流通池法检测西吡氯铵含片的溶出度

刘延凤[1]，王伟伟[1]，陈晓杰[2]，冯　中[2,3]*，张贵民[2,3]*

（1. 山东新时代药业有限公司，山东临沂 273400；2. 鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400；3. 山东省药物国际化工程实验室，山东临沂 276006）

摘要：采用流通池法检测西吡氯铵（**1**）含片的溶出度，并对溶出介质浓度、玻璃珠构建方式和用量、流通池流速进行了优化，同时使用建立的方法检测自制样品和参比样品的溶出曲线。结果显示，溶出介质浓度、玻璃珠用量对释放行为的影响不大，不同的玻璃珠构建方式和流通池流速对释放行为的影响较大。本法具有一定的可行性和区分能力，可用于评价 **1** 含片的体外溶出行为。

关键词：流通池法；西吡氯铵；溶出度

中图分类号：R927　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)01-0096-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.012

Dissolution Determination for Cetylpyridinium Chloride Buccal Tablets by Flow-through Cell Method

LIU Yanfeng[1], WANG Weiwei[1], CHEN Xiaojie[2], FENG Zhong[2,3]*, ZHANG Guimin[2,3]*

(*1. Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400; 2. National Engineering Research Center of Chiral Drugs, Lunan Pharmaceutical Group, Linyi 273400; 3. Shandong Pharmaceutical Internationalization Engineering Laboratory, Linyi 276006*)

ABSTRACT: The dissolution of cetylpyridinium chloride (**1**) buccal tablets was determined by flow-through cell method, and the concentration of the dissolution medium, the construction method and amount of glass beads, and the flow rate of the flow-through cell were optimized. Meanwhile, the dissolution curves of the self-made and reference samples were tested using the established method. The results showed that the concentration of the dissolution medium and the amount of glass beads had little effect on the release behavior, while different glass bead construction methods and flow rates of the flow-through cell had a significant effect on the release behavior. This method has certain feasibility and discriminatory ability, which can be used to evaluate the *in vitro* dissolution behavior of **1** buccal tablets.

Key Words: flow-through cell method; cetylpyridinium chloride; dissolution

西吡氯铵（cetylpyridinium chloride，**1**），是一个阳离子季铵化合物，作为表面活性剂，主要通过降低表面张力起到抑制和杀灭细菌的作用。**1** 含片为口腔局部抗菌剂，可用于口腔感染性疾病的辅助治疗，如急性、亚急性咽炎和牙龈炎[1—2]，用法为在口中慢慢溶解，逐渐含化，不能嚼碎吞服。

1 含片的片重（约 750 mg）较大，且药物溶出属于溶蚀机制，采用常规溶出度测定方法桨法测定时，完全溶出时间在 90 min 以上，在加入大量助溶剂的同时，还需使用超出常规范围的转速。机械振动太大会导致溶出数据不稳定、结果不可靠，所以桨法不能满足 **1** 含片的溶出度测定需要。

流通池法为《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）收载的第六法，测定时将待测样品垂直置于流通池中，在输送泵的作用下，溶出介质以一定的流速通过流通池，收集样品检测即可。流通池

收稿日期：2023-03-13

作者简介：刘延凤(1985—)，女，工程师，从事药物分析研究。

通信作者：冯　中(1983—)，男，正高级工程师，从事药物研发和工程技术产业化研究。

E-mail：fengzhong22@163.com

张贵民(1969—)，男，研究员，从事新药的研究与开发。

E-mail：lunanzhangguimin@163.com

法不受溶出介质体积的限制，可根据不同制剂的特点选择专用的流通池，近年来在片剂、胶囊剂、颗粒剂、半固体制剂、粉末剂、栓剂等剂型均有应用。

流通池法分为开环系统和闭环系统 2 种[3—7]：开环系统适用于难溶且需要保持漏槽条件或需要切换溶出介质、改变溶出介质 pH 值的样品；闭环系统适用于小体积溶媒、量少且不易检测或者独特剂型的情况。流通池法通过活塞泵控制流速，机械振动小，可以通过调节流速及溶出介质中助溶剂的浓度来控制药物完全溶出的时间，更方便、快捷；而且流通池法可以良好地模拟含片在口腔中受唾液影响而逐步融化的过程。因此，本研究选择开环系统检测 **1** 含片的溶出度，以期为评价 **1** 含片的体外溶出行为提供参考。

1 仪器与试药

CE7 型流通池溶出仪（瑞士 Smart 公司）；Ultimate 3000 型高效液相色谱仪（美国 Thermo 公司）；XS205 DU 型电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 94.5%，批号 100581-201803）；**1** 含片（参比样品，日本岩城制药株式会社，含量 97.9%、100.1%、98.5%，批号 02026、06019、06020；自制制剂，含量 98.9%、99.8%、99.1%，批号 292210501、292210502、292210503）；甲醇为色谱纯，其他试剂均为分析纯，水为自制纯化水。

