

3 讨论

色标级和分析纯级的二甲苯试剂, 其组分比例与通常所默认的有较大差别。

二甲苯试剂 4 个组分的线性方程斜率有差别, 如果用二甲苯作为一个整体来定量测定, 其结果与实际值会有一定的偏差。

中华人民共和国工业和信息化部发布的工业行业[2010]第 122 号文, 从附件《部分工业行业淘汰落后生产工艺装备和产品指导目录》(2010 年)中, 轻工的 7 条(含苯类溶剂型油墨生产)和医药的 7 条(使用含苯油墨和添加剂进行表面印刷药包材产品的工艺)^[6]可以看出, 国家对苯和苯类溶剂的使用提出了更严格的限制, 那么对药品和药品包装材料的溶剂残留量中苯和苯类溶剂的要求应该会变成不得检出, 由于二甲苯是一个比例不恒定的混合试剂, 所以如果用二甲苯来测定检测限, 会影响结果的判定。

氢火焰离子化检测器是一个质量型检测器,

二甲苯的 4 个组分都是同分异构体, 但是有机化物的响应因子与它们的含碳数和离子化效率有关, 检测器对二甲苯 4 个组分的响应因子存在差别, 此结果与文献相符^[7]。

REFERENCES

- [1] Anom. Handbook of Reagents(试剂手册) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2002: 1366.
- [2] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix VIII P.
- [3] USP 34. NF 29. Volume 1 [S]. 2011: 174.
- [4] EP 7.0. Volume 1 [S]. 2011: 588.
- [5] The international technical requirements for registration of pharmaceuticals(2007) Quality part(药品注册的国际技术要求, 2007, 质量部分) [S]. 2007: 135.
- [6] Ministry of Industry and Information Technology of the People's Republic China, Industry(2010) No. 122nd.[EB]. <http://www.miit.gov.cn/n11293472/n11293832/n11294042/n12876231/13644768.html>
- [7] FAN G L, SONG C W, ZHOU W Y, et al. Theoretical calculation of the relative mass calibration factor of hydrogen flame ionization detector [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2002, 8(30): 906-910.

收稿日期: 2013-01-16

中国药典 2010 年版卡托普利片溶出度检验方法研究

刘明洁, 许竹梅, 陈德俊* (山东省食品药品检验所, 济南 250101)

摘要: 目的 改进卡托普利片溶出度检测方法。方法 采用转篮法测定卡托普利片溶出度, 以 0.01 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 900 mL 为溶出介质, 转速 50 r·min⁻¹, 经 20 min 取样。结果 采用 USP 对 A、B 厂的卡托普利片进行溶出度检测, 溶出曲线存在明显的差异; B 厂产品不符合规定, 且批内均一性也存在很大差异。结论 改进的方法极大地抑制了卡托普利的降解, 对改进制剂处方工艺及控制产品质量提供了有益的参考, 可用于卡托普利片的溶出度检查。

关键词: 卡托普利片; 溶出度

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)04-0460-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.019

Study on the Dissolution Test of Captopril Tablets in Chinese Pharmacopoeia 2010

LIU Mingjie, XU Zhumei, CHEN Dejun* (Shandong Provincial Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the dissolution determination method of captopril tablets. **METHODS** The new established dissolution determination method was the basket method. The 0.01 mol·L⁻¹ hydrochloric acid of 900 mL was used as the dissolution medium, the rotation speed was 50 r·min⁻¹ and the time was 20 minutes. **RESULTS** According to the USP dissolution test on sample of manufacturer A and B, the difference of dissolution curves was obvious. In addition, the sample of

作者简介: 刘明洁, 女, 主任药师 Tel: (0531)81216518 E-mail: ads1000@126.com
(0531)81216520 E-mail: chendejunweiwei@sina.com

*通信作者: 陈德俊, 男, 硕士, 副主任药师 Tel:

manufacturer B was unqualified and the uniformity of within-lot was bad. **CONCLUSION** The improved method inhibits the degradation of captopril. It provides a reference for the quality control of captopril tablets, and can be used for the dissolution test of captopril tablets.

