

## 紫外光纤法过程监测头孢克肟 5 种固体剂型的体外溶出度

杨淑梅<sup>1</sup>, 姚军<sup>2</sup>, 脱鸣富<sup>2</sup>, 李新霞<sup>2</sup>, 陈坚<sup>2</sup>(1.新疆医科大学第五附属医院, 乌鲁木齐 830011; 2.新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830054)

**摘要:** 目的 建立紫外光纤监测头孢克肟 5 种固体剂型的溶出度的方法。方法 采用美国药典中头孢克肟片溶出度测定方法, 结合六通道光纤传感原位过程分析仪原位、在线监测头孢克肟 5 种不同固体制剂溶出度。结果 原位光纤法测定头孢克肟固体制剂的溶出数据与美国药典方法对照无统计学意义。结论 原位光纤法无需取液、稀释等手工操作, 能实时监测药物溶出全过程, 为药物内在质量的检测提供良好的手段。

**关键词:** 头孢克肟; 溶出度; 光纤原位过程分析

中图分类号: R943.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)09-0854-03

### UV Fiber-optical Process Monitoring for Dissolution Behavior of 5 Solid Dosage Forms of Cefixime

YANG Shumei<sup>1</sup>, YAO Jun<sup>2</sup>, TUO Mingfu<sup>1</sup>, LI Xinxia<sup>1</sup>, CHEN Jian<sup>1</sup>(1.The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2.College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To develop an UV fiber-optical process monitoring method for dissolution behavior of five solid dosage forms of cefixime. **METHODS** Using the six channel fiber optical chemical sensor linked with-dissolving apparatus the dissolution rate of cefixime dispersible tablets was monitored by dynamic multiplying factor to eliminate interference of excipient. **RESULTS** The dissolution results measured by the instrument have no significant difference compared with the USP30-NF25. **CONCLUSION** The method needs no sampling and dilution. It can monitor the drug dissolution real-time.

**KEY WORDS:** cefixime; dissolution rate; fiber optical in situ process analysis

目前, 各国药典规定大多数药物溶出度测定的方法是采用手工取样或自动化从溶出杯取样, 然后过滤、稀释, 在紫外-可见分光光度计或高效液相色谱仪上进行分析。对于快速释放的药物, 如要获得药物的溶出过程, 往往需要几个人配合完成, 而且取样时间一致性较差, 人为误差较大。光纤溶出度过程分析技术充分利用了光纤能够实时、在线监测药物溶出度的特点<sup>[1-3]</sup>, 日益受到药品检验及制剂研究人员的重视。

头孢克肟(cefixime) 为口服的第三代头孢类抗生素, 对革兰阳性和革兰阴性菌感染有较好抗菌作用, 具有广谱、高效、耐酶、血药浓度高、分布广泛、给药方便、用药剂量小等特点<sup>[4]</sup>。目前国内多家药厂的口服剂型已在临床使用。通常要求口服剂型有较好的溶出释放, 能为机体所吸收, 以达到尽快控制感染的目的。普通片、分散片、

颗粒剂、胶囊、干混悬剂, 由于溶出速率较快, 生物利用度较高, 成为头孢克肟较为常用剂型。

美国药典(USP30-NF25)收载了头孢克肟片的溶出度测定方法。本实验利用自行研制的六通道光纤溶出度过程分析仪, 监测了头孢克肟 5 种不同剂型的溶出度, 并与美国药典溶出度测定方法进行比较。

#### 1 仪器与试剂

紫外可见分光光度计(澳大利亚 GBC 紫外可见光分光光度计 型号 Cintra40)六通道光纤原位溶出度过程分析仪(six channel fiber-optic chemical sensing drug dissolution test, FODT, 本课题组自制)见图 1。

头孢克肟片(批号: 080803, 规格: 50 mg, A 厂), 头孢克肟分散片(批号: 090212, 规格: 50 mg, A 厂), 头孢克肟颗粒剂(批号: 081011, 规格: 50

基金项目: 十一五国家科技支撑计划重大项目(2006BAK03A16)

