

文章编号: (2005)06-0336-06

HPLC 法测定尼莫地平自乳化软胶囊的含量

孙 辉¹, 王淑君¹, 王思玲¹, 高福连²

(1.沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2.沈阳市苏家屯区中心医院, 辽宁 沈阳 110101)

摘要: **目的** 建立高效液相色谱法测定尼莫地平自乳化软胶囊中尼莫地平的含量。**方法** 采用 C₁₈ 色谱柱, 流动相为乙腈-0.05 mol·L⁻¹ NH₄Ac (体积比为 65:35), 检测波长为 360 nm。**结果** 尼莫地平质量浓度在 4.28~32.10 mg·L⁻¹ 内线性关系良好 ($r=0.9996$)。平均回收率为 99.7% (RSD=0.87%)。**结论** 该方法可用于尼莫地平自乳化软胶囊中尼莫地平的含量测定。

关键词: 药剂学; 含量测定; 高效液相色谱法; 尼莫地平自乳化软胶囊

中图分类号: R94 **文献标识码:** A

尼莫地平(nimodipine, NM)为双氢吡啶类钙离子拮抗剂, 选择性地作用于脑血管平滑肌, 减少钙离子流向血管平滑肌细胞, 调节血管张力, 扩张脑血管, 增加脑血流量, 显著减少血管痉挛引起的缺血性脑损伤。主要适用于脑血管疾患、脑血管灌注不足、脑血管痉挛、蛛网膜下腔出血、中风和偏头痛、突发性耳聋等^[1,2]。本品还具有保护和促进记忆、促进智力恢复的作用。尼莫地平在水中几乎不溶, 口服制剂吸收较差, 常采用固体分散体技术制备片剂提高其口服生物利用度。作者将尼莫地平制成自乳化释药系统(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS), 以提高药物溶出度及生物利用度, 并采用 HPLC 法对尼莫地平自乳化软胶囊的含量进行了测定。

1 仪器与材料

高效液相色谱仪 (LC-05P 液相泵、LC-10UV 检测器, 大连江申分离科学技术公司), 江申色谱工作站 (大连江申分离科学技术公司)。

尼莫地平 (山东新华制药厂), 乙腈 (山东禹王实业有限公司禹城化工厂, 色谱纯), 乙酸铵 (天津市博迪化工有限公司, 分析纯), 甲醇 (沈阳化学试剂厂, 分析纯)

2 方法与结果

2.1 色谱条件选择

色谱柱: CenturySILC₁₈BDS (200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.05 mol·L⁻¹ NH₄Ac (体积比为 65:35); 流速: 0.9 mL·min⁻¹; 柱温: (35±0.2)°C; 波长: 360 nm; 进样量: 20 μL。

2.2 溶液配制

对照品溶液: 精密称取尼莫地平对照品适量, 加甲醇使溶解, 制成每 1 mL 中含尼莫地平 20 μg

收稿日期: 2005-10-11

作者简介: 孙辉 (1970-), 女 (汉族), 辽宁沈阳人, 硕士研究生, Tel. (024) 81112261, E-mail ansunny@126.com; 王思玲 (1962-), 女 (汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 博士, 主要从事生物大分子给药系统及微粒分散药物制剂的研究, Tel. (024) 23986348, E-mail silingwang@hotmail.com。

的溶液, 摇匀, 即得。

供试品溶液: 精密称取本品适量, 加甲醇稀释制成每 1 mL 中含尼莫地平 20 μg 的溶液, 摇匀, 即得。

2.3 测定波长的确定

取尼莫地平适量, 加甲醇溶解并稀释制成 20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液, 以甲醇溶液为空白, 在 200~400 nm 内扫描, 记录谱图。另取处方量的辅料, 加入甲醇稀释至适宜浓度, 在 200~400 nm 内紫外扫描, 记录谱图。尼莫地平在 238 nm 处有最大吸收, 在 360 nm 处有次强吸收, 但辅料在 238 nm 处有干扰, 而在 360 nm 处没有干扰, 因此选择 360 nm 作为测定波长。

