

◇ 药物分析 ◇

溶解转移法测定盐酸多柔比星植入剂水分

尹情胜^{1,2},任翠丽²,俞敏²,张勇强²

(1. 合肥工业大学控释药物研究室,安徽 合肥 230009;2. 合肥中人科技有限责任公司,安徽 合肥 230038)

摘要:**目的** 建立费休氏容量滴定法测定盐酸多柔比星植入剂水分。**方法** 用 N,N-二甲基甲酰胺-甲醇混合溶剂溶解供试品制成溶液。用水-甲醇标准溶液标定费休氏试液后,先测定混合溶剂水分,再测定供试品溶液总水分,扣除混合溶剂水分后,得供试品水分。**结果** 用混合溶剂溶解样品速度快,操作简单,可避免环境中水分的影响。费休氏试液标定偏差小,速度快。该方法重复性和日间精密度的 RSD 分别为 1.24% ($n=6$) 和 1.32% ($n=12$),加标回收率在 98% ~ 102% 之间,3 批供试品水分在 1.152% ~ 1.233% 范围内。**结论** 费休氏容量滴定法可用于测定盐酸多柔比星植入剂水分。

关键词: 盐酸多柔比星植入剂;水分测定;费休氏容量滴定法;溶解转移;费休氏试液标定

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.010

Water determination in doxorubicin hydrochloride implants by dissolution and transfer method

YIN Qingsheng^{1,2},REN Cuili²,YU Min²,ZHANG Yongqiang²

(1. Controlled Releasing Drug Research Center, Hefei University of Technology, Hefei, Anhui 230009, China;

2. Hefei Zhongren Technology Co., Ltd, Hefei, Anhui 230038, China)

Abstract: **Objective** To establish a volumetric Fischer titration method for determination of water in doxorubicin hydrochloride implants. **Methods** The implants were dissolved by N,N-dimethylformamide and methanol mixed solvents. Firstly, Fischer reagent was calibrated by water-methanol standard solution. Then water in the mixed solvent (W0) and water in the implants solution (W1) were determined respectively. Finally, water in the implants was got by W1 minus W0. **Results** The implants solution was prepared quickly and simply avoiding environmental water influence. Fischer reagent was titrated quickly and accurately. The RSDs of repeatability and interday precision were 1.24% ($n=6$) and 1.32% ($n=12$) respectively. The recoveries of water were 98%-102%. **Conclusion** This method is validated by methodology and suitable for determination water in the implants.

Keywords: doxorubicin hydrochloride implants; water determination; volumetric fischer titration; dissolution and transfer; fischer reagent calibration

盐酸多柔比星(DOX)是周期非特异性细胞毒类抗肿瘤药物,作用于 DNA 分子结构,具有较强的抗肿瘤活性,临床上广泛用于治疗急性白血病、恶性淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、胃癌、肝癌等^[1-2]。盐酸多柔比星植入剂是供体内植入使用的长效低毒的新型缓释制剂,现已进入临床研究阶段。该制剂由 DOX 和生物可降解高分子材料组成,DOX 和本品辅料具有较强的引湿性^[3],本品在制备、存储时易吸潮,影响高分子辅料的稳定性,进而影响本品的质量。故有必要建立水分测定方法,用于监测本品中的水分。

药品中水分测定大多采用卡尔-费休氏容量滴定法^[4]。测定溶剂通常为甲醇,若样品溶解于甲醇中,可直接加入滴定杯中滴定^[5-8]。本品辅料不溶于甲醇,在优选的混合溶剂中溶解也缓慢,因此,无

法直接加样滴定。通过查阅文献[9-10]和试验研究,本品用 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)-甲醇混合溶解后转移至滴定杯中测定,该方法的精密度和回收率均良好。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 梅特勒 AE240 电子天平;梅特勒 ET08 水分仪;XW-80 漩涡混合器(海门其林贝尔有限公司)。

1.2 试剂 单组分卡尔-费休试剂(无吡啶型),无水甲醇(分析纯),N,N-二甲基甲酰胺(色谱纯),5A 分子筛;盐酸多柔比星植入剂(批号 20160402、20160505、20160920、20161105、20161123)。

2 方法与结果

2.1 水-甲醇标准溶液(10 g 水/L)配制方法^[11]

