS C₁₈ 色谱柱(5 μ m,4.6mm $\times$ 150 mm)以 0.1mol/L 磷酸二氢钠溶液(用 2.0mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 6.00 $\pm$ 0.05)-甲醇(50:50) 为流动相,流速为 1.0mL/min,柱温室温。检测波长为 225nm。以采用溶出度测定法第二法装置,以磷酸盐缓冲液(pH7.4) 500mL 为释放介质,转速为每分钟 100 转,依法操作,经 1h,4h 与 8h 取样测定。结果 当格列吡嗪在溶出介质中,在 3.91 ~ 39.08 μ g/mL 浓度范围内,吸收度与浓度成良好线性关系($r=1$)。结论 方法结果准确,不受制剂中辅料的干扰,适用于格列吡嗪缓释胶囊的释放度测定。

关键词:格列吡嗪;释放度;高效液相色谱法

中图分类号:R917.740.1 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2006)07-0653-03

HPLC Determination of the drug release of Glipizide Sustained Release Capsules

HUANG Hai-bo, CHEN Ling-fang, WU Deng-yi(*Hangzhou Conba Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310052, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE To establish an HPLC method for the determination of the drug release of Glipizide Sustained Release Capsules. **METHODS** The RP-HPLC was on a ODS C₁₈ column(5 μ m,4.6mm $\times$ 150 mm) at room temperature, using the mobile phase of methanol-buffer solution(0.1mol $\cdot$ L⁻¹ sodium dihydrogen phosphate, adjusted to pH 7.4 with 2 mol $\cdot$ L⁻¹ sodium hydroxide) (50: 50), at a flow rate of 1.0mL $\cdot$ min⁻¹ and the detection wavelength of 225nm. Experimenting with the apparatus II of dissolution test, using as the medium 500mL of phosphate buffer solution(pH7.4), at 100 rpm, comply with the above method, withdraw 5mL sample of the medium in turn at 1,4 and 8 hour to determine. **RESULTS** The calibration curve was linear in the range of 3.91 ~ 39.08 μ g $\cdot$ mL($r=1$). **CONCLUSION** The method is an accurate for the drug release determination of Glipizide Sustained Release Capsules, the analysis is out of interference of excipients.

KEY WORDS: Glipizide; release; HPLC

格列吡嗪缓释胶囊(Glipizide Sustained Release Capsules)是一种黄酰脲类的药物,主要用于治疗 2 型糖尿病。本文主要是采用高效液相色谱法对格列吡嗪缓释胶囊的释放度测定方法进行了研究。方法准确,消除了辅料的干扰,

可用于该药的质量控制。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent1100 系列高效液相色谱仪, Agilent1100 自动进样

器,VWD 检测器,Dimanial C₁₈柱,250×4.6mm, 5μm。

1.2 试药

格列吡嗪对照品由中国药品生物制品检定所提供。磷酸二氢钠、氢氧化钠均为分析纯,试验用水为工艺用纯化水和注射用水,甲醇为色谱纯。

1.3 供试品

格列吡嗪缓释胶囊由杭州康恩贝制药有限公司提供(批号 20050403、20050405、20050406)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以 0.1mol/L 磷酸二氢钠溶液(用 2.0mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 6.00±0.05)-甲醇(50:50)为流动相;流速为 1.0mL/min;柱温:室温;检测波长为 225nm;进样量为 20μL。

在上述色谱条件下,格列吡嗪对照品与 8h 释放的色谱图基本一致。说明该色谱条件能有效分离主药与辅料包括高分子的辅料。理论板数按格列吡嗪峰计算不低于 2000,分离度大于 1.5。

2.2 对照品溶液的制备

取格列吡嗪对照品适量,加释放介质溶解并定量稀释制成每 1mL 中约含 20μg 的溶液。

2.3 空白辅料释放度干扰测定

取由处方量空白辅料制备的空白小丸,装入空心胶囊壳中,照释放度测定条件进行测定,空白辅料不干扰测定。

2.4 最低检出量

取格列吡嗪对照品 9.9mg,加释放介质溶解并定量稀释

表 2 20050405 批释放曲线及释放均一性

Tab 2 Drug release curve and homogeneousness of batch No. 20050405

时间 (h)	序 号						$\bar{x}$	RSD (%)
	1	2	3	4	5	6		
1	22.01%	20.30%	19.57%	20.70%	21.71%	22.04%	21.05%	4.85
4	46.71%	44.60%	42.63%	44.69%	46.40%	47.29%	45.39%	3.83
8	62.45%	62.76%	60.65%	63.08%	65.81%	65.08%	63.31%	2.96

2.8 释放度的回收率实验

取处方量的空白小丸(研细)及空心胶囊,加入格列吡嗪原料,制成分别含有处方量主药 30%、60%、100% 的混合物,混合均匀,精密称取混合物适量(约相当于格列吡嗪 3、6、10mg),按释放度项下的方法进行测定,每个梯度做三份,结果见表 3。由表可知,释放度方法回收率良好。

