

文章编号:1674-2869(2010)12-0018-05

癸氧喹酯固体分散体的稳定性分析

陈雅芬¹,刘永红²,刘永琼^{1*},陈 凡¹,李 亮¹,严少康¹

(1. 武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,

湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室,湖北 武汉 430074;

2. 湖北省襄樊市中心医院,湖北 襄樊 441021)

摘 要:以性状、溶出度、有关物质和含量为考察项目,通过影响因素实验、加速实验和长期实验对癸氧喹酯固体分散体进行稳定性考察.结果:影响因素实验中癸氧喹酯固体分散体吸湿性比较明显,但溶出度、有关物质和含量均无明显变化;加速实验和长期实验中癸氧喹酯固体分散体的性状、溶出度和含量基本不变,没有出现新的降解物质.结果表明癸氧喹酯固体分散体质量可控,稳定性较好.

关键词:癸氧喹酯;固体分散体;稳定性

中图分类号:S859.79⁺5

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2010.12.005

0 引 言

鸡球虫病是由艾美耳属的多种单细胞寄生虫引起的严重危害鸡生长发育的一种疾病,全球球虫病的发病率高达 50%~70%,爆发球虫病时畜禽的死亡率达到 20%~30%.全世界抗球虫药的年消费超过 3 亿美元,癸氧喹酯(decoquinate)作为现有的一种高效低毒广谱的抗球虫药,具广阔的市场前景^[1-3].

癸氧喹酯在水中几乎不溶解,目前国内市场上批准销售只有癸氧喹酯预混剂,本实验室利用固体分散技术将癸氧喹酯制成粉剂,提高其在水中的溶出度和生物利用度,使粉剂溶于水后畜禽通过饮水给药起到防治作用.由于固体分散体在储存的过程中会老化^[4],析出晶体,进而影响固体分散体中药物的溶出度,本研究参照《兽药稳定性试验指导原则》^[5]和相关文献^[6-8],采用 HPLC 测定癸氧喹酯的含量、溶出度和有关物质,并进行了方法学考察,对癸氧喹酯固体分散体进行了稳定性研究.

1 实验部分

1.1 材料与仪器

癸氧喹酯原料药(浙江新三和动物保健品有限公司提供,含量 98.00%);癸氧喹酯对照品(本实验室精制,纯度 99.20%);癸氧喹酯固体分散体(自制,批号:20080517,20080519,20080521);药

用铝箔袋(昆山市天地包装材料有限公司);甲醇(色谱纯,国药集团化学试剂有限公司);二氯甲烷(分析纯,天津市福晨化学试剂厂);氯化钙(分析纯,天津博迪化工有限公司);哇哈哈纯净水.

电子天平(AB204—N 型,Mettler—toledo 公司);不锈钢恒温水浴锅(上海三申医疗器械有限公司);高效液相色谱仪(DIONEX,P680 HPLC PUMP);色谱柱(C18 5 μ m 4.6 \times 250mm,Dionex);KQ5200DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);SZ—93 自动双重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂);WD—A 药物稳定性检查仪(天津药典标准仪器厂).

1.2 含量测定

1.2.1 色谱条件 色谱柱:C₁₈(5 μ m,4.6 \times 250 mm Dionex);流动相:无水甲醇;流速:1.0 mL/min;检测波长 267 nm;柱温:30 $^{\circ}$ C;最低检测限为 0.05 mg/mL;进样量:20 μ L.

溶剂:二氯甲烷-无水甲醇(1:6)溶液(每 100 mL 流动相加入 1.0 g 氯化钙);

1.2.2 对照品溶液的制备 精密称取癸氧喹酯对照品 50.00 mg 于 50 mL 容量瓶中,加少量溶剂超声使完全溶解,滤过,并稀释至刻度,再精密量取 1 mL 于 25 mL 容量瓶溶剂定容制成浓度为 40 μ g \cdot mL⁻¹的癸氧喹酯对照品溶液.

1.2.3 供试品溶液的制备 精密称取样品适量(约相当于癸氧喹酯 40 mg)置 100 mL 容量瓶,

收稿日期:2010-09-03

作者简介:陈雅芬(1986-),女,湖北天门人,硕士研究生.研究方向:新剂型的研究与开发.