2.4 专属性试验

尼莫地平经酸降解 (0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸)、碱降解 (0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH)、热降解 (110 $^{\circ}\text{C}$ 加热破坏)、氧化降解试验产生的各有关物质均能与被测组分有效分离。

2.5 空白辅料干扰实验

按处方称取混合辅料 (油、乳化剂和助乳化剂), 置 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 取 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图。空白辅料对主峰无干扰。

2.6 检测限测定

取尼莫地平适量, 加流动相配成 0.5 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液, 取 1 mL 置 100 mL 棕色量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得 5 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液, 再稀释大约 100 倍, 取 20 μL 注入液相色谱仪, 按信噪比 $S/N=3$ 计, 检测限为 1 ng。

2.7 定量限测定

将上述 5 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液稀释大约 20 倍, 取 20 μL 注入液相色谱仪, 按信噪比 $S/N=10$ 计, 定量限为 5 ng。

2.8 线性试验

取尼莫地平对照品约 20 mg, 精密称定 21.4 mg, 置 100 mL 棕色量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密量取 0.2、0.5、0.8、1.0、1.2、1.5 mL, 分别置 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀。取 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图。以峰面积 (Y) 对质量浓度 (ρ) 进行线性回归, 得回归方程为 $Y=277\ 873\rho+94\ 712$ ($r=0.999\ 6$)。结果表明, 尼莫地平质量浓度在 4.28~32.10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 内线性关系良好。结果见表 1、图 1。

2.9 仪器精密度试验

取质量浓度为 21.40 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的对照品溶液, 连续进样测定, 求得尼莫地平峰面积的 RSD 为 0.81%, 见表 2。

2.10 稳定性试验

取质量浓度为 21.40 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的对照品溶液, 在避光条件下, 分别于 0、1、2、4、6 h 取 20 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 得尼莫地平峰面积的 RSD 为 1.40%, 结果表明对照品溶液在 6 h 内稳定, 见表 3。

Table 1 Calibration curve of nimodipine

$\rho / (\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	Area	Average
4.28	1 298 341	1 249 370
	1 200 399	
10.70	3 127 544	3 162 934
	3 198 324	
17.12	4 863 108	4 795 595
	4 728 082	
21.40	5 964 511	6 081 489
	6 198 467	
25.68	7 057 449	7 128 210
	7 198 971	
32.10	9 103 108	9 072 387
	9 041 666	

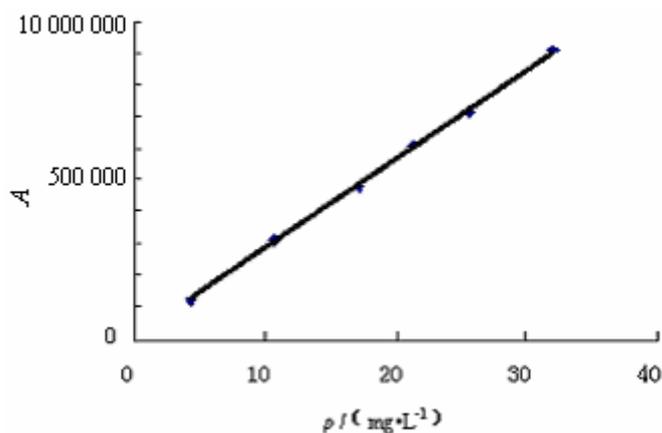


Fig. 1 Calibration curve of nimodipine

Table 2 Precision of HPLC method to determine nimodipine

No.	1	2	3	4	5
Area	5 977 463	6 032 145	6 102 004	5 993 425	6 011 435
RSD	0.81%				

Table 3 Results of the stability tests

t/h	0	1	2	4	6
Area	6 081 489	5 941 159	5 876 417	6 042 993	5 943 220
RSD	1.40%				

2.11 回收率试验

按处方量称取混合辅料（油、乳化剂和助乳化剂），分别加入 80%、100%、120% 的尼莫地平，

精密移取适量, 加甲醇制备高、中、低 3 个质量浓度的样品溶液。另取尼莫地平对照品适量, 加甲醇使溶解, 制成每 1 mL 中含尼莫地平 20 μg 的溶液, 作为对照溶液。分别取对照品溶液和样品溶液各 20 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 检出量与加入量的比值为方法回收率。得尼莫地平的平均回收率为 99.7% (RSD=0.87%), 见表 4。