KEY WORDS: captopril tablets; dissolution

卡托普利是第一个应用于临床的血管紧张素转化酶抑制剂, 主要用于高血压等疾病的治疗, 有素片、薄膜衣片和糖衣片 3 种。收载于中国药典 2010 年版二部^[1]、USP36^[2]、BP2012^[3]。按中国药典 2010 年版二部溶出度法, 卡托普利在水中极易降解, 生成卡托普利二硫化物, 不能准确反映卡托普利片的溶出情况。本实验参照 USP36 检查方法, 对卡托普利片溶出度进行检查。

1 仪器与试药

仪器: Agilent1200 高效液相色谱仪(包括四元梯度泵、自动进样器、柱温箱等)(美国 Agilent 公司); CP225D 电子天平(德国 Sartorius 公司); Milli-Q 超纯水处理系统(美国密理博公司); VK7025+VK8000 自动溶出度仪(美国瓦里安公司)。

卡托普利(批号: 100318-201103, 含量: 99.5%)、卡托普利二硫化物(批号: 100319-200602, 含量: 100%)对照品均由中国食品药品检定研究院提供; 卡托普利片由 A 厂(批号: 1303024, 1306013, 1306016)、B 厂(批号: 20130106, 20130708, 20130918)提供; 乙腈、甲醇为色谱纯, 盐酸、磷酸二氢钠为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶出度试验条件

2.1.1 中国药典 2010 年版二部溶出度检查法 采用桨法, 以水 900 mL 为溶出介质, 介质温度控制在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速为 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 经 45 min(为糖衣片)取溶液滤过, 作为供试品溶液。

2.1.2 USP36 溶出度检查法 采用转篮法, 以 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 900 mL 为溶出介质, 介质温度控制在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速为 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 经 20 min 取溶液滤过, 作为供试品溶液。

2.2 色谱条件

按中国药典 2010 年版二部卡托普利片溶出度项下试验条件进行测定。色谱柱: Waters Symmetry C_{18} 柱($4.6 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$); 流动相: $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠溶液-甲醇-乙腈(70:25:5)(用磷酸调节 pH 值至 3.0); 流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 检测波长: 215 nm; 柱温: 40°C ; 进样量: $20 \mu\text{L}$ 。

2.3 对照品溶液

精密称取卡托普利对照品 14 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液①; 另精密称取卡托普利对照品 14 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液②。

2.4 稳定性试验

取对照品溶液①和②, 室温下, 按“2.2”项下色谱条件, 分别在 0, 1, 2, 4, 6, 8 h 测定, 测得 RSD 分别为 7.15%和 0.14%, 结果表明对照品在水溶液中不稳定, 在酸性溶液中稳定。结果见图 1。

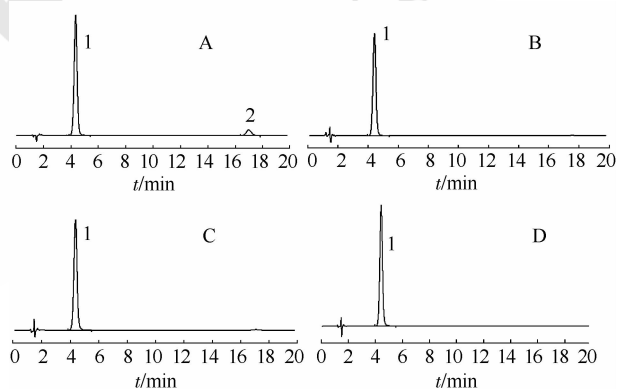


图 1 HPLC 色谱图

A-供试品溶液(水中); B-对照品溶液(水中); C-供试品溶液(酸中); D-对照品溶液(酸中); 1-卡托普利; 2-卡托普利二硫化物

Fig 1 HPLC Chromatograms

A-analytical solution(in water); B-standard solution (in water); C-analytical solution(in acid); D-standard solution(in acid); 1-captopril; 2-captopril-disulphide

2.5 溶出曲线

取 A、B 厂批号分别为 1303024 和 20130106 的卡托普利片, 按“2.1.2”项下溶出度试验条件, 分别于 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 取样, 按“2.2”项下色谱条件测定, 溶出曲线见图 2。

