

- [4] 马雪慧,王乐善,赵彦保.中空纳米二氧化硅微球的制备及表征[J].无机化学学报,2009,25(6):1091
- [5] 张百慧,樊华,卞僮,等.自模版法制备介孔空心无机微/纳米结构[J].高等学校化学学报,2013,34(1):1
- [6] Meng Q N, Xiang S Y, Zhang K, et al. A facile two-step etching method to fabricate porous hollow silica particles[J]. J Colloid Interface Sci, 2012, 384(1): 22
- [7] Bung U Y, Moon H, Hayk H, et al. Self-templated synthesis of hollow silica microspheres using Na_2SiO_3 precursor[J]. Micropor Mesopor Mat, 2014, 190(6): 139
- [8] Zhao Y N, Yang H, Wu H, et al. Enhanced proton conductivity of hybrid membranes by incorporating phosphorylated hollow mesoporous silica submicrospheres[J]. J Membrane Sci, 2014, 469(469): 418
- [9] Yu Q Y, Hui J F, Wang P P, et al. Anion-exchange-driven disassembly of a SiO_2/CTAB composite mesophase: the formation of hollow mesoporous silica spheres[J]. Inorg Chem, 2012, 51(17): 9539
- [10] 曹星星,张学斌,朱雅君,等.中空纳米球的制备和应用[J].广州化工,2012,40(11):3
- [11] Luo Z, Hu Y, Cai K Y, et al. Intracellular redox-activated anticancer drug delivery by functionalized hollow mesoporous silica nanoreservoirs with tumor specificity[J]. Biomaterials, 2014, 35(27): 7951
- [12] 王彦竹,孙立章,宋爱华,等.介孔二氧化硅纳米粒的制备及对载药与药物溶出度的影响[J].沈阳药科大学学报,2012,29(4):258
- [13] 刘静,翟婷婷,于晓倩,等.Box-Behnken法优化不同孔径MCM-41包载 β -胡萝卜素的处方工艺[J].化工进展,2015,34(9):3392

(2016-12-09 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)06-0566-03

论 著

高效液相色谱法测定盐酸多奈哌齐分散片中的药物含量

李娟¹,李继彬²,邢正英²,房志仲²

(1.天津医科大学第二医院药剂科,天津 300211;2.天津医科大学药学院药剂学教研室,天津市临床药物关键技术重点实验室,天津 300070)

摘要 目的:建立盐酸多奈哌齐分散片的含量测定方法。方法:采用高效液相色谱法测定盐酸多奈哌齐的含量:TIANHE® Kromasil C₁₈ 色谱柱(200 mm×4.6 mm,5 μm),流动相的组成为:1-癸烷磺酸钠 2.5 g 溶于 650 mL 水中,加乙腈 350 mL 和高氯酸 1 mL 的混合溶液;检测波长为 315 nm;柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$ 。结果:盐酸多奈哌齐含量浓度在 10.18~122.01 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度范围内,其浓度与峰面积呈良好线性关系, $r=0.999\ 4(n=3)$ 。总平均回收率为 100.8%($RSD=0.4\%,n=9$)。结论:该方法简便、准确、快速、重复性好,可作为盐酸多奈哌齐分散片的质量控制方法。

关键词 盐酸多奈哌齐;分散片;含量;高效液相色谱法

中图分类号 R927.2

文献标志码 A

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)又被称为老年痴呆症,是最常见的原发性神经退行性疾病。AD 是发生在老年及老年前期、以认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经退行性病变^[1]。据国际 AD 协会(ADI)的“世界 AD2015 年报告”,目前世界范围内 60 岁以上老年人约有 9 亿人。多奈哌齐(Donepezil)是日本卫材制药有限公司开发的第二代乙酰胆碱酯酶抑制剂,中国已经本土化生产^[3],其活性较他克林强,且选择性高、无肝毒性,是继他克林之后的轻、中度 AD 患者的首选治疗药物^[2]。盐酸多奈哌齐不仅可以治疗老年痴呆,改善老年痴呆患

者的精神行为及日常生活自理能力,改善生活质量,延长生存时间,而且副作用小,安全可靠,是一种安全有效的治疗血管性认知功能障碍的辅助药物,早期应用可预防及延缓痴呆的发生^[4-5]。分散片(dispersible tablets)又称水分散片(water dispersible tablets),系指遇水迅速崩解形成均匀混悬液的一种片剂,它在 19~21 $^{\circ}\text{C}$ 水中即可崩解,崩解后形成均匀黏性水分散体。由于分散片具有对生产条件无特殊要求,制造工艺同普通片剂,无需特殊包装,生产成本低和服用方法多样,尤其适合于老、幼和吞咽困难患者等优势,所以得到广泛重视。目前,在众多文献报道中,盐酸多奈哌齐以口腔崩解片的制备为主,但分散片的制备工艺及辅料选择方

