



中国科技论文统计源期刊

《CAJ-CD规范》执行优秀期刊

ISSN 1006-0103
CN 51-1218/R

华西药学期刊

HUAXI YAOXUE ZAZHI

**WEST CHINA
JOURNAL OF
PHARMACEUTICAL
SCIENCES**

2

2016

2016年4月 第31卷 第2期

ISSN 1006-0103



主管单位 中华人民共和国教育部
主办单位 四川大学 四川省药学会

飞龙掌血的止血活性及其机制的研究	刘志刚,王翔宇,毛北萍,等(157)
巯基化透明质酸对牛血清白蛋白体外释药机制的研究	杜金萍,俞功龙,尹宗宁 (160)
赤甘脉通注射液对大鼠生育力和早期胚胎发育的毒性研究	岳 鹏,沈 姣,蔡 鸣,等(162)
注射用甲磺酸胺银杏内酯B对围产期仔鼠生长及组织器官发育的影响	乔红群,李红沙,岳 鹏,等(165)
双甘清咽含片的药效学研究	胡文姬,黄 云,李学坚,等(168)
三七总皂苷肠溶微丸对动脉粥样硬化家兔肝脏的影响	陆仕华,陈 明,刘华钢,等(171)
姜黄素纳米乳的体内外药动学研究	杨 梅,张景勃,王 红,等(174)
静脉注射丹红注射液后丹酚酸B在大鼠体内的药动学研究	张瑛瑛,吴秀君 (178)
青川县野生重楼资源的分布概况	林 丹,汪 瑶,唐昌云,等(181)
广佛手药材的高效薄层色谱指纹图谱研究	李 倩,邵艳华,章润菁,等(185)
不同产地和品种天麻的HPLC指纹图谱研究	杨芝芳,邓 薇,宗 露,等(188)
电导率-含水量曲线法测定O/W型微乳的稳定性	李得堂,张丽娟,唐洪梅,等(191)
HPLC测定消炎止痢灵片中甲氧苄啶的溶出度	陈 翔,王 芳,许景景,等(194)
HPLC测定肾移植患者血浆中的霉酚酸	柏智能,唐丽琴,卢 今,等(197)
UPLC测定红毛五加嫩叶中的绿原酸	陈奕君,赵 薇,翟 雪,等(199)
GC法测定三七三醇皂苷中8种大孔吸附树脂的残留物	马茹君,王 莉,杨华蓉,等(202)
HPLC测定五味子种子及果皮中的6种木脂素类成分	窦志华,安莉萍,张 琳,等(205)
HPLC测定伊赫乌兰-13中的大叶茜草素	邹继红,王洪斌,赵春杰 (208)
UPLC测定桑叶中的槲皮素和山柰酚	付晓晶,张行飞,刘夏雯 (210)

综 述

姜黄挥发油的研究进展	薛月萃,周 英,康颖倩,等(212)
中药抗弓形虫的作用及其机制的研究进展	程小艳,朴莲荀 (215)

经验交流

乐胃颗粒的薄层色谱鉴别	沈婷婷,李世芳,刘 瑾,等(218)
康复新联合雷贝拉唑和莫沙比利治疗50例反流性食道炎的疗效观察	顾丽萍,张晓平 (220)

本期责任编辑 杨红芸

本刊加入“中国知网(CNKI)”系列数据库的声明

《华西药学杂志》已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文。该社著作权使用费与本刊稿酬一并支付(已在论文发表版面费中扣除)。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我刊上述声明。

HPLC 测定消炎止痢灵片中甲氧苄啶的溶出度

陈翔¹, 王芳², 许景景¹, 王琼芬¹

(1. 浙江省舟山市食品药品检验检测研究院, 浙江 舟山 316021; 2. 浙江省舟山医院药剂科, 浙江 舟山 316021)

摘要: 目的 测定消炎止痢灵片中甲氧苄啶的溶出度。方法 采用浆法, 以 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸为溶出介质, 转速为 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 取样时间 60 min。HPLC 法采用 Zorbax SB-C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以甲醇- $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵溶液 (33:67) 为流动相, 检测波长 235 nm, 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 柱温为 25 °C。结果 甲氧苄啶 $0.0812 \sim 0.812 \text{ μg}$ 与峰面积呈现良好的线性关系 ($r=0.9991$), 平均回收率 97.8%, $RSD=1.09\%$ ($n=9$)。结论 所用方法简便、准确、可行, 能用于消炎止痢灵片中甲氧苄啶的溶出度测定。

关键词: 消炎止痢灵片; 甲氧苄啶; 高效液相色谱法; 溶出度; 浆法

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1006-0103(2016)02-0194-03

DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2016.02.027

Determination of the dissolution of trimethoprim in Xiaoyan Zhililing tablets by HPLC