作者简介: 杨淑梅, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (0991)7951467

E-mail: xjysm22@sina.com

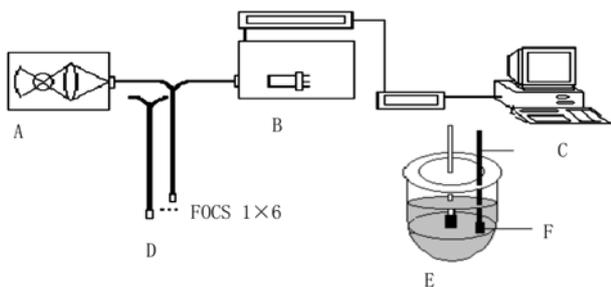


图1 FODT装置图

A-氘灯; B-多通道 CCD 检测器; C-数据处理系统; D-分支光纤;  
E-溶出杯; F-光程可调光纤探头

Fig 1 The schematic diagram of FODT

A-deuterium lamp; B-multichannel CCD detector; C-data processing system; D-branch fiber-optical; E-dissolution cup; F-distance adjustable Fiber-optical probe

mg, A 厂), 头孢克肟胶囊(批号: 081122, 规格: 50 mg, A 厂), 头孢克肟咀嚼剂(批号: 090102, 规格 50 mg, A 厂), 头孢克肟对照品(批号: 130503-200808, 纯度 85.2%, 中国药品生物制品检定所), 磷酸钾、磷酸均为分析纯, 水为脱气蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 标准曲线

称取头孢克肟对照品 65.0 mg, 用 pH 7.2 磷酸盐缓冲液定容至 50 mL, 分别取 1, 2, 3, 4, 5 mL 至 100 mL 量瓶中, 用 pH 7.2 磷酸盐缓冲液定容至刻度, 浓度分别为 11.07, 22.15, 33.23, 44.30, 55.56  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 相当于头孢克肟 5 种固体制剂溶出 19.93%, 39.88%, 59.79%, 79.76%, 99.65% 的药物浓度。光纤探头光程 0.5 mm。光纤原位溶出仪测定系列浓度的吸收度, 并进行线性回归, 六通道的平均回归方程为  $Y=179X+0.43$ ,  $r$  为 0.999 9~1.000。

### 2.2 精密度的试验

取浓度为标准曲线中高、中、低的溶液, 一日内连续测定 6 次, 连续测定 6 d, 结果见表 1。

表 1 精密度的试验结果( $n=6$ )

Tab 1 Results of precision test( $n=6$ )

浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	日内 RSD/%	日间 RSD/%
19.93	1.54	1.60
39.88	0.29	0.95
79.76	0.41	0.11

### 2.3 溶出过程分析

5 种头孢克肟固体制剂溶出度测定方法参照

USP30-NF25 头孢克肟片溶出度的检测方法: 溶出度 I 法-转篮法, 温度:  $(37\pm 0.3)^{\circ}\text{C}$ , 转速  $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 溶媒: 900 mL pH 7.2 磷酸盐缓冲液, 溶出时间: 45 min, 限度: 85%。所有操作均由计算机控制。同时根据 USP30-NF25 头孢克肟片溶出度检测方法进行取样分析进行比较实验。溶出曲线见图 2。

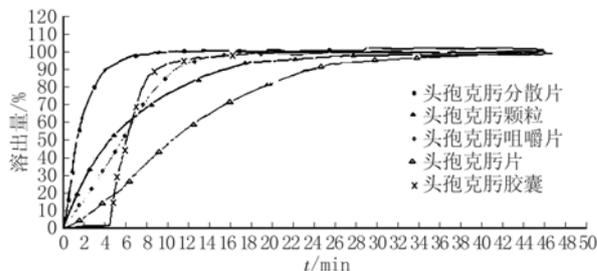


图2 原位光纤法测定 5 种头孢克肟制剂的溶出曲线

Fig 2 Dissolution curves of five cefixime formulations determined by in situ fiber

分别取每种制剂 6 片同法测定, FODT 和 USP30-NF25 法测定头孢克肟 5 种剂型的溶出情况见表 2。FODT 方法的溶出参数可以直接从 FODT 调出, USP30-NF25 法中手工取样后, 数据按 Weibull 分布模型处理, 分别计算出参数中  $t_D$ 、 $t_{50}$  ( $t_D$  为溶出 63.2% 所需时间,  $t_{50}$  为溶出 50% 所需时间)<sup>[5]</sup>。两种方法测得的溶出度数据经配对  $t$  检验,  $t_D$  和  $t_{50}$  及累积溶出率均无显著性差异。

