

亚叶酸钙片溶出度测定

王君耀 范 辉 刘 放¹ (杭州 310016 浙江大学医学院附属邵逸夫医院;杭州 310016¹ 浙江省医学科学院药物研究所)

摘要 目的:考察不同药厂亚叶酸钙片的溶出度,评价其内在质量。方法:按中国药典 2000 版溶出度测定方法,即以水为介质,采用转篮法,检测波长为 282nm,用紫外分光光度法测定溶出液的含量,同时对 4 种来源的片剂进行溶出度比较,计算各时间的累积溶出百分率,并提取溶出参数及方差分析。结果:各片剂在 30 min 时的溶出量均大于 75%,威布尔参数 T_{50} , T_d 和 m 值,除 C 片与 D 片间比较 $P > 0.05$ 外,其余两两间比较 P 均 < 0.01 。结论:采用溶出度测定方法,表明亚叶酸钙片剂间存在显著性差异。

关键词 亚叶酸钙片,溶出度测定

Study on the dissolution of calcium folinate tablets

Wang Junyao Fan hui Liu fang¹ (Affiliated Sir Run Run Shaw Hospital, Medical College, Zhejiang University, Zhejiang Hangzhou 310016; ¹ Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Zhejiang Hangzhou 310016)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the dissolution of calcium folinate tablets from different manufacturers. **METHOD:** According to the dissolution determination assay of ChP (2000), the distilled water was used as dissolution medium, rotating basket method was adopted, the content of calcium folinate tablets was determined by UV, detection wavelength was 282nm. The dissolution ratios of four kinds of tablets were compared, and the percents of cumulative dissolution were calculated. Parameters were collected and analyzed by Anova. **RESULTS:** The dissolved amount of all the tablets were more than 75% during 30 minutes, P value of Weibull parameters T_{50} , T_d , m of every two tablets were < 0.01 , except C and D tablets ($P > 0.05$). **CONCLUSION:** It is suggested that there are apparent differences in the dissolution test of four kinds of calcium folinate tablets.

KEY WORDS calcium folinate tablet, dissolution test

亚叶酸钙(Calcium folinate)化学名为 N-{4-[(2-氨基-5-甲酰基-1,4,5,6,7,8-六氢-4-氧代-6-蝶呤基)甲基]氨基}苯甲酰基-1-谷氨代钙盐五水化合物。主要用作叶酸拮抗剂(如甲氨蝶呤、乙胺嘧啶或甲氧嘧啶等)的解毒剂和用于预防甲氨蝶呤过量或大剂量治疗后所引起的严重毒性作用及由于叶酸缺乏所引起的巨幼红细胞性贫血。中国药典(2000 年版)已收载其原料药和注射剂。为了全面考察片剂的溶出度及内在质量,作者参考有关文献^[1,2],对其溶出度测定方法进行了研究,并对国内 4 种来源的片剂进行溶出度比较,现将结果报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器 ZRS-4 智能溶出仪(天津大学无线电厂),Shimadzu UV-2100 紫外/可见分光光度计。

1.2 试药 亚叶酸钙片:A 片:芬兰产(批号:BCA46A),B 片:江苏产(批号:0102243),C 片:浙江产(批号:010501),D 片:深圳产(批号:200011285),规格均为 15 mg/片;亚叶酸钙对照品:江苏恒瑞医药股份有限公司(含量大于 99.5%),所用试剂均为分析纯。

2 实验条件选择

2.1 药物溶解性能及其溶出介质 根据中国药典^[2]标示,亚叶酸钙在水中易溶,选择三种溶出介质,观察亚叶酸钙的实

际溶解性,精密称取亚叶酸钙对照品 200 mg 置 1000 ml 量瓶中,分别用水、乙醇(1→10)、氢氧化钠(0.1 mol·l⁻¹)溶解并稀释至刻度。结果表明,亚叶酸钙在水和氢氧化钠溶液中均能完全和较迅速地溶解,且溶解行为相似,而在乙醇溶液中不溶,考虑到实际胃液中并不含氢氧化钠,故选择水作为溶出介质。

2.2 测定波长的选择 按照中国药典^[2]规定,选择 282nm 作为测定波长。

3 样品测定

3.1 溶出度测定 取本品 6 片,照溶出度测定法(中国药典 2000 年版二部附录 XC 第二法),以脱气处理后的蒸馏水 900 mL 为溶剂,溶出温度在 37 ± 0.5 °C 范围内,转速为 50 r·min⁻¹,分别于 2、4、8、12、16、20、30、40 和 50 min 时取样 10 mL,并及时补充同温度的蒸馏水 10 mL,样品经 0.8 μm 滤膜过滤,精密量取续滤液 6 mL,置 10 mL 量瓶中,用 0.25 mol·l⁻¹ 氢氧化钠溶液稀释至刻度,摇匀,以 0.1 mol·l⁻¹ 氢氧化钠溶液为参比,1 cm 比色杯,照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 I VA),在波长 282 nm 处测定吸收度,按 C₂₀H₂₁CaN₇O₇ 的吸收系数(E_{1cm}^{1%})为 575 计算出各时间点的累积溶出百分率(见表 1),并绘制溶出曲线(见图 1)。

