

衍生化紫外分光光度法测定依替膦酸二钠片的溶出度

楼永军, 李煜, 李会林(浙江省食品药品检验所, 杭州 310004)

摘要: 目的 建立测定依替膦酸二钠片溶出度的方法。方法 采用转篮法, 以水 900 mL 为溶出介质, 于续滤液中加 0.07% 硫酸铜溶液, 用紫外分光光度法测定, 波长为 233 nm。结果 依替膦酸二钠在浓度 16.5~55.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好 ($r=0.9995$), 平均回收率为 101.1%, RSD 为 0.8% ($n=9$), 30 min 时平均溶出量大于 90%。结论 本法准确, 简便, 可用于测定依替膦酸二钠片的溶出度。

关键词: 依替膦酸二钠片; 溶出度; 衍生化; 紫外分光光度法

中图分类号: R917.102

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)04-0350-03

作者简介: 楼永军, 男, 主管药师 Tel: (0571)86459413 E-mail: louyongjun@hotmail.com

Determination of Dissolution in Etidronate Disodium Tablets by Derivatization with UV Spectrophotometry

LOU Yongjun, LI Yu, LI Huilin(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the determination of dissolution in etidronate disodium tablets. **METHODS** Perform the dissolution test with baskets, using 900mL of water as the dissolution medium, withdraw a quantity after exact 30 minutes and filter. Transfer 2 mL of the successive filtrate, to a 10 mL volumetric flask, add 2 mL of 0.07% solution of copper sulfate and diluted with water to the volume. Determine the absorbance at 233 nm. **RESULTS** The calibration curve was linear over the range of 16.5–55.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for etidronate disodium. The average recovery of etidronate disodium was 101.1% with RSD 0.8% ($n=9$). The dissolution from each tablet was more than 90% of the labeled amount in 30 minutes. **CONCLUSION** The established method is accurate, simple, and could be used for the determination of dissolution in etidronate disodium tablets. **KEY WORDS:** etidronate disodium tablets; dissolution; derivatization; UV spectrophotometry

依替膦酸二钠为骨代谢调节药, 临床用于骨质疏松症^[1-2]。国家标准^[3]采用硝酸钍滴定法测定依替膦酸二钠片溶出度的含量。由于该法取样量大, 操作繁琐, 考虑硝酸钍放射性等不良反应和环保问题, 本试验采用衍生化紫外分光光度法测定依替膦酸二钠片溶出度的含量, 对该方法进行了考察, 取得了满意结果。

1 仪器与试剂

D-800LS 智能药物溶出仪(天大天发科技有限公司), UV-2550 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司), 1-15K 离心机(德国 Sigma 公司), 依替膦酸二钠对照品(正大天晴药业股份有限公司提供精制品, 浙江省食品药品检验所标化, 批号: 20080710, 纯度: 99.0%), 依替膦酸二钠片(正大天晴药业股份有限公司, 批号: 070801、080101; 太平洋制药有限公司, 批号: 060401; 规格均为 0.2 g), 所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶出度测定方法^[4-5]

取本品, 采用转篮法测定, 以水 900 mL 为溶出介质, 转速为 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 依法操作, 经 30 min, 取溶液 10 mL, 滤过, 精密量取续滤液 2 mL, 置 10 mL 量瓶中, 精密加 0.07% 硫酸铜溶液 2 mL, 用水稀释至刻度, 得供试品溶液; 精密称取依替膦酸二钠对照品适量, 用水稀释成浓度分别为 0.12, 0.21, 0.24 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 精密量取上述溶液 2 mL, 置 10 mL 量瓶中, 精密加 0.07% 硫酸铜溶液 2 mL, 用水稀释至刻度, 得对照品系列溶液; 精密量取 0.07% 硫酸铜溶液 2 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 得空白溶液。取对照品系列溶液照紫外分光光度法, 在 233 nm 波长处测定吸光度,

根据吸光度与浓度, 绘制标准曲线。取供试品溶液, 同法测定, 计算每片的溶出量。

2.2 辅料的干扰试验

取相当于 1 片量的空白辅料, 加水 900 mL 使溶解后, 取续滤液依法操作, 测定吸光度, 结果为 0.003。辅料对测定无干扰。

2.3 滤膜的吸附性试验

取本品 1 片, 加水 900 mL 使溶解后, 用滤膜滤过, 分别弃去初滤液约 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mL 后, 取续滤液依法操作, 测定吸光度, 结果吸光度分别为 0.399, 0.409, 0.407, 0.409, 0.409, 0.405, 0.396, 0.410, 0.409, 0.397; 取上述溶解的溶液, 离心($4\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) 5 min, 取上清液依法操作, 测定吸光度, 结果为 0.409。表明滤膜对依替膦酸二钠基本没有吸附作用。

2.4 线性关系考察

取对照品, 用水配制成每 1 mL 中分别约含 0.08, 0.12, 0.21, 0.24, 0.28 mg 的系列溶液, 精密量取上述溶液 2 mL, 置 10 mL 量瓶中, 精密加 0.07% 硫酸铜溶液 2 mL, 用水稀释至刻度, 得线性关系考察的系列溶液, 依法测定, 以吸光度对浓度作线性回归, 得回归方程为 $A=7.6094C+0.0681$, $r=0.9995$ 。结果表明浓度在 $16.5\sim 55.0\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内与吸光度线性关系良好。

