

# 盐酸米诺环素膜剂的溶出度考察与质量控制

侯昌元, 李红玉\* (辽宁医学院药学院, 辽宁 锦州 121001)

**摘要:** 目的 测定盐酸米诺环素膜剂的溶出度, 考察制剂质量。方法 根据中国药典 2010 年版溶出度测定法项下规定, 进行盐酸米诺环素膜剂体外溶出度实验, 用高效液相色谱法测定样品含量, 计算累积溶出量, 按 Weibull 模型求得  $T_d$ 、 $m$  参数, 并对参数进行相关性检验。结果 5 个批号膜剂组内、组间溶出参数均无显著性差异( $P>0.05$ )。结论 盐酸米诺环素膜剂的处方设计合理, 制备工艺可行, 质量可靠。

**关键词:** 盐酸米诺环素膜剂; 高效液相色谱法; 溶出度

中图分类号: R943.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)08-0747-04

## Quality Control and Dissolution Rate of Minocycline Hydrochloride Film

HOU Changyuan, LI Hongyu\* (School of Pharmacy, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To determine the dissolution rate of minocycline hydrochloride film and study its quality. **METHODS** The dissolution test of minocycline hydrochloride film was conducted according to Ch.P(2010), the main content of them was determined by HPLC, the accumulative dissolution rate was computed, the dissolution parameters of  $T_d$  and  $m$  were calculated by Weibull formula, then correlation test was carried out. **RESULTS** There were no significant differences interclass parameters and interblock parameters of five batches of simples( $P>0.05$ ). **CONCLUSION** The formulation of minocycline hydrochloride film is reasonable, the process of preparation is feasible and the quality is dependable.

**KEY WORDS:** minocycline hydrochloride film; HPLC; dissolution rate

盐酸米诺环素膜剂是以聚乙烯醇和羧甲基纤维素钠高分子材料作为基质制成的一种新型的口腔局部给药系统。该制剂解决了盐酸米诺环素全身用药治疗牙周病的不良反应, 延长了药物在牙周袋和牙龈袋内的滞留时间, 从而维持了有效的治疗浓度和足够的治疗时间, 尤其在齿沟液中的

浓度是口服药物的药效无法比拟的<sup>[1]</sup>。该膜剂能阻止牙周组织破坏, 促进牙周韧带细胞向成骨细胞转化, 有助于牙周新附着形成, 对牙周组织再生有促进作用, 能较快缓解临床症状, 使牙周红肿疼痛减轻, 牙周袋变浅, 消失, 特别适用于口腔局部环境, 是目前理想的治疗牙周病和牙龈病局部药

作者简介: 侯昌元, 男, 硕士生 Tel: 13081288488  
Tel: 13904067785 E-mail: Lihongyu@163.com

E-mail: chy4580352@163.com

\*通信作者: 李红玉, 女, 博士, 教授, 博导

用制剂, 已受到一些牙周病学专科医生的重视<sup>[2]</sup>。为了进一步研究制剂质量, 本试验以高效液相色谱法对盐酸米诺环素膜剂中有效成分盐酸米诺环素体外溶出度进行了测定。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

RC-6 溶出度测试仪(天津市光学仪器厂); Waters 系列高效液相色谱仪(515 泵, 2487 紫外检测器, 717 自动进样器, 大连依利特色谱工作站); MP120-2 型电子天平(上海精科天平仪器厂); HH-2 型数显恒温水浴锅(金坛市科技仪器有限公司)。

### 1.2 试剂

盐酸米诺环素膜剂(本实验室自制, 批号: 100306, 100327, 100412, 100430, 100519, 面积: 2 mm×5 mm, 规格: 每片 0.5 mg); 盐酸米诺环素对照品(中国药品生物制品检定所, 含量: 96.3%, 批号: M090514); 盐酸米诺环素原料药(华北制药股份有限公司, 含量: 90.9%, 批号: 090302); 聚乙烯醇(PVA-88, 天津福晨化学试剂厂); 羧甲基纤维素钠(CMC-Na, 上海化学试剂站分装厂); 醋酸铵、乙二胺四乙酸二钠、*N,N*-二甲基甲酰胺和四氢呋喃均为国产分析纯; 其他均为药用试剂。