2.6 溶出度测定结果

取卡托普利片, 分别按“2.1.1”和“2.1.2”项下溶出度试验条件进行分析, 结果见表 1。

表 1 溶出度测定结果

Tab 1 Results of the dissolution

批号	溶出度/%											
	Ch.P 法						USP 法					
1303024	92	94	94	96	90	88	89	93	88	92	93	90
1306013	90	93	95	93	89	87	90	92	93	90	91	91
1306016	93	95	94	92	91	90	89	91	88	92	93	91
20130106	96	94	95	90	93	91	15	69	36	68	16	53
20130708	92	95	93	95	90	92	22	56	48	39	65	70
20130918	95	93	92	96	91	93	67	73	44	36	23	55

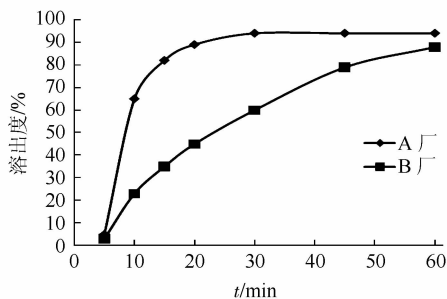


图 2 溶出曲线

Fig 2 Dissolution curves

3 讨论

在稳定性试验中, 考察卡托普利对照品室温下(25 ℃)水溶液和酸性溶液的稳定性, 表明其在水中不稳定; 同时取对照品溶液①于(37±0.5)℃放置 45 min、对照品溶液②于(37±0.5)℃放置 20 min, 进行稳定性考察, 与 0 h 比较, 对照品溶液①的峰面积降低 5.06%, 而对照品溶液②的峰面积不变。按中国药典 2010 年版二部溶出度检查方法测定, 在取样时, 溶出量已经下降了 5%左右,

随着测定时间的延长, 其溶出量会降低更多。而按 USP36 溶出度检查方法测定, 至少在 8 h 内稳定, 从时间上, 保证了整个实验的完成。

由溶出度测定结果可以看出, 按中国药典 2010 年版二部溶出度检查方法测定, A、B 厂生产的卡托普利片的溶出量几乎不存在差异。按 USP36 溶出度检查方法测定, A、B 厂存在显著差异, 且 B 厂的批内均一性也存在很大差异。

由溶出曲线可以看出, A、B 厂的溶出行为差异很大; 提示 B 厂在处方和生产工艺上可能存在问题, 而质量标准不完善可使企业有机可乘。因此有必要修订卡托普利片溶出度检查方法, 完善质量标准、规范处方和生产工艺, 以提高产品的质量。

REFERENCES

- [1] Ch.P(2010) Vol II (中国药典 2010 年版二部) [S]. 2010: 131.
- [2] USP36-NF31 [S]. 2013: 2784-2785.
- [3] BP2012 [S]. 2012: 2544.

收稿日期: 2013-12-17

HPLC 测定坎地沙坦酯氨氯地平片有关物质及降解产物

陈宁¹, 毛柯^{1,2}, 周卫^{1,2}, 徐斌¹ (1.南京工业大学江苏省药物研究所有限公司, 南京 210009; 2.南京工业大学药学院, 南京 210009)

摘要: 目的 建立测定坎地沙坦酯氨氯地平片有关物质的高效液相色谱法。方法 采用 Inertsil ODS-SP C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱, 以 0.035 mol·L⁻¹ KH₂PO₄(磷酸调 pH 3.0)-甲醇-乙腈为流动相, 梯度洗脱, 检测波长 238 nm, 流速 1.0 mL·min⁻¹。结果 特异性杂质和破坏条件下产生的降解产物与主药分离较好, 3 批样品最大单个杂质为坎地沙坦酯杂质 B, 总杂质均<0.5%。结论 本法专属性强, 灵敏度高, 重现性好, 能够有效控制产品质量。

关键词: 高效液相色谱法; 坎地沙坦酯氨氯地平片; 有关物质; 降解产物

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)04-0462-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.020