

4 讨论

由图 1 可知,基础血浆铁浓度(空白组血浆铁浓度)随时间变化而波动,1 h 时基础铁浓度出现释放峰,之后缓慢下降,4 h 以后在 $5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 左右波动,24 h 时恢复初始水平。6 只空白鼠基础血浆铁浓度各时间点间具有显著性差异($P<0.05$),说明空白基底随时间变化存在波动。动物体内本身含有铁,自体对铁的调节以及个体差异、饮水对铁的补充都会影响药动学特征。从实验结果可知,大鼠基础血浆浓度 1 h 有释放峰,这可能是由于失血过多引起的体内铁调节:机体调动了储备的铁,造成了暂时的铁浓度激增。为了消除自体铁浓度的波动,测定血浆中铁含量采用空白鼠(注射了生理盐水的大鼠)在每个时间点与实验鼠同步采血,用同一时间点的实验鼠血铁浓度减去空白鼠血铁浓度的方法,将因本底波动带来的血浆铁浓度波动扣除。消除本底的干扰后,药时曲线仍具有一定的趋势,从图 1 可以看出,低浓度组 2 种纳米粒的药时曲线变化与铁本底的波动接近,由药动学数据的统计结果可知:相对于 dextran-SPIO-NPs ($t_{1/2}=2.2 \text{ h}$),无论是高浓度还是低浓度组,OCMCS-USPIO-NPs 表现出长循环的特征,半衰期($t_{1/2}$)显著延长($P<0.05$),药时曲线下面积(AUC)显著性增加($P<0.05$),体内滞留时间(MRT)显著性延长,这可能是 dextran-SPIO-NPs 粒径 $>100 \text{ nm}$,进入体内后迅速被肝、脾吞噬,体内半衰期短和 AUC 小,

而粒径 $<50 \text{ nm}$ 的 OCMCS-USPIO-NPs 部分逃避了肝、脾的吞噬,在血液中维持了较长的时间和较高的浓度,因此半衰期延长,肝、脾等网状内皮系统普鲁士蓝颜色变浅,可通过被动靶向机制,实现肿瘤淋巴造影,该结果与文献报道一致^[3]。

REFERENCES

- [1] GUPTA A K, GUPTA M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(6): 3995-4021.
- [2] SUN C, LEE J S H, ZHANG M Q. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(4): 1252-1265.
- [3] CHATTERJEE J, HAIK Y, CHEN C J. Size dependent magnetic properties of iron oxide nanoparticles [J]. *J Magn Magn Mater*, 2003, 257(1): 113-118.
- [4] COROT C, ROBERT P, IDEE J M, et al. Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(14): 1471-1504.
- [5] MOGHIIMI S M, HUNTER A C, MURRAY J C. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice [J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(2): 283-318.
- [6] PLASSAT V, MARTINA M S, BARRATT G, et al. Sterically stabilized superparamagnetic liposomes for MR imaging and cancer therapy: Pharmacokinetics and biodistribution [J]. *Int J Pharm*, 2007, 344(1/2): 118-127.
- [7] FAN C X, GAO W H, CHEN Z L, et al. The synthesis and characterization of *O*-carboxymethyl-chitosan ultra-small superparamagnetic iron oxide nanoparticles [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2010, 27(9): 825-831.
- [8] LIU J Y, ZHANG Y, WANG K P. The relationship between the pharmacokinetic parameters and dose of *Angelica sinensis* polysaccharide-iron complex in rats [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2012, 30(3): 183-185.

收稿日期: 2012-12-14

罗红霉素晶型分析及与溶解速率、溶出度的关系

王建^{1,2}, 曾红霞¹, 陈悦^{2*} (1.浙江工业大学, 杭州 310014; 2.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 对罗红霉素的晶型进行分析,并探讨不同晶型对罗红霉素溶解速率、溶出度的影响。方法 晶型分析采用 X 射线粉末衍射法和红外光谱法,溶解速率和溶出度测定采用转篮法,转速为 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。结果 3 种罗红霉素的结晶为 3 种不同的晶型,不同晶型的罗红霉素溶解速率和溶出度有一定差异。结论 为罗红霉素用药的有效性提供了科学依据。
关键词: 罗红霉素; 晶型; 溶解速率; 溶出度; X 射线粉末衍射法; 红外光谱法

