

维生素B₂片溶出度测定研究

贾 贞, 李 玮

安徽省食品药品检验研究院, 安徽 合肥 230051

摘要: 目的 用《中国药典》方法测定249批次维生素B₂片的溶出度, 同时, 考察其中6个厂家样品在4种不同pH值溶出介质中的溶出曲线, 并对溶出度紫外法与HPLC测定法进行比较, 为全面评价药品质量提供依据。方法 采用转篮法, 4种不同溶出介质各600 mL, 转速为100 r/min, 检测波长444 nm; HPLC测定溶出度参考《中国药典》2015年版维生素B₂原料的含量测定方法。结果 维生素B₂片总体溶出状况较好, 不同厂家样品、同厂家不同批号样品均有相似的溶出行为; 液相法与紫外法测定差异较大。结论 溶出度测定紫外法专属性不高, 建议采用液相法测定; 部分厂家产品质量不稳定, 应改善生产工艺。

关键词: 维生素B₂片; 溶出度; 溶出曲线

中图分类号: R944.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 07-1355-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.017

Studies on determination of dissolution of Vitamin B₂ Tablets

JIA Zhen, LI Wei

Anhui Institute for Food and Drug Control, Hefei 230051, China

Abstract: **Objective** To detect the dissolution of 249 vitamin B₂ tablets using the method of Chinese Pharmacopoeia, investigate the dissolution profiles of vitamin B₂ tablets from 6 pharmaceutical factories in four dissolution mediums, compare the dissolution between UV spectrophotometry and HPLC, and provide the basis for a comprehensive evaluation of the quality of vitamin B₂ tablets. **Methods** Basket method was adopted at 100 r/min under wavelength of 444nm to detect the absorption value; and the dissolution was determined according to the HPLC method of Chinese Pharmacopoeia. **Results** Vitamin B₂ tablets dissolution was well, and vitamin B₂ tablets had similar dissolution behavior with different manufacturers and different products by the same manufacturer. **Conclusion** The UV spectrophotometry in dissolution examination was not strong on specificity, and give an introduction of HPLC method to determinate. It is advised that some pharmaceutical manufacturers should improve the product quality by changing the formulation and process.

Key words: vitamin B₂ tablets; dissolution; dissolution profiles

维生素B₂片是一种常用的B族维生素制剂, 临床上用于防治口角炎、唇干裂、舌炎、角膜血管化、结膜炎、脂溢性皮炎等维生素B₂缺乏症^[1-3]。维生素B₂片处方工艺比较成熟, 各生产企业都是采用维生素B₂原料、淀粉、糊精或蔗糖, 加乙醇混匀制软材, 制粒后干燥、整粒, 最后加硬脂酸镁、羟丙纤维素后压片制得, 生产工艺简单^[4]。

溶出度是口服固体制剂的重要质量指标, 维生素B₂属于难溶性药物, 在水中几乎不溶, 故其制剂的溶出度与药物在体内的吸收及疗效密切相关。

目前国内已批准的维生素B₂作为单一成分的片剂, 规格为5 mg和10 mg两种。本试验抽取的样品均为5 mg, 来自38个厂家共249批次, 参照《中国药典》2015年版维生素B₂片的溶出度检查方法^[5]进行测定。同时, 随机选取6个厂家生产的6批样品, 考察其在4种不同溶出介质中的溶出曲线, 并采用高效液相色谱(HPLC)法对溶出后的溶液进行测定, 比较HPLC法和紫外分光光度法测定结果的差异, 从而为评价国内生产的维生素B₂片的质量提供依据。

收稿日期: 2019-01-12

第一作者: 贾 贞(1984—), 硕士, 主要从事药品检验工作。Tel: 055163356516 E-mail: 770899456@qq.com

1 仪器与试剂

1.1 仪器

ZRS-8G 智能溶出仪(天津大学无线电厂);UV-2401PC 紫外分光光度计(日本岛津公司)、FODT-601 光纤药物溶出度实时测定仪(上海富科思分析仪器有限公司)、LC-20A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司)。

1.2 试剂

维生素 B₂ 对照品(批号 100369-201103, 含量 99.1%)中国食品药品检定研究院提供, 维生素 B₂ 片不同厂家共 249 批, 从中选取 6 个厂家样品评价溶出曲线(A 厂, 样品编号 C0032; B 厂, 样品编号 C0141; C 厂, 样品编号: C0147; D 厂, 样品编号 C0421; E 厂, 样品编号 C0432; F 厂, 样品编号 C0505), 乙腈和甲醇为色谱纯, 其余试剂为分析纯。

2 方法

2.1 色谱条件^[5]

参照中国药典维生素 B₂ 原料的含量测定方法, 用十八烷基键合硅胶为填充剂, 以 0.01 mol/L 庚烷磺酸钠的 0.5% 冰醋酸溶液-乙腈-甲醇(85:10:5)为流动相, 检测波长为 444 nm。

