

盐酸地芬尼多片溶出度考察

崔秀彦 郭怀忠¹ 陈进哲 史超群(保定 071000 河北省职工医学院附属医院;¹ 河北省保定市药品检验所)

摘要 目的: 对盐酸地芬尼多片进行溶出度测定, 以考察其质量。方法: 采用高效液相色谱法测定了盐酸地芬尼多片的溶出度。色谱柱: YWG-C₁₈ 柱; 流动相: 甲醇- 0. 5% 三乙胺溶液(磷酸调 pH 值为 3. 5)(62: 38); 检测波长: 215 nm。结果: 各(厂)批产品溶出参数(T₅₀、T_{d、m}), 有极显著差异(P < 0. 01)。结论: 有必要增加盐酸地芬尼多片溶出度检查以控制其质量。
关键词 盐酸地芬尼多; 溶出度; 高效液相色谱法; 溶出参数

Study on the dissolution rate of difenidol hydrochloride tablets

Cui Xiuyan(CXY), Guo Huaizhong(Guo HZ), Chen Jinzhe(Chen JZ), et al. (Affiliated Hospital of Hebei Staff Medical College, Baoding 071000)

ABSTRACT OBJECTIVE: To determine dissolution of various difenidol hydrochloride tablets and investigate its quality. METHOD: The dissolution of difenidol hydrochloride tablets was determined by HPLC. The mobile phase was methanol- 0. 5% triethylamine solution (62: 38). The detection wavelength was 215nm. The pH of 0. 5% triethylamine solution was adjusted to 3. 5 with phosphoric acid. RESULTS: The dissolution parameters (T₅₀, T_{d, m}) of difenidol hydrochloride tablets from four pharmaceutical factories (seven batches) have very significant difference (P < 0. 01). CONCLUSION: Dissolution rate test is needed for controlling the quality of difenidol hydrochloride tablets.
KEY WORDS Difenidol hydrochloride, Dissolution rate, High performance liquid chromatography, Dissolution parameter

盐酸地芬尼多(Difenidol Hydrochloride, DH)能增加锥基底动脉血流量、调节前庭系统、抑制呕吐中枢,在临床上已广泛用于各种原因引起的眩晕症^[1]。DH片生产厂家较多,中国药典^[2]采用高氯酸非水滴定法测定其含量,耗样量大,不能用于溶出度的测定,本文采用反相高效液相色谱法对其溶出度测定方法进行了初步研究,方法准确可靠,灵敏度高,并对4个厂家的7批样品进行了测定,为评定和控制DH片质量提供依据。

1 仪器与试剂

1. 1 仪器 RC-3B型药物溶出仪(天津大学无线电厂), ZB-1B型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂), Beckman 332型高效液相色谱仪, 163可变波长紫外检测器, 427积分仪。
1. 2 试剂 DH对照品(保定制药厂提供, HPLC法测定含量99. 72%), 所用甲醇、三乙胺、磷酸等试剂均为分析纯; DH片(市售)。

2 测定方法与结果

2. 1 色谱条件 色谱柱: YWG-C₁₈柱(4. 6mm × 250mm, 10μm)(大连化学物理研究所); 柱温: 室温; 流动相: 甲醇- 0. 5% 三乙胺溶液(磷酸调 pH 值为 3. 5)(62: 38); 流速: 1. 2m l/m in; 检测波长: 215nm; 进样量: 20μl; 检测器灵敏度: 0. 1A UFS; 保留时间 4. 78m in。色谱图见图1。
2. 2 标准曲线的绘制 精密称取105℃干燥至恒重的DH对照品约40mg, 置50m l量瓶中, 用流动相溶解并定容, 摇匀, 做为储备液(I)。分别精密量取I 0. 25、0. 5、1. 0、2. 5、5. 0、7. 5m l, 置100m l量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为

标准溶液。按上述色谱条件分别进样, 记录峰面积。以DH的峰面积A对浓度C进行线性回归, 得回归方程为:

A = 4056. 318C - 33. 733, r= 0. 9998

DH溶液浓度在2. 0~ 60. 0μg/m l的范围内, 与其相应峰面积呈良好的线性关系。

2. 3 方法精密度实验 取上述浓度为40. 0μg/m l标准液, 进样6次, RSD= 0. 56%。

2. 4 将各批DH片按中国药典方法分别测定其含量^[2], 且每批DH片分别取6片按标准^[2]测定其崩解时限, 结果见表1。

2. 5 溶出度测定 按照中国药典1995年版二部附录溶出度测定法第一法转篮法, 以已脱气的蒸馏水500m l为介质, 介质温度为37± 0. 5℃, 转速100± 1r/m in, 分别于5、10、20、25、30、40m in用针筒式过滤器取样5m l(同时补充37± 1℃介质5m l), 用0. 8μm微孔滤膜过滤, 弃去初滤液, 取续滤液测定。计算出不同时间的累积溶出百分率。结果见表2及图2。

表1 DH片崩解时间及含量

厂家及 批号	A厂 920101	A厂 921002	A厂 970801	B厂 890524	B厂 971203	C厂 970902	D厂 971004
含量(%)	99. 61	98. 24	98. 85	97. 28	94. 27	92. 77	95. 98
崩解时间 (m in)	12	13	14	26	21	40	16

表 2 DH 片累积溶出百分率(%)及溶出参数($\bar{x} \pm \text{RSD}\%$, $n = 6$)