Table 4 Results of the recovery tests

$m_{\text{added}}/\mu\text{g}$	$m_{\text{founded}}/\mu\text{g}$	Recovery/ %	Average /%	RSD/%
24.1	23.8	98.8		
23.8	24.0	100.8	99.7	1.1
24.6	24.5	99.6		
29.6	29.4	99.3		
30.5	30.7	100.7	99.9	0.7
31.2	31.1	99.7		
35.7	35.9	100.6		
36.8	36.5	99.2	99.6	0.8
36.2	35.9	99.2		

2.12 有关物质测定

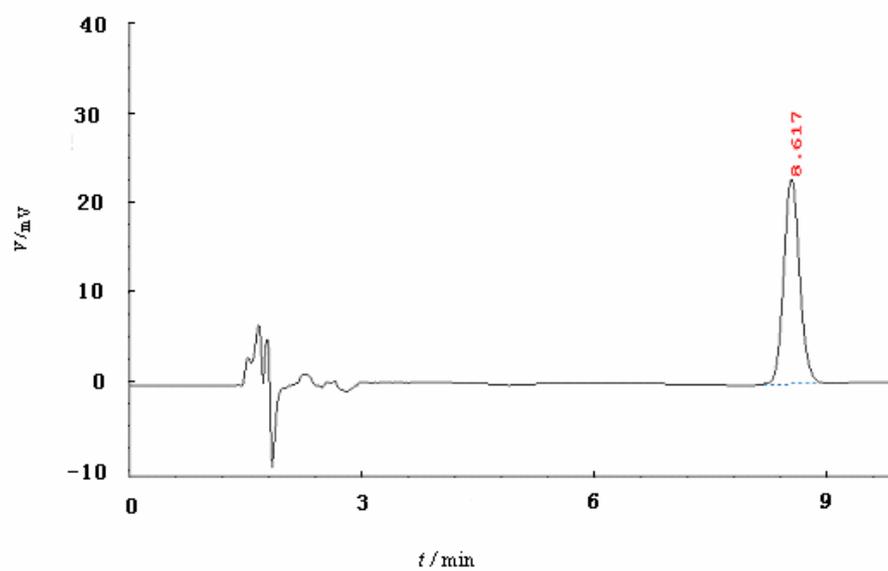
取本品适量(约相当于尼莫地平 10 mg)置 50 mL 棕色量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 制成每 1 mL 中含 200 μg 尼莫地平溶液, 作为供试品溶液。精密量取 1.0 mL 置 100 mL 棕色量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 制成每 1 mL 中含 2 μg 的尼莫地平溶液, 作为对照溶液。取对照液 20 μL , 注入液相色谱仪, 调节检测灵敏度, 使主成分色谱峰的峰高约为满量程的 20%~30%, 再取供试品溶液和对照溶液各 20 μL , 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 2.5 倍。除主成分峰外, 保留时间与主成分峰保留时间的比值大于或等于 0.55 的峰均为杂质峰, 各杂质峰的峰面积的总和, 不得大于 1.5% (溶剂峰除外)。