指导老师:刘永琼,女,教授,硕士研究生导师.研究方向:药物合成、药物制剂与天然药物.*通信联系人

加少量溶剂超声使完全溶解,滤过,并用溶剂稀释至刻度,再精密量取 1 mL 于 10 mL 容量瓶溶剂定容即得。

1.2.4 阴性样品溶液的制备 取固体分散体处方量的癸氧喹酯加辅料,精密称定,混匀,研细,精密称取适量(约相当于癸氧喹酯 40 mg)置 100 mL 容量瓶,加少量溶剂超声使完全溶解,滤过,并用溶剂稀释至刻度,再精密量取 1 mL 于 10 mL 容量瓶溶剂定容即得。吸取 20 μ L,按“1.2.1”项色谱条件测定,阴性样品液在癸氧喹酯峰相应位置无干扰。

1.2.5 样品测定 由对照品溶液分别配制成不同浓度的癸氧喹酯标准溶液,按“1.2.1”项色谱条件下进样,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍,以峰面积(A)为纵坐标,浓度(C)为横坐标,进行线性回归,其方程为: $A=1.647\ 9C-0.354\ 0$ ($R^2=0.999\ 8, n=11$),表明癸氧喹酯在 1.0~50.0 μ g/mL 浓度范围内与峰面积成良好的线性关系。

精密量取供试品溶液、对照品溶液各 20 μ L 注入色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍,测定峰面积积分值,按外标法以峰面积计算,测得癸氧喹酯固体分散体中癸氧喹酯的含量。

1.3 有关物质

1.3.1 色谱条件 同 1.2.1 项下条件,理论塔板数按癸氧喹酯色谱峰计算应不低于 1 500,癸氧喹酯与各个杂质的分离度应符合要求。

1.3.2 检查方法 取本品的细粉适量,加溶剂溶解,滤过,稀释,制成每 1 mL 中约含 40 μ g 的供试品溶液和每 1 mL 中约含 4 μ g 的对照品溶液。照上述色谱条件,取对照品溶液 20 μ L 注入色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分峰高为满量程的 20%~25%,再准确量取上述两种溶液各 20 μ L 分别注入色谱仪,记录色谱图至癸氧喹酯色谱峰保留时间的 2.5 倍,量取各杂质峰面积,供试品溶液的色谱图中各单个杂质峰的面积不得大于对照品溶液主峰面积的 1.00%。

1.4 溶出度测定

按照溶出度测定法(中华人民共和国兽药典 2005 年版一部附录 97 第一法)^[5],依法操作,至 45 min 时取溶液,经 0.8 μ m 的微孔滤膜过滤后,精密量取续滤液适量,用溶剂稀释制成每 1 mL 中约含药 40 μ g 的溶液,作为供试品溶液。另取癸氧喹酯对照品适量,加溶剂制成每 mL 中含药 40 μ g 的溶液,作为对照品溶液。按照“1.2.1”项下色谱条件下进样,测定出峰面积,由对照品比较法求得

样品溶液中癸氧喹酯的浓度,再计算癸氧喹酯的百分溶出度。

1.5 稳定性实验^[9]

1.5.1 影响因素实验 将 20080517 批的固体分散体粉剂去除包装,分别进行光照、高湿和高温试验。

光照试验:样品平铺于培养皿在(4 500 \pm 500) Lx 照度条件下放置 10 d。

高湿试验:样品平铺于培养皿在于 25 $^{\circ}$ C、湿度(RH)(75 \pm 1)%和湿度 92.7%条件下放置 10 d;

高温试验:样品平铺于培养皿在(40 \pm 2) $^{\circ}$ C和(60 \pm 2) $^{\circ}$ C条件下放置 10 d;

上述各实验条件下的样品于 0、5、10d 取样,观察癸氧喹酯固体分散体性状和外观均匀度,按照“1.2”项、“1.3”项、“1.4”项,采用 HPLC 法进行含量、溶出度和有关物质的测定,并与 0d 数据和谱图相比较。

