

国产麦迪霉素胶囊的溶出度研究

肖全英, 曾环想, 彭丽辉, 江劲, 钟萍(深圳市制药厂, 广东 深圳 518029)

摘要:目的 研究国产麦迪霉素胶囊的溶出度。方法 通过稳定性试验考察处方组成、制粒工艺及不同包装材料对麦迪霉素胶囊溶出度的影响。结果 表明不同处方、工艺所制备的国产麦迪霉素胶囊的初始溶出度, 在 20min 时几乎都达 100%, 但经加速试验 30d 或长期试验 90d 后, 其溶出度急剧下降, 在 60min 时仍低于 50%。而用日本进口的麦迪霉素原料制备的胶囊, 其溶出度及稳定性均很好, 经加速试验 30d 或长期试验 90d 后, 经时 20min 的溶出量均大于 90%。结论 在同样的处方工艺条件下, 国产麦迪霉素胶囊放置后溶出度下降较快, 而日本进口原料制备的麦迪霉素胶囊稳定性良好。

关键词:麦迪霉素; 胶囊; 溶出度; 稳定性

中图分类号: R943.3

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2006)03-0210-03

Investigation on dissolution of midecamycin capsules

XIAO Quan-ying, ZENG Huan-xiang, PENG Li-hui, JIANG Jin, ZHONG Ping (Shenzhen Pharmaceutical Factory, Shenzhen 518029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the dissolution of midecamycin capsules. **METHODS** The dissolution of midecamycin capsules, prepared by different formulations, granulating technologies and packages, were evaluated during stability experiment. **RESULTS** The initial dissolution of midecamycin capsules, prepared by different formulations, granulating technologies and packages, were approximate 100% of the dosage within 20 minutes, but the dissolution rate decreased to below 50% within 60 minutes in every formulation with midecamycin produced in China after storage, and at the same time the dissolution rate was above 90% within 20 minutes in every formulation with midecamycin produced in Japan after storage. **CONCLUSION** The dissolution rate of the capsules, which prepared with midecamycin produced in China, decreases rapidly after storage. But the capsules, which prepared with midecamycin produced in Japan, are stable after storage.

KEY WORDS: midecamycin; capsule; dissolution; stability

麦迪霉素(midecamycin)是日本明治化学工业株式会社发现的以 A1 为主要成分, A2, A3, A4 为次要成分的混合物, 其中麦迪霉素 A1 组份占 80% 以上。我国于 1984 年实现国产化, 当时研究发现国产麦迪霉素除了主要成分 A1 之外, 还含有不同比例的柱晶白霉素 A6 及其他一些小组分, 其中麦迪霉素 A1 占 35% ~ 45%。2003 年国家新药转正标准将其麦迪霉素 A1 的含量要求提高到 75% 以上。两者抗菌谱、性质和临床用途大致相同^[1-4], 但在制剂特性上仍有较大差异。2000 年, 中国药品生物制品检定所对全国麦迪霉素制剂进行了抽检, 结果表明用国产麦迪霉素原料生产的胶囊合格率为 28.6%, 不合格项目均为溶出度偏低^[4]。笔者就国产麦迪霉素胶囊的溶出度进行研究。

1 材料与仪器

麦迪霉素(国产原料, 批号: 001110, 效价: 910 μ); 进口麦迪霉素(日本明治化学工业株式会社); 淀粉(广东顺峰淀粉厂); 乳糖(新西兰乳糖公司); 微晶纤维素(日本旭化成株式会社); 羧甲淀粉钠(荷兰艾维贝公司); 十二烷基硫酸钠(汕头西陇化工厂); 硬脂酸镁(贵州省桐梓化工厂); 胃蛋白酶(中国医药集团上海化学试剂公司); 盐酸等各种试剂皆为分析纯。

社); 羧甲淀粉钠(荷兰艾维贝公司); 十二烷基硫酸钠(汕头西陇化工厂); 硬脂酸镁(贵州省桐梓化工厂); 胃蛋白酶(中国医药集团上海化学试剂公司); 盐酸等各种试剂皆为分析纯。

SHK-20TS 型湿法混合颗粒机(北京航空工艺研究所); CS101-2E 型电热鼓风干燥箱(重庆四达实验仪器有限公司); 干-40B 型干挤制粒机(上海延安制药厂设备分厂); GKF400 型胶囊充填机(德国 BOSCH 公司); ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); 紫外可见分光光度计(UV-260 型, 日本岛津制作所); 平板铝塑-铝铝泡罩包装机(北京双鹤制药设备有限公司); 恒温恒湿试验仪(台湾杨程仪器工业有限公司)。

