



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106370718 A

(43)申请公布日 2017.02.01

(21)申请号 201611119528.6

(22)申请日 2016.12.08

(71)申请人 中国食品药品检定研究院

地址 100050 北京市东城区天坛西里2号

(72)发明人 刘阳 何兰 刘宁 庾莉菊 刘静

(74)专利代理机构 北京中誉威圣知识产权代理有限公司 11279

代理人 叶立涛 司丽春

(51)Int.Cl.

G01N 27/62(2006.01)

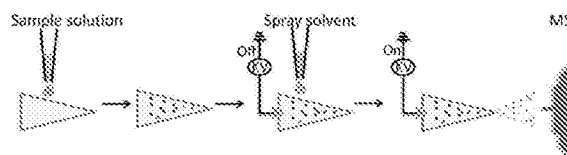
权利要求书1页 说明书3页 附图2页

(54)发明名称

一种药物溶出度的快速测定方法

(57)摘要

本发明公开了一种药物溶出度的快速测定方法。利用纸喷雾质谱MRM模式作为定量方式,并将其用于药物溶出度的测定,上述所述的溶出度测定步骤:首先将定性滤纸剪成三角形,溶出液与相应的内标溶液按体积比1:(0.1-10)混合,将得到的混合液滴于三角形纸片上,晾干,将样品纸片加3-5kv外接电压,滴加喷雾溶剂乙腈于纸片上进行喷雾检测。本发明提供了质谱对于不挥发性缓冲盐的耐受性,药物的溶出液可不经前处理过程直接分析,为药物溶出的快速测定提供了新的方法。



1. 一种药物溶出度的快速测定方法,其特征在于,按照如下步骤进行:

(1) 制备待测药物溶出液;

(2) 将步骤(1)得到的溶出液与内标溶液按1:(0.1-10)混匀,静置8-12分钟;

(3) 将步骤(2)得到的混合液滴于三角形多孔基质上,晾干10-14分钟;

(4) 将步骤(3)得到的多孔基质加3-5kv外接电压;

(5) 滴加有机溶剂于多孔基质上进行喷雾检测;

(6) 采用内标溶液,配置待测药物标准物质溶液,将其按步骤(3)-(5)的方法操作,测定质谱强度,标准物质与内标的质谱强度比值对应含量作校正曲线进行定量分析;

(7) 依据步骤(6)得到的校正曲线计算得到待测药物样品的溶出量。

2. 根据权利要求1所述的药物溶出度的快速测定方法,其特征在于,所述待测药物溶出液的制备方法为:使用900ml磷酸盐缓冲液作为溶解介质,在50转每分钟的搅拌速度和37℃的水浴温度下进行溶解实验,在30分钟后从溶解介质中用注射器抽取样品。

3. 根据权利要求1所述的药物溶出度的快速测定方法,其特征在于,所述内标溶液为氘代试剂或结构相似化合物;所述相似化合物为与待测药物分子相差一个羟基或一个甲基的化合物。

4. 根据权利要求1所述的药物溶出度的快速测定方法,其特征在于,所述有机溶剂为乙腈。

5. 根据权利要求1所述药物溶出度的测定方法,其特征在于,所述多孔基质采用定性滤纸或性质相近纸片,将其剪成尖端角度为30°的三角形,小心修剪使其尖端没有突出的纤维,三角形纸片的底为5mm,高为10mm。

一种药物溶出度的快速测定方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物检测方法,特别涉及一种药物溶出度的快速测定方法。

背景技术

[0002] 质谱分析(Mass spectrometry,MS)技术具有分析速度快、专属性强和灵敏度高的特点。近年来,随着离子化技术和质量分析器的不断创新与改进,质谱成为发展最迅速的分析技术之一。离子化技术的革新一直推动着质谱分析的“跨越式”发展,新型敞开式离子化(Ambient ionization,AI)技术的研制成为质谱学领域的前沿及备受关注的研究方向,在样品的直接分析、物体表面的快速分析等方面取得了重大突破,极大地推动了质谱技术在实时、表面、原位、高通量分析方面的发展。

[0003] 2004年,Cooks等在ESI基础上研发出解吸电喷雾技术(Desorption electrospray ionization,DESI),2005年Cody等在APCI的基础上研制出实时直接检测的DART技术,从而开启了常压敞开式离子化技术的发展,并诞生了常压敞开式离子源(Ambient Ionization,AI)技术及常压敞开式质谱(Ambient MS)领域。AI技术的显著特点是不仅可在常压条件下对待测样品实施离子化,更具有意义的是离子源的敞开结构,非常容易实现物体表面的直接离子化及质谱分析。这类离子源操作方便、快捷,无需复杂的样品前处理,可实现器官组织等基体中关键物质的快速分析、不同物体表面上痕量成分的实时分析以及质谱分子成像分析等。

