

过程分析比较不同剂型头孢羟氨苄溶出度

张宏峰¹, 杨淑梅², 张奇洲³, 孔彬³, 李新霞⁴, 陈坚⁴ (1.武警新疆兵团指挥部第七支队, 乌鲁木齐 830063; 2.新疆医科大学第五附属医院, 乌鲁木齐 830011; 3.新疆富科思生物技术发展有限公司, 乌鲁木齐 830011; 4.新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830054)

摘要: 目的 建立过程分析测定头孢羟氨苄颗粒药物溶出度的方法, 比较同一药物不同剂型溶出行为差异。方法 采用对照品法, 光纤药物溶出度实时测定仪过程监测头孢羟氨苄 3 种剂型溶出度, 利用溶出度曲线比较不同剂型药物释药特性。结果 头孢羟氨苄颗粒的溶出度方法能够反映其释药特性, 3 种剂型释药行为各具特点。结论 光纤药物溶出仪具有实时、在线、过程监测的特点, 所得溶出曲线可直观反映不同剂型药物释药特点, 为全面评价药物内在质量和临床用药提供参考。

关键词: 头孢羟氨苄; 光纤传感药物溶出度过程检测仪; 过程分析; 溶出度

中图分类号: R943.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)13-1196-03

Study the Drug Dissolution of Cefadroxil from Different Preparation by Process Analysis

ZHANG Hongfeng¹, YANG Shumei², ZHANG Qizhou³, KONG Bin³, LI Xinxia⁴, CHEN Jian⁴ (1. Wujing Xinjiang Groups Command Post Seventh Squad, Urumqi 830063, China; 2. The Fifth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 3. Xinjiang FOCS Biological Technical Development Co., Ltd., Urumqi 830011, China; 4. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method which can on-line monitor the dissolution of cefadroxil granules. Compare the drug dissolution behavior of different cefadroxil preparation. **METHODS** Control article method was applied in the study. Monitor the dissolution of cefadroxil from three different preparation by fiber-optic dissolution test system. Compare the characteristics of drug release from three different preparations by dissolution curves. **RESULTS** The release characteristics of cefadroxil granules can be presented through this method. There is different feature from three different preparations. **CONCLUSION** An in-situ, real time, on-line and process analysis of dissolution of drug can be obtained by fiber-optic dissolution test system automatically. The release characteristics of different preparation can be presented through dissolution curves directly. An overall assessment of internal quality and clinical medication can be provided.

KEY WORDS: cefadroxil; fiber-optic dissolution test system; process analysis; dissolution

随着科技进步及分析测试自动化和智能化的趋势, 以及药物质量监控水平提高的需要, 药物溶出过程监测受到了国内外学者的广泛关注。原位过程分析技术可以实现药物溶出度的全过程检测, 在评价药品内在质量和加强药品监管工作中将发挥重要的作用^[1-4]。20 世纪以来, 中、美、德等国开始积极推动光纤传感技术在药物溶出度分析方面的应用研究, 由新疆医科大学和新疆富科思生物技术公司产-学-研结合, 共同研制开发的新型药物溶出度分析仪器(简称 FODT), 具有实时、在线、准确、快速和过程监测的特点, 可全面直观地显示溶出度曲线、吸收光谱和吸光度曲线,

集快速鉴别、溶出度检查等项目于一身^[5]。

剂型是服务于临床的, 药物剂型的选择和确定, 应围绕临床应用优势、临床治疗需要、患者用药的顺应性等各个方面综合考虑。不同剂型的给药方式不同, 其结果药物在体内的行为也不同^[6]。头孢羟氨苄为第一代头孢菌素, 是临床应用最广泛的口服抗感染药之一。常用剂型有片剂、胶囊剂, 颗粒剂是近年来涌现的适合儿童口服的抗感染药物剂型。本试验通过溶出度曲线考察了头孢羟氨苄 3 种剂型的溶出度, 为提高本药物的生物利用度, 监测药物的起效过程, 提供有利的依据。

中国药典(2005 版)、美国药典(30 版)、英国药

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划重大项目(2006BAK03A16)

作者简介: 张宏峰, 男, 药师 Tel: (0991)4698366-77430 E-mail: zhang_hongfeng@yeah.net

典(2008 版)均未收载头孢羟氨苄颗粒剂的溶出度测定方法^[7-8], 本试验初步探讨了头孢羟氨苄颗粒剂的溶出度方法, 为将来建立头孢羟氨苄颗粒剂的溶出度方法提供参考。

1 仪器、试剂和药品

FODT-601 型光纤药物溶出度实时测定仪(Fiber-optic dissolution test system, FODT, 新疆医科大学-新疆富科思生物技术公司联合研制), GBC cintro-40 紫外/可见分光光度计(澳大利亚 GBC 科学仪器公司), AG-135 分析天平(梅特勒-托利多); 蒸馏水(新制); 头孢羟氨苄片(A 厂), 头孢羟氨苄胶囊(B 厂), 头孢羟氨苄颗粒(C 厂); 头孢羟氨苄对照品(中国药品生物制品检定所, 纯度: 95.0%, 批号: 0431-9501)。

