

· 研究报告 ·

脂必泰胶囊溶出度测定的方法研究

施磊¹, 叶隽¹, 宋磊² (1. 上海市静安区食品药品检验所, 上海 200435; 2. 上海市交通大学医学院附属同仁医院, 上海 200050)

[摘要] 目的 建立脂必泰胶囊溶出度的测定方法。方法 采用 ZABAX-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 甲醇-0.05%磷酸(80:20)为流动相;流速 1.0 ml/min;检测波长 238 nm。按《中华人民共和国药典》2015 年版四部溶出度测定第三法(小杯法),采用 SOTAX AT7 智能药物溶出仪,通过对溶出介质、转速和取样时间的优化选择,确定脂必泰胶囊中红曲的有效成分洛伐他汀溶出度测定方法。结果 本研究建立的色谱条件,专属性良好。洛伐他汀的线性范围 1.63~122.2 μg/ml ($r=1.0000$)。样品的溶出度均一性良好,以含 1.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液(pH 7.0)为溶出介质,取样时间为 45 min,转速为 100 r/min。溶出度均不低于 80%。结论 本研究建立的方法可用于脂必泰胶囊溶出度的测定,能有效控制药品的质量,为提高脂必泰胶囊质量标准提供依据。

[关键词] 脂必泰胶囊;洛伐他汀;溶出度;色谱法;高效液相

[中图分类号] R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)02-0170-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.014

Study on the dissolution determination of Zhibitai capsules

SHI Lei¹, YE Jun¹, SONG Lei² (1. Shanghai Jingan Institute for Food and Drug Control, Shanghai 200435, China; 2. Tongren Hospital Affiliated to School of Medical, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200050, China)

[Abstract] **Objective** To develop a method for the determination of the dissolution of Zhibitai capsules. **Methods** The chromatographic analysis was carried out on a ZABAX-C₁₈ column(250 mm×4.6 mm, 5 μm) with methanol-0.05% phosphate solution(60:40) as mobile phase. The flow rate was 1.0 ml/min and the detection wavelength was 238 nm. According to the third dissolution method (small glass-method) described in the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2015 Edition, Volume 4), the dissolution determination conditions were established using SOTAX AT7 intelligent drug dissolution instrument, and dissolution medium, rotational speed and sampling time were selected. **Results** The method showed perfect specificity under the established chromatographic conditions. The linear ranges of lovastatin was 1.63-122.2 μg/ml($r=1.0000$). The dissolution rates of the samples were consistent. The 1.0% sodium dodecyl sulfate in phosphate solution (pH 7.0) was selected as release media, rotational speed was 100 r/min, the sampling time point was 45 min. The dissolution limit was not less than 80% of the labeled amount. **Conclusion** The established method could be used for the dissolution determination and the quality control, and provide reference for the improvement of quality standards of Zhibitai capsules.

[Key words] Zhibitai capsules; lovastatin; dissolution; chromatography; high performance liquid

高脂血症是指由于脂肪代谢或运转异常使血浆中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)中一种或几种脂质高于正常,表现为高胆固醇血症、高三酰甘油血症、混合型高脂血症^[1]。临床上可为原发性或继发于其他疾病,是导致动脉粥样硬化、动脉血管内斑块形成、冠心病和脑卒中的高危因素。因此,控制血脂、改善血管内皮功能、稳定斑块成为一级预防的手段之一。脂必泰胶

囊消痰化痰、健脾和胃。主治痰瘀互结、气血不利所致的高脂血症。症见头昏、胸闷、腹胀、食欲减退、神疲乏力等。脂必泰胶囊质量标准收载于新药转正标准中药第 64 册。查阅文献发现,有多篇文章对脂必泰胶囊中红曲的有效成分洛伐他汀的含量测定进行了研究^[2-4],没有对其溶出度进行方法学验证。本研究建立了 HPLC 法测定脂必泰胶囊的溶出度,并进行了方法学验证。

1 仪器和试剂

1.1 仪器

Agilent 1260 系列高效液相色谱仪(包括

[作者简介] 施磊,本科,主管药师,13764678672, Email: yhh451@sohu.com

[通讯作者] 宋磊,主管药师, Email:13661829392@qq.com

G1311B型二元泵、G1329B型自动进样器、G4212B DAD检测器、Agilent openLAB色谱工作站,美国安捷伦),STAT智能溶出度仪(SOTAX AT7),CPA225D型电子天平(精度0.01 mg,德国赛多利斯公司)。