作者简介 李娟(1979-),女,硕士在读,研究方向:临床药学;通信作者:房志仲, E-mail:fangzhizhong@tmu.edu.cn。

面均较口崩片简单,易于产业化推广和应用^[6],故我们制备了盐酸多奈哌齐分散片。

1 材料与方法

1.1 试药 供试品:盐酸多奈哌齐分散片(自制);盐酸多奈哌齐原料(含量 99.6%,重庆桑田药业有限公司提供);盐酸多奈哌齐对照品(批号 100650-200605,中国药品生物制品检定所,含量测定用);甲醇(天津市风船化学试剂科技有限公司,色谱纯);乙腈(天津市风船化学试剂科技有限公司,色谱纯);其它试剂均为市售分析纯;重蒸水(自制)。

1.2 仪器 高效液相色谱仪(美国 Spectra-Physics);Anastar 色谱工作站(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);柱温箱(Model-100,天津科贝尔公司);色谱柱(TIANHE® Kromasil C₁₈, 200 mm×4.6 mm, 5 μm);ALC-210.4 电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);KQ-100B 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);酸度计 PHS-25(数显)pH 计(上海精密科学仪器有限公司)。

1.3 方法^[3,7-10]

1.3.1 色谱条件 色谱柱:TIANHE® Kromasil C₁₈(200 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相组成为:称取 1-癸烷磺酸钠 2.5 g 溶于 650 mL 水中,加乙腈 350 mL 和高氯酸 1 mL 混合均匀;检测波长为 315 nm。柱温为 25℃;流速 0.8 mL/min;进样量 20 μL。理论板数按盐酸多奈哌齐峰计算不低于 3 000,分离度大于 1.5。

1.3.2 溶液制备 (1)对照品溶液的制备:取盐酸多奈哌齐对照品适量,精密称定,加水适量,溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含盐酸多奈哌齐(以 C₂₄H₂₉NO₃·HCl 计)0.1 mg 的溶液。(2)供试品溶液的制备:取本品 10 片,置乳钵中研细,精密称取适量(约相当于盐酸多奈哌齐 10 mg),置 100 mL 量瓶中,加水适量,超声 10 min,使盐酸多奈哌齐溶解,放冷,用水稀释至刻度,摇匀,滤过,作为供试品溶液。(3)阴性对照溶液的制备:按照自制处方制得不含盐酸多奈哌齐的空白制剂,根据上述供试品溶液的制备方法制成阴性对照溶液。

1.3.3 专属性试验 分别吸取对照品溶液、供试品溶液以及阴性对照溶液各 20 μL 并进样,根据“1.3.1 项下”的色谱条件进行测定并记录色谱图。

1.3.4 线性关系考察 分别精密量取 0.1、0.2、0.3、0.5、0.8、1.0 和 1.2 mL 对照品储备液,置 10 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,分别移取 20 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图,以浓度为横坐标,以峰面积为纵坐标,进行线性回归处理,计算回归方程及相关系数。

1.3.5 精密度试验 精密吸量同一对照品溶液(约 81.44 μg/mL)20 μL,连续进样 6 次,依法测定,计算相对标准偏差。

1.3.6 重复性试验 精密称取同一批号的样品 6 份,按供试品溶液制备方法制备供试品溶液,在上述色谱条件下测定,考察重复性。

1.3.7 稳定性试验 精密量取同一供试品溶液 20 μL,分别在 0、2、4、6、8、10、12、14、16、24 h 内进样,考察供试品溶液的稳定性。

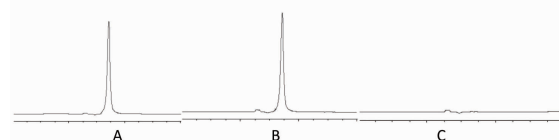
1.3.8 加样回收率试验 精密称取已知含量的样品,精密加入不同量的盐酸多奈哌齐对照品按供试品溶液的制备方法制得待测液,测定含量,计算回收率。

1.3.9 含量均匀度 供试品溶液的制备:取本品 1 片,置 50 mL 量瓶中,加水适量,超声使盐酸多奈哌齐溶解,放冷,用水稀释至刻度,摇匀,滤过,作为供试品溶液。其他同含量测定项下。结果判断:求出 10 片标示含量均值和标准差 s 及各标示含量与均值之差的绝对值 A , $A+1.8s \leq 15$,应符合规定(中国药典 2015 年版四部附录 0941)项下规定。

1.3.10 样品含量测定 分别精密称取 3 批样品,按供试品制备方法进行提取,吸取样品溶液在上述色谱条件下进行测定,进样量 20 μL,用外标法计算样品中盐酸多奈哌齐的含量。

2 结果

2.1 专属性 主峰和相邻杂质能够达到基线分离,阴性对照样品对本品含量测定没有干扰;满足含量测定对专属性的要求,分离度均大于 1.5,理论板数大于 3 000,故所选用的色谱条件可以很好的分离主峰与各杂质峰。说明此方法灵敏度高,专属性好,可用于本品的含量测定,见图 1。



A.对照品供试液;B.样品供试液;C.阴性对照品供试液

图1 盐酸多奈哌齐 HPLC 色谱图

2.2 线性关系考察结果 盐酸多奈哌齐含量浓度在 10.18~122.01 μg/mL 的浓度范围内,其浓度与峰面积呈良好线性关系, $r=0.9994$ ($n=3$)。

