

头孢克洛缓释胶囊释放曲线酒精突释研究

徐相阳 吴永发 洪丽萍^(通讯作者) 何叶 刘贺
 扬子江药业集团有限公司 江苏 泰州 225321

摘要 :目的: 确定酒精对头孢克洛缓释胶囊剂量倾泻的影响程度。方法: 流动相: 以磷酸二氢钾溶液(取磷酸二氢钾 6.8g, 加水溶解并稀释至 1000ml, 用磷酸调节 pH 值至 3.4) - 乙腈(92 : 8); 色谱柱类型: Agilent SB-Aq 5 μm 4.6*250mm; 检测波长: 254nm; 柱温: 30℃; 流速: 1.0mL/min; 进样体积: 20μL; 样品盘温度: 8℃; 介质 1 (0.1mol/L 盐酸溶液), 介质 2 (含 5% 乙醇的 0.1mol/L 盐酸溶液), 介质 3 (含 20% 乙醇的 0.1mol/L 盐酸溶液), 介质 4 (含 40% 乙醇的 0.1mol/L 盐酸溶液)。结果: 空白溶液获得的色谱图中, 在与供试品溶液色谱图中相应的保留时间处, 无明显干扰。结论: 随着酒精浓度的增大, 可以加快曼宁(头孢克洛缓释胶囊)的释放。

关键词 : 头孢克洛缓释胶囊; 释放曲线; 酒精突释

Study on alcohol release curve of ceflor sustained-release capsule

Xiangyang Xu Yongfa Wu Liping Hong^(corresponding author) Ye He He Liu

Yangzijiang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou, Jiangsu 225321

Abstract: Objective: To determine the effect of alcohol on the dose volume of cefaclor slow-release capsules. Methods: Mobile phase: with potassium dihydrogen phosphate solution (take 6.8g of potassium dihydrogen phosphate, With water was dissolved and diluted to 1000ml, Adjust pH value to 3.4) -acetonitrile (92:8); Column type: Agilent SB-Aq 5 μm 4.6 * 250mm; Detection wavelength: 254nm; Column temperature: 30℃; Flow rate: 1.0 mL/min; Injection volume: 20 μL; Sample disk temperature: 8℃; Medium 1(0.1mol/L hydrochloric acid solution), Medium 2 (0.1 mol/L hydrochloric acid solution containing 5% ethanol), Medium 3 (0.1 mol/L hydrochloric acid solution containing 20% ethanol), Medium 4 (0.1 mol/L hydrochloric acid solution containing 40% ethanol). Results: In the chromatogram obtained from the blank solution, there was no obvious interference at the retention time corresponding to that in the chromatogram of the test solution. Conclusion: Speed up the release of manning (ceffaclor sustained-release capsule) as the alcohol concentration increases.

Key words : Cefaclor sustained-release capsules; Release curve; Sudden release of alcohol

引言:

曼宁(头孢克洛缓释胶囊)中辅料聚丙烯酸树脂 IV (304323) 由湖州展望药业有限公司提供, 根据变更指导原则的要求需要开展释放曲线酒精突释研究, 以确定酒精对该产品剂量倾泻的影响程度。

1 仪器和试剂

仪器: Agilent1260 高效液相色谱仪, METTLER TOLEDO 的 XS205 电子天平和 SevenExcellence 酸度计, Agilent 708-DS 溶出仪。试剂见表 1。

2 方法

2.1 色谱条件

按照《高效液相色谱法标准操作规程》、《溶出度与释放度测定法标准操作规程》(第一法)测定; 色谱柱厂家: Agilent; 出厂编号: USAG016774、USAG002992; 色谱柱类型: Agilent SB-Aq 5 μm 4.6*250mm

; 流动相: 以磷酸二氢钾溶液(取磷酸二氢钾 6.8g, 加水溶解并稀释至 1000ml, 用磷酸调节 pH 值至 3.4) - 乙腈(92 : 8) 为流动相; 检测波长: 254 nm; 柱温: 30℃; 流速: 1.0mL/min; 进样体积: 20μL; 样品盘温度: 8℃。