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)10-1094-04

Relationship of Roxithromycin Crystal Types, Dissolution Rates and Dissolution

WANG Jian^{1,2}, ZENG Hongxia¹, CHEN Yue^{2*} (1.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China;

基金项目: 2012 年国家药品评价性抽验项目

作者简介: 王建,男,博士,主任药师,博导 Tel: (0571)86459458 E-mail: wangjianhw2000@aliyun.com *通信作者: 陈悦,男,主任药师 Tel: (0571)86459427 E-mail: 13868057010@163.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the crystal types of roxithromycin, and the relationship of roxithromycin crystal types and its dissolution rate and dissolution. **METHODS** X-ray powder diffraction and infrared spectroscopy were used in the analysis of crystal types. The dissolutive apparatus was used with 100 r·min⁻¹. **RESULTS** The result showed that three crystals of roxithromycin were different crystal types, and the dissolution rates and dissolutions of different crystal types had some differences. **CONCLUSION** The study provides a scientific basis for the effectiveness of roxithromycin.

KEY WORDS: roxithromycin; crystal type; dissolution rate; dissolution; X-ray powder diffraction; infrared spectroscopy

药物晶型是影响药品溶解、溶出和吸收的重要因素^[1-3], 因此选择罗红霉素晶型分析及与溶解速率、胶囊溶出度的关系开展探索性研究。罗红霉素结晶工艺中, 重结晶溶剂有甲醇、丙酮。按中国药典 2010 年版起草红外光谱测定时, 发现上海现代哈森(商丘)药业有限公司和天津太平洋制药有限公司的样品与主流产品的晶型不一致。本次国评用 X 射线粉末衍射法和红外光谱法, 分析并比较罗红霉素 3 种结晶, 并探讨不同晶型对罗红霉素原料药溶解速率、胶囊溶出度的影响^[4-8], 为确保罗红霉素有效用药提供科学依据。

1 仪器与试药

X'Pert PRO 型 X 射线衍射仪[XRD, 荷兰 PANalytical(帕纳科)公司]; Tensor 27 傅立叶红外光谱仪(德国 Bruker 光谱仪器公司); 天津大学 ZRS 智能型药物溶出仪(天津市天大天发科技有限公司); 罗红霉素溶解速率测定用 100 目转篮(自制)。

样品来源: 浙江震元制药有限公司, 罗红霉素(甲醇结晶), 批号: 12041641; 上海现代哈森(商丘)药业有限公司, 罗红霉素(甲醇结晶), 批号: 120315; 上海现代哈森(商丘)药业有限公司, 罗红霉素(丙酮结晶), 批号: 111205。按上海现代哈森(商丘)药业有限公司罗红霉素胶囊处方, 制备罗红霉素胶囊。罗红霉素对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 130557-201103, 纯度: 74.7%)。

2 方法与结果

2.1 3 种罗红霉素结晶 X 射线粉末衍射法和红外光谱法研究

2.1.1 3 种罗红霉素结晶红外光谱图测定 取浙江震元制药有限公司生产的罗红霉素(甲醇结晶)、上海现代哈森(商丘)药业有限公司生产的罗红霉素(甲醇结晶)和提供的非生产工艺罗红霉素(丙酮结晶), 测定红外光谱图, 结果显示同为甲醇结晶但工艺有差别的两家公司生产的罗红霉素, 在 3 500 cm⁻¹ 位置红外光谱图有差异, 提示为 2 种不同的晶型, 结果见图 1。

