

· 工业药 学 ·

硫酸 锌 缓 释 片 研 究

上海医科大学药 学研究所生物药 剂学研究室 戈 顺 娣 程 耀 华* 吴 念 朱

提 要 用高分子亲水性胶体作为主要骨架材料制备了硫酸 锌 骨架型缓释片 SR-1 SR-2, 用普通片 C-T 作对照, 测定了 SR-1、SR-2 及 C-T 片的体外溶出累计百分率。用溶出速度参数 T_{50} 作比较, SR-1, SR-2 的缓释作用分别为普通片的 4.7 倍和 2.8 倍。锌含量测定采用 锌 试剂(zincon)紫外分光光度方法。

关键词 硫酸 锌 缓释片 普通片 紫外分光光度法 锌 试剂

锌元素是人体必需的微量元素之一。临床上常用硫酸 锌 片剂治疗小儿厌食、生长发育不良及青春粉刺等其它缺 锌 引起的多种病症。但硫酸 锌 片剂释药速度快, 因局部浓度大, 对胃肠道有明显的刺激作用, 严重妨碍治疗。为此我们研制了以高分子亲水性胶体作为主要骨架材料的硫酸 锌 骨架型缓释片 (SR-1、SR-2)^[1], 并研究了 锌 的分光光度测定法, 以测定各种片剂的体外溶出速率。将测得的 SR-1, SR-2 的溶出速度参数 T_{50} 与普通片(C-T)的 T_{50} 进行比较。结果示 SR-1、SR-2 缓释作用分别为 C-T 的 4.7 倍和 2.8 倍。

材料与方法

仪器 751型分光光度计(上海分析仪器厂)、Model SF-83 片剂释放仪(上海医械专机厂)、pH S-3 型酸度计(上海雷磁仪器厂)。

药品 1. 硫酸 锌 ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) 金山化工厂, 分析纯。

2. 硫酸 锌 普通片(自制)每片含 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 88 mg(相当于元素 锌 20 mg)。

3. 硫酸 锌 缓释片(自制)每片含 $ZnSO_4 \cdot$

$7H_2O$ 88 mg(相当于元素 锌 20 mg)。

4. 锌 试剂(zincon), 氯化钾、氢氧化钠、硼酸、磷酸氢钙等均为分析纯; 浓 HCl 为优级纯。淀粉、糊精、硬脂酸镁均为药用规格。高分子亲水性胶体为食用规格。

5. 缓冲溶液(Klark-Inbs 缓冲液 pH 9.0)^[2]在 213 ml 1 mol/L NaOH 溶液中, 加入 37.5 g KCl, 31.0 g 硼酸、以三蒸水稀释至 1,000 ml 即得。

6. 锌 试剂溶液 精称 0.130 g 锌 试剂溶解于 2 ml 1 mol/h NaOH 溶液中, 用三蒸水稀释至 100 ml 即得。

一、分析方法

1. 锌 标准溶液 精称 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.4398 g(相当于 100 mg 元素 锌), 用 0.1 mol/L HCl 溶解并稀释至 100 ml, 摇匀得溶液 S_1 , 精吸 1.0 ml S_1 , 加三蒸水稀释至 100 ml, 摇匀得 S_2 。 S_2 含 锌 为 10 μ g/ml。

2. C-T 含量测定 取待测 C-T 片 10 片精密称定, 研细, 精称 1/2 片重的片粉, 置 100 ml 容量瓶内, 加 0.1 mol/L HCl 使主药溶解, 并稀释至刻度、摇匀, 过滤(取中段滤液)。精吸滤液 10 ml, 用三蒸水稀释至 100 ml。精吸该稀释液 1.0 ml 于 10 ml 容量

* 一九八九届药 学专业毕业生

瓶中,加缓冲液2 ml, 锌试剂1 ml, 水稀释至刻度, 摇匀, 放置1.5 min, 于620 nm处测定A值。另按处方量称取与1/2片相当的辅料, 以同样步骤过滤, 稀释、测定A值, 作为空白对照。计算标示量。

3. SR-1、SR-2含量测定: 取待测SR-1、SR-2齐10片, 精密称定, 研细, 精称1/2片的片粉, 置陶瓷坩埚内, 小火炭化后, 大火灼烧至完全灰化。放冷, 残渣用0.1 mol/L HCl溶解, 转移至100 ml容量瓶中, 并稀释至刻度, 过滤(取中段滤液)精吸滤液10 ml, 以三蒸水稀释至100 ml。精吸该稀释液1.0 ml于10 ml容量瓶中, 按C-T片含量测定步骤项下分别测定SR-1, SR-2片剂的A值, 计算标示量。同时作空白对照。

二、片剂制备与溶出速度

1. C-T片: 每片含 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 88 mg (相当于元素锌20 mg), 淀粉, 糊精, 硬脂酸镁适量。按普通湿法制粒, 单冲压片机压片, 片子硬度为2.5~3.5 kg, 含量为标示量的97.72%。