2 方法与结果

2.1 1 含量的测定方法

HPLC 色谱条件：色谱柱 Ultimate XB-CN 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm，或效能相当的色谱柱），以氰基硅烷键合硅胶为填充剂；流动相 0.02 mol/L 四甲基氢氧化铵溶液（用稀磷酸调至 pH 3.0）和甲醇（体积比 20 ∶ 80），等度洗脱；检测波长 259 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 50 μL。理论塔板数按 **1** 峰计，不低于 4 000。

1 对照品溶液的制备：取 **1** 对照品约 20 mg，精密称定，置 100 mL 量瓶中，加 80% 甲醇溶液溶解并定容，摇匀；精密量取上述溶液 1 mL，置 50 mL 量瓶中，用 0.3%十二烷基硫酸钠（SDS）溶液定容，摇匀，即得。

2.2 桨法测定 1 含片的溶出度

取 **1** 含片参比样品（批号 02026）6 片，采用桨法，以不同浓度 SDS 溶液 500 mL 为溶出介质，分别于 5、15、30、45、60、90、120 min 时取样 2 mL，离心（6 082×*g*）10 min，取上清液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，计算溶出率。分别考察不同转速（50、100、150 r/min）和不同浓度（0.3%、0.5%、1.0%）溶出介质对溶出曲线的影响。

结果如图 1 所示，以常规溶出度检测方法桨法测定 **1** 含片的溶出曲线时，转速对样品溶出速度的影响很大，而溶出介质的浓度影响不大。**1** 含片的片重大且通过逐渐溶蚀而使药物溶出。若要使药物完全溶出，在加入大量助溶剂的同时，还需要采用超出常规的转速；但转速过高对溶出仪器损害大，所得的溶出数据也不够稳定、可靠。流通池法的试验方式可模拟口腔中唾液溶化 **1** 含片的过程，所以改用流通池法进行检测。

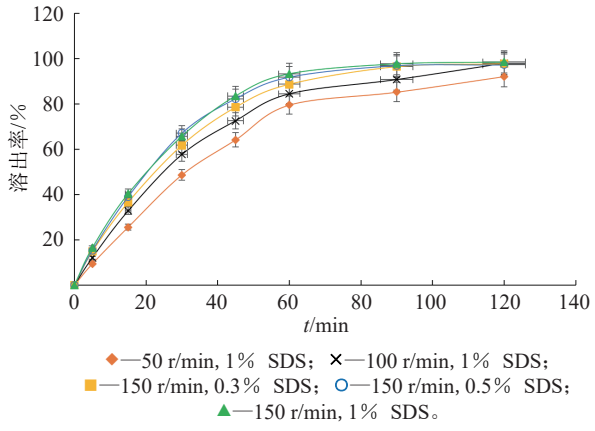


图 1 桨法测得的 1 含片溶出曲线（*n*=6）

Fig.1 Dissolution Curves of **1** Buccal Tablets Determined by the Paddle Method (*n*=6)

2.3 流通池检测方法的优化

2.3.1 玻璃珠构建方式的优化

取 **1** 含片（批号 292210501）6 片，采用开环式流通池法检测。设置脉冲频率为 1 min 120 冲，使用 22.6 mm 的流通池，以 0.3% SDS 溶液为溶出介质，温度为 37 ℃，流速为 16 mL/min。分别于 5、10、

15、20、25、30、45、60、90 min 时取样 2 mL，离心（6 082×*g*）10 min，取上清液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，计算溶出率。

比较 **1** 含片在 3 种不同玻璃珠构建方式（图 2）下的溶出行为。方式一：将 **1** 含片直接装于支架上，底层无玻璃珠；方式二：将 **1** 含片装于支架上，底层平铺玻璃珠 0.9 g；方式三：底层平铺玻璃珠 0.9 g，将 **1** 含片放于玻璃珠上，上层平铺玻璃珠 3 g。溶出曲线如图 3 所示，方式一条件下测得的溶出速度更快，但 6 个样品间差异较大；方式二和方式三测得的药物溶出行为差异不大，但方式三的构建方法较复杂。因此，选择方式二作为 **1** 含片溶出度检测的构建方式。



图 2　不同玻璃珠构建方式的照片

Fig.2　The Pictures of Different Glass Bead Construction Methods

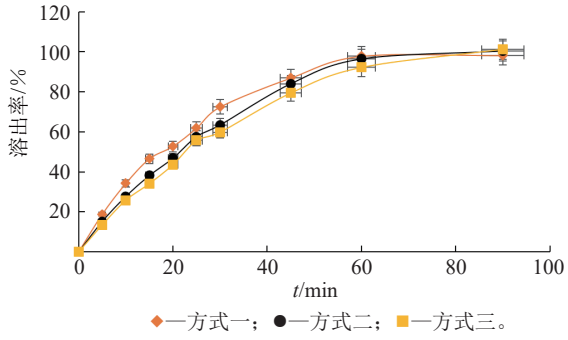


图 3　不同玻璃珠构建方式下流通池法测得的 1 含片溶出曲线（*n*=6）

Fig.3　Dissolution Curves of **1** Buccal Tablets Determined by Flow-through Cell Method with Different Glass Bead Construction Methods (*n*=6)

