

·药剂学进展·

复方茶碱片的溶出度考察

沈阳军区后勤部药品检验所(沈阳 110026) 王 锦 李 阳 李 颖

复方茶碱片为治疗和预防慢性支气管炎和支气管哮喘用药,临床应用较广泛,国内生产厂家较多。在临床使用过程中,发现其疗效不一,其体外溶出度试验尚未见报道。为此,我们采用紫外分光光度法,以各批均匀粉末(相当于20片平均片重)完全溶解释放的吸收度为比较值,通过片重校正测定其混合组分的相对含量,以每片完全溶出时的吸收度做为100%,各时的吸收度经片重和平均片重校正后,与其比较,计算累积溶出百分含量,分别对五个厂家的复方茶碱片进行了溶出度考察,结果表明有显著差异。现介绍如下:

一、仪器与试剂

RC—2B型药物溶出仪(天津大学), UV

表1 复方茶碱片标准曲线

供试品	浓度范围($\mu\text{g/ml}$)	直线回归方程($A =$)	$r(n=6)$
A	1.48~8.64	$2.811 \times 10^{-2}C - 1.271 \times 10^{-3}$	0.9997
B	3.25~19.50	$2.514 \times 10^{-2}C + 2.667 \times 10^{-3}$	0.9999
C	3.70~23.23	$1.353 \times 10^{-2}C - 2.067 \times 10^{-3}$	0.9999
D	1.55~9.30	$5.228 \times 10^{-2}C - 2.512 \times 10^{-3}$	0.9999
E	3.20~19.21	$2.517 \times 10^{-2}C + 9.333 \times 10^{-4}$	0.9998

三、溶出度的测定方法

崩解度测定:按照中国药典90版方法测定

溶出度测定:按照中国药典90版方法,采用第一法,转篮法测定。以水1000ml为溶剂,恒温 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$,控制转速为 $100 \pm 5\text{rpm}$,分别与5、10、15、20、30、40和50min定点吸取5ml样品,立即用微孔滤膜过滤,弃去初

—260型分光光度计(日本岛津), ZB—I型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂)。

供试品:A:沈阳市和平某制药厂(批号910524), B:大同某制药厂(批号891101), C:土贵乌拉某制药厂(批号900401), D:沈阳某制药厂(批号910904), E:鞍山某制药厂(批号901104)。

二、标准曲线

取5个厂家复方茶碱片各10片,研细,精密称取适量,用水溶解并精密稀释成系列浓度,于200—350nm范围内扫描,各厂家供试品的最大吸收波长均在 $283 \pm 1\text{nm}$,分别测定吸收度,经直线回归,得各厂家复方茶碱片标准曲线,结果见表1。

滤液,精密量取续滤液1ml,置25ml容量瓶中,加水稀释至刻度、摇匀,用水作空白,于波长 $283 \pm 1\text{nm}$ 处测定吸收度,以各片完全溶出时的吸收度作为100%,各时的吸收度和平均片重校正与其比较,计算累积溶出百分含量。

四、实验结果

1. 取供试品20片,精密称定、研细,精

密称取均匀粉末约相当于平均片重的量, 用水稀释至适当浓度, 在 $283 \pm 1\text{nm}$ 测定吸光度, 经平均片重校正后, 通过标准曲线, 计算相对百分含量, 另将崩解时间溶出量做为实验参数, 见表 2

表 2 复方茶碱片实验参数

供试品	平均片重(g)	相对含量(%)	崩解时间*(min)	30min溶出量(%)
A	0.3699	98.86	23	84.20
B	0.4069	100.71	24	96.44
C	0.4630	102.07	9	98.34
D	0.3864	99.03	18	98.55
E	0.4004	100.46	4	98.84