厂名 批号	取样时间(m in)								溶出参数		
	5	10	15	20	25	30	40	50	$T_{50}(\text{m in})$	$T_d(\text{m in})$	m
A 厂	3.82	16.15	56.3	85.1	97.6	99.1	99.4		14.7	17.0	2.47
920101	± 11.8	± 17.3	± 19.3	± 6.69	± 1.09	± 2.03	± 2.15		± 3.92	± 4.66	± 22.3
A 厂	35.6	68.9	95.8	104.1	106	107	107		6.62	8.02	2.04
920102	± 62.7	± 36.6	± 6.96	± 5.40	± 4.75	± 6.56	± 6.32		± 42.6	± 36.0	± 52.8
A 厂	0	0	25.7	45.5	74.3	85.4	94.0		20.0	23.0	1.44
970801			± 30.5	± 25.6	± 19.0	± 14.8	± 5.72		± 12.9	± 14.4	± 15.4
B 厂	0	3.86	7.64	19.6	61.5	89.1	93.4		25.8	29.4	2.27
890524		± 23.4	± 38.0	± 35.2	± 35.0	± 8.14	± 5.31		± 13.7	± 14.1	± 2.63
B 厂	0	0	1.99	7.66	16.2	28.9	54.7		39.0	45.9	1.54
971203			± 160.0	± 81.1	± 41.8	± 14.8	± 17.4		± 8.57	± 10.7	± 13.0
C 厂	0	0	0	0	0	0	28.34	56.8	47.0	54.2	1.76
970902							± 73.8	± 17.4	± 21.3	± 15.3	± 20.6
D 厂	4.13	10.6	26.53	45.6	66.6	81.6	96.0		20.3	24.0	2.22
971004	± 8.55	± 15.5	± 11.71	± 14.1	± 6.73	± 4.75	± 4.42		± 7.08	± 8.21	± 8.19

注: 因 C 厂 DH 片溶出很慢, 加测 50m in 点。

2.6 数据处理 根据威布尔概率分布函数用 CASIO fx-3600P 计算得到溶出参数^[3], 结果见表 2。对各厂盐酸地芬尼多片的溶出参数(T_{50} 、 T_d 、m)进行方差分析结果表明不同厂家 DH 片的溶出参数(T_{50} 、 T_d 、m)之间存在极显著差异($P < 0.01$)。同时对 A 厂和 B 厂各批 DH 片的溶出参数进行方差分析, 结果表明同一厂家不同批次 DH 片的溶出参数(T_{50} 、 T_d 、m)之间也存在极显著差异($P < 0.01$)。



图 1 DH 色谱图

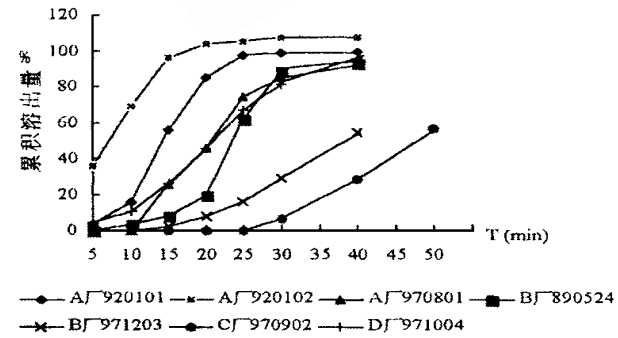


图 2 4 个厂家 7 批次盐酸地芬尼多片溶出曲线

3 讨论

3.1 由于 DH 无明显紫外吸收, 为提高检测的灵敏度并尽量降低仪器噪音, 本文选用 215 nm 检测, 溶出介质体积为 500ml。

3.2 由表 2 可见, 片剂刚溶出时其溶出差异较大(RSD 大), 随着溶出时间延长, 这种差异越来越小(RSD 小), 说明同批产品片间溶出度状况有明显差异。

3.3 虽然上述各批 DH 片的含量均合格, 但不同厂家 DH 片的溶出参数(T_{50} 、 T_d 、m)之间存在极显著差异($P < 0.01$), 表明原辅料及生产工艺对溶出度有很大影响, 同一厂家不同批次 DH 片的溶出参数(T_{50} 、 T_d 、m)之间存在极显著差异($P < 0.01$), 表明其生产工艺不稳定, 这将直接影响药物疗效的稳定性。揭示中国药典对盐酸地芬尼多片有必要增加溶出度检查项目以控制其质量。各生产厂家亦应在原辅料的选择应用及生产工艺等方面进一步研究改进, 以提高产品质量, 保证临床疗效。

3.4 各批次 DH 片崩解时限与其相应溶出数据存在一定程度的相关性, 但在片剂完全崩解时, 其相应溶出绝大多数仍很低, 甚至不及标示量的一半。可见, 采用不仅包括崩解过程, 而且包括溶出过程的溶出度试验能更好地控制药品的质量。建议检查时 40m in 取样, 溶出量应不低于 75%。

参考文献

1 陈新谦主编. 新编药理学. 第 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 276.
2 中国药典. 二部. 1995: 604.
3 范志刚, 范志强, 张亚军编著. 计算机程序设计及其在医学中的应用. 第一版. 乌鲁木齐: 新疆大学出版社, 1993: 202.

收稿日期: 1999- 12- 22