CHEN Xiang^{1*}, WANG Fang², XU Jingjing¹, WANG Qiongfeng¹

(1. Zhoushan Municipal Institute for Food and Drug Control, Zhoushan, Zhejiang, 316021 P. R. China; 2. Department of Pharmacy, Hospital of Zhoushan City, Zhoushan, Zhejiang, 316021 P. R. China)

Abstract: **OBJECTIVE** To detect the dissolution of trimethoprim from Xiaoyan Zhililing tablets. **METHODS** Paddle apparatus was used with $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ hydrochloric acid solution as the dissolution medium at a speed of $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, and dissolution time limit was 60 min. The analysis was carried out on a Zorbax SB-C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) column, the mobile phase was composed of methanol- $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ammonium acetate (33:67) at the flow rate of $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, and the detection wavelength was at 235 nm. And the column temperature was 25 °C. **RESULTS** Trimethoprim at the range of $0.0812 \sim 0.812 \text{ μg}$ showed good linearity ($r=0.9991$). The average recovery was 97.8% with the RSD of 1.09% ($n=9$). **CONCLUSION** The method is convenient, accurate and practicable. It can be applied to determine the dissolution of the preparations.

Key words: Xiaoyan Zhililing tablets; Trimethoprim; HPLC; Dissolution; Paddle apparatus

CLC number: R917

Document code: A

Article ID: 1006-0103(2016)02-0194-03

消炎止痢灵片是由中药苦参和西药甲氧苄啶组成的常用的中西药复方制剂。具有清热燥湿、消炎抗菌之功效, 常用于治疗细菌性痢疾、胃肠炎等症。该制剂现行标准 (WS₃-B-1612-93) 检查项下是采用崩解时限来考察药物的释放过程, 未对溶出度作出规定。溶出度测定是体外评价药物质量、判断药效的有效方法^[1]。现采用 HPLC 法测定消炎止痢灵片中甲氧苄啶的溶出度, 并进行了方法学的验证。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

1260 HPLC 系统 (美国 Agilent); Delta-320S pH 计 (梅特勒-托利多)。甲氧苄啶对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 100031-200304); 7 批消炎止痢灵片 (A 为哈尔滨三木制药厂, 批号: 130801、131107; B 为朝阳龙城制药有限公司, 批号: 130814; C 为通化仁民药业股份有限公司, 批号:

130521; D 为芜湖绿叶制药有限公司, 批号: 121223; E 为龙晖药业有限公司, 批号: 20120928; F 为柳河方大制药有限公司, 批号: 130620); 甲醇为色谱纯; 水为重蒸馏水; 其余试剂均为分析纯。

1.2 方法与结果

1.2.1 色谱条件^[2] 采用 Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱 (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 柱温为 25 °C, 检测波长 235 nm, 流动相为甲醇- $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵溶液 (33:67), 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样量 20 μL。

1.2.2 溶液的制备 精密称取甲氧苄啶对照品 10.15 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶解并稀释至刻度, 制成 $203 \text{ μg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品贮备液。分别精密吸取对照品贮备液 1.0、2.0、4.0、5.0、8.0、10.0 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶解至刻度, 摇匀, 即得对照品溶液 1~6 号。取供试品 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取一片重量的粉末 (约 0.48 g), 置 200 mL 量瓶中, 加 0.01

$\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸适量,于 37°C 超声 30 min,冷至室温,加 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 10 mL,置 50 mL 量瓶中,加 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶解至刻度,摇匀,即得供试品溶液。取苦参药材,按处方比例和制法制成缺甲氧苄啶的阴性样品,取阴性样品粉末约 0.48 g,按供试品溶液的制

备方法制成阴性样品溶液。

1.2.3 空白干扰试验 分别取阴性样品溶液、供试品溶液、对照品溶液,按“1.2.1”项色谱条件测定。图 1 说明:消炎止痢灵片中的苦参组分不干扰甲氧苄啶的测定,而且样品中甲氧苄啶与其他组分的色谱峰可达到基线分离,分离度大于 1.5。

