

• 工业药学 •

紫外分光光度法测定吡哌酸胶囊剂的溶出度及生物利用度

西安医科大学药理学系 钱春梅 陈学敏 程新萍 汶银娥 于妮娜

山东新华制药厂 吡哌酸制剂课题组

提要 本文应用紫外分光光度法测定吡哌酸胶囊剂的溶出度及生物利用度。结果表明二者相关性非常好,方法简便易行,重现性好,可作为吡哌酸制剂体外、体内试验方法之一。

关键词 紫外分光光度法 吡哌酸(PPA) 溶出度 生物利用度

吡哌酸(Pipemadic Acid PPA)是国内八十年代首创新型全合成抗菌药,以抗革兰氏阴性杆菌为主,广泛用于肠道、胆道及泌尿系感染。吡哌酸口服吸收良好,在体内几乎不被代谢,主要由尿中以原药形式排泄^{①②},适宜用尿药法测定生物利用度。文献报导测定尿中吡哌酸采用荧光光度法^③、薄层层析法^④,目前国内尚难推广应用。本文应用紫外分光光度法测定添加不同辅料的吡哌酸胶囊剂的溶出度及生物利用度。试验表明方法简便、灵敏(检出 $n \mu\text{g/ml}$ PPA),重现性好(变异系数小);溶出度参数与生物利用度参数显著相关($P < 0.005$)。该法可作为吡哌酸制剂体外、体内试验方法之一。

一、仪器与试药

UV—260型分光光度计 日本岛津

75—2型紫外光栅分光光度计 上海第三分
析仪器厂78—X型片剂四用测定仪 上海黄海制药厂
吡哌酸标准品(99.26%) 山东新华制药厂
蔗糖粉、淀粉、硬脂酸镁 西安医科大学制
药厂

氢氧化钠、盐酸(分析纯) 西安化学试剂厂

二、试验方法

1. 制备吡哌酸胶囊

按每粒胶囊含0.25g PPA、称重法填充胶囊A(另添加0.03g蔗糖粉)、B(添加0.03g淀粉)、C(添加0.03g硬脂酸镁)、D(不加辅料)。

2. 绘制吡哌酸标准曲线

精密称取105℃恒重PPA标准品95.8mg,以0.01N NaOH溶解定容100ml,再分别稀释成0(空白)、1.9、2.1、2.3、2.5、2.7、2.9、3.1、3.3 $\mu\text{g/ml}$,于75—2紫外光栅分光光度计273nm^⑤测吸收度A,得标准曲线方程: $C_{\mu\text{g/ml}} = -0.2154 + 7.1254A$
 $r = 0.9998$

3. 测定胶囊溶出度

采用78—X型片剂四用测定仪转篮法(100r·p·m),0.1N HCl 1000ml作介质(37±0.5℃),按0(空白)、1、1.5、2、3、4、6、10、20、30min间隔取样5ml;取滤液2ml分别加0.11N NaOH 2ml,并以0.01N NaOH定容,273nm处测A,代入标准曲线方程求各取样时间的胶囊溶出度。每种胶囊重复六次。

4. 绘制吡哌酸尿液标准曲线

精取上述PPA标准溶液适量,以0.01N NaOH稀释成0(空白)、6.0、6.7、7.4、8.1、8.8、9.5、10.2、10.9 $\mu\text{g/ml}$ 溶液五组(四组分别预先添加试者a、b、c、d四人的空白尿2ml,一组为对照液),于75—2紫

外光栅分光光度计331 nm^②测吸收度A，
分别得下列标准曲线方程：

对照液 $C_{\mu\text{g/ml}} = -0.4939 + 28.8069 A$
 $r = 0.9991$

试者 a $C_{\mu\text{g/ml}} = -0.2233 + 28.1001 A$
 $r = 0.9999$
回收率 = 99.25%

试者 b $C_{\mu\text{g/ml}} = -0.0233 + 27.6185 A$
 $r = 0.9996$
回收率 = 97.68%

试者 c $C_{\mu\text{g/ml}} = -0.1039 + 28.0120 A$
 $r = 0.9992$
回收率 = 99.68%

试者 d $C_{\mu\text{g/ml}} = -0.0787 + 28.1917 A$
 $r = 0.9998$
回收率 = 97.45%

5. 测定胶囊生物利用度

健康试者 1 男 3 女肝肾功能正常，按表
1 早晨空腹口服胶囊 2 粒^{③④}，收集 0、1、
2、3、4、6、8、10、12、14、24 hr。
尿(记录体积)。试者换服胶囊间隔 7—10 日。

精取尿样适量，以 0.01N NaOH 定容，
0 时尿样的 0.01N NaOH 稀释液作空白 331
nm 处测 A，分别代入各试者标准曲线方程
求不同时间尿药量 ΔQ_n 。

