

异步六点法估算药物溶出度参数

范志刚 张亚军 胡中慧(乌鲁木齐 830000 兰州军区乌鲁木齐总医院)

摘要 目的:在经典法与药典法基础上,提出了异步六点法。方法:采用异步六点法与经典法进行盐酸普萘洛尔片剂溶出度试验。结果:两者所得溶出度参数 T_d 、 $T_{0.75}$ 基本一致。结论:试验表明本法可成倍减少工作量,省时实用。
关键词 异步六点法;溶出度;盐酸普洛奈尔;片剂

Estimation of parameters of the medical dissolubility by asynchronous six points method

Fan Zhigang(Fan ZG), Zhang Yajun(Zhang YJ), Hu Zhonghui(Hu ZH) (Urumchi General Hospital of Lanzhou Command , PLA , Urumchi 830000)

ABSTRACT **OBJECTIVE**: This paper reported the asynchronous six-points method on the base of the classical method and the pharmacopeia method. **METHOD**: The dissolubility for propranolol hydrochloride tablets was measured by the asynchronous six-points method and classical method. **RESULTS**: Dissolution parameters (eg, $T_{0.75}$, T_d) derived from the asynchronous six-points method are identical to those from the classical method. **CONCLUSION**: The method is time saving and practical.

KEY WORDS the asynchronous six-points method, dissolubility, propranolol hydrochloride, tablets

固体制剂药物体外溶出度与体内生物利用度紧密相关^[1],作为固体制剂质量控制的一种方法,各国药典已相继收载,而且规定做溶出度试验的药物品种不断增多。溶出度试验也已成为评价固体药物制剂处方和生产工艺的一种手段^[2]。目前,溶出度试验的药典标准(称药典法)与处方筛选、工艺研究时的方法(称经典法),在取样量、取样次数、数据处理及结果判断上不尽相同,从发展来看,应当采用一种合理、统一的模式,以利于溶出度试验的规范化和科学化。本文以中国药典收载的溶出度试验方法作为基本依据,将6片药物分别溶出,同一时间各取样一次(称为同步六点法),改为6片药物分别溶出,不同时间各取样一次(称为异步六点法)进行研究,在此基础上做数据处理及统计分析,为溶出度试验方法进一步完善提供依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

ZRS-4 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); Lambda14 紫外分光光度计(美国 Perkin-Elmer 公司); 万分之一分析天平(上海天平仪器厂); 盐酸普萘洛尔片(江苏第四制药厂,批号:930531-1); 所用试剂均为分

析纯。

1.2 溶出度试验

取盐酸普萘洛尔片6片,分别精密称定后,于转篮内,溶出液为0.1 mol/L 盐酸溶液1000ml,温度 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$,将转篮置于溶出液内,转速100r/min,计时。6个转篮分别依次于2,4,7,13,20和30min 停转并立即取出,分别取溶出液过滤,于293nm 处测定吸收值,计算百分溶出度量。

1.3 数据处理

溶出试验数据处理方法较多^[3],近年来以采用编程计算器^[4]与微机^[5]进行数据处理最普遍,溶出曲线拟合以 Weibull 法^[6]常见。本文采用 Weibull 法对普通片进行拟合:

$$F = 1 - \text{EXP}[-(t - \alpha)^m/\beta] \quad (1)$$

式中 F 为百分累积溶出度;t 为时间; α 是溶出时滞值,为 Weibull 分布位置参数;m 为形状参数,与溶出机理有关; β 为尺度参数,其倒数与溶出速率常数有关。将(1)式适当变换后可化为:

$$\ln \ln(1 - F)^{-1} = \ln(t - \alpha) - \ln \beta \quad (2)$$

由于 α 值常不清楚,为处理方便,设 $\alpha = 0$ 。利用最

小二乘原理,对(2)式进行拟合,则:

$$\ln \ln(1 - \hat{F})^{-1} = m \ln t - \ln \beta \quad (3)$$

对于服从正态分布的变量,其残差均方值 S^2 为 $\Sigma (F - \hat{F})^2 / n - 2$,可由(3)式估计,则1%可信限为:

$$\ln \ln(1 - \hat{F})^{-1} = m \ln t - \ln \beta \pm t_{0.01s} / \sqrt{n} \quad (4)$$

对六点法而言 $n = 6$,则 $t_{0.01} = 4.604$,故:

$$\ln \ln(1 - \hat{F})^{-1} = m \ln t - \ln \beta \pm 1.880S \quad (5)$$

根据药典规定,可以模拟出片剂在某一时间药物累积溶出限值,即截距 $\ln \beta$ 不同的两条平行于(5)式的直线,其截距分别为 $\ln \beta_1$ 及 $\ln \beta_{0.01}$,由药典规定判别界限值(F_1, t_1)及极限值($F_{0.01}, t_1$)代入(5)式求得,则药典模拟判别公式为:

$$\ln \ln(1 - \hat{F}_1)^{-1} = m \ln t_1 - \ln \beta_1 \pm 1.880S \quad (6)$$

$$\ln \ln(1 - \hat{F}_{0.01})^{-1} = m \ln t_1 - \ln \beta_{0.01} \pm 1.880S \quad (7)$$

