

GC 测定非诺贝特制剂中十二烷基硫酸钠含量

林丽琴¹, 靖雅², 石云峰^{2*} (1.杭州市食品药品检验研究院, 杭州 310022; 2.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 建立非诺贝特制剂中十二烷基硫酸钠的 GC 测定方法。方法 采用 HP-5(30 m×0.53 mm, 2.65 μm)毛细管柱, 以氮气为载气, 氢火焰离子化检测器, 程序升温, 直接进样, 以十二烷醇为对照品外标法测定十二烷基硫酸钠的含量。结果 十二烷醇在 0.165~1.32 mg·mL⁻¹内具有良好的线性关系, 相关系数为 0.999 5。国内企业产品的十二烷基硫酸钠用量远低于安全用量, 但部分国内企业可能存在过量添加和非法添加的问题。结论 本方法准确, 专属性强, 可作为非诺贝特制剂中十二烷基硫酸钠的检测方法。

关键词: 非诺贝特制剂; 十二烷基硫酸钠; 含量测定; 气相色谱法

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)11-1649-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.11.012

引用本文: 林丽琴, 靖雅, 石云峰. GC 测定非诺贝特制剂中十二烷基硫酸钠含量[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1649-1651.

Determination of Sodium Dodecyl Sulfate in Fenofibrate Formulation by GC

LIN Liqin¹, JING Ya², SHI Yunfeng^{2*} (1.Hangzhou Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310022, China; 2.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the sodium dodecyl sulfate determination of Fenofibrate formulation. **METHODS** The capillary column was HP-5 (30 m×0.53 mm, 2.65 μm). The carrier gas was nitrogen and the detector was FID with temperature programming and direct sample injection. The content of sodium dodecyl sulfate was determined by external standard method with 1-dodecanol as reference substance. **RESULTS** There was good linear relationship of 1-dodecanol in the concentration range of 0.165–1.32 mg·mL⁻¹, $r=0.9995$. The dosage of sodium dodecyl sulfate was lower than the safe amount, but some companies might have overadded or illegally added sodium dodecyl sulfate in our country. **CONCLUSION** The method is accurate, reliable and suitable for the determination of sodium dodecyl sulfate in Fenofibrate formulation.

KEYWORDS: Fenofibrate formulation; sodium dodecyl sulfate; content determination; GC

非诺贝特是第 3 代苯氧芳酸类调脂药, 具有显著降低血中升高的三酰甘油、总胆固醇及中度升高高密度脂蛋白胆固醇水平等调节血脂异常的作用^[1], 同时还可降低血尿酸水平, 对 2 型糖尿病和代谢综合征的治疗也有较好作用, 市场前景良好^[2]。该药最先由法国 Fournier 公司(2009 年被雅培收购)于 1974 年开发上市, 现已在全球多达 80 多个国家和地区上市, 是目前临床应用最广泛的贝特类药物。非诺贝特在生物药剂学分类中属于 BCSII 类药物, 作为难溶性药物, 其体外溶出度与生物利用度相关度较高, 体外溶出度的高低是该产品是否有效的关键指标。国内生产企业为达到增加非诺贝特主药溶出的目的, 常在处方中添加十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)作为助溶剂, 但由于 SDS 为中等毒性物质, 可能对皮肤、眼睛、黏膜、上呼吸道、胃产生刺激等急性

毒性反应^[3], 因此在用量方面有一定限度要求。

目前对 SDS 的含量测定方法, 主要有亚甲基蓝比色法^[4]、吡啶橙染料比色法^[5]、容量法^[6]、酸碱滴定法^[7]以及分光光度法^[8], 但上述方法仅针对 SDS 原料进行测定, 无法对制剂中 SDS 进行有效测定。为考察国内非诺贝特制剂产品中 SDS 含量情况, 本研究参考文献^[9-10]建立了 GC 测定制剂中 SDS 含量的方法。

1 仪器与试剂

7890A 气相色谱仪、氢火焰离子化(FID)检测器(美国 Agilent 公司); 十二烷醇对照品(Chem-Service 公司, 批号: 367-58B; 纯度: 99.12%); 乙醇(批号: 20170604)、乙醚(批号: 20161209)、硫酸(批号: 20170201)均购自国药集团化学试剂有限公司; 非诺贝特制剂(片剂 10 家, 胶囊剂 6 家)为国内药厂产品。

作者简介: 林丽琴, 女, 副主任药师 Tel: (0571)85463890 E-mail: linliqin@aliyun.com

*通信作者: 石云峰, 男, 副主任药师 Tel: (0571)86459422 E-mail: lin-net@163.com

2 方法与结果

2.1 色谱条件

HP-5 毛细管色谱柱(30 m×0.53 mm, 2.65 μm); 载气: 氮气; 程序升温: 起始温度 80 °C, 维持 1 min, 然后以 10 °C·min⁻¹升至 260 °C, 维持 3 min; 进样口温度: 270 °C; FID 检测器温度: 300 °C; 流速: 3.0 mL·min⁻¹; 分流比: 10:1; 进样量: 1 μL。

