

尼美舒利颗粒剂的溶出度方法研究

夏瑞,代红,车宝泉,赵明(北京市药品检验所,北京 100035)

摘要:目的 建立尼美舒利颗粒剂溶出度的测定方法。方法 采用浆法,以磷酸缓冲液(pH8.0)为溶出介质;溶出量采用高效液相色谱的方法测定。以 Diamond C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为 0.1%磷酸溶液-甲醇(45:55),流速为 1 mL·min⁻¹,检测波长 299 nm。结果 在 15 min内不同厂家生产的尼美舒利颗粒剂的溶出度均能达到 75%。结论 方法简单,准确可靠,可用于尼美舒利颗粒剂的溶出度测定。

关键词 尼美舒利;颗粒剂;高效液相色谱法

中图分类号:R917.101;R943.3

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2008)07-0654-03

Study on Dissolution for Nimesulide Granules

XIA Rui, DAI Hong, CHE Bao - quan, ZHAO Ming(*Beijing Municipal Institute of Drug Control, Beijing 100035 China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE A method for the determination of dissolution of Nimesulide Granules *in vitro* was established. **METHODS** The Apparatus 2 was used and phosphate buffer (pH 8.0) was used as dissolution medium; HPLC was applied to determine the dissolution of Nimesulide Granules. The analyses were performed on a Diamond C₁₈ column(250 mm × 4.6 mm, 5 μm) using

作者简介:夏瑞,女,硕士,高级工程师

Tel: (010)66124443

E-mail: xia_nui@yahoo.com

0.1% phosphate acid solution-methanol (45:55) as mobile phase at a flow of $1\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. The detection wavelength was 299 nm.

RESULTS The dissolution of Nimesulide Granules had achieved 75% in 15 min. **CONCLUSION** This method is simple and satisfied for the determination of dissolution of Nimesulide Granules.

KEY WORDS Nimesulide Granules HPLC

尼美舒利是一种非甾体类解热镇痛药,临床上用于治疗类风湿关节炎、骨关节炎、呼吸道炎症、术后疼痛和水肿、发热等疾病,是一种强效、安全的解热镇痛药。尼美舒利片和胶囊的溶出度方法研究有很多^[1-2],但尼美舒利颗粒剂的溶出情况尚未见报道。颗粒剂是一种口服剂型,服用方便且生物利用度高。中国药典^[3]明确规定混悬颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒以及控释颗粒等都应进行溶出度或释放度的检查。本文选用市场上两个生产厂家生产的产品进行了溶出度考察,溶出量采用液相色谱法测定,建立起尼美舒利颗粒剂溶出度测定方法。

1 仪器、药品与试剂

日本岛津 LC-20AT 液相色谱仪, SPD-M 20A 紫外检测器, LC-20AT 泵, SIL-20AC 自动进样器以及 CBM-20A 系统控制器; RCZ-8B 智能溶出仪(天津大学无线电厂)。

尼美舒利对照品(由某制药公司提供);尼美舒利颗粒(A 制药公司,批号:060818 规格:1 g/50 mg B 制药公司,批号:050806 规格:1 g/50 mg);磷酸二氢钾、氢氧化钠等均为分析纯试剂;甲醇为色谱纯,水为纯化水。

2 溶出度测定方法与结果

2.1 色谱条件

Diamond C₁₈ 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);0.1% 磷酸溶液-甲醇(45:55),流速为 $1\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温为室温;进样量为 20 μL。使用 DAD 检测器对尼美舒利的紫外光谱进行分析,紫外光谱图见图 1。