2.2 溶出介质

选择 4 种溶出介质, 分别为水、0.1 mol/L 盐酸溶液、pH6.8 磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 3.4 g 和无水磷酸氢二钠 3.55 g, 加水溶解并定量稀释至 2 000 mL)和《中国药典》2015 年版规定的溶出介质(以冰醋酸 3 mL 和 4% 氢氧化钠溶液 18 mL 用水稀释至 600 mL)。

2.3 溶出度测定方法^[5]

取本品 6 粒, 照《中国药典》2015 年版维生素 B₂ 片项下溶出度测定方法, 转速为 100 r/min, 分别在 20 min 时取溶液 10 mL, 滤过, 取续滤液, 照紫外分光光度法, 在 444 nm 的波长处测定吸光度, 按 C₁₇H₂₀N₄O₆ 的吸收系数为 323 计算每片的溶出量。

2.4 溶出曲线测定方法

采用转篮法, 使用 FODT-601 光纤药物溶出度实时测定仪, 考察 6 个厂家的 6 批维生素 B₂ 片在上述 4 种溶出介质中的溶出情况^[6]。溶出介质体积为

600 mL, 转速为 100 r/min, 时间为 30 min。分别经 5、10、15、20、30 min 时, 取溶液约 10 mL(并及时补充 37℃ 的空白溶出介质 10 mL), 滤过, 取续滤液, 照紫外分光光度法, 在 444 nm 的波长处测定吸光度。

2.5 溶出度紫外法与 HPLC 测定法对比试验

上述 6 批样品按药典测定方法检测溶出度, 分别在 20 min 时取溶液 10 mL, 滤过, 取续滤液, 一部分照 2.3 项下紫外分光光度法测定, 另一部分精密量取 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 作为供试品溶液, 精密量取 20 μL 注入液相色谱仪, 照 2.1 项下的色谱条件测定, 记录色谱图; 另取维生素 B₂ 对照品约 10 mg, 同法测定, 每个溶出杯的续滤液进样两次, 每批供试品共进样 12 次, 峰面积取平均值, 按外标法以峰面积计算。

3 结果

3.1 药典方法检验结果及分析

249 批次样品中, 溶出度全部符合规定, 平均溶出度为 (95.00±4.56)%。溶出度测定结果分布图见图 1。

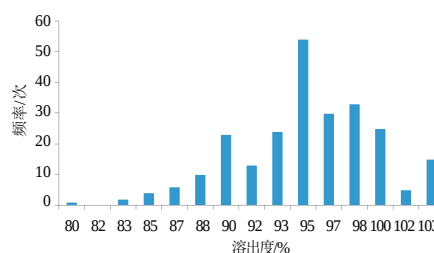


图1 249 批样品的溶出度分布

Fig.1 Dissolution distribution of 249 batches of samples

由图 1 可见, 原标准测定维生素 B₂ 片溶出度方法可行, 取样时间 20 min 能保证正常样品完全溶出。计算 249 批样品的溶出度风险因子, AV 值均小于 L 值(30, Q=75), 风险相对较小。

本次抽样的 38 个生产厂家, 有的生产厂家产品只有 1~2 批, 企业内比较无统计意义。而批次最多的 hbbz 药业有限公司产品(36 批)和 sxtty 药业有限公司产品(22 批), 测定结果的比较见表 1。由表 1 可见, 企业内产品的溶出度有一定差异, 生产企业需进一步完善工艺, 使产品质量更为稳定。

表1 厂家内维生素 B₂ 片溶出度测定结果

Table 1 Determination of dissolution of Vitamin B₂ Tablets in two factory

厂家	n/批	最大值/%	最小值/%	平均值/%	SD/%	RSD/%
hbbz 药业有限公司	36	100	80	92	3.89	4.23
sxtty 药业有限公司	22	102	91	96	3.08	3.20

3.2 4种不同介质中维生素B₂片的溶出曲线

由于维生素B₂属于难溶性药物,在水中几乎不溶,检测其在4种溶出介质中的溶出曲线,一方面是对现行标准的验证,另一方面也可对不同厂家的生产工艺进行考察。6个厂家的6批样品在4种溶出介质中的溶出曲线见图2。由图可见,无论是在药

典溶出介质、水、0.1 mol/L 盐酸溶液还是pH6.8磷酸盐缓冲液中,绝大部分样品在8 min就能溶出完全,个别厂家的样品溶出的速度稍慢,但也基本能在15 min溶出完全。不同厂家样品、同厂家不同批号样品均有相似的溶出行为,无需采用 f_2 因子比较法比较^[6]。