[0004] 药物溶出度(Dissolution rate)是指在规定的溶剂和条件下,药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等固体制剂中溶出的速率和程度。药物的体外溶出度检查是用于评价药物质量和工艺水平的有效手段,可以指导新剂型的发展,同时可以预测药物活性成分在体内的生物利用度情况和评价制剂均匀度。药物溶出度的常用检测方法为高效液相色谱法和紫外法,这两种方法检测时间长,易受杂质干扰。

[0005] 质谱法作为一种被广泛应用的灵敏度高、选择性好的检测方法却没有在药物溶出度测定中得到广泛应用,其主要原因是片剂药物的溶出介质常常含有不挥发性盐的缓冲溶液,如磷酸盐缓冲液、醋酸钠缓冲液等。这些不挥发性盐因在质谱中会产生离子抑制与质谱检测不相兼容,不能用于溶液的直接分析,而使得质谱方法在药物溶出度的检测应用中受到了限制,目前没有质谱法用于药物溶出度测定的报道。

[0006] 纸喷雾电离(Paper spray ionization PSI)质谱作为一种常压离子源质谱技术,该方法产生电喷雾和运输溶液的地方为纸片,不存在堵塞毛细管的弊端,无需额外的气动辅助设备。重要的是,纸片本身就具有对样品分离的过程,能够有效排除干扰,可以对样品进行直接检测,目前该方法已被成功的应用到血液样本中药物的快速直接定性定量分析,但没有纸喷雾电离用于药物溶出量测定的报道。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种药物溶出度的快速测定方法。

[0008] 一种药物溶出度的快速测定方法,按照如下步骤进行:

[0009] (1) 制备待测药物溶出液;

[0010] (2) 将步骤(1)得到的溶出液与内标溶液按1:(0.1-10)混匀,静置8-12分钟;

[0011] (3) 将步骤(2)得到的混合液滴于三角形多孔基质上,晾干10-14分钟;

[0012] (4) 将步骤(3)得到的多孔基质加3-5kv外接电压;

[0013] (5) 滴加有机溶剂于多孔基质上进行喷雾检测;

[0014] (6) 采用内标溶液,配置待测药物标准物质溶液,将其按步骤(3)-(5)的方法操作,测定质谱强度,标准物质与内标的质谱强度比值对应含量作校正曲线进行定量分析;

[0015] (7) 依据步骤(6)得到的校正曲线计算得到待测药物样品的溶出量。

[0016] 所述待测药物溶出液的制备方法为:使用900ml磷酸盐缓冲液作为溶解介质,在50转每分钟的搅拌速度和37℃的水浴温度下进行溶解实验,在30分钟后从溶解介质中用注射器抽取样品。

[0017] 所述内标溶液为氘代试剂或结构相似化合物;所述相似化合物为与待测药物分子相差一个羟基或一个甲基的化合物。

[0018] 所述有机溶剂为乙腈。

[0019] 所述多孔基质采用定性滤纸或性质相近纸片,将其剪成尖端角度为30°的三角形,小心修剪使其尖端没有突出的纤维,三角形纸片的底为5mm,高为10mm。

[0020] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:本发明溶出度测定得到的样品溶出液不需过滤等前处理操作,直接点样进行分析。有效解决了溶出液中不挥发性盐与质谱不兼容的问题,首次实现了将质谱技术应用于药物溶出度的检测。本方法的药物溶出度检测方法相对于现有技术(高效液相色谱法)时间缩短为1/10,灵敏度提高300倍,且操作更加简单,适用于大量样品的快速分析。

附图说明

[0021] 图1是本发明药物溶出度含量测定总流程图。

[0022] 图2是本发明样品溶液点样于多孔基质后不同点样时间对测定影响,12分钟干燥可以完全避免溶液中缓冲盐的干扰。

[0023] 图3是本发明依那普利测定线性关系图。

具体实施方式

[0024] 下面结合附图,对本发明的具体实施方式进行详细描述,但应当理解本发明的保护范围并不受具体实施方式的限制。

[0025] 实施例1

[0026] 一种药物溶出度的快速测定方法,按照如下步骤进行(药物溶出度含量测定总流程图如图1所示):