2.3.2　玻璃珠用量的优化

取 **1** 含片（批号 292210501）6 片，按“**2.3.1**”项下方法（采用方式二放置样品，玻璃珠用量分别为 0.8、0.9、1.0 g），分别于 5、10、15、20、25、30、45、60、90 min 时取样 2 mL，离心（6 082×*g*）10 min，取上清液进行测定，计算溶出率。比较 **1** 含片在不同玻璃珠用量下测得的溶出行为，结果如图 4 所示。可见，不同用量玻璃珠对溶出行为的影响不大，当下层玻璃珠加入量为 0.9 g 时可以填满流通池中的锥体形部位，因此将下层玻璃珠用量确定为 0.9 g。

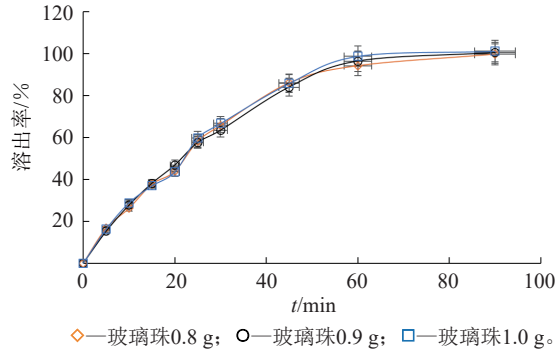


图 4　不同用量玻璃珠下 1 含片的溶出曲线（*n*=6）

Fig.4　Dissolution Curves of **1** Buccal Tablets at Different Amounts of Glass Beads (*n*=6)

2.3.3　溶出介质浓度的优化

取 **1** 含片（批号 292210501）6 片，按照方式二分别装于支架上，底层平铺玻璃珠 0.9 g，以浓度为 0.2%、0.3%、0.4% 的 SDS 溶液为溶出介质，按“**2.3.1**”项下方法测定。分别于 5、10、15、20、25、30、45、60、90 min 时取样 2 mL，离心（6 082×*g*）10 min，取上清液进行测定，计算溶出率。比较 **1** 含片在不同浓度溶出介质中的溶出行为。结果如图 5 所示，可见不同浓度的 SDS 溶液对溶出行为的影响不大，因此选择 0.3% SDS 溶液为溶出介质。

2.3.4　流速的优化

取 **1** 含片（批号 292210501）6 片，按以下方法检测。采用不同流速（12、16、20、24 mL/min），使用方式二放置样品，其他条件同“**2.3.1**”项。取

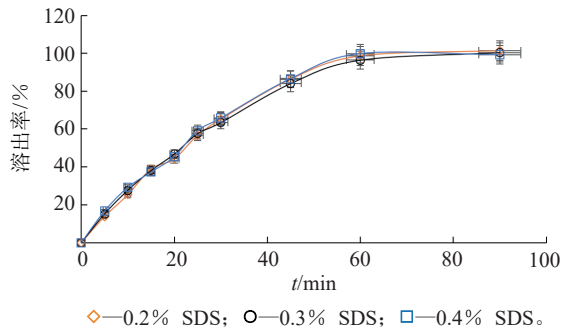


图 5 不同浓度溶出介质中 1 含片的溶出曲线（*n*=6）

Fig.5 Dissolution Curves of **1** Buccal Tablets in the Dissolution Media with Different Concentrations (*n*=6)

上清液进行测定，再计算溶出率，比较 **1** 含片在不同流速下的溶出行为。结果如图 6 所示，不同流速对溶出行为的影响较大，流速为 12、16 mL/min 时，溶出较慢，60 min 以上溶出率才能达到 85%；流速为 20、24 mL/min 时，溶出较快，30 min 内溶出率可达到 85%，且 2 种流速下测得的结果差异不大，故选择流速为 20 mL/min。

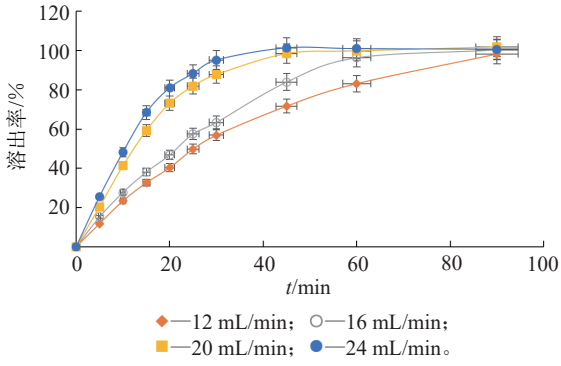


图 6 不同流速下测得的 1 含片溶出曲线（*n*=6）

Fig.6 Dissolution Curves of **1** Buccal Tablets at Different Flow Rates (*n*=6)