为严格判别,将(6)式与(7)式写为:

$$\ln \ln(1 - \hat{F}_1)^{-1} = m \ln t_1 - \ln \beta_1 + 1.880S \quad (8)$$

表2 异步六点法药物溶出度参数

实验	m	$\ln \beta$	$\ln \beta_1$	$\ln \beta_{0.01}$	r	s	时间(min)		
							$T_{0.75}$	T_d	$T_{0.1}$
1	1.026	1.831	3.163	5.740	0.999	0.0109	8.19	5.96	0.664
2	1.092	1.998	3.387	5.964	0.998	0.0104	8.40	6.23	0.794
3	0.938	1.579	2.864	5.441	0.994	0.0295	7.63	5.38	0.489
4	1.012	1.853	3.115	5.692	0.991	0.0352	8.62	6.24	0.675
5	0.997	1.781	3.064	5.641	0.994	0.0295	8.28	5.97	0.625

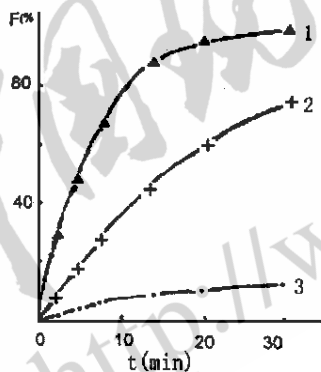


图1 药物溶出度曲线

1 - 药物溶出曲线; 2 - 判别界限曲线; 3 - 判别极限曲线

2.2 经典法测定结果

表4 两种方法实验溶出度参数比较($x \pm s$)

方 法	m	$\ln \beta$	$T_{0.75}$	T_d	$T_{0.1}$
六点法	1.013 ± 0.055	1.808 ± 0.152	8.22 ± 0.37	5.96 ± 0.35	0.649 ± 0.110
经典法	1.040 ± 0.049	1.851 ± 0.111	8.11 ± 0.19	5.92 ± 0.18	0.682 ± 0.084
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

3 讨 论

本文提出的异步六点法吸收了经典法与药典法各自不同的长处,克服了两者的不足。应用于溶出度测定

$$\ln \ln(1 - \hat{F}_{0.01})^{-1} = m \ln t_1 - \ln \beta_{0.01} + 1.880S \quad (9)$$

2 结 果

2.1 异步六点法测定结果

采用异步六点法,共重复5次,结果见表1。将测定取得的溶出度值输入计算机,经自编程序处理,得有关溶出度参数见表2。以溶出度对时间作图,得药物溶出曲线、模拟判别界限曲线、模拟判别极限曲线,见图1。由此可知,药物溶出度符合药典规定。

表1 异步六点法测定药物溶出度

实验	时间(min)					
	2.0	4.0	7.0	13.0	20.0	30.0
1	0.271	0.490	0.712	0.891	0.964	0.995
2	0.249	0.459	0.684	0.908	0.959	0.997
3	0.293	0.562	0.739	0.931	0.961	0.989
4	0.248	0.464	0.719	0.926	0.952	0.986
5	0.268	0.482	0.726	0.926	0.948	0.991

取同一批号药物片剂,采用经典法,进行药物溶出度测定,其数据用 Weibull 分布拟合,结果见表3。

表3 经典法药物溶出度参数

实验	m	$\ln \beta$	r	$T_{0.75}$	T_d	$T_{0.1}$
1	0.996	1.728	0.997	7.86	5.66	0.592
2	1.066	1.898	0.991	8.06	5.93	0.719
3	1.093	1.964	0.998	8.13	6.03	0.769
4	1.003	1.806	0.995	8.39	6.05	0.642
5	1.091	1.976	0.996	8.25	6.13	0.778
6	0.991	1.734	0.993	7.99	5.75	0.594

异步六点法与经典法分别估算的参数进行比较见表4, P 值均大于 0.05,可见两种方法差别不大。

时,在抽取片剂数量上,与经典法及药典法相同,均为6片。本法每片药物在溶出过程中只取样一次,且取样量即体积数不限。经典法每片需取样至少5次以上,

取量必须恒定,并需补充相应体积的溶液,在补液过程中将引入一定比例的误差,影响测定准确性,常出现最后几点测定值依次小于前一次测定值。本法由于只取样一点,避免了上述不足,同时工作量减少5倍,而本法与经典法所得溶出度参数基本一致。与药典法相比,两法测定工作量虽相同,由于药典法为同一时间取样,故无法获得溶出度参数,而本法为不同时间取样,可获得溶出度参数。

固体药物体外溶出过程中,由于影响因素较为复杂,很难用同一数学模型对制剂的全部溶出度过程自始至终予以表达。本实验中药物溶出的开始阶段与结束部分的拟合不太理想,溶出度小于25%及大于80%偏差较大,而溶出度为50%及63.2%时偏差最小,这与线性回归分析结论^[7]一致,说明溶出度参数提取以 $T_{0.5}$ 及 T_d 较适宜,其误差小,不失真。本实验提示,溶出度试验中 t 值选择范围以 $T_{0.25}$ 至 $T_{0.8}$ 之间为宜,实验所得

数据进行拟合效果理想。

参考文献

- 1 李可欣,胡欣,孙春华,等.茶碱缓释片体内外试验相关性的研究.中国药学杂志,1991,26(12):728.
- 2 谭载友,许学翔,江美薇.药物溶出度和时间定量关系的探讨.中国药学杂志,1991,26(12):731.
- 3 朱芳海,奚念朱.优选最佳数学模型用于固体制剂体外溶出实验数据处理程序的设计.药学报,1994,29(6):459.
- 4 范志刚,范志强,张亚军.计算器程序设计及其在医药学中的应用.第一版.乌鲁木齐:新疆大学出版社,1993:202.
- 5 杨春友.微型计算机在临床药理中的应用.第一版.南京:江苏科学技术出版社,1989:115.
- 6 陈幼亭.溶出度试验数学模型及计算程序.医药工业,1988,19(2):66.
- 7 周复恭.应用线性回归分析.第一版.北京:中国人民大学出版社,1989:45.