[0027] 标准溶液的制备:除非另有说明,磷酸盐缓冲液含有0.05M磷酸钾并用磷酸调节至pH 6.8。在磷酸盐缓冲液中制备所有储备溶液(马来酸依那普利,盐酸喹那普利,盐酸贝那普利)。通过用磷酸盐缓冲液稀释相应的储备溶液,制备用于校准曲线的一系列校准物溶液,浓度为0.01 μ g/mL到160 μ g/mL。氘代内标或结构相似化合物内标在磷酸盐缓冲液中以

100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度制备。

[0028] 样品溶液制备:使用900ml磷酸盐缓冲液(pH=6.8)作为溶解介质,在50转每分钟的搅拌速度和37 $^{\circ}\text{C}$ 的水浴温度下进行溶解实验。在30分钟后从溶解介质中用注射器抽取样品。将100 μL 样品溶液与同体积氘代内标溶液加入同一塑料管,涡旋振荡2分钟混匀,静置10分钟备用。

[0029] 多孔基质制备:采用定性滤纸和性质相近纸片,将其剪成尖端角度为30 $^{\circ}$ 的三角形,小心修剪使其尖端没有突出的纤维。三角形纸片的底为5mm,高为10mm。

[0030] 电压:将高压直流电源的鳄鱼夹夹在三角形纸片底边中间位置,向前伸出1-2mm保证纸片平行于地面。纸片尖端距离质谱进样口约6mm,保持电源关闭,在滴加有机溶剂后打开电源。

[0031] 点样:将5 μL 样品溶液滴于三角形纸片靠近质谱进样口的尖端,空气中自然晾干12分钟。在纸上滴加10 μL 有机溶剂(乙腈)和4kV电压,三角片的顶角将会产生电喷雾,进入质谱进行检测。(图2,需要至少晾干12分钟来消除溶液中无机盐的干扰)

[0032] 质谱测定(以马来酸依那普利为例):

[0033] 使用三重四极杆质谱仪进行所有实验,收集数据并用MassLynx 4.0软件处理。使用的MS参数如下:m/z范围50-600,LM分辨率15V,HM分辨率15V,用氩气作为碰撞气体的碰撞能量20V。从质谱中减去背景。通过使用m/z377.2 \rightarrow 234.1,m/z 439.2 \rightarrow 234.1和m/z 425.2 \rightarrow 351.1的母离子至产物离子的多重反应监测(MRM)模式,实现马来酸依那普利的定量分析。通过绘制分析物的信号强度与其内标物的信号强度与其理论浓度的比率来构建校准曲线(图3)。

[0034] 依据标准曲线和上述方法计算6片马来酸依那普利样品溶出度,结果如表1所示,测得结果与传统高效液相色谱法结果一致。

[0035] 表1 多孔基质电喷雾三重四级杆质谱分析方法和传统高效液相色谱法测定药物溶出度结果

[0036]

片剂	1	2	3	4	5	6
本发明 (%)	91.1	90.5	90.1	92.2	95.3	91.0
高效液相色谱法 (%)	90.2	89.4	90.2	93.8	94.3	89.7

[0037] 本发明检测药物溶出度的质谱方法,以马来酸依那普利为例,检测限为0.117ng/ml,在0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围内线性良好。测得马来酸依那普利片剂的溶出度,测定的结果与现有的色谱法基本一致。但是时间缩短为传统方法的1/10,检测灵敏度提高300倍。若点样的过程中滴加10 μL 有机溶剂选自二氯乙腈,三氯乙腈,二甲基甲酰胺,去氢木香内酯,富里酸或四氢呋喃;则检测灵敏度分别提高400倍,450倍,600倍,340倍,600倍,600倍。