1.2 试剂和药品

洛伐他汀对照品(批号:100600-201504,含量为99.4%,中国食品药品检定研究院),脂必泰胶囊(0.24 g/粒,批号:170206、160706、160511、160307,成都地奥九泓制药厂),甲醇(色谱纯,德国Merck公司),磷酸、十二烷基硫酸钠、氢氧化钠(均为分析纯,国药集团化学试剂有限公司),高纯去离子水(上海市静安区食品药品检验所自制)。

2 方法和结果

2.1 色谱条件

ZABAX-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为甲醇-0.05%磷酸(80:20);流速1.0 ml/min;柱温30℃;检测波长238 nm;进样量10 μl。

2.2 溶液制备

2.2.1 对照品溶液

精密称取洛伐他汀对照品溶液10.24 mg,置50 ml容量瓶中,加少量乙醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为储备对照溶液。

2.2.2 供试品溶液

取样品(批号:170206)6粒,分别置200 ml容量

瓶中,分别加1%十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液(pH 7.0)超声溶解,冷却,加溶剂至刻度,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,作为供试品溶液。

2.2.3 阴性对照溶液

根据脂必泰胶囊处方配制,除去红曲,按生产工艺制备阴性样品,同供试品溶液制备方法,即得阴性对照溶液。

2.3 系统适应性试验

取洛伐他汀对照品溶液、供试品溶液及阴性对照品溶液,用流动相制成浓度为40 μg/ml的溶液作为系统适应性试验溶液。按“2.1”项下色谱条件测定,得液相色谱图(图1),洛伐他汀的保留时间为10.22 min,理论塔板数为10 500。结果表明,本次分析使用的色谱系统是有效、适用的。

2.4 线性关系考察

分别精密吸取按“2.2.1”项下配制的对照储备液0.2、0.5、1.0、2.0、3.0、5.0、10.0、15.0 ml,置25 ml的容量瓶中,分别加1.0%十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液(pH值为7.0)稀释至刻度,摇匀,即得系列对照品溶液(浓度分别为1.63、4.073、8.143、16.29、24.43、40.72、81.44、122.2 μg/ml)。按“2.1”项下色谱条件依次进样测定,记录峰面积。以峰面积为纵坐标,溶液浓度为横坐标绘制标准曲线。求得洛伐他汀的线性回归方程为: $Y = 30.801 1X + 5.332 1$, $r = 1.000 0$,线性范围1.628 8~122.160 0 μg/ml。

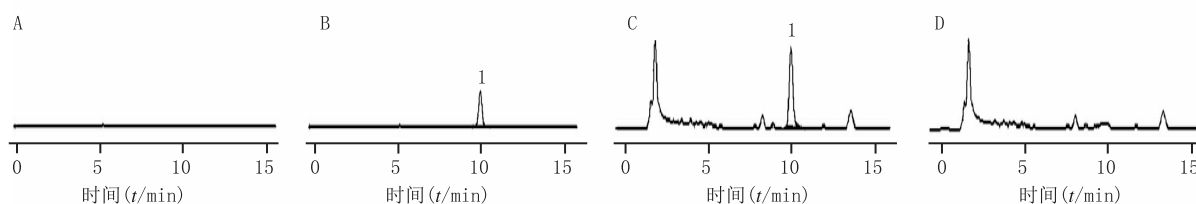


图1 脂必泰胶囊的HPLC图

A. 溶剂;B. 对照品溶液;C. 供试品溶液;D. 阴性对照溶液;1. 洛伐他汀

2.5 精密度试验

精密吸取对照品溶液(含洛伐他汀40.72 μg/ml),按“2.1”项下色谱条件测定,连续进样6次,记录各色谱峰的峰面积。洛伐他汀平均峰面积为1 269.41, RSD为0.11%,表明精密度良好。

2.6 稳定性试验

精密吸取溶出度项下供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件测定,分别于0、2、4、8、12 h进样,记录峰面积,其峰面积的RSD为0.87%,表明供试品溶液稳定性良好。

2.7 加样回收率试验

取脂必泰胶囊9粒,每3粒为一组,置溶出杯中,分别加洛伐他汀标准储备液(精密称取洛伐他汀对照品31.5 mg,置50 ml容量瓶中,加溶出介质溶解并稀释至刻度摇匀,备用)1.0、2.0、3.0 ml,参照溶出度第三法,以1.0%十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液(pH值为7.0)200 ml为溶出介质,转速100 r/min,依法操作。经45 min时,取溶液适量,冷却,用0.45 μm的微孔滤膜滤过,取续滤液,进行测定,计算,结果回收率分别为101.94%、100.94%、