2.4 样品检测结果

取 3 批自制 **1** 含片（批号 292210501、292210502、292210503）及 3 批参比样品（批号 02026、06019、06020）各 12 片，采用开环式流通池法进行检测。设置脉冲频率为 1 min 120 冲，使用 22.6 mm 的流通池，以 0.3% SDS 溶液为溶出介质，温度为 37 ℃，流速为 20 mL/min，按“**2.3.1**”项下方式二放置样品，底层平铺玻璃珠 0.9 g，分别于 5、10、15、20、25、30、45、60、90 min 时取样 2 mL，离心（6 082×*g*）10 min，取上清液照“**2.1**”项下色谱条件进行测定，计算溶出率。结果如图 7 所示。自制制剂与参比制剂溶出曲线的相似因子 f_2 计算结果如表 1 所示，可见 f_2 值均大于 50，表明自制样品与参比样品的溶出行为相似[8]。

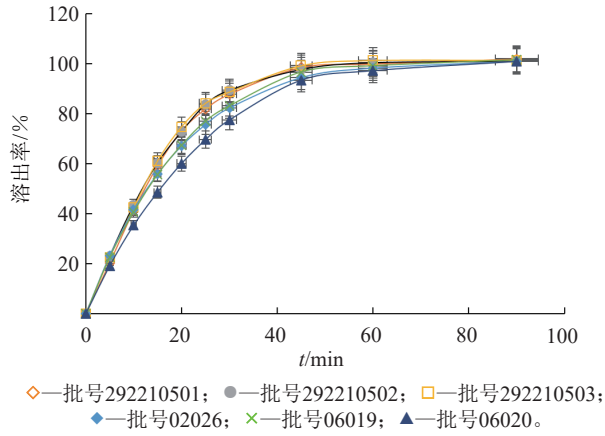


图 7 自制样品和参比样品的溶出曲线（*n*=12）

Fig.7 Dissolution Curves of the Self-made and Reference Samples (*n*=12)

表 1 相似因子 f_2 的计算结果

Tab.1 Calculation Results of the Similarity Factor f_2

参比样品批号	自制样品批号		
	292210501	292210502	292210503
02026	77	78	72
06019	77	77	72
06020	58	56	54

3 讨论

本研究参考 ChP 2020 溶出度测定法第六法——流通池法，建立了 **1** 含片的溶出度测定方法。开环式流通池法可以良好地模拟人体分泌唾液溶化含片的过程。通过考察玻璃珠用量及构建方式、溶出介质浓度、流速等的影响，最终确定了检测方法的优化参数。所建立的方法具有一定的可行性和区分能力，可用于评价 **1** 含片的体外溶出行为。

流通池底层平铺玻璃珠后液流更规律，6 个样品的平行性更好，而玻璃珠用量对溶出行为的影响不大，所以选择在流通池底层加入玻璃珠 0.9 g。流速对溶

出行为的影响较大，而溶出介质浓度的影响不大，为确保本法的区分能力，选择流速为 20 mL/min。

根据确定的 **1** 含片溶出度检测方法，绘制自制样品和参比样品的溶出曲线。结果显示，自制样品与参比样品溶出行为相似，符合仿制药一致性评价的要求。

参考文献：

[1] 赵 楠, 吴 桐, 王 娟, 等. 西吡氯铵含片治疗口腔念珠菌病临床疗效观察[J]. 中华口腔医学研究杂志, 2018, **12**(3): 158-163.

[2] 李 哲. 西吡氯铵含片治疗慢性龈炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2021, **27**(14): 88-89.

[3] 周 畅, 方 瑜, 杜 青, 等. 流通池法在药物制剂中的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2021, **56**(21): 1706-1711.

[4] 张春晓, 彭玉帅, 许 卉, 等. 流池法的进展及应用[J]. 药物分析杂志, 2021, **41**(2): 195-202.

[5] 赵 洁, 易 红, 刘晓谦, 等. 流通池法测定药物溶出度的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2014, **49**(17): 1486-1490.

[6] 尚萍萍, 郝贵周, 郑 华, 等. 新型的配备透析适配器的流通池法用于评价紫杉醇聚合物胶束体外释放的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(9): 1172-1177.

[7] 杜丽平, 张 丽, 郝贵周, 等. 硬脂酸加兰他敏缓释微球的体外释放度检测方法的优化[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(1): 86-94.

[8] 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): 308-311.