2.2 样品配制

2.2.1 对照品溶液的配制 取十二烷基醇对照品约 83 mg, 置 25 mL 量瓶, 用无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品储备液, 精密量取 2.0 mL, 置 10 mL 量瓶, 用无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的配制 取本品细粉适量(约 5 片或适量), 置锥形瓶中, 加 0.5 mol·L⁻¹ 硫酸溶液 20 mL, 95 °C 水浴回流 1 h, 冷却后乙醚洗涤冷凝管并提取 2 次, 每次 10 mL, 合并乙醚层, 转移至 50.0 mL 量瓶中, 挥至近干, 加无水乙醇稀释至刻度, 摇匀, 离心, 即得。

2.3 专属性试验

按企业处方配制缺味样品(除 SDS 以外的其他成分制备), 按“2.2.2”项下方法制备空白溶液, 依法测定, 结果各缺味样品均不干扰测定。

2.4 线性关系考察

精密量取对照品储备液适量, 用乙醇按逐步稀释的方法制成系列浓度溶液(0.165, 0.33, 0.495, 0.66, 0.99, 1.32 mg·mL⁻¹), 测定峰面积, 以峰面积 Y 对浓度 X 进行线性回归, 结果十二烷基醇在 0.165~1.32 mg·mL⁻¹ 内线性关系良好($r=0.9995$), 线性方程为 $Y=494.57X-0.8724$ 。

2.5 定量限与检测限

取对照品溶液适量, 加乙醇逐步稀释, 进样 1 μL 分析, 至峰高约为基线噪音的 10 倍, 得定量限浓度为 1.32 μg·mL⁻¹; 取上述定量限溶液加乙醇逐步稀释, 进样 1 μL 分析, 峰高约为基线噪音的 2~3 倍, 得检测限浓度为 0.44 μg·mL⁻¹。

2.6 回收率试验^[11]

取 A 企业(片剂)和 K 企业(胶囊剂)缺味样品各 9 份, 分别加入对照品约 16, 33, 49 mg, 按“2.2.2”项下方法制得低、中、高 3 种浓度(约为 0.32, 0.66, 0.98 mg·mL⁻¹)的供试品溶液, 进样测定, 分别计算平均回收率, 结果见表 1。

表 1 加样回收率试验($n=9$)

Tab. 1 Results of recovery test($n=9$)

剂型	加入对照 品量/mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
片剂	15.89	14.51	91.32	94.55	2.61
	16.22	15.06	92.85		
	16.17	14.88	92.02		
	32.55	31.51	96.80		
	33.69	31.64	93.92		
	33.05	31.19	94.37		
	49.66	48.69	98.05		
	50.32	47.18	93.76		
	49.11	48.04	97.82		
胶囊剂	16.55	15.02	90.76	93.84	3.81
	16.07	14.66	91.23		
	17.54	16.45	93.79		
	35.46	35.16	99.15		
	34.65	31.29	90.30		
	34.55	31.44	91.00		
	48.69	47.28	97.10		
	49.64	45.89	92.45		
	48.54	47.94	98.76		

SDS 在非诺贝特制剂处方中质量百分比约为 1%左右, 按中国药典 2015 版四部附录药品质量标准分析方法验证指导原则^[12]要求, 其回收率应在 92%~105%之间, 本研究拟定方法回收率符合要求。

2.7 仪器精密度、重复性和稳定性试验

取对照品溶液, 连续测定 5 次, 测得 SDS 峰面积的 RSD 为 1.56%, 结果表明本方法的仪器精密度较好; 取同一批样品(批号: 1609302), 平行 6 份, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 进样测定, 结果样品 SDS 含量的 RSD 为 1.91%, 表明方法重复性良好; 取同一份供试品溶液(批号: 1609302), 分别在室温遮光密封的条件下放置 0, 4, 8, 12, 16 h 后进样测定, SDS 含量的 RSD 为 1.44%, 表明供试品溶液在 16 h 内稳定。

2.8 SDS 含量测定

按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液并测定, 按外标法以峰面积计算 SDS 的含量, SDS 与十二烷基醇的分子量比值为 1.547 7^[10], 含量测定结果以 SDS 计。结果见表 2, 典型色谱图见图 1。

3 讨论

非诺贝特属于生物药剂学分类 BCS II 类药物, 体外溶出度与生物利用度相关度较高, 国内生产企业为提高溶出, 常在处方中添加 SDS 作为助溶剂。研究表明, 16 家制剂生产企业中, A、L 2 家生产企业测得 SDS 含量远大于处方量, B、I、J、N 4 家企业测得 SDS 含量小于处方量,

