

• 医院药学 •

盐酸氯丙咪嗪片溶出度考察

湖南医科大学附二院药剂科 (长沙市410011) 李煥德 阎小华 谢建军*

湖南医科大学精神卫生研究所 赵靖平

提要 本文探讨了用紫外分光光度法测定盐酸氯丙咪嗪片含量的条件和方 法,采用转篮法⁽¹⁾对洞庭制药厂及天津药物研究院生产的五批盐酸氯丙咪嗪片与瑞士进口片进行了溶出度的对照研究。数据用威布尔分布模型进行处理,求得 T_{50} , $T_{d,m}$ 等参数具有极显著差异。提示盐酸氯丙咪嗪片有必要制定溶出度标准,以确保临床用药安全有效。研究结果还表明洞庭制药厂生产的 C、D 两批产品的 T_{50} 与瑞士进口片接近。

关键词 盐酸氯丙咪嗪片; 溶出度; 紫外分光光度法; 威布尔分布模型。

氯丙咪嗪(clomipramine, CMI)是抗抑郁症和强迫症的有效药物,在欧美等国已用于临床多年,药理研究证明该药抗抑郁作用与丙咪嗪类似而镇静作用较三甲丙咪嗪强^[2]。我国现已由天津药物研究院和洞庭制药厂研制成功,并于1990年开始由洞庭制药厂独家生产。为了解国产盐酸氯丙咪嗪片的内在质量,为制定合理的处方,生产工艺提供理论依据,我们对洞庭制药厂及天津药物研究院生产的五批盐酸氯丙咪嗪片与瑞士进口片采用转篮法进行了溶出度的对比研究,现报告如下:

一、仪器与试剂:

岛津 UV-2100 型双波双光束 可见紫外分光光度计,带 GDU-20C 自动数据处理系统;日本岛津制作所;

RC-3B 药物溶出仪;天津大学无线电厂;

751G 型紫外分光光度计;上海分析仪器厂;

IBMPC-XT 计算机;

盐酸氯丙咪嗪对照品;洞庭制药厂;批号 891203

盐酸氯丙咪嗪片;洞庭制药厂, 25 mg/片, 900804(A) 900910(B) 901027(C); 10 mg/片, 900111(D);天津药物研究院,临床样品, 25 mg/片 8904(E);瑞士 Geigy 药厂, R016700(F);

人工胃液,按中国药典90版二部附录5页要求配制;

盐酸为 AR 级试剂。

二、含量测定方法:

1. 标准溶液的配制

精密称取盐酸氯丙咪嗪对照品适量置于 100 ml 容量瓶中,加水适量使溶解,然后加水至刻度使成 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的标准溶液,摇匀备用。

2. 溶剂的选择

分别选择 0.1 mol/l 盐酸, 95% 乙醇, 水为溶媒配制相同浓度的盐酸氯丙咪嗪溶液,在 UV-2100 分光光度计上扫描,结果见图一。从图一可见盐酸氯丙咪嗪在上述三种溶剂中的最大吸收波长几乎不变,但在乙醇中的吸收值较大,在水和 0.1 mol/l 盐酸中几乎相等。考虑操作方便,选择水作溶媒更可取。

7. 样品测定: 取盐酸氯丙咪嗪片10片, 精密称定, 研细, 精密称出适量(约相当于盐酸氯丙咪嗪25 mg), 置100 ml 容量瓶中, 按回收率试验项下测定。结果见表2。

表2 样品测定结果

厂名	批号	相当标示量
洞庭制药厂	900804	96.4%
洞庭制药厂	900910	94.9%
洞庭制药厂	911027	96.9%
洞庭制药厂	900111	95.0%
天津药物研究院	8904	96.6%
瑞士Ciba Geigy 药厂	R016700	96.3%

三、溶出度试验

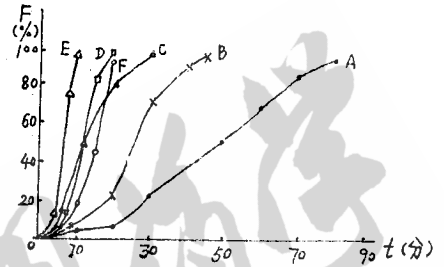
将精密称定的盐酸氯丙咪嗪片6片分别放入RC-3B 药物溶出仪的6个转篮中, 分别量取1000 ml 经过超声脱气处理的人工胃液注入六个圆底烧杯中, 加温使溶剂保持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 调整转速为100 RPM。每个转篮以一定的时间间隔降入介质中, 片剂与介质接触即计时, 在一定间隔时间取样, 每次10 ml, 同时补加人工胃液10 ml, 用所取溶出样品于251.2 nm 处测定吸收度。每批样