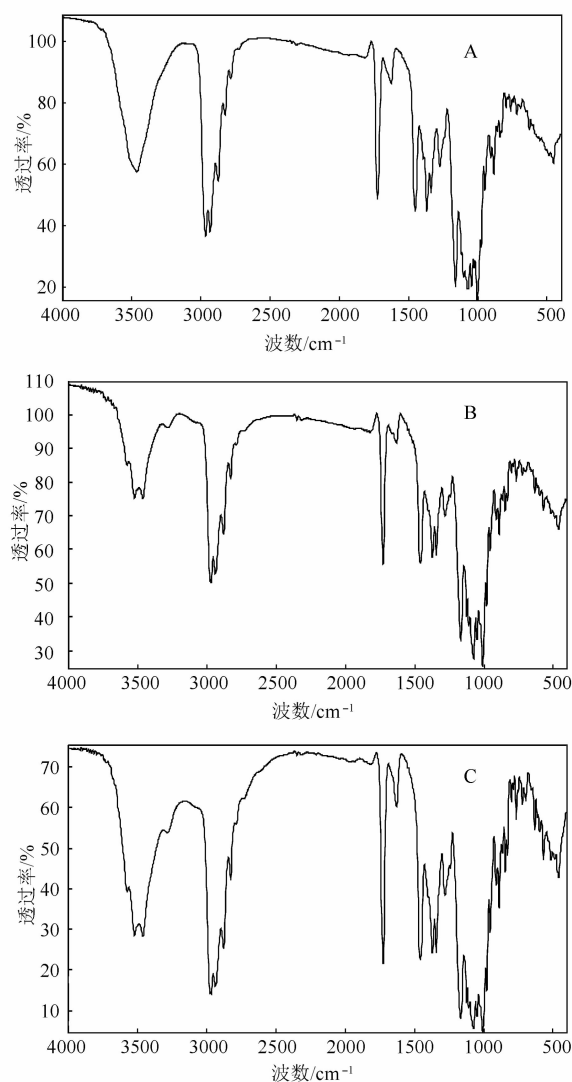


图 1 罗红霉素 3 种结晶红外光谱图

A—上海现代哈森(商丘)药业有限公司生产的罗红霉素(甲醇结晶); B—浙江震元制药有限公司生产的罗红霉素(甲醇结晶); C—上海现代哈森(商丘)药业有限公司提供的罗红霉素(丙酮结晶)

Fig 1 Roxithromycin infrared spectra of 3 kinds of crystallization

A—roxithromycin made by Shanghai Modern Hasen(Shangqiu) Pharmaceutical Company Limited through methanol; B—roxithromycin made by Zhejiang Zhenyuan Pharmaceutical Corporation through methanol; C—roxithromycin made by Shanghai Modern Hasen(Shangqiu) Pharmaceutical Company Limited through acetone

2.1.2 3 种罗红霉素结晶 X 射线粉末衍射法测定

取浙江震元制药有限公司生产的罗红霉素(甲醇结

晶)、上海现代哈森(商丘)药业有限公司生产的罗红霉素(甲醇结晶)和提供的非生产工艺罗红霉素(丙酮结晶),用X射线粉末衍射法测定。X射线源为Cu靶K α 射线($\lambda=0.154\ 056\ \text{nm}$),电压40 kV,电流40 mA,测得结果显示3个结晶的X射线粉末衍射图均不相同,为3种不同的晶型,甲醇结晶的罗红霉素与丙酮结晶的罗红霉素差异较大,同为甲醇结晶但工艺有差别的上海现代哈森(商丘)

药业有限公司和浙江震元制药有限公司生产的罗红霉素,X射线粉末衍射图也有差异,说明为2种不同的晶型。制剂制备工艺涉及碾磨可能会导致药物晶型变化,所以测定了制剂过程中经过碾磨的罗红霉素X射线衍射图(图2D),以考察制剂工艺是否引起晶型改变,结果显示图2(A)和图2(D)的X射线衍射图基本一致,说明此制剂工艺没有引起晶型改变。结果见图2。