表 1 不同厂家亚叶酸钙片的累积溶出百分率(%, n = 6)

厂家	T/ min								
	2	4	8	12	16	20	30	40	50
A	69.82	90.63	99.86	101.92	105.58	106.73	106.47	105.55	104.43
B	22.74	33.31	53.57	73.03	89.52	98.03	101.43	100.89	100.08
C	12.90	21.06	35.07	46.97	60.95	72.66	85.57	88.91	88.09
D	12.16	22.30	37.48	53.10	64.07	71.71	82.34	89.88	94.50

3.2 溶出参数的提取和方差分析 将各产地亚叶酸钙片的累积溶出百分率进行威布尔(Weibull) 概率回归,并提取 T_{50} 、 T_d 和 m 三个参数^[3],结果见表 2,再对各参数进行方差分析,结果表明 C 片和 D 片间差异无显著性($P > 0.05$),除此之外,两两间差异均具有非常显著性($P < 0.01$)。

表 2 不同厂家亚叶酸钙片溶出速率的 Weibull 参数(n = 6)

厂家	T_{50}/min	T_d/min	m
A	1.52 ± 1.36	2.00 ± 1.84	1.22 ± 0.38
B	7.42 ± 0.90	10.38 ± 1.06	2.65 ± 0.45
C	13.25 ± 5.53	18.25 ± 7.29	3.82 ± 0.82
D	12.63 ± 6.49	18.92 ± 10.20	3.68 ± 0.29

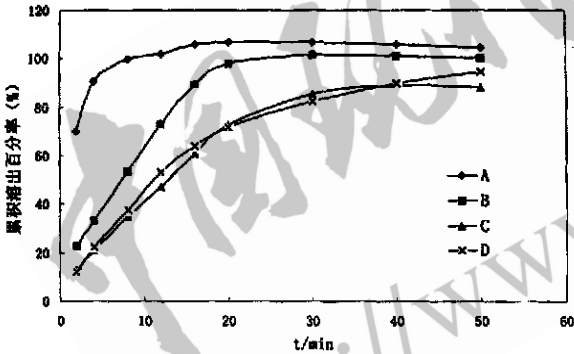


图 1 亚叶酸钙片剂溶出曲线

4 讨论

4.1 本文以水为溶出介质,这是因为亚叶酸钙在水和氢氧化钠溶液中易溶,在乙醇或乙醚中几乎不溶^[2],通过对 2.1 所述 3 种溶出介质的比较,也说明了这一点。中国药典中亚叶酸钙含量测定系选择 $0.1\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ 的 NaOH 溶液作为稀释液,若直接以 NaOH 溶液作为溶出介质的话,与体内实际溶出条件相差较大,故而还是选择水为溶出介质,体积量 900 ml,在取样后,再以 $0.25\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ 的 NaOH 液稀释成 $0.1\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ 后测定。

4.2 本文对 4 种来源的片剂进行了溶出度比较,所有样品在 30 min 的溶出量均大于 75 %,这说明各药厂目前都比较注重药品的质量,在片剂溶出度检查方面都能达到药典规定的要求。

4.3 通过对亚叶酸钙片溶出参数的提取,并进行方差分析,发现片剂两两之间的差异非常显著,这说明虽然所有样品最终溶出限度都能符合中国药典的要求,但溶出速率之间还是有一定的差异,像 A 片的溶出速率比其他几种片剂要快得多。溶出速率的快慢和高低常常会对药效产生影响,因此,这些片剂往往会在临床起效和出现不良反应程度方面有所不同。

4.4 影响片剂溶出速率快慢的因素除了主药的性质外,辅料的特性也起了至关重要的作用。本文测定的四种亚叶酸钙片剂中,各厂家使用的辅料不同,有乳糖、微晶纤维素、淀粉等,这些辅料在崩解性能,粘合性能等各方面均有差异。因此厂家在生产片剂时,除了要注重产品成本外,更要选择性能优良,质量好的原辅料,进一步提高产品的质量。

4.5 固体制剂在体外的溶出特性与体内的生物利用度密切相关,溶出速度往往是片剂释药规律的一种体现,特别对那些吸收速度受溶出限制的药物来说,生物利用度与溶出速度之间常有较好的相关性。因此生产中就可用这种简单的,与体内过程有相平行规律的体外试验方法和其特性参数来有效地控制产品质量,以保证药品的生物利用度和疗效。

参考文献

- 崔秀彦,郭怀忠,陈进哲等. 盐酸地芬尼多片溶出度考察[J] 中国现代应用药学, 2001, 18(3) : 201 .
- 中华人民共和国药典, 二部 [M] 2000 : 224 .
- 吴光辰,岳志伟. 药物固体制剂的溶出度 [M] 北京: 人民卫生出版社, 1994 : 104 .