2. SR-1片: 每片含 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 88 mg (相当于元素锌20 mg), 高分子亲水胶体, 硬脂酸镁适量。用混合湿润剂制粒, 单冲压片机压片。片子硬度为2.5~3.5 kg, 含量为标示量的95.65%。

3. SR-2片: 每片除含高分子亲水胶体与SR-1不同之外, 其余与SR-1相同。含量为标示量的103.68%。

4. 溶出度试验: 温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 转速为100转/分, 溶出介质为0.1 mol/L HCl, 转篮位置和取样位置符合USP/NF规定。

将1,000 ml 0.1 mol/L HCl盛于溶出槽, 然后置于释放度测定仪水浴中, 开启电源, 调整转速至100转/分, 待温度达 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 取干燥转篮放入待测片剂, 再将转篮降至溶出介质中, 同时记录时间。于2、4、6、8、10、15、20、30、40、

50 min 取样3 ml。同时补充 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 介质3 ml于溶出槽中。精吸溶出液1.0 ml, 于10 ml容量瓶中显色后(按C-T片含量测定步骤项下)测定A值。每种片剂测定5次。

结 果

一、标准曲线

精吸锌标准液 S_2 0.25、0.50、1.0、1.5、2.0 ml, 加入缓冲液2 ml, 锌试剂1 ml, 三蒸水稀释至10 ml, 得一系列浓度分别为0.25、0.50、1.0、1.50、2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 标准液。在620 nm处测定A值。结果示标准曲线有良好线性。见图1。 $A = 0.3667C - 0.01148$, $r = 0.99994$ 。

二、方法线性

1. C-T片: 按处方比例称取各辅料组分, 过筛混匀, 称取1片量五份, 分别加入 S_2 2.5、5.0、7.5、10、15 ml, 以0.1 mol/L HCl溶解并稀释至100 ml。过滤, 精吸滤液10 ml, 按C-T片含量测定步骤项下, 稀释成系列浓度0.25、0.50、0.75、1.0、1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溶液。在620 nm处测定A值。结果示方法线性相关性良好。 $A = 0.367C - 0.0144$, $r = 0.99997$ 。见图1。

2. SR-X片: 按处方比例称取各辅料组分(每份为100片量)六份, 以其中一份作对照, 其余五份分别加入 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.1、2.2、3.3、4.4、6.6 g, 反复过筛混匀。从每一份中精密称出一片重量(相当于含元素锌2.5、5.0、7.5、10、15 mg)。按SR-1含量测定步骤项下操作, 最后成一系列浓度0.25、0.5、0.75、1.0、1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溶液。在620 nm处测定A值。结果示方法线性相关性良好。 $A = 0.3481C - 0.01293$, $r = 0.99991$ 。见图1。

三、回收率

1. C-T片: 按方法线性项步骤, 精密称取C-T片辅料一片量各加入 S_2 溶液2.5、

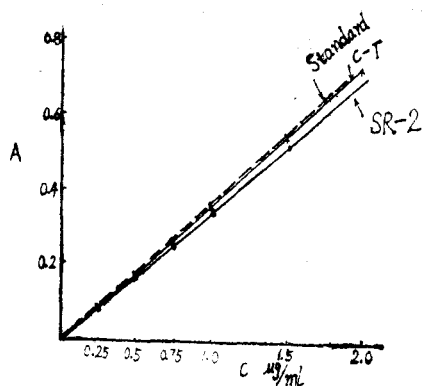


Fig.1, Standard curve of Zinc sulfate

Tab 1. Recovery of Tablets (%)

put in conc ug/ml	CT (%) n=3				SR 2 (%) n=5					
	1	2	3	% (SD)	1	2	3	4	5	% (SD)
0.25	99.62	99.07	98.53	99.07 (0.54)	97.20	99.89	96.16	95.87	94.72	96.77 (1.96)
0.75	98.03	99.54	98.78	98.78 (0.75)	100.32	100.32	99.56	99.18	98.03	99.48 (0.95)
1.50	99.62	100.16	100.35	100.04 (0.38)	98.52	98.81	98.71	98.52	98.71	98.65 (0.13)
Total %	n=9			99.30 (0.66)	n=15					98.30 (1.39)

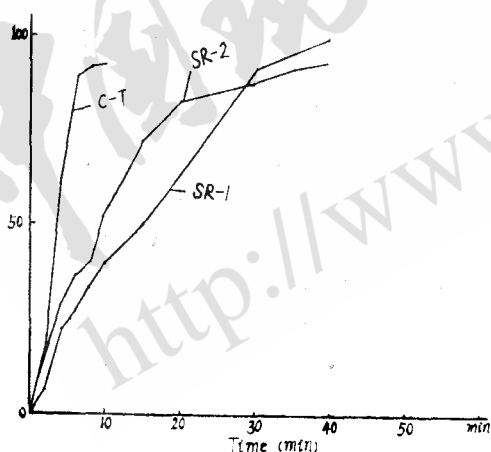


Fig.2 Plotting of Cumulative Dissolution Amount

四、累计溶出度试验

按溶出试验项步骤测定 C-T, SR-1 及 SR-2 片剂在不同时刻的累计溶出百分率(图 2)。将每组(n=5)数据算得的 $\bar{x} \pm SD$ 后列入表 2。又将每一次溶出数据按威布尔溶出速度