## 3 讨论

固体制剂除了主药外, 还有大量的辅料作为赋形剂, 在溶媒中逐渐溶出, 最终形成的是浑浊体系。USP 法是将浑浊液人工取出, 进行过滤、稀释, 然后进行测定。本试验方法由于光纤探头始终处于溶出杯中, 无法过滤与稀释, 因此对于赋形剂的干扰采用了双波长法进行消除, 其主要原理为利用 CCD 检测器能产生每一时刻的瞬时光谱, 药物在检测波长 288 nm 处的吸收度减去无药物吸收 500 nm (此处只有赋形剂的吸收) 的吸收度, 进行消除<sup>[6]</sup>。由于此法无法对待测液稀释, 如果溶液浓度大, 吸收度也大, 会造成较大的误差, 本法根据 Lambert-Beer 定律, 利用调整光纤探头光程距离进行调节, 可以省去过滤、稀释过程, 避免人为操作带来的误差。

溶出程度和溶出速度是药物释放快慢和持续时间的指标, 是评价固体制剂的内在质量的重要

表 2 FODT 法 和 USP 法测定 5 种头孢克肟剂型的溶出参数比较( $n=6$ )

Tab 2 Comparison of FODT method and USP method for the determination of five formulations of cefixime( $n=6$ )

剂 型	$t_D$ /min		$t_{50}$ /min		累积溶出百分率	
	FODT	USP	FODT	USP	FODT	USP
片 剂	13.21±0.24	12.93±0.31	11.25±0.36	10.90±26	101.51±0.32	102.34±0.82
分散片	1.80±0.30	1.92±0.60	1.21±0.57	1.15±35	102.10±56.00	102.59±0.99
颗粒剂	6.31±0.29	6.40±0.22	4.21±0.45	4.29±35	98.40±0.27	99.42±0.68
胶 囊	6.65±0.33	6.71±0.23	6.08±0.34	6.16±46	100.80±0.39	102.13±0.46
咀嚼片	6.83±0.18	6.95±0.21	5.75±0.45	5.89±35	100.40±0.42	98.75±0.39

手段。美国 FDA 药品评审中心的生物等效部于 2004 年起，推出了采用溶出曲线来评价药品内在质量。这是因为药物在体内的溶出与药物的生物利用度紧密相关，而体外溶出度是用来模拟体内溶出行为的一种方法。对于快速释放的头孢克肟分散片，如果人工取样不仅费力、费时，而且取样时间的一致性较差。对于胶囊手工取样又往往难于预测囊壳破裂时间，取样时间难以确定。FODT 法能够实时监测药物溶出，得到药物溶出的完整曲线。实验操作实现了自动化，数据处理智能化。

## REFERENCES

[1] LU X J, RUBEN L, PANKAJ S. In-situ dissolution test using

different UV fiber optical probes and instruments [J]. Dissolution Technologies, 2003, 10(4): 6-15.

[2] WIBERG K H, HULTIN U K. Multivariate chemometric approach to fiber optic dissolution testing [J]. Anal Chem, 2006, 78(14): 5076-5085.

[3] ZHANG L M, HA K, KLEINTOP B, et al. Differences in *in vitro* dissolution rates using single-point and multi-point sampling[J]. Dissolution Technologies, 2007, 14(4): 27-31.

[4] ZHU H. Cefixime mechanism of action [J]. World Notes Antibiot(国外医药抗生素分册), 2001, 24 (4): 158-160.

[5] ZHANG L, XIA Y Y. Application of microsoft excel to data processing in determination of Weibull's distribution or drug dissolution rate [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2002, 26 (1): 48-50.

[6] CAO H, CHEN J, XIONG H J, et al. In situ fiber optic process dissolution monitoring of meloxicam dispersible tablets and cefradine dispersible tablets [J]. J Pharm Anal(药物分析杂志), 2007, 27 (8): 1281-1284.

收稿日期: 2010-05-31