98.53%, 平均回收率为 100.5%, RSD 为 1.7%。

2.8 溶出度试验条件的选择

2.8.1 测定波长的选择

取洛伐他汀对照品适量, 先用适量甲醇溶解, 再用 1.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液 (pH 值为 7.0) 稀释成适宜的浓度, 在 200~400 nm 波长范围内扫描, 结果在 238 nm 波长处有最大吸收, 因此, 选择 238 nm 作为检测波长。

2.8.2 溶出度方法的确定

取样品 (批号: 170206), 以 1.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液 (pH 7.0) 200 ml 为溶出介质, 参考 2015 年版《中华人民共和国药典》四部要求, 采用小杯法, 转速为 100 r/min 进行试验, 分别于 5、10、20、30、45、60 min 取样测定, 结果见图 2。

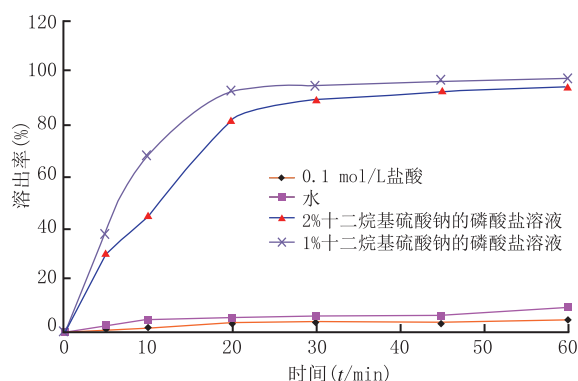


图2 不同溶出介质下脂必泰胶囊的溶出度曲线

2.8.3 转速的确定

取样品 (批号: 170206), 采用小杯法, 1.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液 (pH 值为 7.0) 200 ml 为溶出介质, 转速为 50、75、100、120 r/min 进行实验, 于 45 min 时取样测定, 转速 100、120 r/min 时溶出度最大。根据 2015 年版《中华人民共和国药典》四部要求和洛伐他汀的溶出情况, 确定转速为 100 r/min。

2.8.4 溶出介质的选择

取样品 (批号: 170206), 分别以水、0.1 mol/L 盐酸、1.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液 (pH 值为 7.0) 和 2.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液 (pH 值为 7.0) 为溶出介质。其中水和 0.1 mol/L 盐酸是常见的首选溶出介质, 2.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液 (pH 值为 7.0) 为 2015 年版《中华人民共和国药典》二部中“洛伐他汀胶囊”溶出度测定采用的溶出介质, 而 1.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液 (pH 值为 7.0) 是根据“若介质中加表面活性剂如十二烷基硫酸钠等, 应尽量选用低浓度。”的原则。由于脂必泰胶囊中洛伐他汀含量较少, 为保证高效

液相色谱出现相对较大的色谱峰, 故按照 2015 年版《中华人民共和国药典》四部的溶出度测定第三法, 溶出介质为 200 ml, 转速为 100 r/min, 分别于 5、10、20、30、45、60 min 取样, 测定溶出含量, 结果详见图 2, 确定 1.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液 (pH 值为 7.0) 为溶出介质。

2.8.5 取样时间的选择

取 4 个批号样品, 采用小杯法, 以 1.0% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐溶液 (pH 7.0) 200 ml 为溶出介质, 转速为 100 r/min 进行实验, 分别于 5、10、20、30、45、60 min 取样, 测定溶出含量。由图 3 可见, 20 min 时已经达到 85% 以上, 在 30 min 时溶出度都在 90% 以上, 根据 2015 年版《中华人民共和国药典》四部要求和洛伐他汀的溶出情况, 确定取样时间为 45 min。

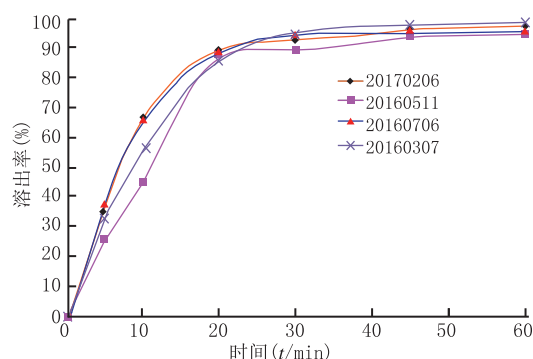


图3 不同取样时间下脂必泰胶囊的溶出度曲线

2.8.6 样品溶出度的测定

取 4 批供试品, 参照 2015 年版《中华人民共和国药典》四部附录 0931 的溶出度测定第三法小杯法, 按“2.8.2”项下的方法进行测定, 结果见表 1。根据样品溶出度检查结果, 限度均不得低于标示量的 80%。

表1 样品溶出度测定结果 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

批号	溶出率 (%)
20170206	98.1 ± 1.5
20160511	95.3 ± 1.3
20160307	99.3 ± 1.7
20160706	96.7 ± 1.1