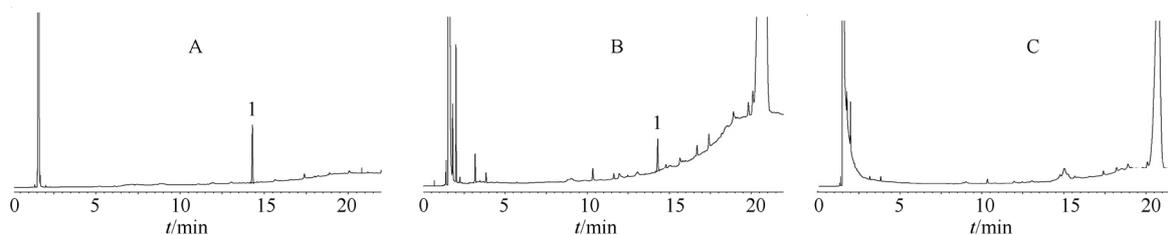


图1 典型缺味样品色谱图

A-对照品; B-批号为1609302的样品; C-缺味样品; 1-十二烷醇。

Fig. 1 GC chromatogram of blank adjuvant

A-reference substances; B-sample(batch No. 1609302); C-blank adjuvant; 1-1-dodecanol.

表2 SDS测定结果

Tab. 2 Test results for SDS

剂型	生产企业	批号	每片/粒 处方量/mg	测定量/ mg	百分含 量/%
片剂	A	1609302	1.00	2.33	233
	B	150103	0.80	0.52	65
	C	20150303	0	0	/
	D	170102	0	0	/
	E	T16F110	0	0	/
	F	20170122	0	0	/
	G	20160501	0	0	/
	H	1501021	0	0	/
	I	160203	0.80	0.54	68
	J	091612	0.96	0.72	75
胶囊剂	K	170302	0	1.42	/
	L	151130	4	9.72	243
	M	151103	0	0	/
	N	AGKD01	8	5.28	66
	O	20151001	0	0	/
	P	170201	0	2.01	/

K、P 2 家生产企业产品中检出 SDS，但处方中没有列入。分析后认为，A、L 生产企业可能存在过量添加 SDS 情况；B、I、J、N 4 家企业所用 SDS 纯度(以十二烷醇计)较低，导致测得量小于处方量；K、P 2 家生产企业可能存在非法添加的问题。

SDS 作为药用辅料，查询国家药品审评中心网站可知其安全用量为片剂不得过每片 51.69 mg，胶囊不得过每粒 15 mg。结果表明，国内企业产品中的 SDS 用量远低于安全用量，但国内部分企业可能存在过量添加和非法添加的问题。

采用高温酸解对 SDS 进行处理已收载于现行版药典，方法相对可靠，采用本实验建立的处理方法对 4 家企业生产的辅料 SDS 进行了测定，结果与标示量基本一致(如国药集团的 20171121 批次 SDS，结果含量为 99.3%，标示量为 ≥ 9.0)，认

为此条件下 SDS 已全部水解。

本研究建立了 GC 测定非诺贝特制剂中 SDS 含量的方法，准确度高、专属性好，可作为非诺贝特制剂 SDS 测定的有效方法，可为其他口服固体品种中 SDS 测定提供参考，为仿制药一致性评价辅料研究提供新方法，并为国家监管提供新的技术手段。

REFERENCES

- [1] 沈敏, 李中东. 非诺贝特非调脂作用的研究与应用[J]. 中国临床药学杂志, 2010, 19(4): 253-256.
- [2] LI F, FENG L L, YANG C. Research progress of fenofibrate formulation [J]. World Clin Drugs(世界临床药物), 2011, 3(9): 552-557.
- [3] ZHENG J M. Handbook of Pharmaceutical Excipients [M]. 4th Ed. Beijing: Chemical Industry Press, 2005.
- [4] WANG L H, CHEN X, LONG Y G. Establishment of determination method of the SDS contents in recombinant biological products [J]. Lett Biotechnol(生物技术通信), 2008, 5 (19): 711-713.
- [5] ZHANG M F, RAO C M, ZOU Y, et al. Quantitating sodium dodecyl sulfate in recombinant human interleukin-2 using acridine orange [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2001, 21(50): 354-357.
- [6] LIU Y. Capacity for the determination of sodium dodecyl sulfate [J]. Tianjin Chem Ind (天津化工), 1994, 3(4): 52-54.
- [7] 张志贤. 有机官能团定量分析[M]. 北京: 化学工业出版社, 1990.
- [8] LIANG Y G. Spectrophotometric determination of lauryl sodium sulfate concentration in bright nickel plating bath [J]. Electroplating(电镀与涂饰), 1991, 10(4): 69-70.
- [9] WU J M, LIU M H, LIU Y, et al. Effect of purity of sodium dodecyl sulfate on dissolution testing results of candesartan cilexetil [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2015, 35(4): 742-745.
- [10] LIU J Z, CHENG Q L, HANG T J, et al. Quality control research of sodium dodecyl sulfate [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2009, 29(7): 1152-1154.
- [11] QIAN W H, WANG T, HOU Y F, et al. Study on the quality standard for Urea cream [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(11): 1564-1567.
- [12] 中国药典. 四部[S]. 2015: 375.

收稿日期: 2017-12-26

(本文责编: 曹粤锋)