

交沙霉素片溶出速率的初步探讨

浙江省药品检验所 沈 军 汪素岩 殷国真

交沙霉素类似白霉素,属于大环内脂类抗生素。易溶于水,在pH 2以下的环境中不稳定在胃中极易破坏。临床上主要用于耐药性葡萄球菌引起的呼吸系统感染。日本药局方介绍第十改正版⁽¹⁾⁽²⁾,法国药典均有收载。国内尚属空白,目前上海等七家厂家相继研制开发。我们对杭州民生药厂试产交沙霉素片进行了溶出速率的初步探讨,现介绍如下。

实验部分

一、仪器与试剂

瑞士 Uanderkamp 600型药用释放度测定仪。

日本岛津 UV-260分光光度计。

交沙霉素原料及片剂均由民生药厂提供(片剂批号890328-1, 890328-2, 890328-3)。

磷酸二氢钾、氢氧化钠等试剂均为分析纯。

二、溶液配制

pH 6.5 磷酸缓冲液(按中国药典1985年版二部附录125页)配制。

交沙霉素对照溶液:精密称取经60°五氧化二磷减压干燥3小时的交沙霉素0.20g,用pH 6.5磷酸缓冲液溶解并稀释至1000ml,即得。

三、含量测定方法

1. 溶媒选择与紫外吸收光谱。

取交沙霉素对照液用pH 6.5磷酸缓冲

液稀释成不同浓度的溶液,经紫外扫描后发现,吸收峰形状随着样品浓度变化而改变(见图1)。

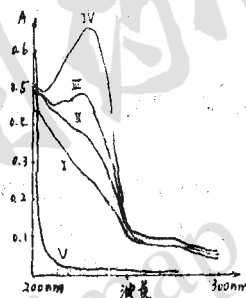


图1 以pH 6.5磷酸缓冲液为溶媒的紫外吸收光谱,每毫升含交沙霉素分别为: I. 3.0 μ g II. 6.0 μ g III. 9.0 μ g IV. 15.0 μ g V. 以水为空白的pH 6.5磷酸缓冲液。

另取对照品溶液适量分别用水稀释成不同浓度的交沙霉素溶液,依次扫描发现有较稳定的吸收曲线,在231nm处有最大吸收(见图2)。

2. 标准曲线的绘制

精密量取对照品溶液10ml,用水稀释至50ml,分别取0.5、1.0、2.0、3.0、5.0、10.0、15.0ml置15ml量瓶中,用水稀释至刻度,以水为空白在231nm处测定,计算吸收度和浓度C(μ g/ml)的相关关系,得下述回归方程: $C = 29.95A - 0.26$, $r = 0.99998$,且 $F > F_{1-\alpha}(\alpha = 0.01)$ 为极显著关系。

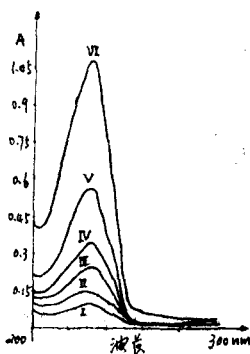


图2 以水为溶媒的紫外吸收光谱，
每毫升含交沙霉素分别为：I. 1.5 μg ，
II. 3 μg 、III. 6 μg 、IV. 9 μg V. 15 μg
VI. 30 μg 。

3. 回收率的测定以及与微生物法测定数据的比较

精密称取经60℃减压干燥3小时的对照品20 mg，另称取8 mg的混合辅料置100 ml量瓶中，加pH 6.5磷酸缓冲液适量使溶解，稀释至刻度，滤过，取续滤液1 ml，置15 ml量瓶中，加水稀释至刻度，在231 nm处测定，并和对照品溶液比较计算回收率为98.60%，(SD=0.20)。