[0038] 以上公开的仅为本发明的具体实施例,但是,本发明并非局限于此,任何本领域的技术人员能思之的变化都应落入本发明的保护范围。

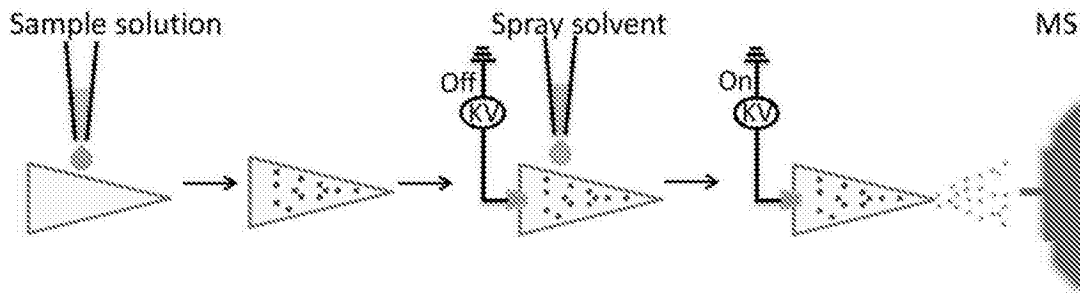


图1

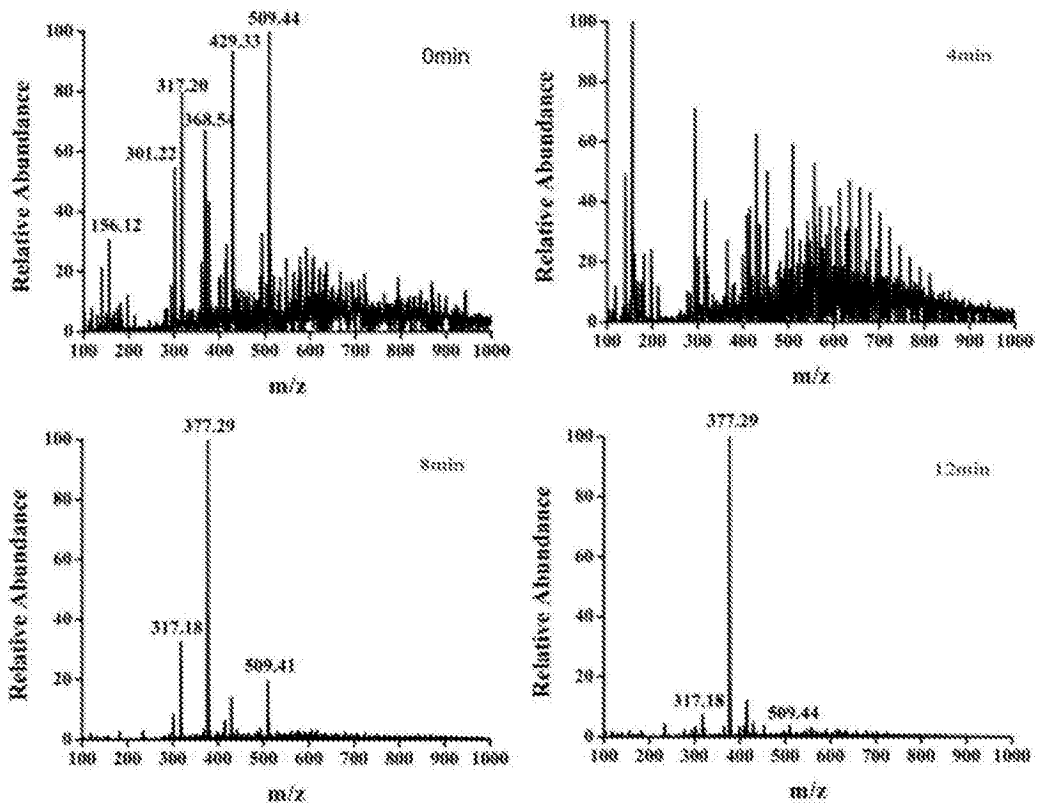


图2

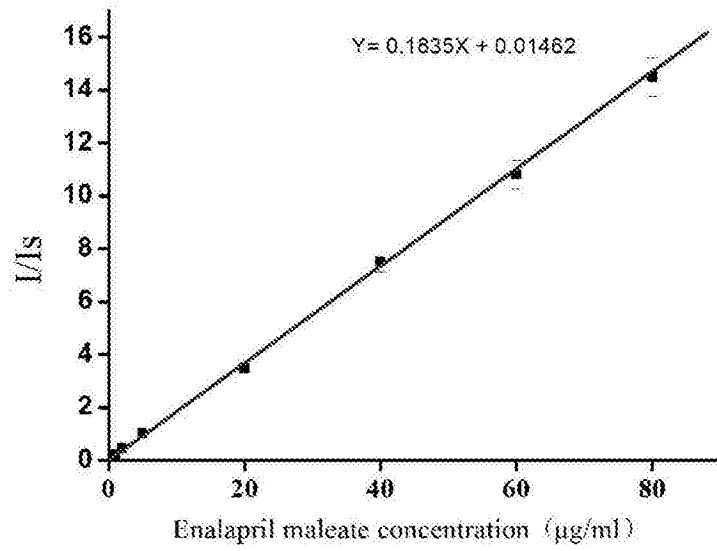


图3