

• 医院药学 •

葡萄糖酸锌冲剂溶出度及锌含量 测定方法的研究

华西医科大学 晏玉英 李 屯

和无机锌化合物相比,葡萄糖酸锌对消化道的刺激性小,是治疗人体缺锌较好的药物,美国药典1985年版已经收载。此外国内外都有用此药治疗感冒的报导,国外已有商品“感冒锌”(zincold)问世^[1]。基于以上原因,发展葡萄糖酸锌制剂已成为医药界日益关心的问题。为此我们研究了葡萄糖酸锌冲剂的溶出度。在溶出度研究中由于使用的溶解介质体积大(一般为1000 ml),在溶出过程的初期,溶液浓度很低,难以用药典或其他常用的容量分析方法测定锌的溶出量,所以我们也研究了在溶出试验中对主药溶出量的测定方法。

一、材料及仪器

葡萄糖酸锌的原料及冲剂由大同市星火制药厂提供

锌试剂 分析纯 上海试剂三厂

硼酸 分析纯 成都化学试剂厂

氯化钾 分析纯 成都东亚化工厂

药物释放度测定仪 江苏武进精密仪器厂

UV-250型分光光度计 日本岛津

所用其余试剂皆为分析纯

二、实验方法及结果

1. 标准曲线的制备

将干燥恒重的葡萄糖酸锌原料精密称取相当于10 mg 元素锌的量,配制成含锌为10

$\mu\text{g/ml}$ 的标准液。精密吸取以上标准液0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5及3.0 ml,分别置10 ml 容量瓶中,各加硼酸氯化钾缓冲液2 ml 与新配制的锌试剂溶液1 ml,用重蒸馏水稀释至刻度、摇匀,放置30分钟后在620 nm 处测定吸收值(A)。

锌试剂溶液的配制是称取锌试剂0.13 g,加1N NaOH 液2 ml 溶解后加水成100 ml 即得。

现将制作标准曲线的五次实验结果($A_1 \sim A_5$)列于表1

2. 葡萄糖酸锌冲剂的回收率实验

由于厂方对冲剂的生产工艺保密,所以我们的回收率实验的方法是:将厂方提供的空白颗粒研细后,按生产中主药与辅料的比例加入精确称定的葡萄糖酸锌71.056 mg (含锌10 mg) 混合均匀,用重蒸馏水溶解并稀释至1000 ml,即成含锌量为10 $\mu\text{g/ml}$ 的溶液,同法配制不含辅料的葡萄糖酸锌原料药液,含锌量亦为10 $\mu\text{g/ml}$ 。从上述二种溶液中各吸取0.5、1.5、3.0 ml,分别加入含2 ml pH 为9的硼酸氯化钾缓冲液和1 ml 新鲜配制的锌试剂的10 ml 容量瓶中,再用前述方法分别测定其A值,然后按样品与已知浓度标准品对照法计算样品含锌量,并计算其回收率。

经重复三次试验的结果如表2

表1 作标准曲线的五次实验结果

管 号	0	1	2	3	4	5	6
取样量 ml	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
含 Zn 量 μg	0	5.0	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0
A_1	0	0.113	0.245	0.375	0.495	—	0.739
A_2	0	0.121	0.246	0.380	0.519	0.633	0.718
A_3	0	0.116	0.239	0.365	0.494	0.636	0.741
A_4	0	0.123	0.243	0.378	0.529	0.637	0.761
A_5	0	0.119	0.244	0.381	0.515	0.635	0.753
$\bar{A}$	0	0.118	0.247	0.376	0.510	0.635	0.742
标准差 S		3.975×10^{-3}	9.770×10^{-3}	6.458×10^{-3}	1.540×10^{-2}	1.708×10^{-3}	1.630×10^{-2}
变异系数 cv		3.37%	3.96%	1.72%	3.02%	0.27%	2.20%

以含 Zn 量对 $\bar{A}$ 作直线回归得:

$$a = -3.80 \times 10^{-3}$$

$$b = 0.025246$$

$$r = 0.9995$$

$$A = 0.025246c - 3.80 \times 10^{-3}$$

表2 高中低三浓度的回收率实验数据

样 品 名	葡萄糖酸锌原料水溶液三份均值(标准差)			葡萄糖酸锌冲剂水溶液三份均值(标准差)		
取样量 ml	0.5	1.5	3.0	0.5	1.5	3.0
含 锌 量 μg	5	15	30	5.15	14.96	29.56
$\bar{A}$	0.130	0.407	0.811	0.134	0.406	0.799
	(3.60×10^{-3})	(3.60×10^{-3})	(2.65×10^{-3})	(1.53×10^{-3})	(0.0127)	(0.0100)
葡萄糖酸锌含量 μg	34.85	104.55	209.10	35.90	104.27	206.03
回 收 率				103.0%	99.7%	98.5%
平均回收率	100.4%					

以上结果说明辅料对主药的含量测定没有干扰。

3. 溶出度的测定

(1) 实验条件 转篮法(转篮为镀金转篮), 转速为50转/分, 介质为1 000 ml 除气重蒸馏水, 转篮位置及取样位置符合 USP/NF 规定。

(2) 实验操作 先将1 000 ml 除气重蒸馏水盛于溶出槽, 然后将溶出槽放入释放度测定仪的水浴中, 开启电源, 调整转速符合

规定, 并待温度达37℃平衡后, 取出转篮放入精密称定重量的冲剂适量, 再将转篮放入溶解介质中, 同时记录时间。以后分别在 0、2、5、10、15、20、30、40、及 50 分钟各取样 1 ml, 同时补加重蒸馏水 1 ml 于溶出槽中, 然后将这 1 ml 样品置 10 ml 容量瓶内, 按照作标准曲线的方法测定 A 值。