2.2 溶液的制备

2.2.1 溶出介质

介质 1 (0.1mol/L 盐酸溶液), 配制方法: 量取盐酸 90.0ml, 加水稀释至 1000ml, 混匀, 即得。

介质 2 (含 5% 乙醇的 0.1mol/L 盐酸溶液), 配制

表 1: 试剂信息汇总

名称	批号-ID号	级别/含量	来源
盐酸	20220107-0013	AR/36.0% ~ 38.0%	国药集团化学试剂有限公司
盐酸	20220107-0014	AR/36.0% ~ 38.0%	国药集团化学试剂有限公司
磷酸二氢钾	20220105-0017	色谱级	国药集团化学试剂有限公司
磷酸	20210514-0019	色谱级	国药集团化学试剂有限公司
乙腈	220505387E-0028	色谱级	国药集团化学试剂有限公司
乙醇	220215388D-0001. 0003.0014 ~ 0026	HPLC/ ≥ 99.90%	南京化学试剂有限公司

注: 对照品: 头孢克洛对照品 (批号: 4.0; ID:00U0Zd; 含量: 94.6%; 来源: EP); 头孢克洛 δ -3- 异构体对照品 (批号: 130494-202005 ID:27AA-5U8A、PMZ9-P6HP、OPL0-PDAN、A5RC-Y3JL; 来源: 中国食品药品检定研究院)。

方法: 分别量取盐酸 90.0ml 和乙醇 526ml 乙醇, 加水稀释至 10000ml, 混匀, 即得。

介质 3 (含 20% 乙醇的 0.1mol/L 盐酸溶液), 配制方法: 分别量取盐酸 90.0ml 和乙醇 2105ml 乙醇, 加水稀释至 10000ml, 混匀, 即得。

介质 4 (含 40% 乙醇的 0.1mol/L 盐酸溶液), 配制方法: 分别量取盐酸 90.0ml 和乙醇 4210ml 乙醇, 加水稀释至 10000ml, 混匀, 即得。

2.2.2 空白溶液的制备

取各溶出介质作为空白溶液。

2.2.3 对照品溶液的制备

取头孢克洛对照品约 20mg, 精密称定, 置 100ml 量瓶中, 加溶出介质溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。(备注: 溶液配制后立即放置样品盘中保存)。

2.2.4 系统适用性溶液的制备

精密称取头孢克洛 δ -3- 异构体对照品约 10mg, 置 50ml 量瓶中, 加头孢克洛对照品溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1ml 中分别含头孢克洛及头孢克洛 δ -3- 异构体约 0.2mg 的混合溶液, 作为系统适用性溶液。(备注: 溶液配制后立即放置样品盘中保存)。

2.2.5 供试品溶液的制备

取本品 12 粒, 加溶出介质 600ml, 转速为每分钟 100 转, 照《溶出度与释放度测定法标准操作规程》(第一法) 依法操作, 在 15min、30min、45min、60min、75min、90min、105min、120min 溶出仪在线过 10 μ m 水系套筒滤头自动取样, 每个时间点取样量 1.5ml 作为供试品溶液。

3 进样程序

空白溶液 (2 针) - 系统适用性溶液 (1 针) - 对照品溶液 1 (5 针) - 对照品溶液 2 (2 针) - 供试品溶液 (各 1 针) - 对照品溶液 1 (1 针) (每 12 针供试品溶液进一针对照品溶液 1)。

4 可接受标准和结果

4.1 系统适用性

头孢克洛与头孢克洛 δ -3- 异构体峰的分离度应符合要求; 对照品溶液 1 连续进样 5 针, 其峰面积 RSD 应不得过 2.0%; 5 针对照品溶液 1 的校正因子均值与 2 针对照品溶液 2 的校正因子均值的比值应在 0.98-1.02 之间; 所有对照品溶液 1 的峰面积 RSD 应不得过 2.0%。