取干燥的 100 mL 量瓶,加入干燥的甲醇(取甲醇约

500 mL,加入干燥的 5A 分子筛约 50 g,具塞,静置过夜,取上清液使用)约 50 mL,精密加入纯化水 1 mL,用甲醇稀释至刻度,摇匀,密封,即得。

2.2 卡尔-费休氏试液标定 环境湿度小于 60%。滴定杯中加入甲醇约 30 mL,预滴定至终点,加入水-甲醇标准溶液约 1 mL,精密称定,滴定,连续标定 3 次,结果应在 ±1% 以内,计算费休氏试液的滴定度 F,结果见表 1。

表 1 卡尔-费休氏试液标定结果

序号	加水质量/ mg	试液体积/ mL	F/ g · L ⁻¹	平均值/ g · L ⁻¹	RSD/%
1	0.972	7.409	1.312		
2	0.963	7.340	1.312	1.315	0.38
3	0.817	6.190	1.321		

2.3 DMF-甲醇(4:1)混合溶剂中水分的测定 移取混合溶剂约 10 mL,精密称定,以甲醇为溶剂,滴定。经测定,混合溶剂水分(W0)为 0.020 77%,RSD 为 0.08%(n=3)。

2.4 供试品中水分测定方法

2.4.1 供试品溶液制备方法 称取 DOX 植入剂约 200 mg,精密称定(M1),置于 25 mL 量瓶中,加入 DMF 约 8 mL,精密称定(M2),具塞密封,涡旋至植入剂粒子消失,再加入无水甲醇约 2 mL,精密称定(M3),具塞密封,涡旋至澄清,得供试品溶液,密封,备用。

2.4.2 测定方法 滴定杯中加入混合溶剂约 30 mL,预滴定至终点,移入供试品溶液约 10 mL,精密

称定(M4),滴定至终点,记录消耗试液的体积(V)。按下式计算供试品中的含水量(Wt):

$$Wt = (V \times F - M4 \times F1 \times W0) / [(M4 \times (1 - F1))] \times 100\%$$

式中,F1 为供试品溶液中溶剂的质量分数,
 $F1 = (M2 + M3) / (M1 + M2 + M3)$ 。

2.5 方法的准确度考察 取本品 1 批(批号:20160402),混合均匀后,称取 7 份,每份取约 200 mg,精密称定;其中 2 份按 2.4 项测定植入剂水分;另外 5 份在制备供试品溶液时,称量加入水-甲醇标准溶液约 1 mL,摇匀后,转移溶液,测定水分。

经测定,供试样品中含水量为 1.122%,RSD 为 1.44%。加标回收试验的测定结果见表 2。

2.6 方法的重复性和中间精密度考察 取本品(批号:20160505),混合均匀后,称取 6 份,每份约 200 mg,精密称定,按 2.4 项测定水分,得方法的重复性;隔日另取 6 份,同法测定,得方法的中间精密度。本方法的精密度和重复性考察结果见表 3。

表 3 方法的重复性与中间精密度考察结果

序号	第 1 次测定 含水量/%	第 2 次测定 含水量/%	平均含水量/ %	RSD/%
1	1.289	1.259		
2	1.264	1.301		
3	1.266	1.268		
4	1.257	1.290	1.278	1.32
5	1.273	1.303		
6	1.298	1.269		

2.7 供试品水分测定 3 批盐酸多柔比星植入剂水分测定的结果见表 4。

表 2 方法的准确度(加标回收率)考察结果

序号	试样质量/g	加入水/mg	测得水/mg	样品中水/mg	回收质量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
1	0.200 7	10.37	12.48	2.25	10.23	98.68		
2	0.201 0	10.59	12.65	2.26	10.39	98.13		
3	0.201 8	10.68	13.08	2.26	10.82	101.36	99.88	1.61
4	0.200 3	10.65	12.84	2.25	10.59	99.46		
5	0.200 9	10.37	12.47	2.25	10.22	101.76		

表 4 3 批供试样品水分测定结果

批号	试样量/g	F1	移入质量/g	试液体积/mL	水分/mg	含水量/%	平均含水量/%
20160920	0.201 9	0.978 6	7.379 0	2.521	2.322	1.150	1.152
	0.199 4	0.979 0	6.663 0	2.259	2.301	1.154	
20161105	0.200 6	0.979 0	6.926 0	2.449	2.504	1.248	1.233
	0.200 5	0.978 9	7.570 2	2.649	2.440	1.217	
20161123	0.200 6	0.978 9	7.136 0	2.467	2.378	1.190	1.192
	0.200 5	0.979 1	6.874 1	2.367	2.373	1.194	