3 讨论

固体制剂要在人体内发挥其药效, 首先要在人体内崩解、溶出后释放出药物, 然后才能进一步产生作用。而预测在人体的释放吸收情况, 作为体外评价样品质量、判断药物疗效的有效药学研究手段,

(下转第 187 页)

- P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(8):916-922.
- [4] 吴伟明, 黄成珂, 王军, 等. 质子泵抑制剂对 PCI 术后患者服用氯吡格雷疗效影响的 Meta 分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(1):17-21.
- [5] 冯美蓉, 姜葵, 吕宗舜, 等. 氯吡格雷联用质子泵抑制剂对心血管事件影响的 Meta 分析[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(2):108-113.
- [6] 刘俊, 朱艳虹, 汪琳, 等. 临床药师参与 1 例经皮冠状动脉介入术后支架内血栓形成的个体化抗血小板治疗[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(10):852-855.
- [7] PAN Y, TAN Y, LI B, et al. Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a Meta-analysis of fourteen randomized controlled trials [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(8):97-105.
- [8] 张兰芳, 齐晓勇, 贾新未, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗患者心肌再灌注及心功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(13):1223-1226.
- [9] 李宏松, 许向东, 吴国林, 等. PCI 术前应用负荷剂量瑞舒伐他汀对急性 NSTEMI 患者再灌注心律失常的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(36):5064-5067.
- [10] NACI H, BRUGTS J, ADES T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013, 6(4):390-399.
- [11] ALSHEIKH-ALI A A, AMBROSE M S, KUVIN J T, et al. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis [J]. *Circulation*, 2005, 111(23):3051-3057.
- [12] FAMULARO G, MIELE L, MINISOLA G, et al. Liver toxicity of rosuvastatin therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(8):1286-1288.
- [13] HARRILL A H, ROACH J, FIER I, et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(2):214-220.
- [14] 杨旭, 黄晓青, 张云, 等. 低分子量肝素与他汀类药物合用致转氨酶升高 32 例分析 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(6):567-569.
- [15] RAMOS RAMOS J C, SANZ MORENO J, CALVO CARRASCO L, et al. Clopidogrel-induced hepatotoxicity [J]. *Med Clin (Barc)*, 2003, 120(4):156-157.
- [16] 郑耐心, 刘蔚, 许乐. 美托洛尔致氨基转移酶升高 [J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(1):42.
- [17] 马长辉, 杨万松. 血清丙氨酸转氨酶与 ST 段抬高型心肌梗死的相关性研究 [J]. *天津医科大学学报*, 2014, 20(2):116-119.
- [收稿日期] 2018-05-11 [修回日期] 2018-12-26
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 172 页)

目前只有溶出度法最为适用。该法在当前药物的体外释放评定中应用最为广泛、便捷和准确。因此,在固体制剂的检验中溶出度检查应该成为一个必检项目。

脂必泰胶囊为复方中药制剂,国家药品标准规定其含量测定项仅为熊果酸。然而,脂必泰胶囊作为一种治疗高脂血症的药物,其主要成分是红曲,而红曲中降血脂的活性成分主要是洛伐他汀^[5]。那么测定脂必泰胶囊中洛伐他汀这一成分的含量,及其在人体的释放程度就成了对其质量的一个必然考核。与脂必泰胶囊中红曲的有效成分洛伐他汀的含量测定的多篇文献相比较,本研究是采用 HPLC 法,测定脂必泰胶囊中红曲的有效成分洛伐他汀的溶出度,并对该溶出度的测定方法进行了方法学验

证。该方法操作简便、重复性和稳定性好,结果准确,适用于测定脂必泰胶囊的溶出度。

【参考文献】

- [1] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社 2005: 819-821.
- [2] 刘源, 李东, 谢静, 等. 高效液相色谱法测定脂必泰胶囊中洛伐他汀含量 [J]. *中药材*, 2010, 33(6):1002-1004.
- [3] 温中明, 张法, 黄毅, 等. 脂必泰胶囊中红曲的含量测定 [J]. *中国药业*, 2011, 20(13):21-23.
- [4] 罗仁才, 孙开奇, 谢申猛, 等. 红曲中洛伐他汀总量的测定方法 [J]. *卫生研究*, 2003, 32(2):157-158.
- [5] 宓鹤鸣, 宋洪涛, 陈磊, 等. 红曲中降血脂活性成分的研究 [J]. *中草药*, 1999(3):172-174.
- [收稿日期] 2018-06-02 [修回日期] 2018-11-12
[本文编辑] 陈盛新