4.2 系统适用性试验结果

介质 1: 头孢克洛与头孢克洛 δ -3- 异构体峰的分离度为 4.6, 对照品溶液 1 连续进样 5 针, 其峰面积 RSD 为 0.1%; 5 针对照品溶液 1 的校正因子均值与 2 针对照品溶液 2 的校正因子均值的比值为 1.00; 所有对照品溶液 1 的峰面积 RSD 为 0.1%、0.1%、0.1%、0.2%、0.2%、0.2%、0.3%、0.5%。符合规定。

介质 2: (1) 头孢克洛与头孢克洛 δ -3- 异构体峰的分离度为 4.6, 对照品溶液 1 连续进样 5 针, 其峰面积 RSD 为 0.1%; 5 针对照品溶液 1 的校正因子均值与 2 针对照品溶液 2 的校正因子均值的比值为 1.00; 所有对照品溶液 1 的峰面积 RSD 为 0.1%、0.1%、0.2%、0.2%。符合规定 (2) 头孢克洛与头孢克洛 δ -3- 异构体峰的分离度为 2.7, 对照品溶液 1 连续进样 5 针, 其峰面积 RSD 为 0.1%; 5 针对照品溶液 1 的校正因子均值与 2 针对照品溶液 2 的校正因子均值的比值为 1.00; 所有对照品溶液 1 的峰面积 RSD 为 0.1%、0.1%、0.2%、

表 2: 介质 1 释放曲线结果汇总

取样时间点 min	15	30	45	60	75	90	105	120
(1)	3.00%	7.78%	12.50%	17.00%	21.44%	25.70%	29.75%	33.60%
(2)	3.00%	7.55%	12.04%	16.41%	20.78%	25.02%	29.23%	33.25%
(3)	2.87%	7.27%	11.57%	15.75%	19.80%	23.67%	27.43%	31.07%
(4)	3.32%	8.03%	12.58%	17.05%	21.54%	25.92%	30.04%	33.96%
(5)	2.76%	7.20%	11.53%	15.74%	19.84%	23.81%	27.66%	31.28%
(6)	3.66%	8.51%	13.20%	17.79%	22.28%	26.53%	30.58%	34.43%
(7)	3.15%	7.57%	11.91%	16.08%	20.10%	24.00%	27.70%	31.29%
(8)	3.29%	7.78%	12.20%	16.59%	20.82%	24.91%	28.79%	32.49%
(9)	3.08%	7.68%	12.14%	16.46%	20.58%	24.65%	28.66%	32.49%
(10)	3.78%	8.89%	13.96%	18.84%	23.57%	28.00%	32.24%	36.23%
(11)	3.03%	7.32%	11.47%	15.41%	19.27%	23.00%	26.63%	30.11%
(12)	3.94%	8.87%	13.64%	18.22%	22.64%	26.91%	30.99%	34.89%
平均	3.24%	7.87%	12.39%	16.78%	21.06%	25.18%	29.14%	32.92%
CV	11.6%	7.5%	6.7%	6.3%	6.2%	5.9%	5.7%	5.5%