3 讨论

3.1 样品溶解溶剂的选择 本品在甲醇中不溶解,在 DMF 中溶解不完全,呈浑浊状。经试验,本品在 DMF-甲醇混合溶剂中可完全溶解,但溶解速度较慢,在漩涡情况下需要 20 min。本方法先用 DMF 溶解植入剂后,植入剂粒子很快分散消失,再加入少量甲醇后震荡后,即可得到澄清溶液。

3.2 溶解转移法测定本品水分 本品在混合溶剂中溶解时间过长,直接加样滴定时间较长,水分漂移严重,故不适合。本研究根据王晨等^[9]报道的溶解转移法,将供试品在量瓶中溶解溶液后定量转移至反应杯中迅速滴定,可以有效地解决样品溶解时间长和水分漂移问题。样品在溶解过程中应具塞密封,防止溶剂的溢出损失。

3.3 卡尔-费休氏试液的稀释 本品属于贵重药品,取样量不宜太多。200 mg 样品含水约 2~3 mg,因此,需低强度费休氏试液。本研究采用在费休氏试液中加入一定比例的无水甲醇,摇匀后使用,强度每毫升可降至 1~2 mg 水,滴定体积达到 1~5 mL,减少系统误差。

3.4 水-甲醇标准溶液标定费休氏试液强度 卡尔-费休氏试液的标定一般采用 10 μL 进样针加样,连续 3 次标定结果应在 ±1%^[11]。由于加样量太少,精度差,因此难以达到要求,需连续多次标定。

本文参照 GB/T 6283-2008 方法,称取水-甲醇标液进行标定,精密度高,易达到规定要求。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知-化学药和生物制品卷[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:874-876.
[2] 胥晓丽,曾菊绒,徐天娇,等. 多柔比星诱导的心衰大鼠迷走神经的功能性改变[J]. 安徽医药,2016,20(5):844-847.
[3] 国家药典委员会. 中国药典(二部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:955.
[4] 国家药典委员会. 中国药典(四部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:103-105.
[5] 张捷,尹良军,张书华,等. 费休氏水分测定法测定小柴胡颗粒水分[J]. 延安大学学报(医学科学版),2015,13(3):6-7.
[6] 吴美芳. 罗红霉素胶囊中水分测定方法的考察[J]. 海峡药学,2014,26(6):69-70.
[7] 王立萍,刘英,赵静. 利福霉素钠及其制剂水分的研究[J]. 中国药品标准,2014,15(3):187-189.
[8] 查萍萍,邹云,王玉芳. 费休氏法测定罗红霉素颗粒水分[J]. 黑龙江医药,2012,25(4):556-557.
[9] 王晨,许明哲,王立新,等. 几种卡尔费休氏水分测定法[J]. 药物分析杂志,2008,28(12):2145-2148.
[10] 王爱萍,龚维,刘新,等. 卡尔·费休法测定水分的样品处理方法[J]. 理化检验(化学分册),2016,52(3):369-372.
[11] 李云龙. 中国药品检验标准操作规[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010.

(收稿日期:2017-01-05,修回日期:2017-03-21)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

《安徽医药》欢迎投稿,欢迎订阅,欢迎刊登广告

《安徽医药》是由安徽省食品药品监督管理局主管,安徽省药学会主办的综合性学术期刊。本刊是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国核心期刊(遴选)数据库期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,并被中国期刊网、中国学术期刊光盘版、万方数据库、中文科技期刊数据库、中文生物医学期刊文献数据库、美国化学文摘收录。主要栏目有综述、药学研究、药物分析、临床医学、药物与临床、医院药学、临床护理、医药教育、专论、药品不良反应等。稿件请至 www.ahyyzz.cn 在线投稿,可同时上传附件,如基金项目批文,统计学处理原始数据等。作者在线投稿请按流程要求操作,填写真实有效的详细地址、邮政编码、联系电话及 E-mail,以便联系。

本刊为月刊,大 16 开,194 页。国内外公开发行人,邮发代号 26-175,每期定价 15 元,全年 180 元。欢迎在全国各地邮局订阅,也可直接到本编辑部订阅。地址:合肥市乌鲁木齐路 15 号,安徽省食品药品检验研究院内。邮编:230051,电话:0551-63710418,网址:www.ahyyzz.cn。