2 方法

2.1 药物溶出度测定条件

头孢羟氨苄片: 除对照改用对照品法以外, 其他各项条件均与中国药典 2005 年版规定方法一致。

头孢羟氨苄胶囊: 除对照改用对照品法以外, 其他各项条件均与中国药典 2005 年版规定方法一致。

头孢羟氨苄颗粒: 取本品, 照溶出度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 X C 第一法), 以水

900 mL 为溶出介质, 转速为 100 r·min⁻¹, 依法操作, 经 30 min 时, 取溶液适量, 滤过, 精密量取续滤液适量, 用溶出介质稀释成每 1 mL 中约含 25 μg 的溶液, 照紫外-可见分光光度法(中国药典 2005 年版一部附录 IV A), 在 263 nm 波长处分别测定吸光度; 另取头孢羟氨苄对照品适量, 精密称定, 加水制成每 1 mL 约含 25 μg 的溶液, 同法测定, 计算每袋的溶出量。

2.2 溶液配制及测定

为便于比较 3 种制剂的溶出量, 需要建立相同的参照, 故将自身对照法改为对照品法。

精密称取头孢羟氨苄对照品 56.16 mg, 加水溶解并定容至 200 mL, 配置成 280.81 μg·mL⁻¹ 的溶液, FODT 检测获得各通道工作方程。

3 结果与讨论

3.1 溶出度实时测定

在相同试验条件下, 过程检测头孢羟氨苄片、胶囊和颗粒剂的溶出度。严格控制试验条件和溶出度检测参数, 以 263 nm 为检测波长, 以 550 nm 为参比波长, FODT 过程监测同一批号 6 个制剂单元的溶出度。获得各剂型溶出曲线, 见图 1~3, 并在溶出终点取样进行对照, 见表 1。

表 1 FODT 检测各剂型溶出量与取样对照测定值的差异

Tab 1 Compare the dissolution percent from different cefadroxil preparation achieved by FODT and manual method

通道		1	2	3	4	5	6	平均值	RSD/%
片剂	在线检测溶出量/%	100.9	100.7	101	100.5	101.5	100.4	100.8	0.4
	手动取样溶出量/%	101.7	102.8	102.6	101.9	103.7	101.8	102.4	0.8
	溶出度差异/%	-0.8	-2.1	-1.6	-1.4	-2.2	-1.4	-1.6	-
胶囊剂	在线检测溶出量/%	100.7	100.4	100	95.1	99	101.9	99.5	2.4
	手动取样溶出量/%	101.6	102.4	101.3	95.6	101.7	104.3	101.2	2.9
	溶出度差异/%	-0.9	-2	-1.3	-0.5	-2.7	-2.4	-1.6	-
颗粒剂	在线检测溶出量/%	92.2	92.1	91.9	95.5	92.2	95.7	93.3	1.8
	手动取样溶出量/%	90.5	90.2	91.3	94.4	90.1	94.5	91.8	2.1
	溶出度差异/%	1.7	1.9	0.6	1.1	2.1	1.2	1.4	-