(3) 实验结果

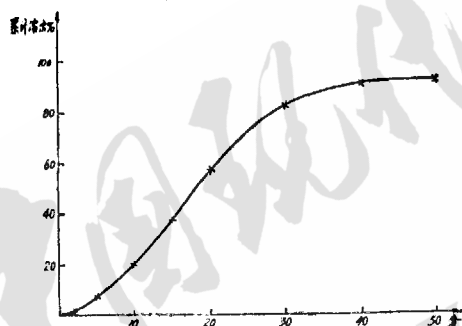
经重复作六包样品, 其实验结果见表 3。

表3 六包样品的溶出数据

样 品 号	累计溶出%		取 样 时 间 (分)							
	0	2	5	10	15	20	30	40	50	
1	0	1.45	7.44	9.45	30.95	46.22	74.25	88.32	91.90	
2	0	1.47	3.24	10.84	33.90	54.45	77.30	91.82	90.65	
3	0	1.71	10.29	13.58	24.43	44.63	87.03	89.89	89.73	
4	0	1.49	10.74	28.47	47.76	74.26	90.00	93.43	94.54	
5	0	—	4.31	30.49	44.37	55.45	71.93	86.11	92.61	
6	0	1.72	10.31	30.05	47.27	70.83	91.13	91.21	92.57	
均 值	0	1.57	7.72	20.48	38.11	57.64	81.94	90.13	92.00	
标 准 差 S		0.13	3.29	10.18	9.72	12.37	8.44	2.62	1.68	
变 异 系 数 cv		8.60%	42.65%	49.69%	25.5%	21.46%	10.30%	2.91%	1.83%	

[注]: 累计溶出%是指累计溶出量占每次放入转篮总药量的百分率

根据表2的各时刻平均累计溶出百分率数据,作出的累计溶出百分率—时间曲线见图一



图一 六包 ZnG 冲剂的平均累计溶出百分率—时间曲线

从表2及图一可知冲剂的溶解速度很快,在极慢的搅拌强度下(50转/分),40分钟内都能溶出主药的80%以上。

此外从表2及图一同样不难发现:在溶出度试验的前30分钟内(也就是平均累计溶出量在80%以内),其累计溶出量与时间有显著的线性关系,经作直线内回归, $r = 0.995$ 、 $b = 2.883$ 、 $a = -4.132$ $P < 0.0005$ 。由此可以说明在我们的实验条件下,在30分钟(或累计溶出量在80%)内,其溶出过程接近零级速度过程,其速度常数为 $k = 0.0288 \text{分}^{-1}$ 。

三、关于含量测定方法的讨论

1. 锌试剂能与无机锌形成螯合物,并在620 nm处有最大吸收峰,用此原理可测定无机锌的量等问题,在其他资料中已有介绍^{[2][3]}。我们将葡萄糖酸锌原料按前述方法操作后在UV-250分光光度计上500-200 nm处扫描,其吸收曲线与无机锌化合物扫描图相似,同样在620 nm处有最大吸收峰,而且从制备标准曲线的数据中还可看出,其吸收度与主药的含锌量有极好的线性关系。

2. 从表1结果可知,葡萄糖酸锌的浓度与吸收值之间有着极显著的相关性($r = 0.9995$)。显然,若在测定每一批样品时同时作一条标准曲线或用对照法,则更有利于消除电压不稳以及试剂、操作等因素引入的误差,故我们在作回收率试验时采用的对照法。若将这三个已知浓度的点进行直线回归,其方程为 $A = 0.0272C - 4.2632 \times 10^{-3}$ $r = 0.99997$,然后用这标准曲线来计算各浓度样品的回收率,其结果与表2相比误差在1.5%以内,平均回收率为100.16%。

3. 为了考查锌试剂与葡萄糖酸锌形成螯合物后的稳定性,我们在显色后的不同时间测定吸收度,结果发现至少在我们考查的6小时内吸收度并未发生明显变化。

4. 在制备标准曲线的五次反复操作中, 不同浓度吸收值的最大变异系数为3.96%, 最小变异系数0.27%, r 为0.9995, 说明此法的重现性好。

此法简便、快速、灵敏度高, 对其他葡萄糖酸锌固体制剂的溶出度测定和其他有机锌化合物测定锌含量时可供参考。

参 考 文 献

- [1] Vitallia Ltd: Zinc Gluconate From Pharmacies only, The Pharmaceutical Journal. 1985. Feb. 23. P 741
- [2] 张孙玮等: 有机试剂在分析化学中的应用 P 246 科学出版社1981年7月
- [3] 程广禄、王锁浦等译: 有机分析试剂手册 P. 223 — 225 地质出版社, 1985年5月

Studies on dissolution rate and analytical method of Zinc Gluconate Granules

Yan Yuying Li Tun

(West China University of Medical Sciences, Chengdu)

Abstract

The dissolution rate of Zinc gluconate granules from Xing Huo Pharmaceutical factory was determined by rotating — basket method. Eighty percent of the drug from the granules were dissolved within thirty minutes and the dissolution rate was close to zero — order kinetics. The rate constant (K) is 0.0288 m^{-1} .

The color of the complex produced by Zinc ion's reacting with ZINCON was used to analyze the dissolved drug by spectrophotometry at 620 nm. Good sensitivity, reproducibility and linear relationship between absorbances and concentrations were found in the analytical method and the mean recovery ratio for high median and low concentrations was 100.4%. The stability of the color and the interference of the excipients were discussed.