表 3: 介质 2 释放曲线结果汇总

取样时间点 min	15	30	45	60	75	90	105	120
(1)	3.68%	8.79%	13.48%	18.03%	22.49%	26.84%	30.99%	34.97%
(2)	3.34%	8.38%	12.95%	17.25%	21.41%	25.53%	29.53%	33.35%
(3)	3.57%	8.37%	12.80%	17.05%	21.19%	25.19%	29.02%	32.70%
(4)	3.54%	8.69%	13.45%	18.07%	22.61%	26.98%	31.10%	35.06%
(5)	3.73%	8.64%	13.23%	17.66%	22.02%	26.35%	30.57%	34.69%
(6)	3.63%	8.61%	13.44%	18.11%	22.59%	26.93%	31.04%	34.89%
(7)	3.92%	9.14%	14.15%	18.98%	23.63%	28.20%	32.54%	36.59%
(8)	3.57%	8.42%	12.96%	17.33%	21.55%	25.67%	29.64%	33.37%
(9)	4.09%	9.19%	14.15%	18.91%	23.50%	27.98%	32.11%	35.97%
(10)	3.67%	8.76%	13.72%	18.49%	23.26%	27.94%	32.39%	36.62%
(11)	3.56%	8.49%	13.27%	17.91%	22.46%	26.85%	31.04%	35.07%
(12)	3.19%	7.91%	12.44%	16.82%	21.09%	25.20%	29.13%	32.95%
平均	3.62%	8.62%	13.34%	17.88%	22.32%	26.64%	30.76%	34.69%
CV	6.5%	4.1%	3.9%	3.9%	4.0%	4.1%	4.0%	3.9%

表 4: 介质 3 释放曲线结果汇总

取样时间点 min	15	30	45	60	75	90	105	120
(1)	9.08%	20.66%	30.77%	39.59%	47.39%	54.40%	60.90%	66.70%
(2)	8.97%	20.27%	30.01%	38.70%	46.58%	53.54%	59.83%	65.45%
(3)	8.59%	20.06%	30.09%	38.89%	46.65%	53.40%	59.71%	65.48%
(4)	7.83%	18.71%	28.18%	36.79%	44.45%	51.34%	57.50%	63.24%
(5)	9.27%	21.26%	32.08%	41.26%	49.19%	56.18%	62.49%	68.12%
(6)	8.48%	19.91%	30.30%	39.24%	47.13%	54.08%	60.27%	65.63%
(7)	9.27%	17.58%	26.83%	35.06%	42.45%	49.13%	55.33%	60.95%
(8)	8.51%	19.43%	29.40%	38.10%	45.95%	52.90%	59.27%	64.97%
(9)	7.65%	18.36%	27.59%	35.84%	43.21%	49.81%	55.88%	61.40%
(10)	10.28%	22.55%	33.32%	42.57%	50.73%	57.84%	64.23%	69.95%
(11)	9.01%	20.87%	30.98%	39.73%	47.52%	54.57%	61.12%	66.87%
(12)	8.61%	19.67%	29.49%	38.12%	45.82%	52.75%	58.94%	64.44%
平均	8.80%	19.95%	29.92%	38.66%	46.42%	53.33%	59.62%	65.27%
CV	7.9%	6.8%	6.2%	5.5%	5.1%	4.7%	4.3%	4.0%

表 5: 介质 4 释放曲线结果汇总

取样时间点 min	15	30	45	60	75	90	105	120
(1)	64.89%	98.80%	101.12%	101.39%	101.66%	101.44%	101.23%	101.14%
(2)	62.60%	97.18%	99.93%	100.13%	100.50%	100.20%	99.92%	99.84%
(3)	71.01%	100.42%	102.64%	102.98%	103.46%	103.12%	102.88%	102.77%
(4)	65.93%	98.30%	101.84%	102.23%	102.59%	102.49%	102.33%	102.22%
(5)	72.85%	99.54%	102.69%	103.09%	103.42%	103.24%	102.84%	102.77%
(6)	67.77%	97.01%	99.16%	99.41%	99.75%	99.63%	99.36%	99.33%
(7)	74.00%	100.42%	102.23%	102.54%	103.05%	102.97%	102.80%	102.82%
(8)	72.42%	98.36%	99.70%	99.84%	100.17%	99.95%	99.69%	99.68%
(9)	64.84%	92.19%	95.01%	95.30%	95.66%	95.45%	95.18%	95.10%
(10)	72.44%	94.64%	96.37%	96.67%	97.03%	96.84%	96.50%	96.48%
(11)	65.63%	95.65%	98.99%	99.17%	99.57%	99.30%	99.04%	98.97%
(12)	70.95%	100.88%	103.14%	103.39%	103.74%	103.48%	103.13%	103.09%
平均	68.78%	97.78%	100.24%	100.51%	100.88%	100.68%	100.41%	100.35%
CV	5.7%	2.7%	2.6%	2.6%	2.6%	2.6%	2.7%	2.7%