7.5、15 ml, 使最后浓度为 0.25、0.75、1.5 $\mu\text{g/ml}$, 每一浓度重复三次, 按 C-T 片测定步骤项下分析, 测定 A 值。以测得浓度与投入浓度之比计算该片剂回收率。见表 1。

2. SR-2 片: 按上述方法线性项步骤, 精密称取含锌量 2.5、7.5、15 mg/片的辅料各五份。按 SR-1 含量测定步骤项下分析, 测定 A 值。以测得浓度与投入浓度之比计算回收率, 见表 1。

公式用计算机以自编程序计算(输出 T_{50} 等数据中已包括 6 值在内)求出各自的 T_{50} 。五次 T_{50} 的平均数及其 SD 列于表 3。

讨 论

1. 锌试剂与无机锌形成络合物, 并在 620 nm 处有最大吸收, 利用此原理可测定无机锌的量已有报道^[3]。实验考察发现, 缓冲用量在 1.5~3.0 ml, 锌试剂用量在 0.75~1.5 ml 之间, 收值稳定。故本实验缓冲液用量为 2 ml、锌试剂用量为 1 ml。

2. 稳定性试验发现, Zn^{2+} ZINCON 络合物在 15 min~9 hr 内几无变化。

3. SR-1、SR-2 所含主药量相同, 仅仅是含辅料不同, 本实验选择含辅料多的 SR-2 考察方法线性及回收率。另因高分子亲水胶体遇水浸胀, 使过滤困难, 从而影响回收率。我们利用有机物在高温灼烧可氧化

Tab 2. Cumulative Dissolution Amount (%) $n=5$

Tablets	Time									
	2	4	6	8	10	15	20	30	40	50
C-T X	18.36	60.10	89.74	92.81	92.87					
±SD	8.42	10.53	2.29	1.89	2.35					
SR-1 X	6.44	12.48	17.80	23.59	30.30	50.30	63.81	91.39		
±SD	0.96	2.29	2.09	2.21	2.67	3.80	3.28	5.60		
SR-2 X	17.81	28.91	37.09	40.16	53.01	72.73	82.30	88.41	91.62	93.07
±SD	1.11	2.67	5.06	6.62	9.86	6.87	3.28	3.53	2.18	1.85

Tab 3. Parameters of Dissolution Rate ($n=5$)

Samples	Parameters					
	$T_{30}(\text{min})$ X ± SD		$T_{50}(\text{min})$ X ± SD		$T_d(\text{min})$ X ± SD	
C-T	2.26	0.29	3.03	0.49	3.78	0.62
SR-1	8.66	0.72	14.35	1.39	18.98	2.07
SR-2	4.12	0.57	8.63	1.53	13.23	2.32

而除去,但无机盐则残留的原理,在测定SR-1及SR-2片含量时,将样品中有机辅料灼烧除去,然后将残存的无机盐以0.1mol/L HCl溶解、稀释,显色之后即可测定锌含量。经同时测定空白辅料的吸收值(以水显色后对照)为0.002。说明上述辅料对缓释片测定无干扰。

4. 本文主要研究硫酸锌缓释片剂,溶出速率参数 T_{50} 经t检验表明($P<0.001$):

SR-1, SR-2较C-T片均有较明显的缓释作用。它们的溶出速度参数 T_{50} 分别为C-T片 T_{50} 的47倍及2.8倍。

参 考 文 献

- [1] 奚念朱,控速释药体系和缓释制剂,药学学报 1984, 19, P 715
- [2] 宋思烈等译,无机应用比色分析,1986年, P 680, 辽宁科学技术出版社,沈阳。
- [3] 晏玉英等,葡萄糖酸锌冲剂溶出度及锌含量测定方法的研究,现代应用药学, 1988, 5, P 28

Researches on the Tablets of Sustained Release of Zinc Sulfate

Ge Shundi, Cheng Yuehua*, Xi Nianzhu

(Division of Biopharmaceutics, Shanghai Medical University)

Abstract

Two kinds of zinc sulfate(ZS) sustained release tablets (SR-1, SR-2) were prepared by using polymolecular hydrophilic colloid as the major matrix materials. Dissolution studies of zinc ion from SR-1, SR-2 and conventional tablet (C-T) were carried out by rotary-basket method. The T_{50} of SR-1, SR-2 and C-T tablets were respectively 14.35 ± 1.39 , 8.63 ± 1.53 and 3.03 ± 0.49 minutes. Significant differences existed among the three tablets ($P<0.001$).

The violet color produced by the reaction of zinc ion with zincon was used in analysing the contents of three tablets by spectrophotometry at 620 nm.

Key words Zinc sulfate Sustained release tablet Conventional tablet UV spectrophotometry zincon.