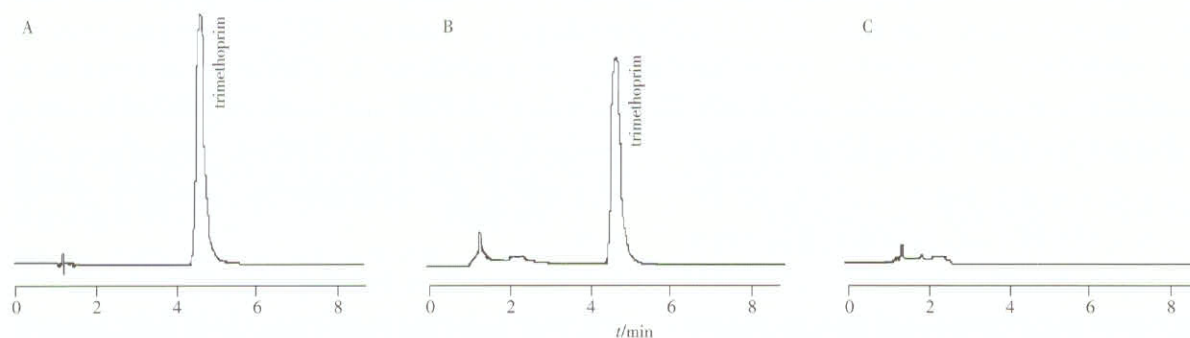


图1 甲氧苄啶对照品(A)、供试品(B)和阴性样品(C)溶液的色谱图

Figure 1 HPLC chromatograms of trimethoprim control solution(A), sample solution(B) and negative sample solution(C)

1.2.4 线性关系的考察 精密吸取上述对照品溶液 1~6 号各 20 μL ,分别注入高效液相色谱仪,以进样量(μg)为 X 轴、峰面积为 Y 轴进行线性回归,得甲氧苄啶回归方程为: $Y = 4.2697 \times 10^3 X - 35.15$ ($r = 0.9991$),表明甲氧苄啶进样量 $0.0812 \sim 0.812 \mu\text{g}$ 与峰面积的线性关系良好。

1.2.5 精密度试验 精密吸取同一份供试品溶液,重复进样 6 次,测定甲氧苄啶的峰面积,计算 6 次测定的峰面积的 $RSD = 0.33\%$,表明仪器的精密度良好。

1.2.6 稳定性试验 取溶出度测定项下 60 min 时的供试品溶液,每隔一定时间,精密量取 20 μL 进样,测定甲氧苄啶的峰面积。12 h 内,供试品峰面积的重复性良好, $RSD = 1.17\%$ ($n = 6$),表明甲氧苄啶至少在 12 h 内测定结果稳定。

1.2.7 重复性试验 取同一批供试品,研细,取细粉约 0.48 g,共 6 份,分别精密称定。按文中方法制备、测定峰面积,测得甲氧苄啶的平均含量为标示量的 99.17%, $RSD = 0.97\%$,表明方法重复性良好。

1.2.8 加样回收率试验 取同一批已知含量的供试品约 0.24 g(相当于甲氧苄啶 10 mg),精密称定,平行 9 份,分别精密加入甲氧苄啶对照品约 5、8、11 mg 各 3 份,按文中方法处理后测定峰面积,计算得甲氧苄啶的平均加样回收率为 97.8%, $RSD = 1.09\%$,表明方法准确度较高(表 1)。

1.2.9 溶出度装置的选择 2010 年版《中国药典》中收录了转篮法、桨法和小杯法 3 种溶出度的测定方法。消炎止痢灵片中甲氧苄啶规格较大,且含有大量苦参药材经提取后的干浸膏和苦参细粉,在溶

出过程中可能会堵塞转篮筛网,故采用桨法进行溶出度的考察。

表1 加样回收率试验(mg, $n = 9$)

Table 1 Results of recovery test(mg, $n = 9$)

Original	Added	Detected	Recovery/%	$\bar{X}/\%$	$RSD/\%$
10.11	5.04	15.01	97.13	97.8	1.09
10.21	5.17	15.21	96.64		
10.17	5.32	15.27	95.92		
10.24	8.08	18.16	98.05		
10.21	8.01	18.14	98.94		
10.19	8.13	18.12	97.52		
10.16	11.21	21.22	98.64		
10.01	11.11	20.90	98.04		
10.31	11.18	21.39	99.08		

1.2.10 溶出介质的选择 分别以纯化水、 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸、 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸、pH 5.0 磷酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液 1 L 为溶出介质,采用桨法进行测定,转速为 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,在 15、30、45、60、75、90、120 min 时分别取样 5 mL(同时补充等温的对应溶出介质 5 mL),过滤,取续滤液照“1.2.1”项下色谱条件测定,计算样品在各时间点的累积溶出量(表 2)。消炎止痢灵片在 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸中溶出较好,与《中国药典》2010 年版中收录的甲氧苄啶片溶出度检查所用的溶出介质一致^[2],因此,选择 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸作为溶出介质。

1.2.11 转速的选择 桨法的转速在 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,与正常胃肠道蠕动状态相当,并以 $50 \sim 75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的转速最为常见^[3],因此,以 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸 1 L 为溶出介质,分别设定转速为 50、75 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$,对消炎止痢灵片进行溶出试验。通过对比发

现:转速为 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,片剂存在堆积现象,影响 药物溶出,故采用转速为 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

表2 不同溶出介质的溶出结果(%)

Table 2 Results of the different dissolution media (%)