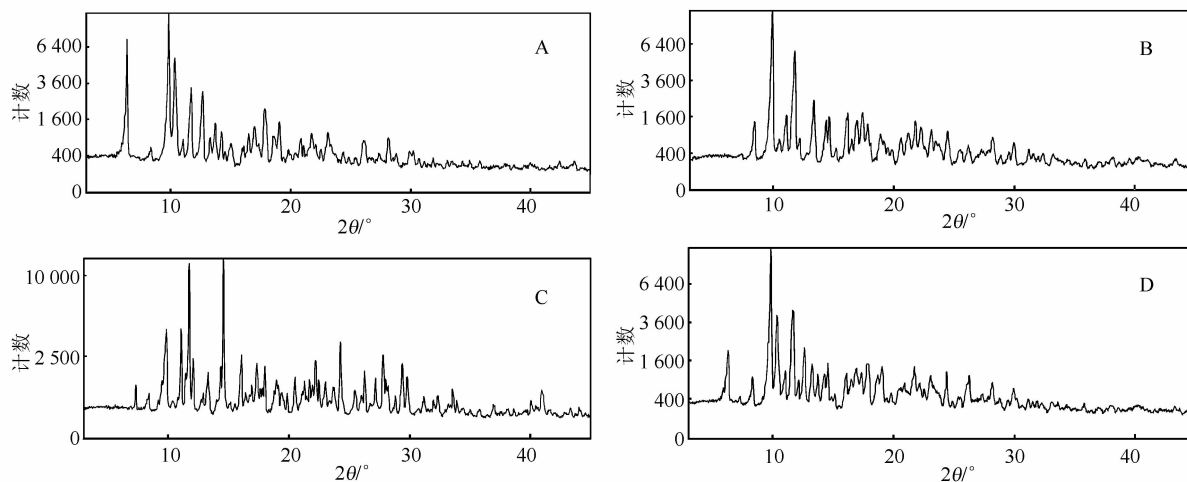


图2 罗红霉素3种结晶X射线粉末衍射图

A—上海现代哈森(商丘)药业有限公司生产的罗红霉素(甲醇结晶); B—浙江震元制药有限公司生产的罗红霉素(甲醇结晶); C—上海现代哈森(商丘)药业有限公司提供的罗红霉素(丙酮结晶); D—上海现代哈森(商丘)药业有限公司生产罗红霉素(甲醇结晶,经过制剂过程中碾磨)

Fig 2 Roxithromycin X ray powder diffraction pattern of 3 kinds of crystal

A—roxithromycin made by Shanghai Modern Hasen(Shangqiu) Pharmaceutical Company Limited through methanol; B—roxithromycin made by Zhejiang Zhenyuan Pharmaceutical Corporation through methanol; C—roxithromycin made by Shanghai Modern Hasen(Shangqiu) Pharmaceutical Company Limited through acetone; D—roxithromycin made by Shanghai Modern Hasen (Shangqiu) Pharmaceutical Company Limited through methanol and milling

2.2 3种晶型罗红霉素原料药溶解速率和相应的胶囊溶出度测定

2.2.1 原料药溶解速率和胶囊溶出度测定方法^[4-8]

按中国药典2010年版二部罗红霉素胶囊溶出度检查第一法测定,罗红霉素原料药溶解速率测定用100目转篮(自制)。

色谱条件:色谱柱:岛津 ShimVP-ODS (4.6 mm×250 mm, 5 μm)柱;流动相:0.067 mol·L⁻¹磷酸二氢铵(用三乙胺调节 pH 至 6.5)-乙腈(65:35);流速:1.0 mL·min⁻¹;检测波长为:210 nm;进样量:20 μL 。

2.2.2 原料药溶解速率和胶囊溶出度测定 取3种晶型罗红霉素原料药及相应制得的胶囊剂,原料药测定溶解速率,胶囊测定溶出度。照溶出度测定法(中国药典2010年版二部附录XC第一法),以醋酸盐缓冲液(pH 5.5)为溶出介质,转速为100 r·min⁻¹,依法操作,在5, 10, 20, 30, 45 min

时,分别取溶液5 mL,滤过,并及时在操作容器中补充上述溶剂5 mL。另取罗红霉素对照品适量,精密称定,用上述溶出介质溶解并稀释制成每1 mL中含0.16 mg的溶液,作为对照品溶液。按“2.2.1”色谱条件,精密量取上述2种溶液各20 μL ,注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算出每粒的溶出量。HPLC的色谱图见图3,溶出度结果见图4~5。