2.3 精密度试验结果 配制 6 份相同浓度的供试液,含量 $RSD\%=0.08\%$,符合精密度试验测定要求。日间精密度 6 份供试品溶液含量的 $RSD\%=0.44\%$,

符合日间精密度测定要求。

2.4 重复性试验结果 盐酸多奈哌齐分散片 6 份样品所测平均含量为 100.1%, RSD 为 0.08%, 结果表明含量测定方法的重复性良好。

2.5 稳定性试验结果 分别测定 0、1、2、4、6、8、16、24 h 时样品的峰面积, 峰面积 RSD 值为 0.09%, 即测定溶液在室温放置 24 h, 稳定性良好。

2.6 加样回收率试验结果 各浓度下的平均回收率均在 98.0%~102.0% 之间, 平均回收率为 100.8%, $RSD\%$ 为 0.40%, 可见该分析方法测定本品中盐酸多奈哌齐含量有良好的回收率(表 1)。

2.7 含量均匀度 符合规定(中国药典 2015 年版四部附录 0941), 结果见表 2。

表 1 盐酸多奈哌齐回收率试验结果($n=9$)

浓度	编号	加入样品的量/ ($\mu\text{g/mL}$)	峰面积	测得样品量/ ($\mu\text{g/mL}$)	回收率/%	平均回收率/%	总平均回收率/%	$RSD/\%$
80%	1	82.35	814	83.12	100.93	100.66	100.8	0.4
	2	82.26	807.7	82.48	100.27			
	3	82.32	812.5	82.97	100.79			
100%	1	101.52	1 004.6	102.58	101.05	100.92		
	2	101.56	1 003.3	102.45	100.88			
	3	101.52	1 002.4	102.36	100.83			
120%	1	121.63	1 193.7	121.89	100.21	100.13		
	2	121.46	1 191.8	121.70	100.19			
	3	121.63	1 191.1	121.63	100.00			

表 2 盐酸多奈哌齐的含量均匀度($n=10$)

项目	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
样品的含量/%	102.16	99.89	105.45	102.91	104.36	104.35	104.12	104.74	103.65	104.33
样品平均含量/%					103.52					
A					3.52					
s					2.01					
A+1.80 s					7.14					

2.8 含量测定结果 3 批样品的平均含量及 RSD 分别为 99.3%、0.91; 99.7%、0.87 和 100.9%、1.05, 符合规定要求。

3 讨论

3.1 色谱条件优化 以 315 nm 作为检测波长, 发现主药色谱峰峰形较好, 重现性好, 辅料无干扰, 故最终选择 315 nm 作为最佳检测波长; 以甲醇-水-三氟乙酸系统[V(甲醇):V(水):V(三氟乙酸)]=75:25:0.2 为流动相时, 盐酸多奈哌齐峰形对称性不好, 保留时间短, 本实验中以 1-癸烷磺酸钠 2.5 g 溶于 650 mL 水中, 加乙腈 350 mL 和高氯酸 1 mL 混合均匀为流动相时盐酸多奈哌齐峰形对称性好, 保留时间适中, 便于测定。

3.2 含量测定中的样品提取 样品提取过程中以超声方式进行, 时间点分别在 10、20 和 30 min 时盐酸多奈哌齐的含量测定结果无差异, 故选择超声 10 min。80%、100% 和 120% 3 个浓度的回收率在 100.13%~100.66% 之间, 其 RSD 均小于 1.5%, 日内及日间精密度 RSD 均小于 1.5%。

参考文献:

- [1] Goedert M, Spillantini M G. A century of Alzheimer's disease [J]. Science, 2006, 314(5800):777
- [2] 涂红梅. 老年痴呆应用盐酸多奈哌齐治疗的临床分析[J]. 中外医学研究, 2015, 13 (9):140
- [3] 宋丽丽. 盐酸多奈哌齐制备工艺及质量研究[D]. 济南: 山东大学, 2016
- [4] 马卓. 多奈哌齐治疗血管性痴呆临床疗效的系统评价[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(5):569
- [5] 陈科. 盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11):981
- [6] 王玉娇. 分散片的研究进展[J]. 北方药学, 2015, 12(11):83
- [7] U.S. State Pharmacopoeia Commission. USP35-NF30[S]. Baltimore Maryland: United Book Press, 2012:2970
- [8] 曹嘉, 冉兰, 陈霞. HPLC 法检测盐酸多奈哌齐片中有关物质含量[J]. 中国药房, 2010, 21(13):1239
- [9] 刘小军, 罗军波, 李培海, 等. RP-HPLC 加校正因子的主成分自身对照法测定盐酸多奈哌齐片中有关物质含量[J]. 中国药房, 2015, 26(12):1702
- [10] 张媛媛, 苏忠亮, 吕英涛, 等. 盐酸多奈哌齐口腔崩解片的制备及质量控制[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(23):2041

(2017-02-22 收稿)