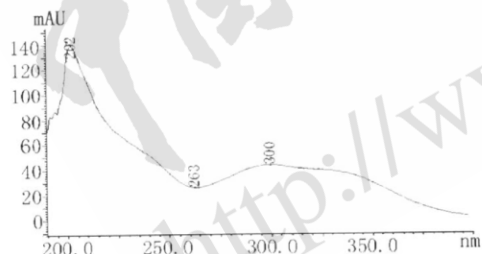


图 1 尼美舒利的紫外光谱图

Fig 1 UV spectrum of nimesulide

尼美舒利的最大吸收波长在 299 nm,色谱峰峰纯度均大于 0.99。

2.2 线性关系的考察

精密称取尼美舒利对照品适量,加甲醇超声溶解并稀释至每 1 mL 含尼美舒利 $200\text{ μg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品贮备液,精密量取适量,加磷酸盐缓冲液(pH 8.0)稀释至浓度为 8、10、20、40、60 $\text{μg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,按上述色谱条件,精密量取 20 μL 注入液相色谱仪,测定尼美舒利的峰面积,并以浓度 C ($\text{μg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标,峰面积为纵坐标,作图,进行回归,其线性方程为 $y = 26\,857x - 11\,610$ 相关系数为 $r = 1.0000$ 线性

性范围为 $8 \sim 60\text{ μg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.3 精密度试验

精密量取 2.2 项下配制 $40\text{ μg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液 20 μL,注入液相色谱仪,重复进样 6 次,测定尼美舒利峰面积的 RSD 为 0.31%。

2.4 稳定性考察

精密量取 2.2 项下配制 $40\text{ μg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液 20 μL,分别在 2、4、8、12、24 h 进行色谱分析,其 RSD = 0.21%;说明对照品溶液和供试品溶液至少在 24 h 内稳定。

2.5 重复性试验

精密称取同一批颗粒剂,加磷酸盐缓冲液(pH 8.0)超声溶解,配制浓度为 $40\text{ μg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的供试品溶液 6 份,以“2.2”项下的 $40\text{ μg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液为对照品溶液,测定尼美舒利含量,6 份含量的 RSD 为 0.29%。

2.6 加样回收率测定

取尼美舒利颗粒一袋的量,置 1 000 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲液(pH 8.0)超声溶解,精密量取 50 mL,置 100 mL 量瓶中,再精密加入对照品贮备液分别为 15、25、30 mL,加磷酸盐缓冲液(pH 8.0)稀释至刻度,摇匀,作为加样回收溶液;精密量取对照品溶液和加样回收溶液各 20 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图;按外标法以峰面积计算,测定回收率,颗粒剂的平均回收率为 100.1%,RSD = 0.18%。

2.7 样品测定

取溶出度项下的样品溶液,滤过,精密量取续滤液 20 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图;另取对照品同法操作,按外标法以峰面积计算,尼美舒利的液相色谱图见图 2。

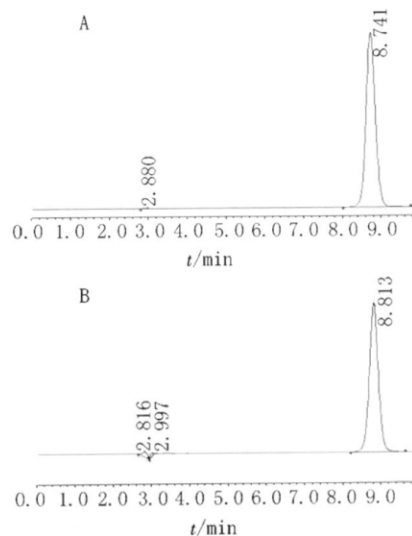


图 2 对照品溶液(A)、颗粒剂(B)的液相色谱图

Fig 2 HPLC chromatograms of reference (A) and sample of Nimesulide Granules(B)

3 溶出度测定和实验结果

取本品 1 袋,照溶出度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 XC)第二法,以磷酸盐缓冲液(pH 8.0)(取磷酸氢二钾 5.59 g,磷酸二氢钾 0.41 g,加水使溶解成 1 000 mL,用 1 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液调 pH 值为 8.0)900 mL 为溶出介质,转速为 50 r·min⁻¹,分别在 5,10,20,30,45,60 min 取样 5 mL,并及时补充溶出介质 5 mL,按上述液相色谱条件,采用对照品法测定各时间段的溶出量。溶出度测定结果见图 3 以及表 1。