* 均不加挡板

2. 5个厂家的复方茶碱片在不同时间的溶出百分率(六次测定平均值), 结果见表 3,

表 3 累积溶出百分率

供试品	各时间段的溶出率(min)						
	5	10	15	20	30	40	50
A	21.49	41.72	58.66	71.81	84.20	97.09	98.86
B	24.23	43.94	60.81	74.82	96.44	100.00	100.71
C	24.48	58.09	85.27	91.70	98.34	100.00	102.07
D	44.92	76.81	92.27	97.58	98.55	99.03	99.03
E	55.95	82.38	91.19	95.83	98.84	99.76	99.89

3. 将各厂的供试品每片溶出百分率用威布尔(Weibull)概率纸作图, 求得参数 T_{50} (溶出 5% 所需时间), T_d (溶出 63.2% 所需时间) 及 m (斜率), 结果见表 4, 对 T_{50} , T_d 和 m 进行方差分析所得结果见表 5。

表 4 复方茶碱片溶出度参数

供试品	$T_{50}(\text{min}) \pm \text{SD}$	$T_d(\text{min}) \pm \text{SD}$	$M \pm \text{SD}$
A	12.51 ± 0.49	17.03 ± 0.24	1.24 ± 0.14
B	11.04 ± 1.03	15.39 ± 0.96	1.23 ± 0.13
C	8.90 ± 0.64	11.42 ± 0.49	1.56 ± 0.18
D	5.92 ± 0.38	7.73 ± 0.43	1.51 ± 0.12
E	4.82 ± 0.23	6.21 ± 0.31	1.25 ± 0.12

表 5 溶出参数方差分析

参数	方差来源	自由度	离均差平方和	均方	F 值	P
T50	组 间	4	280.88	70.22	184.79	P<0.01
	组 内	25	9.50	0.38		
	合 计	29	290.38	70.60		
Td	组 间	4	525.12	131.28	437.60	P<0.01
	组 内	25	7.43	0.30		
	合 计	29	532.55	131.58		
m	组 间	4	0.64	0.16	8.00	P<0.01
	组 内	25	0.49	0.02		
	合 计	29	1.13	0.18		

结果表明,各厂之间的 T50、Td 和 m 有非常显著的差异

3. 用 α 检验^[1]对 T50 进行两两多重比较, T50 均值两两间都存在极显著差异。

五、小结与讨论

1. 复方茶碱片为多组分复方制剂,其混合物于紫外 283±1nm 波长处有最大吸收,且吸收度与溶出度线性关系良好,该法方便、可行,可用于溶出度的监测。

2. 本文采用水作为溶出介质,是由于部分厂家的供试品在人工胃液中溶出速率过

快,无法正确测定其溶出量,且用人工胃液作介质,最大吸收波长各厂家间有波动。

3. 实验结果表明,不同厂家的复方茶碱片溶出度 T50、Td 和 m 有非常显著差异,影响临床疗效。建议生产单位加强工艺研究,保证其质量。

参 考 文 献

- [1] 钱漪 许树梧.实用药理学计算.第一版.
长沙:湖南科学技术出版社, 1983,320

5-氟尿嘧啶聚乳酸微球的药代动力学研究

白永恩 国际和平医院(石家庄 050082) 姜芬梅[△] 李新芳 朱光文
呼盟三二四医院 高云峰 沈颜红* 郑爱萍*

微球是近年来发展的新型缓释制剂,系将药物分散或包埋于高分子材料中而形成的球状实体,通过缓慢释放药物入血持续对病灶发生作用而达到高效低毒的效果^[1]。抗肿瘤药物因全身毒性大、稳定性差及生物半衰期短,较适于制成缓释或控释制剂^[2]。近年来已有不少这方面的报道^[3-5]。但微球药动力学方面的资料很少,因此,我们以 5-氟尿嘧啶

粉为对照,腹腔包埋给药,观察了 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球家兔体内的药代动力学,旨在为临床提供依据。

材料与方 法

一、药品与试剂

[△]通讯地址:中国医科院药物研究所合成室,北京 100050

* 河北医学院药学系 88 级实习生