取片剂三批分别按紫外分光法和微生物法测定其含量，结果对照如下：

表2 不同批号样品在不同取样点的溶出百分率*

批 号	取 样 时 间 (分)					
	15	20	30	40	50	60
890328—1	10.2 $\pm$ 5.8	55.2 $\pm$ 18.2	72.2 $\pm$ 13.2	86.2 $\pm$ 4.7	89.2 $\pm$ 3.9	92.3 $\pm$ 3.5
890328—2	11.3 $\pm$ 9.2	41.5 $\pm$ 16.8	79.0 $\pm$ 4.0	86.5 $\pm$ 2.4	89.5 $\pm$ 1.7	90.6 $\pm$ 2.1
890328—3	9.4 $\pm$ 7.5	35.5 $\pm$ 19.5	76.3 $\pm$ 8.9	85.3 $\pm$ 3.8	86.4 $\pm$ 3.0	88.6 $\pm$ 2.3

*每批各取样时间溶出百分率均为6次平均值。

用 Basic 语言在 PB-700 微机上编制威尔布尔分布函数程序，根据威尔布尔分布，建立溶出百分率与时间关系，用最小二乘法进行线性回归，从中提取五个参数：m(形状参数即直线斜率)， T_{50} (中位参数)，u(平均时

表1 紫外法与微生物法
测定数据的对照

批 号	含量测定结果(%)	
	紫外分光法	微生物法
890328—1	95.5	97.6
890328—2	97.6	98.8
890328—3	97.3	98.0

四、溶出速率的测定

取1片，以pH 6.5的磷酸缓冲液900 ml为溶剂加热至 $37\pm 1^\circ\text{C}$ 恒温⁽³⁾，采用桨板法转速为每分钟 50 ± 1 转，不同时间定位取样10 ml，随即补充10 ml介质，滤膜过滤，精密量取续滤液和对照品溶液1 ml，置15 ml量瓶，用水稀释至刻度，在231 nm处测定，计算其百分溶出率(见表2、图3)。

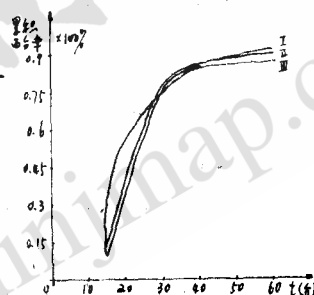


图3 交沙霉素片累积释放百分率曲线
I. 890328—1，II. 890328—2，III. 890328—3

间)， τ (时滞)，结果见表3。

讨 论

1. 本文采用紫外分光法测定交沙霉素
(下转第31页)

(上接第26页)

表3 不同批号样品的溶出参数

批 号	溶 出 参 数					崩 介 时 限 (分)
	m	t_{50} (分)	t_d (分)	u (分)	τ (分)	
890328-1	0.6995	20.7	24.9	27.7	14.5	15
890328-2	0.6956	20.9	25.3	28.3	14.5	12.5
890328-3	0.725	22.2	27.3	30.1	14.5	17

片的溶出量,方法简单可靠,当浓度在1.5~45 $\mu\text{g/ml}$ 的范围内线性关系极显著,回收率为98.60%,且与微生物法测定结果很接近。因此可以用紫外法代替。

2. 交沙霉素通常在小肠上部吸收,1小时后血药浓度达到最大。因此采用 pH 6.5 磷酸缓冲液为溶出介质,考虑此介质对低浓

度的交沙霉素紫外测定有干扰,采用水稀释后测定,可以基本消除对测定的干扰。

3. 采用浆板法每分钟 50 转, T_d 分别为 24.9、25.3、27.3 分, 三批 $T_{50}-\tau$ 分别为 6.2、6.4、7.7 分均在 10 分钟内,表明片剂溶出情况较好,同时 $T_{50}-\tau < \tau$ 说明交沙霉素片由于外层糖衣存在溶出有较长时间的延迟(τ 值),糖衣的崩介是影响溶出的重要因素之一。

参 考 文 献

- [1] 日本药局方介说书第十改正版。
- [2] 日本抗生物质医药品基本解说(1986年版)。
- [3] 中国药典(1985年版)。