2 方法

2.1 处方工艺

我们在初步试验的基础上, 拟定 4 个处方组成, 分别采用湿法制粒技术和干法制粒技术制备颗粒, 然后充填胶囊, 铝塑包装或铝铝包装后考察溶出度及其稳定性。

作者简介:肖全英, 1969 年生, 女, 主管药师, 从事制剂产品质量研究。地址: 深圳市八卦岭工业区五栋 深圳市制药厂。邮编: 518029 电话: 0755-82433448 传真: 0755-82263799

表1 麦迪霉素胶囊的处方组成(每粒胶囊所含成分),mg

Tab 1 Formulations of midecamycin capsules (each capsule contained),mg

处方号	麦迪霉素	淀粉	乳糖	微晶纤维素	羧甲淀粉钠	十二烷基硫酸钠	硬脂酸镁
A	100	50	-----	-----	-----	10	2
B	100	-----	50	-----	-----	10	2
C	100	-----	-----	50	-----	10	2
D	100	-----	-----	-----	50	10	2

注:湿法制粒时均采用淀粉浆(8%)作为黏合剂。

Note: Starch (8%) was used as adhesive during wet granulation.

2.2 溶出度测定

取本品,照溶出度测定法(中国药典2000年版二部附录XC第一法),以盐酸溶液(取稀盐酸24mL加水至1000mL)为溶剂,转速为100r/min,依法操作^[5],经时10,20,30,40,50,60min,分别取溶液5mL,滤过,精密量取续滤液2.5mL置25mL量瓶中,加盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,照分光光度法(中国药典2000年版二部附录IV A)于232nm波长处测定吸收度。另取麦迪霉素标准品适量,用盐酸溶液配制成20μg/mL的溶液,同法测定吸收度,并按两者吸收度之比计算溶出度。

2.3 含量测定^[5]

取本品20粒,倾出内容物,混合均匀,精密称取适量(约相当于麦迪霉素0.2g),加乙醇适量溶解后,再用灭菌水稀释至每1mL中约含1000单位的溶液,照抗生素微生物检定法(中国药典2000年版二部附录XIA)测定,即得。

2.4 稳定性考察

2.4.1 加速试验 将按要求包装的样品置于温度40℃,相对湿度为75%的条件下定期取样,测定含量和溶出度。

2.4.2 长期试验 将按要求包装的样品置于温度25℃,相对湿度为60%的条件下定期取样,测定含量和溶出度。

3 结果与讨论

3.1 处方工艺对麦迪霉素胶囊溶出度的影响很小

本试验中的4个处方组成,无论是采用湿法制粒技术,还是采用干法制粒技术制备颗粒,所得样品的初始溶出度均很好,在20min时的溶出量几乎达100%。这表明稀释剂和制粒技术对溶出度的影响很小,结果见图1,图2。

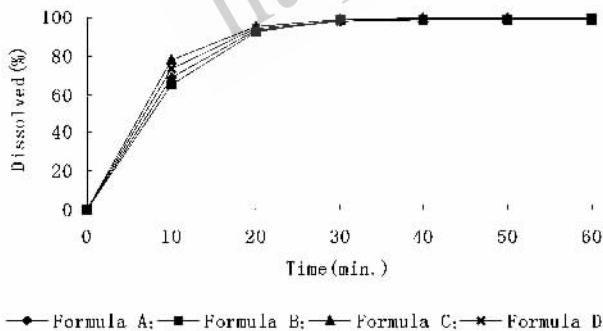


图1 采用湿法制粒技术制备的麦迪霉素胶囊的溶出曲线(初始)

Fig 1 Dissolution profiles of midecamycin from capsules prepared by wet granulation (initial)

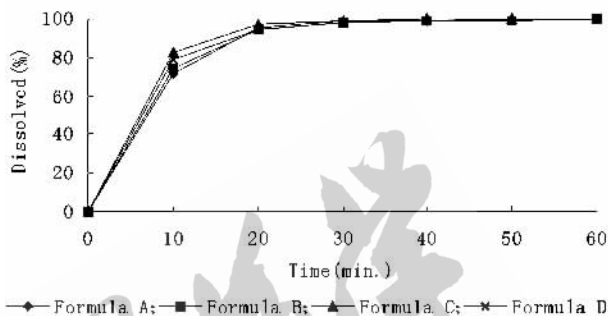


图2 采用干法制粒技术制备的麦迪霉素胶囊的溶出曲线(初始)

Fig 2 Dissolution profiles of midecamycin from capsules prepared by dry granulation (initial)

3.2 不同包装对麦迪霉素胶囊的溶出度几无影响

铝塑包装或铝铝包装的样品经稳定性试验(加速试验30d或长期试验90d)后,所有国产原料制成的胶囊样品的溶出度都很差,经时60min的溶出量仍达不到50%。这表明无论是采用透湿包装(铝塑),还是采用防潮包装(铝铝),所有样品的稳定性均不好,说明不是水分影响了产品的溶出度,结果见图3。