3 HPLC 法测定结果与 UV 法测定结果的比较

取本品,照释放度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 X D 第一法),采用溶出度测定法第二法装置,以磷酸盐缓冲液(pH7.4)500mL 为释放介质,转速为每分钟 100 转,依法操作,经 1h、4h 与 8h 时,各取溶液 5mL,并同时补充相同温度相同体积的释放介质,滤过,照含量测定项下的色谱条件,精密量取续滤液 20μL,注入液相色谱仪,记录色谱图;另取格列吡嗪对照品适量,加释放介质溶解并定量稀释制成每 1mL 中约含 20μg 的溶液,同法测定。分别计算每粒在不同时间

制成每 1mL 中约含 9.9μg 的溶液,经多次稀释,进样测定本法格列吡嗪的最低检出量为 9.9ng。

2.5 线性关系

称取格列吡嗪对照品约 10mg,精密称定,置于 100mL 量瓶中,加入适量磷酸盐缓冲液(pH7.4),超声溶解并定容,摇匀,再精密量取 0.5,1.0,2.0,4.0,6.0,8.0,10.0mL 分别置 25mL 量瓶中,作为(r1~r7),分别用磷酸盐缓冲液(pH7.4)定容至刻度,照含量测定项下的色谱条件,精密量取续滤液 20μL,注入液相色谱仪,记录色谱图,计算回归方程。

表 1 释放度测定标准线性

Tab 1 Calibration curve linearity of drug release

浓度(μg/mL)	1.95	3.91	7.82	15.63	23.45	31.26	39.08
峰面积 A	116.9	234.6	471.2	946.1	1415.9	1890.3	2375.9

回归方程:Y = 60.731X - 3.5835 R² = 1

由上述结果表明,格列吡嗪在释放介质中,在 1.95~39.08μg/mL 浓度范围内,吸收度与浓度成良好线性关系。

2.6 稳定性试验

取浓度为 20μg/mL 的格列吡嗪对照品溶液,分别于 0、1、2、4、6h 测定,所得格列吡嗪峰面积分别为 1198.3,1196.4,1189.9,1198.6,1197.9RSD 为 0.33%,说明格列吡嗪溶液在 6h 内稳定。

2.7 释放曲线和释放均一性

取本品 20050405 批样品 6 粒,照释放度测定项下的方法测定,分别于 1h、4h、8h 取样测定,同时补充相同温度相同体积的释放介质,测定每个时间点的释放度。测定结果见表 2。

的释放量。三批样品的释放度结果见表 4。

表 3 回收率试验

Tab 3 Recovery test

浓度梯度	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
相当于 1h 释放浓度	1	3.00	2.96	98.58	
	2	3.00	3.02	100.6	99.49
	3	3.00	2.98	99.26	
相当于 4h 释放浓度	1	6.00	6.00	99.98	
	2	6.00	6.00	99.94	100.0
	3	6.00	6.01	100.1	0.71
相当于 8h 释放浓度	1	9.90	9.76	98.53	
	2	9.90	9.89	99.89	99.39
	3	9.90	9.88	99.77	

表 4 三批样品释放度测定结果

Tab 4 The results of drug release determination of 3 batches

批号	HPLC 法			UV 法		
	1h	4h	8h	1h	4h	8h
20040403	25.39%	57.54%	77.92%	26.26%	60.14%	80.24%
20040405	24.37%	51.52%	69.83%	25.06%	53.84%	72.06%
20040406	26.56%	56.27%	76.57%	28.12%	59.08%	79.24%

与 UV 法比较,用 HPLC 外标法 225nm 测定,在三个时间点 1、4、8h 取样,释放度限度分别能够同时达到:20% ~ 40%, 40% ~ 70%, 60% 以上。紫外可见分光光度与 HPLC 在检测原理上的差异,空白辅料对紫外测定的干扰稍大于 HPLC 法,使两种方法测定结果稍有差异,但不影响结果的判定。

4 讨论

格列吡嗪是一个较成熟的黄酰脲类的药物,主要用于治疗 2 型糖尿病。目前其缓释剂型不多,由于其剂型的特殊性,释放时间较长,取样时间点多,一般采用紫外-可见分光光度法测定,但由于缓释制剂多采用高分子的包衣材料,格

列吡嗪的磷酸盐缓冲液(pH7.4)在 226nm 的波长处有最大吸收,采用高效液相色谱法能有效的将主药与辅料分离,不受过滤的影响,更能真实的反应药物的释放量。

参考文献

[1] 常翠,杨宏图,董淳,等. 缓释控释制剂的释放度测定方法的研究进展. 广东药学,2003,13(2):16.

[2] 张向荣,陈笑艳,唐星,等. 克拉霉素缓释胶囊释放度与体内吸收度相关性的研究. 药物分析杂志,2004,24(5):509.

[3] 吕竹芬,陈燕忠. 尼美舒利缓释胶囊的研究. 药品评价,2005,2(3):191.

[4] 丰俊东,赵洪武,范琦,等. 美拉托宁缓释胶囊的研制初探. 天津药学,2005,17(3):19.

[5] 罗长荣,陈孝军,王国中,等. 乌拉地尔缓释胶囊的研制及释放特性. 安徽医学,2003,24(4):67.

[6] 杨伟俊,罗玉琴,邢建国,等. 利巴韦林缓释片的制备及其释放度测定. 中国医院药学杂志,2005,25(7):628.

收稿日期:2005-07-20