0.2%。符合规定。

介质 3: (1) 头孢克洛与头孢克洛 δ -3- 异构体峰的分度为 4.5, 对照品溶液 1 连续进样 5 针, 其峰面积 RSD 为 0.1%; 5 针对照品溶液 1 的校正因子均值与 2 针对照品溶液 2 的校正因子均值的比值为 1.00; 所有对照品溶液 1 的峰面积 RSD 为 0.1%、0.1%、0.1%、0.2%。符合规定 (2) 头孢克洛与头孢克洛 δ -3- 异构体峰的分度为 2.4, 对照品溶液 1 连续进样 5 针, 其峰面积 RSD 为 0.1%; 5 针对照品溶液 1 的校正因子均值与 2 针对照品溶液 2 的校正因子均值的比值为 1.00; 所有对照品溶液 1 的峰面积 RSD 为 0.1%、0.1%、0.1%、0.1%。符合规定。

介质 4: (1) 头孢克洛与头孢克洛 δ -3- 异构体峰的分度为 4.2, 对照品溶液 1 连续进样 5 针, 其峰

面积 RSD 为 0.1%; 5 针对照品溶液 1 的校正因子均值与 2 针对照品溶液 2 的校正因子均值的比值为 1.00; 所有对照品溶液 1 的峰面积 RSD 为 0.1%、0.1%、0.1%、0.2%。符合规定 (2) 头孢克洛与头孢克洛 δ -3- 异构体峰的分度为 2.1, 对照品溶液 1 连续进样 5 针, 其峰面积 RSD 为 0.1%; 5 针对照品溶液 1 的校正因子均值与 2 针对照品溶液 2 的校正因子均值的比值为 1.00; 所有对照品溶液 1 的峰面积 RSD 为 0.1%、0.1%、0.1%、0.2%。符合规定。

4.3 释放曲线结果 (供试品批号: 20051111)

4.3.1 介质 1 释放曲线结果见表 2:

4.3.2 介质 2 释放曲线结果见表 3。

4.3.3 介质 3 释放曲线结果见表 4。

4.3.4 介质 4 释放曲线结果见表 5。

结 论:

空白溶液获得的色谱图中, 在与供试品溶液色谱图中相应的保留时间处, 无明显干扰; 比较四种介质溶出度结果, 得出随着酒精浓度的增大, 可以加快曼宁(头孢克洛缓释胶囊)的释放。

参考文献:

[1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法 [S].2019.
 [2] 国家药品监督管理局. 2020 年第 74 号 药品记录与数据管理要求 (试行) [S].2020.
 [3] 王淑华, 许真玉. 《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则 (试行)》制剂处方中辅料变更的解读 [J]. 中国食品药品监管, 2022(8):5.

[4] 国家药典委员会. 2010 年版中华人民共和国药典 (第 2 部) [M]. 中国医药科技出版社, 2010.
 [5] British Pharmacopeia 2012, Dissolution test for tablets and capsules [S].2012
 [6] EMA. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms [J] Jun 2015.
 [7] Jones Day. FDA Issues Draft Guidance on Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs [J].2016.
 [8] 中国药典 2020 年版四部. 缓释、控释和迟释制剂指导原则 [S].2020.
 [9] 国家药品监督管理局. 《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》 [S].2021.

作者简介: 徐相阳 (1992.3-), 男, 汉族, 江苏南通人, 毕业于中国药科大学, 本科, 药物制剂专业, 研究方向: 药物方法和产品工艺质量保证; 通讯作者: 洪丽萍。