品测定6片。

四、数据处理

1. 绘制溶出曲线

根据溶出试验项下所测吸收值, 代入方程计算每批样品同时间的平均累积溶出百分率。以时间为横坐标, 平均累积溶出百分率为纵坐标绘制溶出曲线, 见图三。



图三 溶出曲线

2. T_{50} , T_d , m 三参数的提取

在IEMPC-XT 计算机上, 用药代动力学和生物药剂学程序包(PKBP-n)中, 固体剂型体外溶出度试验程序, 按威布尔分布模型进行数据处理, 提取参数 T_{50} , T_d , m 见表3。

表3 六批样品的试验参数

编号	平均片重(g)	含量(%)	$T_{50}(\text{min})$	$T_d(\text{min})$	m
A	0.1608	96.4	45.3 ± 7.4	56.5 ± 10.4	1.7 ± 0.2
B	0.1387	94.9	23.1 ± 3.7	27.5 ± 4.7	2.2 ± 0.2
C	0.1381	96.9	9.9 ± 2.5	11.9 ± 2.9	2.0 ± 0.4
D	0.1553	95.0	11.3 ± 1.2	12.0 ± 0.4	3.2 ± 0.3
E	0.0857	96.6	2.0 ± 0.7	2.6 ± 0.8	1.4 ± 0.2
F	0.0743	96.3	13.0 ± 1.3	14.9 ± 1.8	2.8 ± 0.4

表4 T_{50} , T_d , m 的方差分析

参数	方差来源	自由度	离均差平方和	方差	F 值	显著性
T_{50}	组间	5	6787.8	1357.6	97.4	$P < 0.01$
	组内	28	390.3	13.9		
T_d	组间	5	10580.3	2116.0	81.0	$P < 0.01$
	组内	28	722.7	25.8		
m	组间	5	13.2	2.6	26.0	$P < 0.01$
	组内	28	2.8	0.1		

$F_{0.01}(5, 28) = 3.76$

3. 在前述计算机上用 Sytat 生物统计软件包将 6 批样品的 T_{50} , T_d , m 进行方差分析和用 q 检验对 T_{50} 进行两两多重比较, 结果见表 4 和表 5。

表 5 T_{50} 的两两多重比较

编 号	E	C	D	F	B	A
E						
C	*					
D	*					
F	*					
B	*	*	*	*		
A	*	*	*	*	*	

* 表示有显著性差异

从表 4 可以看出六批样品的 T_{50} , T_d , m 都存在极显著差异。

从表 5 可以看出 A、B、E 的 T_{50} 分别和另外 5 批样品间存在显著差异。

小结与讨论

1. 本文用分光光度法测定盐酸氯丙咪

嗪片的主药含量, 方法简便, 快速准确。

2. 从表 3 和表 4 的方差分析结果可看出虽然六批盐酸氯丙咪嗪的百分标示含量均在 93~107% 范围内, 但各批样品间的溶出度差异显著。为了正确评价产品质量, 确保临床用药安全有效, 建议制定评价盐酸氯丙咪嗪的溶出限度, 作为质量控制标准之一。

3. 我们在试验中观察到 A、B 片剂溶出缓慢的原因主要为糖衣破裂迟缓, 提示包糖衣工艺是影响片剂溶出的重要因素。

4. 溶出试验中溶出样品较澄清, 用过滤与不过滤对照测定含量, 结果非常接近, 故未过滤, 直接测定溶出样品。

5. 从表 3 可以看出洞庭制药厂生产的 25 mg/片的 C、D 二批盐酸氯丙咪嗪片的 T_{50} 与瑞士进口的 F 批比较接近。

参 考 文 献

- [1] 中国药典 90 版二部
[2] 中国医药工业杂志, 1990, (4): 35

Investigation of dissolution of Clomipramine hydrochloride tablet

Li Huan-de Yan Xiao-hua Xie Jian-jun

(Department of pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Hunan Medical University, ChangSha 410011)

Zhao Jing-ping

(Psychical Hygiene research Institute of Hunan Medical University)

Abstract

In this paper We present a condition and method of content of clomipramine hydrochloride tablet by UV Spectrophotometry, We also compare dissolution of five lot number clomipramine hydrochloride tablets produced by Dong-ting pharmaceutical factory and Tian-jin drugs Institut with imported from Switzerland clomipramine hydrochloride tablet.

The parameters T_{50} , T_d and m obtained by date processing with Weibull model are statistically significant. The research result shows that it is necessary to found the standerd of dissolution of clomipramine hydrochloride tablet for clinic dose safely and effectively. The result also shows that the T_{50} of C, D two lot number clomipramine hydrochloride tablet produced by Dong-ting pharmaceutical factory is similar with imported from Switzerland clomipramine hydrochloride tablet.

Key words: Clomipramine hydrochloride tablet, Disolution UV spectrophotometry, Weibull model