2.5 仪器精密度试验

取对照品系列溶液之一, 连续测定 6 次。结果吸光度的 RSD 为 0.4%。

2.6 回收率试验

精密称取依替膦酸二钠对照品约 22, 18, 12 mg 各 3 份, 分别置 100 mL 量瓶中, 加入处方量的辅料, 加水适量溶解后, 稀释至刻度, 摇匀, 取续滤

液依法测定, 结果平均回收率为 101.1%, RSD 为 0.8%, 结果见表 1。

表 1 回收率测定结果($n=9$)

Tab 1 Results of recovery test ($n=9$)

加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
11.42	11.60	101.6		
12.12	12.30	101.5		
11.76	11.80	100.3		
16.99	17.10	100.6		
16.25	16.30	100.3	101.1	0.8
17.48	17.90	102.4		
21.32	21.60	101.3		
21.36	21.40	100.2		
20.94	21.30	101.6		

2.7 溶出曲线的制备

取批号 060401 和 080101 样品, 照“2.1”项下方法测定, 分别在 5, 15, 30, 45, 60 min, 取续滤液依法测定, 计算每片在各时间点的累计溶出量, 绘制溶出曲线, 见图 1。

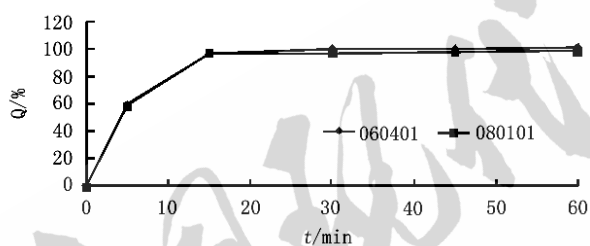


图 1 溶出曲线图

Fig 1 The curve of dissolution

2.8 溶液稳定性试验

取本品 1 片, 加水 900 mL 使溶解后, 用滤膜滤过, 取续滤液依法操作, 分别于 0, 30, 60, 90, 120 min 测定吸光度, RSD 为 0.5%, 表明测试溶液在 2 h 内稳定。

2.9 样品溶出度测定

依法测定了 3 批样品, 结果见表 2。

表 2 样品测定结果($n=6$)

Tab 2 Results of samples dissolution($n=6$)

批号	平均溶出量/%	RSD/%
060401	97	2.6
070801	96	1.9
080101	97	2.8

3 讨论

3.1 测定波长的选择

依替膦酸二钠没有紫外吸收, 加入硫酸铜溶液后, 与铜(II)生成配合物。于 200~400 nm 扫描, 结果发现在 233 nm 波长处有最大吸收, 辅料在该波长处基本没有吸收, 故选择 233 nm 为检测波长。

3.2 定量方法的选择

线性关系考察结果表明标准曲线的截距约为 0.068, 约相当于样品测定值的 20%。由于截距没有通过坐标原点, 故选择标准曲线法进行定量。

3.3 0.07%硫酸铜溶液用量的确定

取依替膦酸二钠对照品系列溶液, 分别加入 0.07%硫酸铜溶液 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 mL 后依法测定, 以吸光度对浓度作标准曲线, 求得相关系数(r), 结果依次为 0.944 4、0.987 0、0.999 7、0.999 5、0.999 8。从相关系数看, 加入 1.5 mL 硫酸铜溶液, 依替膦酸二钠系列溶液与硫酸铜就已配位完全, 综合考虑不确定因素的影响, 确定用量为 2.0 mL。

3.4 与 0.07%硫酸铜溶液反应的时间

加硫酸铜后直接测定, 与放置 5, 10, 15, 30 min 后测定, 吸光度基本一致, 故对反应时间不予规定。

3.5 溶出介质体积选择

同国家标准一样采用转篮法进行溶出度检查, 但溶出介质体积从 500 mL 改为 900 mL, 故对溶出度的方法进行了验证。取批号: 080101 样品, 分别在溶出介质体积为 500 mL 和 900 mL 进行试验, 计算相似因子, 结果为 63, 表明样品在上述条件下具有相似溶出行为; 从图 1 溶出曲线可见, 30 min 平均溶出量大于 90%, 故选择 30 min 为溶出时间。限度将原标准的 70% 提高到 85%。经方法学验证, 结果准确可靠, 操作简便, 提高了质量标准。

REFERENCES

- [1] BIRD H A, HILL J, SITTON N G, et al. A clinical and biochemical assessment of etidronate disodium in patients with active rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 1988, 7(1): 91-94.
- [2] FAN L, TAO H Y, PENG H, et al. Clinical study on suppressing bone absorption by etidronate disodium in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos (中国骨质疏松杂志), 2002, 8(3): 253-254.
- [3] WS₁-(X-155)-2004Z, State Drug Specifications (国家药品标准) [S]. 2006:92.
- [4] USP 30 (美国药典 30 版) [S]. 2006: 2102.
- [5] JP 15 (日本药局方 15 版) [S]. 2006: 650.

收稿日期: 2009-08-07