

替硝唑片的溶出度研究

王新蕾 (浙江康恩贝集团研究开发中心, 杭州 310012)

替硝唑(Tinidazole, TNZ)系抗原虫和抗厌氧菌新药, 是硝基咪唑类化合物中最有效的药物之一。固体制剂溶出速率是评价药品质量的一个重要指标。为此, 我们在研究开发替硝唑的基础上, 进行替硝唑片的溶出度研究。本文提供了质量标准中溶出度方法和数据。本法已定为卫生部标准(暂行), WS-192(X-160)-94。

实验部分

1 仪器与药品

ZRS-4智能药物溶出仪(天津大学无线电厂); 日本岛津 UV-2201。

替硝唑对照品(自制, 符合卫生部 WS-191(X-159)-94质量标准); 替硝唑片(商品名: 可立泰, 浙江可立思安制药公司提供)。

2 溶出试验条件下替硝唑及片剂辅料的紫外吸收试验

替硝唑对照品、替硝唑片及片剂辅料在溶剂水中的紫外扫描(200—400 nm)可见, 替硝唑片与替硝唑对照品在溶剂水中的紫外吸收一致, 最大吸收波长($\lambda_{\max}$)317 nm, 最小吸收波长($\lambda_{\min}$)263 nm。片剂辅料在317 nm处无吸收, 则本辅料对紫外分光光度法测定含量无干扰。

3 标准曲线

精密称取替硝唑对照品约 40 mg, 加水溶解稀释成 4~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围内的 6 个浓度, 在 317 nm 处测定吸收度。经直线回归得标准曲线方程 $C[\mu\text{g}/\text{ml}] = 0.0377A - 0.0168$, 相关系数 $r = 0.9993$ 。

4 溶出度测定

4.1 不同实验条件下的溶出率

取替硝唑片, 以水或 0.1 mol/L HCl 液 900 ml 为溶剂, 转篮法或浆法作对比试验。照分光光度法(中国药典 90 版二部附录 24 页), 在 317 nm 处测定吸收度。另取替硝唑对照液同法测定吸收度。计算累积溶出百分率。实验条件见表 1。

表 1 不同的实验条件

溶 剂 (ml)	转篮法(r/min)	浆法(r/min)
水 900	50	50
水 900	100	100
0.1mol/LHCl900	50	50
0.1mol/LHCl900	100	100

采用三批样品分别测定溶出度, 其结果可见溶剂水与人工胃液(0.1 mol/L HCl)差异不大, 故选用水为溶剂简便, 且与替硝唑片的含量测定法以水作溶剂一致。转篮法 100 r/min 与浆法 50 r/min 的溶出率接近, 则选用转篮法 100 r/min。

4.2 溶出曲线

取本品，以水900 ml 为溶剂，转速100 r/min，分别在5、10、15、20、30、45分钟时取出10 ml，补入10 ml 水。过滤，精密取续滤液2 ml，置100 ml 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，在317 nm 处测定

吸收度。另精密量取替硝唑对照液[取替硝唑对照品适量，加水稀释至每1 ml 中含22 μg 的溶液]同法测定吸收度。计算累积溶出百分率。其结果见表2。

表 2 累积溶出百分率($\bar{X} \pm S$)%，n = 6

批 号	T(min)5	10	15	20	30	45
A	42.17±3.35	73.36±2.16	86.59±4.66	87.06±3.01	93.34±3.60	94.57±2.66
B	41.31±3.44	79.49±5.17	88.08±2.43	88.40±2.15	95.44±2.41	96.21±2.15
C	39.25±3.16	84.34±5.61	93.63±2.05	94.08±1.83	98.68±1.45	99.18±1.11
D	42.16±3.80	74.26±2.23	89.09±2.72	89.87±3.13	92.96±4.02	96.45±2.21
E	40.52±1.51	72.62±3.14	87.70±2.05	88.02±2.46	91.93±2.68	94.89±2.00

4.3 威布尔分布模型拟合溶出曲线，并提取溶出参数 T_{50} 、 T_d 和 m 。

0.9529
 $T_{50} = 5.03$ (分钟)， $T_d = 8.19$ (分钟)， $m =$

应用时间—累积溶出百分率(见表2)的威布尔函数式 $Ln - LnLn \frac{1}{1 - F(t)}$ 进行直线回归计算：

0.7506
4.4 溶出度的均一性试验
一批样品作均一性试验(n = 6)，结果见表3。

直线方程为 $y = -1.5786 + 0.7506x$ $r =$

表 3 溶出度的均一性试验结果

序 号	累 积 溶 出 百 分 率 (%)					
	5 min	10min	15min	20min	30min	45min
1	42.16	73.48	90.00	92.03	94.68	97.64
2	41.67	72.99	86.30	87.82	95.18	96.16
3	40.19	71.51	88.52	89.74	91.23	94.44
4	38.22	69.29	84.58	85.66	88.27	93.21
5	39.45	70.27	87.29	88.54	90.00	92.22
6	41.42	78.16	89.51	90.83	92.22	95.67

4.5 不同厂家的替硝唑片溶出度测定
由珠海丽珠制药厂和湖北广济制药厂生产的替

硝唑片，其实验条件和方法同前溶出曲线方法，结果见表4。

表 4 累积溶出百分率%，n = 6

生产厂家及批号	T(min)	5	10	15	20	30	45
丽 珠 a	34.03	48.95	73.36	74.08	75.05	91.98	
丽 珠 b	32.06	44.39	75.21	76.35	77.25	90.50	
广 济 c	40.25	56.22	70.53	71.77	73.83	89.52	
广 济 d	46.22	55.24	75.95	76.84	78.31	93.46	

结 果 与 讨 论

根据替硝唑片的溶出曲线、均一性试验和三家生产单位的多批号产品的实测结果，制订溶出度的测定方法和质量标准。取本品，照溶出度测定法(中

国药典1990年版二部附录60页第一法)，以水900 ml 为溶剂，转速为每分钟100转，依法操作，经30 min 时，取溶液10 ml，滤过，弃去初滤液，精密量取续滤液2 ml，置100 ml 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀。照分光光度法(中国药典1990年版二部附录

24页), 在317 nm 波长处测定, 另精密量取替硝唑对照液[取替硝唑对照品适量, 加水溶解并稀释至每1 ml 中含22 μ g 的溶液]同法测定吸收度; 计算每片的溶出量, 限度为标示量的80%, 应符合规定。所制订的限度标准可作为控制本制剂的质量指标之一。

从替硝唑片的溶出情况可知替硝唑片体外溶出或释放的规律, 亦反映本制剂处方和工艺切实可行, 以确保临床用药的安全与有效。

参 考 文 献

- 1 国家医药管理局医药工业情报中心站等 世界药物指南, 1989, 199页, 上海: 上海医科大学出版社
- 2 奚念朱等. 药剂学, 1994, 453页, 北京: 人民卫生出版社
- 3 沈阳药学院等. 高等数学, 1979, 306页, 上海: 上海科学技术出版社
- 4 中华人民共和国药典(二部), 1990, 60页

收稿日期: 1995—11—10