1.5.2 加速实验 将药用铝箔袋包装的三批癸氧喹酯固体分散体粉剂(批号:20080517,20080519,20080521)在温度为(40 \pm 2) $^{\circ}$ C,湿度(75 \pm 5)%条件下放置,分别于 0 月、1 月、2 月、3 月、6 月取样,对外观、性状、癸氧喹酯含量、溶出度^[5]、有关物质进行检查,并将结果与初始 0d 比较。

1.5.3 长期实验 取药用铝箔袋包装的三批癸氧喹酯固体分散体粉剂(批号:20080517,20080519,20080521),在室温条件下放置,分别于 0 月、3 月、6 月、12 月、18 月、24 月取样,对外观、性状、癸氧喹酯含量、溶出度、有关物质进行检查,并将结果与初始 0d 比较。

2 实验结果与讨论

2.1 影响因素试验

结果见图 1,表 1。由表 1 结果可见,癸氧喹酯固体分散体在强光照射 10 d 后,与 0d 比较,其性状、溶出度和含量几无变化;样品在 RH(75 \pm 1)%、RH92.7%条件下放置 10 d 后,除粉剂质量有明显的增重外,其它各项指标均合格;高温条件下,癸氧喹酯固体分散体在 60 $^{\circ}$ C(载体熔距范围)出现融化现象,故根据相关要求改为于 40 $^{\circ}$ C 条件下考查^[5],结果显示:固体分散体在(40 \pm 2) $^{\circ}$ C, RH(75 \pm 5)%条件下,其性状、癸氧喹酯含量、溶出度、有关物质等指标均无明显变化,且检测合格。

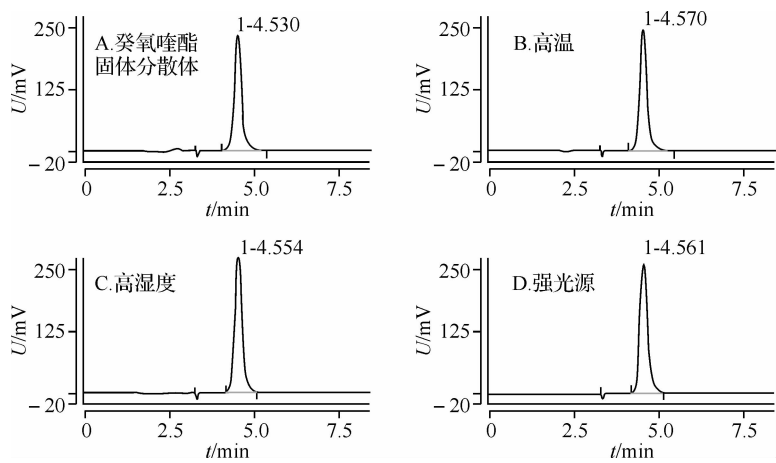


图 1 影响因素实验 HPLC 图谱(10 d)

Fig. 1 HPLC graph of influential factor test(ten days)

表 1 影响因素试验结果

Table 1 Results of influential factor test

影响因素	时间/d	性状	溶出度/%	标示含量/%	有关物质/%
光照	0	白色均匀粉末	58.55	99.68	0.26
	5	白色均匀粉末	57.79	99.36	0.31
	10	白色均匀粉末	58.05	99.42	0.31
湿度(75±1)%	0	白色均匀粉末	58.89	99.68	0.26
	5	白色均匀粉末	58.53	99.47	0.23
	10	白色均匀粉末	58.32	99.68	0.30
湿度 92.7%	0	白色均匀粉末	58.55	99.68	0.26
	5	有吸湿现象	57.16	99.55	0.21
	10	有吸湿现象	57.33	99.18	0.33
40℃	0	白色均匀粉末	58.55	99.68	0.26
	5	白色均匀粉末	58.67	99.76	0.25
	10	白色均匀粉末	58.24	99.98	0.22
60℃	0	白色均匀粉末	58.55	99.68	0.26
	5	有融化现象	58.01	99.93	0.26
	10	有融化现象	57.87	99.53	0.31