## 2 方法与结果

### 2.1 膜剂的制备

**2.1.1 处方** 盐酸米诺环素 2.00 g, CMC-Na 2.00 g, PVA 3.00 g, 甘油 2 mL, 纯化水 100 mL, 共制成盐酸米诺环素膜剂 4 000 片。

**2.1.2 制备方法** 将成膜材料 PVA 及 CMC-Na 分别加适量纯化水过夜、溶胀后, 于水浴上加热至 90 °C 使之完全溶解, 混匀, 制成胶浆液备用。取盐酸米诺环素溶于 25 mL 热纯化水中, 加入甘油搅拌溶解, 再将此药液与上述备用的 PVA、CMC-Na 胶浆液混匀, 加适量纯化水至规定量, 混匀, 超声脱气, 待气泡除尽后, 倒在涂有少量液体石蜡平整洁净的玻璃板(20 cm×20 cm)上, 用两端绕同样粗细铁丝的玻璃棒平推使胶液均匀涂布于玻璃板上, 室温干燥 24 h 后脱膜, 切成 2 mm×5 mm 的药膜在紫外灯下照射 15 min 灭菌。分装于塑料袋中。

### 2.2 含量测定

**2.2.1 色谱条件** 参照中国药典 2010 年版确定色谱条件。色谱柱: Kromasil C<sub>8</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 0.2 mg·mL<sup>-1</sup> 醋酸铵-*N,N*-

二甲基甲酰胺-四氢呋喃(600:398:2, 内含 0.01 mg·L<sup>-1</sup> 乙二胺四乙酸二钠); 检测波长: 280 nm; 进样量: 20 μL。

**2.2.2 线性关系考察** 精密称取盐酸米诺环素对照品 500 mg, 精密称定, 置于 50 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀制成对照品贮备液。精密吸取贮备液 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 mL 分别置于 100 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度摇匀, 制成浓度分别为 0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 1.5, 2.0 mg·mL<sup>-1</sup> 对照品溶液, 进样测定。以盐酸米诺环素的浓度(*C*)为横坐标, 盐酸米诺环素峰面积(*A*)为纵坐标, 用最小二乘法计算得线性回归方程:  $A=1.685 \times 10^7 C+2.074 \times 10^4$ ,  $r=0.9999$ 。结果表明盐酸米诺环素在 0.1~2.0 mg·mL<sup>-1</sup> 内浓度与峰面积线性关系良好。

**2.2.3 回收率试验** 精密称取盐酸米诺环素对照品适量, 按处方比例加入辅料, 用纯化水配制成相当于测定浓度的 80%, 100%和 120%的供试品溶液, 每个浓度配制 3 份, 过滤, 取续滤液, 按样品含量测定方法进行测定。结果见表 1。

表 1 回收率试验结果( $n=9$ )

Tab 1 Results of recovery test( $n=9$ )

加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
8.24	8.11	98.4		
8.17	8.04	98.4		
8.36	8.22	98.3		
10.14	10.07	99.3		
10.28	10.34	100.6	98.9	0.88
10.43	10.17	97.5		
12.45	12.38	99.4		
12.39	12.26	99.0		
12.62	12.49	99.0		

**2.2.4 仪器精密度试验** 精密吸取对照品贮备液 20 μL 重复进样 6 次, 其峰面积的 RSD 为 0.94%, 结果表明仪器精密度良好。

**2.2.5 稳定性试验** 取样品 20 片, 研细, 取细粉适量, 精密称定, 配成相当于盐酸米诺环素 0.2 mg·mL<sup>-1</sup> 的水溶液, 超声溶解, 过滤, 取续滤液作为供试品溶液, 将供试品溶液在室温下放置 0, 1, 2, 3, 4, 5 h 后进样测定。结果, 供试品溶液在室温放置 5 h, 盐酸米诺环素含量无显著性变化, RSD=0.86%, 表明稳定性良好。因此, 供试品溶液应现用现配, 最好在 5 h 内使用<sup>[3]</sup>。

**2.2.6 样品的含量均匀度测定** 取盐酸米诺环素膜(2 mm×5 mm)10片, 分别置 5 mL 量瓶中, 加纯化水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 用微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 精密吸取续滤液 20 μL 测定, 记录色谱图。精密称取盐酸米诺环素对照品适量, 加水溶解并稀释成含盐酸米诺环素 0.1 mg·mL<sup>-1</sup> 的溶液作为对照品溶液, 同法测定。按外标法以峰面积计算每片盐酸米诺环素的含量, 结果见表 2。