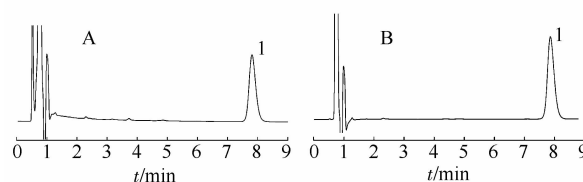


图3 样品和对照品HPLC色谱图

A—样品; B—对照品; 1—罗红霉素

Fig 3 Chromatograms of roxithromycin sample and reference substance

A—sample; B—reference; 1—Roxithromycin

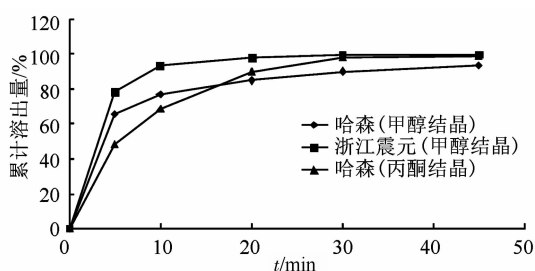


图 4 罗红霉素原料药溶解速率曲线

Fig 4 The dissolution rate curve of roxithromycin

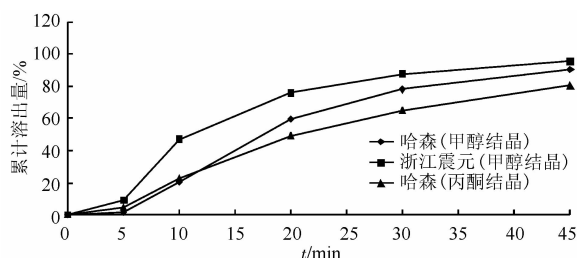


图 5 罗红霉素胶囊溶出曲线

Fig 5 The dissolution curve of roxithromycin capsule

3 讨论

本实验用 X 射线粉末衍射法和红外光谱法, 分析并比较了罗红霉素的 3 种结晶, 图 1 和图 2 显示 3 个结晶的 X 射线粉末衍射图均不相同, 为 3 种不同的晶型。

从图 4~5 可知, 丙酮结晶的罗红霉素溶出慢, 溶出度较差; 甲醇结晶的二种晶型溶出快、溶出

度好, 溶出度均在 90%以上。提示不同晶型的罗红霉素溶出度有一定差异。

REFERENCES

- [1] HUANG S H, LONG X Y, YUAN F, et al. Correlativity between solubility O/W partition coefficients of berberine hydrochloride and intestinal absorption in rats in situ [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2012, 29(3): 233-238.
- [2] XIONG Y K, LIANG S, DU Y, et al. HPLC determination of equilibrium solubility and apparent oil/water partition coefficient of senkyunolide I [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012, 32(9): 1644-1647.
- [3] LI Z W. Methods for the analysis of drug crystal forms [J]. Chin J Vet Med(中国兽药杂志), 2006, 40(1): 45-48.
- [4] LOTTER A P, FLANAGANJR D R, PALEPU N R, et al. A simple reproducible method for determining dissolution rates of hydrophobic powders [J]. Pharm Technol, 1983(4): 56-66.
- [5] CHENG X F, ZHAO C J. HPLC for determination of dissolution of roxithromycin [J]. J Prac Med Pharm(实用医药杂志), 2004, 21(9): 818-819.
- [6] CHENG Y M, LIN L, CHENG Y P, et al. Study on the dissolubility of roxithromycin capsules and tables from different manufactures [J]. Fujian Med J(福建医药杂志), 2005, 27(3): 132-134.
- [7] WANG S M, ZHAO S F, WANG C P. Study on the dissolubility of roxithromycin capsules [J]. J Hebei Med Univ(河北医科大学学报), 2001, 22(1): 24-25.
- [8] WANG J, MONG Z. Development of the dissolution methods for roxithromycin granules and roxithromycin for suspension by HPLC [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2009, 34(8): 489-492.

收稿日期: 2013-03-01

羟丙基-β-环糊精包合双氯芬酸钠注射液的制备

庄婕, 呼海涛, 乔燕萍(上海医药集团股份有限公司, 上海 201203)

摘要: 目的 制备适合临床用药浓度和稳定性的双氯芬酸钠(DS)注射液。方法 采用羟丙基-β-环糊精对 DS 进行包合, 通过相溶解度图确定包合比例, 并对抗氧剂种类以及灭菌条件进行筛选。结果 当羟丙基-β-环糊精浓度>0.067 7 mol·L⁻¹时, 可以实现对 DS 的完全包合; 以硫代甘油作为抗氧剂, 注射液性质稳定; 终端灭菌不宜采用热压灭菌法。结论 羟丙基-β-环糊精可以增加 DS 在水中的溶解度, 使其达到有效治疗浓度。制备得到的注射液性质稳定, 满足临床用药要求。

关键词: 双氯芬酸钠; 羟丙基-β-环糊精; 抗氧剂; 稳定性

中图分类号: R944.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)10-1097-05

Injectable Solution of Diclofenac Sodium Cyclodextrin Inclusion

ZHUANG Jie, HU Haitao, QIAO Yanping(Shanghai Pharmaceuticals Holding Co. Ltd., Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare diclofenac sodium injection with therapeutic concentration and high stability. **METHODS** Hydroxypropyl-β-cyclodextrin was used to form the inclusion complex with diclofenac sodium. The

作者简介: 庄婕, 女, 博士, 助理研究员

Tel: (021)61871700

Email: zhuangj@pharm-sh.com.cn