表 1 尼美舒利颗粒剂溶出度测定结果

Tab1 The results of dissolution of Nimesulide Granules

生产厂家	时间 /min	5	15	30	45	60
A 制药公司	累积溶出率 /%	81.3 ±2.54	84.4 ±1.70	85.3 ±3.64	87.4 ±2.94	94.3 ±2.87
B 制药公司	累积溶出率 /%	74.8 ±2.13	80.7 ±1.44	79.9 ±1.54	79.6 ±1.83	80.2 ±1.99

从表 1 中看出,两个生产厂家的尼美舒利颗粒剂在 5 min 时溶出量已基本达到 75%,随着时间的推移,A 制药公司的产品仍然继续溶出,而 B 制药公司的颗粒剂在溶出量达到 80%后,基本上不再溶出,说明两家公司的产品在工艺上存在明显差异。

4 讨论

4.1 流动相的选择

选用磷酸二氢钾缓冲液-甲醇系统、醋酸铵缓冲液-甲醇系统以及 0.1%磷酸溶液-甲醇系统进行实验,发现在上述系统中尼美舒利的峰形均对称,因此选用最简单的 0.1%磷酸溶液-甲醇色谱系统作为流动相,在该条件下,色谱峰拖尾因子约为 1.03。

4.2 溶出条件的选择

4.2.1 颗粒剂的溶出行为 颗粒剂在溶出过程中,接触溶媒的比表面积较大,同时省略了片剂、胶囊等制剂的崩解过程,这使得尼美舒利颗粒在短时间内能顺利溶出。在上述溶出条件下,不同生产厂家的产品表现出不同的溶出曲线,因此本方法不仅能有效控制产品的溶出情况,也能有效区分不同生产厂的产品之间的差异,对市场起到重要的监督作用。

4.2.2 溶出介质的选择 尼美舒利在水中为完全不溶,在 0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中溶解度也很小^[4],实验中对尼美舒利在不同 pH 值的缓冲液中的溶解度进行了测定,结果分别为在 pH 7.2 磷酸盐缓冲液中的溶

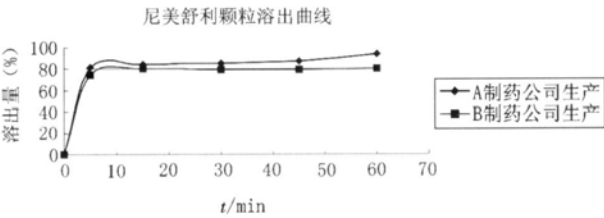


图 3 尼美舒利颗粒剂的溶出度曲线

Fig 3 Dissolution curves of Nimesulide Granules

解度为 25.49 μg·mL⁻¹,在 pH 8.0 磷酸盐缓冲液中为 187.8 μg·mL⁻¹,在 pH 9.18 硼砂标准缓冲液中为 806.1 μg·mL⁻¹,为使方法对不同厂家的颗粒剂具有区别的能力,选择了 pH 8.0 磷酸盐缓冲液作为溶出介质。

4.2.3 溶化性检查 本试验中的颗粒剂产品性状为淡黄色颗粒或淡黄色混悬颗粒,虽然中国药典规定混悬颗粒在进行溶出度检查后,不再进行溶化性检查。为比较产品的质量,仍进行了溶化性实验,两个厂家的颗粒剂在热水中搅拌 5 min 后,均为轻微混浊,未见有异物,符合中国药典的要求。

参考文献

[1] LU Z F, HONG L P, CHEN Y Z, *et al*. Preparation and relative bioavailability of nimesulide cepsules[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences(药学进展), 1999, 23(2):112-115.

[2] ZHAO X M, LI W L. Dissolution and content detemination of nimesulide in nimesulide tablets and nimesulide capsuled by HPLC[J]. J Guangdong College of Pharmacy(广东药学院学报), 2006, 22(3): 280-283.

[3] Ch. P(2005) Vol II (中国药典 2005 年版·二部)[S]. 2005:附录 14.

[4] HUANG X L, LIN J. Study of Dissolution of nimesulide tablets [J]. Guangdong Phamaceutical Joumal(广东药学), 2005, 15(1):16-18.