表 2 样品含量均匀度测定结果(n=10,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 The determination result of the sample content uniformity test(n=10,  $\bar{x} \pm s$ )

批号	盐酸米诺环素标示百分含量/%	A+1.8S
100306	98.12±1.00	3.71
100327	98.60±1.01	3.22
100412	99.10±0.43	3.97
100430	98.97±0.63	6.74
100519	99.72±0.21	1.97

### 2.3 溶出度试验

#### 2.3.1 溶出度试验条件选择

**2.3.1.1 溶出介质的选择** 按中国药典 2010 版对溶出介质的一般要求, 分别选择纯化水、磷酸盐缓冲液(pH 7.4)和 0.1 mg·mL<sup>-1</sup> 盐酸溶液为溶出介质, 按溶出度测定法(第一法)操作, 采用 HPLC 对同一批样品进行溶出度测定。结果表明, 盐酸米

表 3 盐酸米诺环素膜剂平均累积溶出结果(n=6,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 The average cumulative dissolution result of minocycline hydrochloride film(n=6,  $\bar{x} \pm s$ )

批号	累积溶出百分率/%						
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	40 min	60 min
100306	18.17±1.3	24.14±1.0	41.23±0.8	54.29±0.22	66.45±0.42	85.67±0.19	99.56±0.46
100327	19.02±1.2	24.34±1.4	41.51±0.7	54.76±0.21	67.13±0.51	85.79±0.21	99.63±0.43
100412	18.76±1.4	24.29±1.3	41.37±1.1	54.46±0.19	66.72±0.46	85.64±0.17	99.58±0.49
100430	19.23±1.0	25.14±1.5	42.21±0.5	54.97±0.16	67.26±0.53	86.23±0.22	99.72±0.47
100519	18.96±1.1	24.65±1.7	41.83±0.9	54.72±0.23	66.93±0.39	85.89±0.18	99.74±0.51

**2.3.3 溶出参数的测定** ①累积溶出百分率的计算: 以盐酸米诺环素作为测量溶出度的指标, 用盐酸米诺环素膜剂完全溶解在 900 mL 纯化水中作为 100%, 溶出过程中所测得的实际浓度与盐酸米诺环素膜剂完全溶解时的浓度相比所得的百分数即为累积溶出百分数。将累积溶出百分数代入公式<sup>[5]</sup> $X_{i校}=X_i+(X_1+X_2+X_3+\dots+X_{i-1})V_2/V_1$  ( $V_1$  为溶出介质总体积;  $V_2$  为每次取样后所补充的体积数;  $X_i$  为第  $i$  次实际测得的相对百分溶出度;  $X_{i校}$  为第  $i$  次经校正后的相对百分溶出度)进行校正。②溶出参数的计算: 根据 Weibull 模型, 用电子表格 Excel

诺环素药膜在纯化水和 0.1 mg·mL<sup>-1</sup> 盐酸溶液中溶出度接近, 45 min 时溶出度超过 85%, 磷酸盐缓冲液中溶出度低于 75%。即以纯化水和 0.1 mg·mL<sup>-1</sup> 盐酸溶液作为溶出介质, 均能将盐酸米诺环素完全溶出, 且溶出均一性好, 鉴于该制剂为牙周膜, 在牙周袋中溶出、吸收, 故综合考虑以纯化水作为溶出介质。

**2.3.1.2 溶出度转速的选择** 取盐酸米诺环素药膜, 以纯化水为溶出介质, 分别在 50, 75, 100 r·min<sup>-1</sup> 进行溶出度实验, 结果溶出时间同样在 45 min 下, 50 和 75 r·min<sup>-1</sup> 溶出量稍低, 平均溶出量为 85.27%, 而 100 r·min<sup>-1</sup> 溶出量很高, 平均溶出量为 93.56% 以上, 确定转速用 100 r·min<sup>-1</sup>。