同时,与癸氧喹酯对照品高效液相色谱图比较,癸氧喹酯固体分散体在光照、高湿、高温条件下均无新的降解产物(图 1)。

2.2 加速实验结果

加速实验结果见表 2,图 2。

表 2 加速实验结果

Table 2 The results of accelerated test

批次	时间/月	性状	溶出度/%	标示含量/%	有关物质/%
20080517	0	白色均匀粉末	58.21	98.10	0.27
	1	白色均匀粉末	57.62	97.61	0.30
	2	白色均匀粉末	57.63	98.72	0.23
	3	白色均匀粉末	57.84	99.22	0.21
	6	白色均匀粉末	57.87	100.31	0.24
20080519	0	白色均匀粉末	57.89	99.81	0.31
	1	白色均匀粉末	57.86	100.43	0.34
	2	白色均匀粉末	57.79	99.63	0.34
	3	白色均匀粉末	57.95	97.84	0.29
	6	白色均匀粉末	57.90	98.92	0.30
20080521	0	白色均匀粉末	57.85	101.10	0.28
	1	白色均匀粉末	59.01	100.30	0.28
	2	白色均匀粉末	58.50	99.72	0.21
	3	白色均匀粉末	58.63	98.69	0.27
	6	白色粉均匀末	58.80	98.83	0.33

表 2 结果表明,在加速实验条件下,样品放置 6 个月取样检查,与初始 0 月相比较,固体分散体中癸氧喹酯含量和溶出度基本不变,样品的外观、性状均检查合格.与标准品的 HPLC 图谱对照,样品没有新的杂质峰产生(图 2).

2.3 长期实验结果

长期实验结果见表 3,图 3.

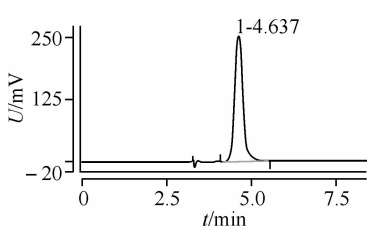


图 2 加速实验 HPLC 图谱(6 个月)

Fig. 2 HPLC graph of accelerated test(six months)

表 3 长期实验结果

Table 3 The result of long-term experiment

批 次	时间/月	性状	溶出度	标示含量%	有关物质/%
20080517	0	白色均匀粉末	58.61	98.10	0.38
	3	白色均匀粉末	58.33	98.78	0.33
	6	白色均匀粉末	56.64	99.80	0.34
	9	白色均匀粉末	57.51	98.69	0.29
	12	白色均匀粉末	58.01	98.91	0.31
	18	白色均匀粉末	57.70	98.82	0.28
	24	白色均匀粉末	58.24	98.56	0.28
20080519	0	白色均匀粉末	58.72	99.81	0.34
	3	白色均匀粉末	56.90	98.97	0.27
	6	白色均匀粉末	57.50	97.69	0.23
	9	白色均匀粉末	56.69	97.65	0.32
	12	白色均匀粉末	57.51	98.80	0.33
	18	白色均匀粉末	57.68	98.84	0.28
	24	白色均匀粉末	58.53	99.10	0.32
20080521	0	白色均匀粉末	58.90	101.10	0.24
	3	白色均匀粉末	56.49	96.98	0.32
	6	白色均匀粉末	56.78	97.80	0.26
	9	白色均匀粉末	55.99	96.94	0.23
	12	白色均匀粉末	56.87	97.35	0.35
	18	白色均匀粉末	57.90	97.48	0.30
	24	白色均匀粉末	56.73	96.94	0.32

结果显示,3 批样品经过 24 个月的留样观察,各项指标均检测合格.与癸氧喹酯对照品高效液相色谱图比较,样品在贮存过程中无新的降解产物产生(图 3).