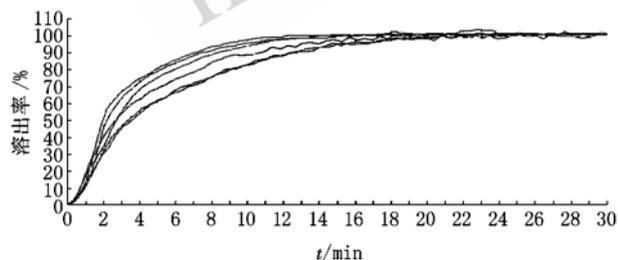


图 1 头孢羟氨苄片溶出度曲线

Fig 1 Real time dissolution curves of cefadroxil tablets

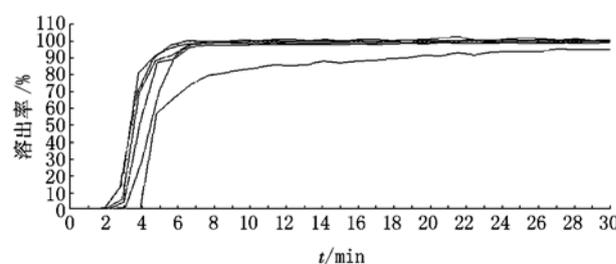


图 2 头孢羟氨苄胶囊溶出度曲线

Fig 2 Real time dissolution curves of cefadroxil capsules

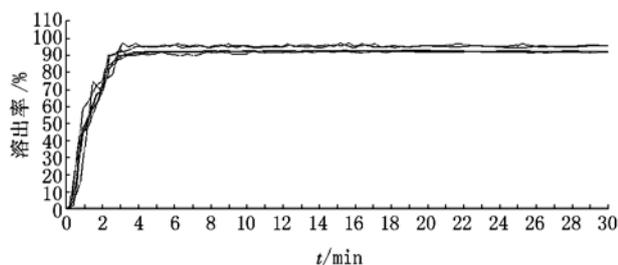


图3 头孢羟氨苄颗粒溶出度曲线

Fig 3 Real time dissolution curves of cefadroxil granules

图1 溶出曲线显示药物具有相同的溶出趋势和溶出行为,反映制剂敷料配比的稳定性;终点溶出均满足要求且一致性很好,光纤溶出度过程检测与手动检测结果相符,见表1。但从得到的过程曲线显示,6片药物的溶出过程却不尽相同,说明该药品生产工艺仍缺乏稳定性,这种不同的溶出过程必然导致体内吸收的不一致。

图2 显示在2 min之前,由于胶囊壳未破裂,药物没有溶出;2 min后,胶囊壳破裂,药物迅速溶出。溶出曲线显示该药为速释制剂,除1粒胶囊壳破裂较晚,其余在7 min内主药已释放完毕,6粒药物中有5粒胶囊具有相同的溶出趋势和溶出行为,但有1粒胶囊在药物释放速度和程度上均与其他5粒不同,这也反映制剂可能在敷料配比或灌装工艺上缺乏稳定性。

图3 显示制剂单元间含量差异小,投料稳定;该药为速释制剂,4 min内主药已释放完毕(6包颗粒剂溶出均在80%以上),药物具有相同的溶出趋势和溶出行为;自动检测与手工取样检测结果一致,见表1。

3.2 不同剂型药物平均溶出度比较

分别计算各剂型6条溶出度曲线数据的平均值,于同一坐标系内进行比较,见图4。

平均溶出曲线清晰地反映了不同剂型药物释药行为的不同,普通片剂的溶出是渐进的,颗粒剂的溶出是突跃式的,而胶囊剂的溶出是阶段性的。3种形式制剂的溶出各具特点,临床可根据治

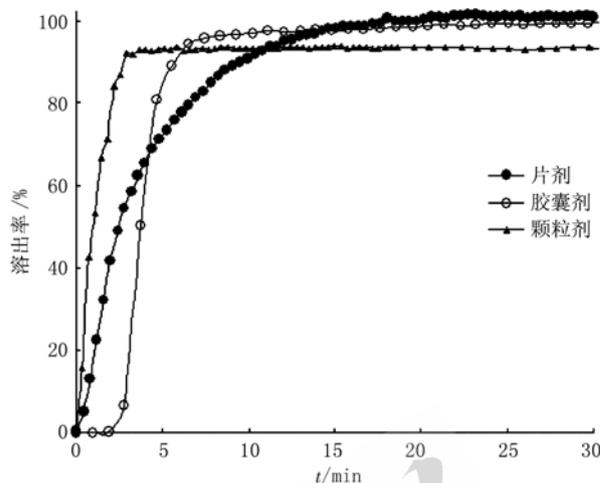


图4 不同剂型头孢羟氨苄平均溶出度曲线

Fig 4 Average dissolution curves of cefadroxil from different preparation

疗的需要、患者的顺应性等合理选择用药,才能更好地达到用药目的。

参考文献

- [1] BYNUM K, ROINESTAD K, KASSIS A, et al. Analytical performance of a fiber optic probe dissolution system [J]. *Dissolution Technologies*, 2001, 8(4): 1-8.
- [2] ZHANG Q Z, CHEN J, KONG B, et al. Dissolution comparison of pioglitazone hydrochloride tablets from different producers by process analysis [J]. *Northwest Pharm J (西北药学杂志)*, 2008, 23(1): 41-42.
- [3] ZHOU Y, REN Z Y, WANG F. Study on dissolution of amlodipine besylate tablets from different pharmaceutical factories [J]. *Chin J Pharm Anal (药物分析杂志)*, 2008, 28(4): 634-636.
- [4] WU H P, ZHANG X D, GU Z L, et al. The in situ fiber-optic sensor dissolution test of nimodipine tablets produced by different factories [J]. *Pharm Clin Res (药学与临床研究)*, 2008, 16(4): 270-273.
- [5] LI W, CHEN J, XIANG B R, et al. Simultaneous on-line dissolution monitoring of multicomponent solid preparations containing vitamins B1, B2 and B6 by a fiber-optic sensor system [J]. *Anal Chim Acta*, 2000, 408(1/2): 39-47.
- [6] PING Q N. *Morden Pharmaceutics(现代药剂学)*[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 1998: 274-277.
- [7] Ch.P(2005) Vol II (中国药典 2005 版.二部) [S]. 2005.
- [8] BP(2008)[S]. 2008.