**2.3.2 溶出度测定** 按中国药典 2010 年版附录 XC 溶出度测定法项下第一法规定操作<sup>[4]</sup>, 溶出介质纯化水 900 mL, 温度(37±0.5)°C, 转速(100±1)r·min<sup>-1</sup>。取膜剂 6 片, 分别投入 6 个溶出杯内, 自膜剂接触溶出介质起, 立即计时, 于 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60 min 定时取样 5 mL, 并立即补充同容积加热至 37 °C 的介质。样品液用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 冷却至室温后, 量取 20 μL 进样, 记录峰面积, 外标法计算各时间点样品的浓度及校正后的累积溶出百分率。结果见表 3。

计算药物溶出度 Weibull 分布参数  $T_d$ 、 $m$ 、 $r$ <sup>[6]</sup>, 结果见表 4。

表 4 盐酸米诺环素膜剂的 Weibull 分布模型溶出参数(n=6,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 The Weibull distribution model dissolution parameters of mimocycline hydrochloride film(n=6,  $\bar{x} \pm s$ )

批号	$T_d$	$m$	$r$
100306	28.47±1.2	1.16±2.3	0.993 9
100327	28.23±1.1	1.15±4.1	0.993 4
100412	28.42±1.2	1.16±3.4	0.993 6
100430	28.06±0.9	1.14±1.9	0.993 7
100519	28.35±1.4	1.15±4.6	0.993 1

**2.3.4 参数的方差分析** 将 5 个批号的盐酸米诺环素膜剂的溶出参数进行方差分析, 结果见表 5。

表 5 盐酸米诺环素膜剂溶出参数的方差分析表

Tab 5 The variance analysis table of minocycline hydrochloride film dissolution parameters

参数	方差来源	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
$T_d$	组间	0.287	4	0.072	1.327	0.317
	组内	1.346	25	0.054		
M	组间	0.031	4	0.008	2.583	0.058
	组内	0.079	25	0.003		

### 3 讨论

在应用多点检测方法进行溶出度试验时, 由于多次取样, 药物溶出量的损失可超过样品总量的 5%, 也使中间测定的各次累积溶出量降低, 甚至出现累积溶出量逐次下降<sup>[7]</sup>。因此, 本试验所得累积溶出百分率均经过校正处理, 使获得的制剂溶出数据更加准确。

用 Weibull 分布函数处理溶出数据时, 为简化计算过程, 常常将位置参数  $a$  假设为 0, 位置参数为 0 时是指药物制剂溶出不存在时滞, 而实际上大多数固体药物制剂溶出须经过吸水、崩解、溶出过程, 即药物溶出存在时滞, 位置参数  $a \neq 0$ 。如果人为假设  $a=0$ , 这样处理溶出数据虽然方便, 但获得的参数可能偏差很大<sup>[7]</sup>。本实验采用 Excel 求算位置参数  $a$ , 使获得的制剂溶出参数更加接近实

际溶出<sup>[6]</sup>。溶出度检查是评价制剂质量和工艺水平高低的一种有效手段, 本实验对 5 个批号膜剂溶出参数进行了方差分析, 各批号组内、组间  $T_d$ 、 $m$  均无显著性差异( $P>0.05$ ), 表明盐酸米诺环素膜剂的处方设计合理, 制备工艺成熟, 产品质量稳定, 可作为盐酸米诺环素膜剂的质量标准依据。

### 致谢

本课题在实验过程中得到邢志英老师的大力支持和帮助, 特此感谢!

### REFERENCES

- [1] LI H, CUI D X. Study progress on pharmaceutical films [J]. J Yanbian Med Coll(延边医学院学报), 1994, 17(1): 35-37.
- [2] HU Q Q, LI P, GU T Y. Experiences of minocycline hydrochloride sustained-release tablets in the treatment of periodontal disease and periodontics [J]. J Med Theory Pract(医学理论与实践), 2010, 23(4): 437-438.
- [3] QI J, JIANG H S, WU L H. Determination of main components in minocycline hydrochloride sustained-release tablets by HPLC [J]. J China Pharm(中国药房), 2009, 20(10): 781-782.
- [4] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix 73-74.
- [5] JIANG Y F. The cumulative dissolution should be corrected in the dissolution test [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 1990, 10(12): 571.
- [6] ZHANG L, XIA Y W. The calculation of drug dissolution Weibull distribution parameters by the Excel [J]. J Prog Chem(药物进展), 2002, 26(1): 48-50.
- [7] CHEN Y T. The problems of data processing should be paid attention by Weibull distribution function [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 1998, 18(9): 419-420.

收稿日期: 2010-12-30