Time/min	Purified water	0.1 mol·L ⁻¹ HCl	0.01 mol·L ⁻¹ HCl	pH5.0 PBS	pH6.8 PBS
15	21.15	20.64	22.17	19.36	19.89
30	47.25	46.28	49.21	45.31	47.25
45	76.38	78.15	80.60	73.94	76.38
60	89.50	91.92	92.61	88.39	87.23
75	94.52	95.38	96.18	95.31	93.21
90	96.42	96.87	97.12	95.82	96.08
120	96.31	97.11	98.03	96.14	96.75

1.2.12 溶出曲线的绘制 将收集到的7批样品,按上述确定的溶出度测定方法在15、30、45、60、75、90、120 min时分别取样5 mL(同时补充等温的溶出介质5 mL),过滤,取续滤液照“1.2.1”项下色谱条件测定,计算样品在各时间点的累积溶出量,绘制溶出曲线,结果表明:取样时间为60 min,限度为标示量的75%是比较合适的(图2)。

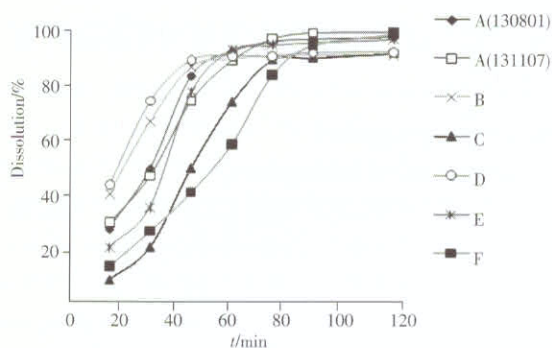


图2 不同厂家消炎止痢灵片的溶出曲线

Figure 2 Dissolution curves of Xiaoyan Zhililing tablets from the different manufacturers

1.2.13 溶出均一性试验 取同一批次样品6片,按“1.2.12”项下方法测定累积溶出量,并绘制均一性曲线(图3)。样品中甲氧苄啶在第一个取样时间

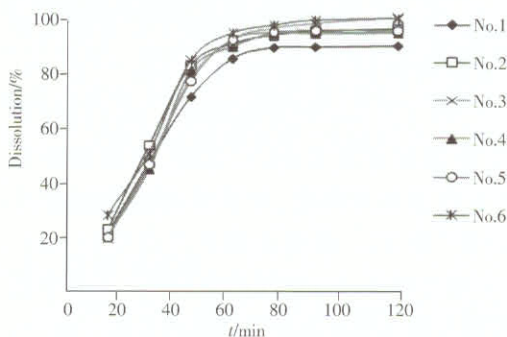


图3 样品溶出度的均一性曲线

Figure 3 Dissolution homogeneity curves of sample

点的批内溶出量的 $RSD = 14.9\%$,其余各时间点的批内溶出量 RSD 均未超过 7% ,表明溶出均一性良好。

1.2.14 样品溶出度的测定 取市售6个厂家7个批次的消炎止痢灵片,按“1.2.12”项下确定的方法测定制剂中甲氧苄啶的溶出度,结果见表3。

表3 7批样品的溶出度测定结果

Table 3 Dissolution results of 7 batches of samples

Manufactory	Dissolution/%						$\bar{X}/\%$
	1	2	3	4	5	6	
A	86.69	92.57	94.31	91.18	93.84	96.43	92.50
A	80.18	88.69	93.15	92.58	90.69	89.35	89.11
B	96.21	90.15	93.38	82.59	86.27	88.04	89.44
C	82.84	72.09	80.15	67.62	71.30	69.21	73.87
D	93.74	87.13	92.55	90.33	89.04	91.87	90.78
E	95.12	98.43	90.38	96.10	88.27	90.65	93.16
F	62.28	51.57	52.72	63.76	58.61	59.93	58.15

2 讨论

溶出度测定法是在制剂崩解的基础上,考察药物中活性成分在溶出介质中的溶解情况,该法能更好地在体外评价药物的治疗效果。试验过程中,笔者发现不同厂家生产的消炎止痢灵片在崩解时限检查中均符合规定,但甲氧苄啶的溶出却存在较大差异,排除崩散速率因素外,考虑药材浸膏对甲氧苄啶的溶出也造成了一定的影响,因此,测定消炎止痢灵片的溶出度十分必要。

参考文献:

- [1] 魏农农,王霞,苏敏. 药物溶出度试验方法研究进展[J]. 中国新药杂志,2013,22(10):1119-1124.
- [2] 丁佩兰. 山豆根和苦参化学成分的比较研究[D]. 上海:复旦大学博士学位论文,2004.
- [3] 王亚敏. 浅谈溶出度检查方法的研究[J]. 药物分析杂志,2007,27(10):1667-1670.

收稿日期:2014-09-01