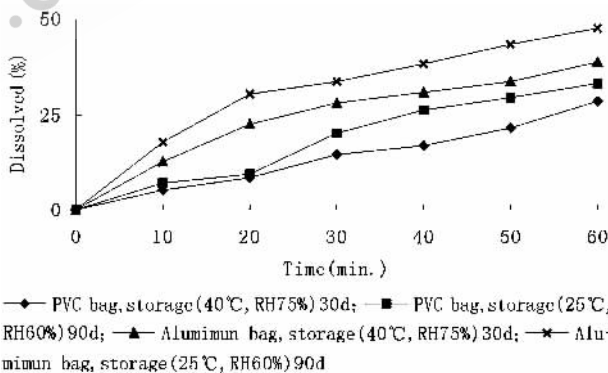


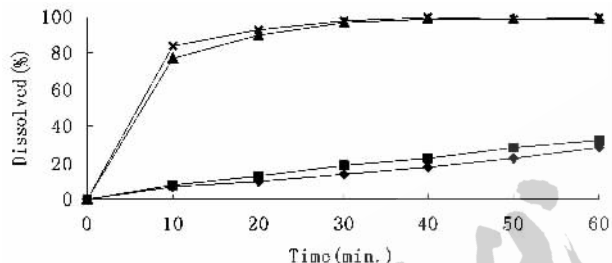
图3 采用处方A干法制粒技术制备的麦迪霉素胶囊的溶出曲线(放置后)

Fig 3 Dissolution profiles of midecamycin from capsules prepared by formula A and dry granulation (after storage)

3.3 胃蛋白酶对麦迪霉素胶囊的溶出几无促进作用

根据美国药典规定,胶囊剂在用常规溶剂作溶出度试验不合格的情况下,可以允许在溶出介质中加入适量的胃蛋白酶^[6]。我们在原溶出介质1000mL中加入胃蛋白酶3.0g后进行试验,发现所有经加速试验30d的国产样品同样不崩

解,经时 60 min 的溶出量仍然低于 50%。但用进口麦迪霉素原料采用处方 A,干法制粒技术制备的胶囊,其溶出度及稳定性均很好,经加速试验 30d,经时 20 min 的溶出量均大于 90%。结果见图 4。



—○— 0.1mol/L hydrochloric acid (China); —■— 0.1mol/L hydrochloric acid with pepsin(China); —▲— 0.1mol/L hydrochloric acid (Japan); —×— 0.1mol/L hydrochloric acid with pepsin(Japan)

图 4 麦迪霉素胶囊在不同溶出介质中的溶出曲线(PVC 包装,加速试验 30d)

Fig 4 Dissolution profiles of midecamycin from capsules in different dissolving medium [PVC bag, storage(40°C, RH75%) 30 days]

3.4 国产麦迪霉素胶囊溶出试验过程中可见薄膜的形成

所有样品经加速试验 30d 或长期试验 90d 后,其麦迪霉素含量仍在 90% 以上。放置后溶出度下降的原因可能是国产麦迪霉素原料中含有某些成分能与胶囊壳发生相互作用,产生不溶性物质,使胶囊崩解时间延长或不崩解,从而导致

产品的溶出度下降。因为我们在溶出试验过程中观察到膜的形成,而正是这层包裹在胶囊内容物表面的薄膜阻碍了药物的崩解和溶出。据 George 等^[7]报道,胶囊崩解迟缓的原因主要是明胶囊壳交联老化所致。马旭等^[8]对胶囊崩解迟缓的影响因素进行了研究,表明胶囊内容物中含有的醛类杂质会促进明胶交联老化。

参考文献

- [1] 陈代杰. 微生物药物学[M]. 上海: 华东理工大学出版社, 1999:497-499.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 麦迪霉素标准[S]. 国家药品标准新药转正标准,2003,28:118-119.
- [3] 罗明生,高天惠,劳家华主编. 现代临床药物大典[M]. 成都: 四川科学技术出版社,2001:65-66.
- [4] 中国药品生物制品检定所. 麦白霉素及其制剂的质量现状[EB/OL]. <http://www.nicpbp.org.cn/>. 2001-07-06.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 麦迪霉素胶囊标准[S]. 国家药品标准新药转正标准,2003,39:128-130.
- [6] 美国药典 27 版[S]. 2004:2303.
- [7] George AD, Thomas BG, Vinod PS. Cross-linking of gelatine capsules and it's relevance to their in vitro-in vivo performance[J]. J Pharm Sci, 1994,83(7):915-921.
- [8] 马旭,刘建平,翁麟骧,等. 软胶囊崩解迟缓现象影响因素研究[J]. 中国药科大学学报,2003,34(5):414-418.

收稿日期:2005-07-06