表 3 口服 PPA 胶囊 A、B、C、D 尿药数据 $n = 4$

采尿时间 t(h)	1	2	3	4	6	8	10	12	14	24	24h 累 积排药 量 Q_{24}	24h 排 药 率 Q %	相 对 利用度 F %	
采尿间隔 $\Delta t(h)$	1	1	1	1	2	2	2	2	2	10				
平均 排药 速率	A	60.29	58.21	58.90	40.70	29.70	21.08	12.07	10.65	8.86	20.13	423.03	84.61	103.13
		0.18	0.23	0.05	0.12	0.03	0.30	0.17	0.09	0.11	0.15	0.002		
	B	47.42	63.11	51.05	40.45	22.43	18.68	10.86	9.70	8.12	20.22	382.04	76.41	93.09
		0.15	0.16	0.14	0.17	0.29	0.19	0.08	0.19	0.24	0.09	0.036		
$\frac{\Delta Q_n}{\Delta t}$ mg/h	C	21.96	44.00	52.54	46.05	23.72	17.97	13.52	9.82	8.59	22.74	357.20	71.44	86.05
		0.20	0.17	0.13	0.12	0.15	0.29	0.21	0.08	0.10	0.09	0.038		
(CV)	D	45.51	67.95	52.92	43.28	28.91	20.06	13.10	10.30	8.26	19.88	410.51	82.10	100.00
		0.29	0.17	0.12	0.15	0.08	0.13	0.17	0.23	0.24	0.24	0.030		

表 1 服药顺序表

试者	I	II	III	IV
a	A	D	C	B
b	B	A	D	C
c	C	B	A	D
d	D	C	B	A

三、试验结果

1. 胶囊溶出度 在 Weibull 概率纸
上，以溶出试验的取样时间对胶囊溶出度作
图，求得每粒胶囊溶出 50%、63.2% 的时间
 T_{50} 、 T_d ，见表 2。

表 2 胶囊溶出 50%、63.2% 的
时间(min)

	$n = 6$			
T_{50}	A	B	C	D
(CV)	1.91(0.25)	3.33(0.16)	21.5(0.09)	2.32(0.37)
T_d	A	B	C	D
(CV)	2.83(0.16)	4.76(0.17)	34.4(0.14)	3.31(0.32)

2. 胶囊生物利用度 由不同时间尿药
量 ΔQ_n 计算各采尿间隔平均排尿速率
 $\frac{\Delta Q_n}{\Delta t}$ 、24 h 累积排尿量 Q_{24} 、24 h 排药率 Q %
及相对生物利用度 F (表 3)。

3. 胶囊溶出度与生物利用度的相关性见表4。

表4 胶囊溶出度与生物利用度的相关性

	Q%	F	P
1/T ₅₀	r=0.9849	r=0.9904	<0.005
1/T _d	r=0.9812	r=0.9876	r _{0.005(3)} =0.9740

四、结论与讨论

1. 试验表明口服0.5g吡哌酸胶囊2~3h出现最大排药速率(见表3); 24h排药率为71.44—84.61%, 与文献报道68.3—87.8%^④相近。

2. 胶囊溶出度参数T₅₀、T_d的倒数与口服胶囊24h排药率Q%及胶囊相对利用度F相关性非常显著(P<0.005), 说明紫外分光光度法可作为吡哌酸制剂体外试验及体内试验的测定方法。

3. 吡哌酸在273±1nm、331±1nm有吸收峰^②。鉴于试者空白尿(0.01N NaOH稀释)UV—260分光光度计扫描(图1)显示273nm有吸收, 溶出试验在273nm、生物

利用度在331nm测定。

4. 添加蔗糖粉有利吡哌酸的体内吸收(见表3)。

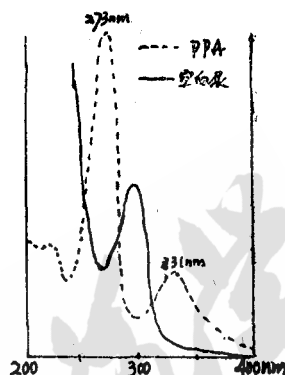


图1

参考文献

- [1] 吡啶酮酸类抗菌素的发展概况 医药工业 1985, 4, 28
- [2] 陕西省药品暂行标准(1984年)
- [3] Montay, G, Therapie (Fr.) 1977; 32, 533
- [4] Masanao, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1975; 7, 441

Determination of Dissolution Rate and Bioavailability of Pipemidic acid Capsule by UV-spectrophotometry

Qian Chunmei Chen Xuemin Cheng Xinping

(Pharmacy Faculty of Xian Medical University)

Wen Yine Yu Nina Wen Youmin Wang Zhilian

(Shandong Xinhua Pharmaceutical Factory)

Abstract

The determination of dissolution rate and bioavailability of Pipemidic acid capsule was made by ultraphotometry. The results showed that the data between in vitro and in vivo was correlative very obviously and the method is simple and convenient. So UV-spectrophotometry is a good method for assay of Pipemidic acid preparations in vitro and in vivo.

Key words Ultraviolet Spectrophotometry Pipemidic Acid Dissolution Rate Bioavailability