2.13 样品测定

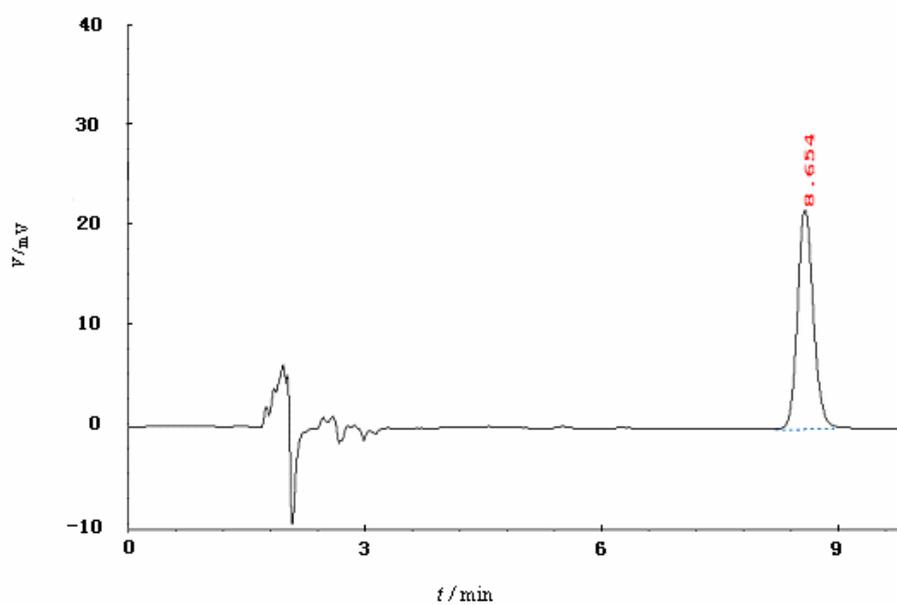
取本品, 按“2.2”条方法配制供试品溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液进行测定, 按外标法以峰面积计算得样品及有关物质的含量, 结果见表 5、图 2。

Table 5 Content determination results of samples ($n=3$)

Batch	$w(\text{nimodipine})/\%$	RSD/%	Relative substances/%
040511	98.5	0.7	0.6
040512	99.1	0.6	0.4
040513	99.3	0.8	0.3



A



B

A—Standard solution; B—Sample

Fig. 2 HPLC Chromatograms of nimodipine

3 讨论

a. 据文献[3]报道, nimodipine 的 HPLC 分析可采用甲醇或乙腈为流动相, 本实验中发现, 使用乙腈作流动相可使柱压大大降低, 有利于保护色谱柱。因此选用乙腈-0.05 mol·L⁻¹NH₄Ac (体积比为 65:35)作为本品的流动相。

b. 尼莫地平原料在光照条件下易生成光解产物, 因此应对样品中的有关物质进行控制。本试验采用 HPLC 法对有关物质进行测定, 方法简便、准确, 能控制产品质量。本试验中的所有操作均在避光条件下进行。

c. 尼莫地平的紫外最大吸收波长分别为 238 nm 和 358 nm, 其在 238 nm 的吸收强度约为后者的 3.5 倍, 为了提高检测灵敏度, 文献报道的 HPLC 法多采用 238 nm 作为测定波长。本实验发现 238 nm 处辅料干扰很大, 所以确定 360 nm 为检测波长, 既可消除辅料的干扰, 又可获得满意的灵敏度。

参考文献:

- [1] 张振荣, 张岩, 刘新. 尼莫地平在脑血管病临床应用新进展[J]. 医学综述, 2003, 9(1):49-50.
- [2] 王玮, 付晶晶. 尼莫地平的药理作用及临床应用[J]. 沈阳医学院学报, 2000, 2(2):114-117.
- [3] SHI XJ, WANG HT, WEI Y, *et al.* Comparison of bioavailability between NIMOTOP and Nimodipine tablet[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1997, 32 (9):708-710.

Determination of nimodipine self-emulsifying drug delivery system soft capsules by HPLC

SUN Hui¹, WANG Shu-jun¹, WANG Si-ling¹, GAO Fu-liang²

(1.School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Sujiatun Century Hospital, Shenyang 110101, China)

Abstract: Objective To establish a HPLC method for determination of nimodipine in nimodipine self-emulsifying drug delivery system (NMSEDDS). **Methods** A C₁₈ column was used with the mobile phase of acetonitrile-0.05mmol.L⁻¹ ammonium acetate (*V* : *V*=65:35) at the detection wavelength of 360nm. **Results** The calibration curves of nimodipine were linear in the concentration range of 4.28 - 32.10 mg.L⁻¹ (*r*=0.999 6). The average recoveries were 99.7%(RSD=0.87%). **Conclusion** This method can be used for the determination of nimodipine in NMSEDDS.

Key words: pharmaceutics; content determination ; HPLC ;nimodipine self-emulsifying drug delivery system soft capsules

本篇责任编辑: 高明