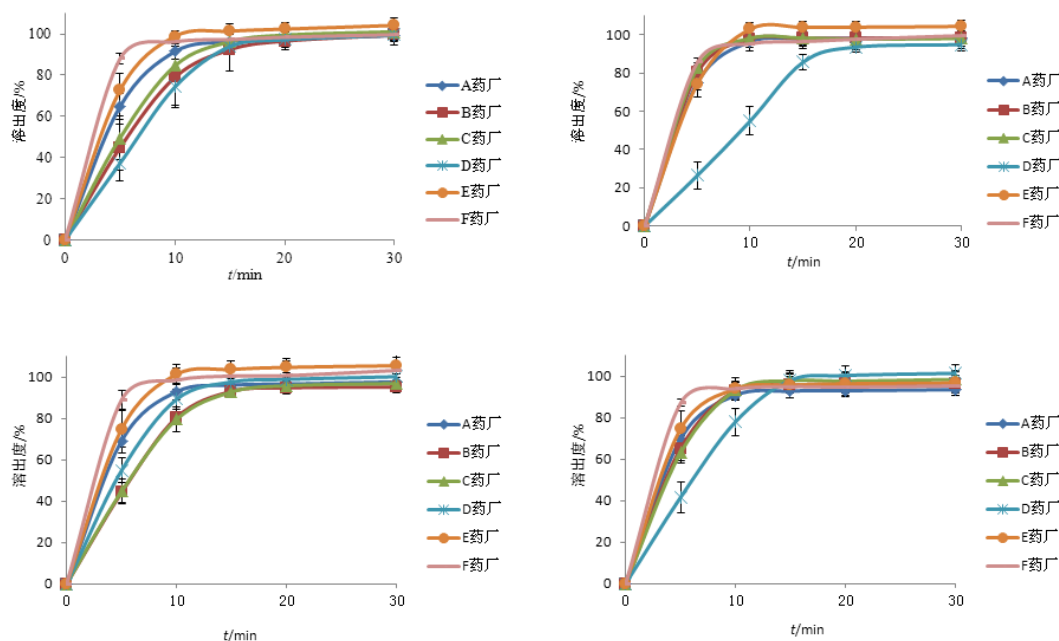


图2 维生素B₂片在药典溶出介质(A)、水(B)、0.1 mol/L 盐酸(C)和pH6.8缓冲液(D)中的溶出曲线($n=6$)

Fig. 2 Dissolution curves of Vitamin B₂ Tablets in pharmacopoeia dissolution medium (A), water (B), 0.1 mol/L hydrochloric acid (C) and pH 6.8 buffer (D) ($n=6$)

3.3 溶出度紫外法与HPLC测定法的比较

因为紫外法专属性较差,无法克服辅料、有关物质干扰,故采用HPLC法对溶出后的溶液进行测定,比较两种方法测定结果的差异,计算结果见表2。液相法与紫外法测定差异超过5%,最大差值达6.2%。

4 讨论

抽样批次最多的两个厂家,统计企业内溶出度结果,发现批次之间溶出度差异较大,说明某些厂家的生产工艺在稳定性方面存在一定问题,建议这些厂家改善工艺,提高产品的质量。

紫外法测定溶出度结果偏高,主要有两点原因:一是样品本身存在一定比例的有关物质^[7],用紫外法无法区分;二是采用药典方法的波长测定,吸收值较低(低于0.3),而采用其他波长下测定,吸收

表2 溶出度紫外法与HPLC测定法比较结果

Table 2 Results comparing of dissolution determination by ultraviolet and high performance liquid chromatography

编号	溶出度/%		
	紫外法	HPLC法	差值
C0032	94.4%	88.2%	6.1%
C0141	95.6%	91.7%	3.9%
C0147	95.0%	89.7%	5.3%
C0421	95.5%	89.4%	6.1%
C0432	99.4%	94.7%	4.7%
C0505	97.6%	91.4%	6.2%
平均值	96.3%	90.9%	5.4%

值更高^[8],因此定量误差较大。

考察了4种溶出介质,维生素B₂片的溶出都比较充分,溶出行为相似,建议可将限度Q75%提高为80%。

综上所述,维生素B₂片质量总体状况较好,合格率较高。维生素B₂片溶出度测定现行标准基本可行,但需进一步完善。首先,紫外法专属性不高,吸收值较低,应进一步研究维生素B₂片在其他波长下的溶出情况,找到更合适的吸收波长。另外,还应对HPLC法检测溶出度进行更深入的研究,充分考察HPLC法替代紫外法测定溶出度的可能性,进而提高维生素B₂片溶出度检测的准确度,更真实的反映样品溶出的实际值。

参考文献

[1] 杜凡荣. 维生素B₂的临床新用途临床合理用药临床合

理用药[J]. 临床合理用药, 2012, 5(9): 12.

- [2] 曾维勇, 刘忠义. 甲硝唑、维生素B₂、珍珠粉等配伍治疗口腔溃疡临床研究[J]. 北方药学, 2017, 14(8): 6-8.
- [3] 武改, 付海申. 阿司匹林、维生素B₂联合制霉菌素治疗足癣60例观察[J]. 中国药师, 2014, 17(7): 1181-1183.
- [4] 史向文, 汪惟国, 王茹. 提高维生素B₂片溶出度工艺改进之探讨[J]. 安徽医药, 2002, 6(3): 69.
- [5] 中国药典[S]. 二部. 2010.
- [6] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 308-310.
- [7] 谢子立. HPLC法测定维生素B₂片的含量及有关物质[J]. 安徽医药, 2013, 17(2): 204-206.
- [8] 李建光, 姚军, 李新霞, 等. 紫外光纤化学传感原位过程检测维生素B₂片溶出度[J]. 新疆医科大学学报, 2009, 32(8): 1063-1064.