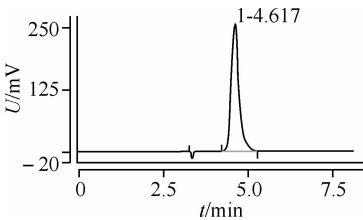


图 3 长期实验 HPLC 图谱(24 个月)

Fig. 3 HPLC graph of long-term experiment(twenty-four months)

3 结 语

影响因素考察结果表明:癸氧喹酯固体分散体在光照、高温的条件下其外观性状、含量、溶出度及有关物质检查中与 0d 相比无明显变化,各项指标均合格;而湿度虽未影响癸氧喹酯固体分散体的含量和溶出度,有关物质检查也合格,但由于

载体的引湿性,可引起癸氧喹酯固体分散体自身质量的增加,应注意干燥保存.加速实验和长期实验的结果进一步表明:癸氧喹酯固体分散体有较好的化学稳定性及物理稳定性,在干燥、常温、避光处保存,贮存期可暂定为两年.

参考文献:

[1] 韩森. 新型抗球虫药——癸氧喹酯的研究与应用[J]. 饲料研究,2007,8:14-15.

[2] 乔彦良,李丽杰. 抗球虫新药——癸氧喹酯[J]. 中国动物保健,2008,112:10-11.

[3] 邹燕,吴凯群,杨祖幸,等. 6-芳氧基-4-羟-3-喹啉羧酸乙酯的合成及抗球虫活性的研究[J]. 有机化学,2007,27(8):981-984.

[4] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社出版,1998:13.

[5] 中国兽药典委员会编. 中华人民共和国兽药典[M]. 北京:中国农业出版社,2005:附录 97,225.

[6] 周玉武,栾明娜,徐福亮,等. 高效液相色谱法测定癸氧喹酯溶液的含量[J]. 中国兽药杂志,2009,43(2):32-34.

[7] 李嘉宇,戴正琳. HPLC 法测定非诺贝特软胶囊的有关物质及含量[J]. 武汉工程大学学报, 2009, 12: 21 - 23.

制备[J]. 中国兽药杂志, 2009, 43(4): 34 - 37.

[8] 祁雯雯,李俊杰,刘永琼,等. 妥曲珠利固体分散物的

[9] 刘文英. 药物分析[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2006: 80 - 83.

Stability of decoquinat solid dispersion

CHEN Ya-fei¹, LIU Yong-hong¹, LIU Yong-qing¹, CHEN Fan¹, LI Liang¹, Yan Shao-kang¹

(1. School of chemical engineering & Pharmacy; Wuhan Institute of Technotogy; Key laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Educaxon, Hubei key Laboratory of Novel Chemical reacfor & Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China; 2. Xiangfan Central Hospital, Xiangfan 441021, China)

Abstract: Taking character, dissolution rate, related substance and content of decoquinat as study projects, this paper studied the stability of decoquinat solid dispersion under influential factor test, accelerated test and long-term experiment. The results show in the influential factor test, the hygroscopticity of decoquinat solid dispersion was obvious, however, its dissolution rate, related substance and content had no significant change; The character, dissolution rate, and content remain unchanged, and there are no new degradation products in the accelerated test and long-term experiment. The results showed that both the quality and stability of decoquinat solid dispersion are good.

Key words: decoquinat; solid dispersion; stability

本文编辑:张瑞



(上接第 17 页)

Extract and analysis Aroma Extract of Guava Fruit

CHEN Fan¹, LIU Yong-hong², LIU Yong-qiong¹, CHEN Ya-fen¹, LI Liang¹, LI Lu-ping¹

(1. School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor & Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China; 2. Xiangfan Central Hospital, Xiangfan 441021, China)

Abstract: Using ethanol as solvent to extract the aromatic extract from guava fruit, we got the best technology by small scales and orthogonal design; the material ratio was 1:5, the temperature was 40 °C, extraction time was 3 hours, 80 % ethanol, extract yield was 22.6%. The authors analyzed the composition of the extract by GC-MS spectrometry technique, and obtained the main components which were: 5-hydroxymethyl furfural (71.47%) and 2,3-dihydro-3,5-di hydroxy-6-methyl-4H-Pyran-4-one (6.44%), furfural (4.69%), acetic acid (2.54%), Heptanoic acid (1.70%), etc.

Key words: guava fruit; aromatic extract; extraction; orthogonal design; GC-MS

本文编辑:张瑞