

不同厂家法莫替丁片溶出度考察

杭 娟, 古卓良, 周国华

(南京军区联勤部药品仪器检验所, 江苏南京 210002)

[摘要] 目的 对5个厂家法莫替丁片进行溶出度实时监测, 考察各产品的质量。方法 设定波长266 nm, 基准校正波长550 nm、温度37℃、转速 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、数据采集间隔时间30 s、监测时间30 min, 以900 ml的磷酸二氢钾缓冲液(pH4.5)为溶出介质, 转篮法, 用光程为5 mm的光纤探头监测法莫替丁片的溶出曲线。结果 5个不同厂家法莫替丁片的溶出度均符合《中国药典》规定, 但是各溶出曲线存在差异。结论 光纤药物溶出度实时测定仪能准确、连续、定量地反映药物的溶出过程, 获得的数据更加完整、真实, 可比较出不同厂家之间同品种药物的溶出过程的差异。

[关键词] 法莫替丁片; 光纤传感系统; 溶出度

中图分类号: R917.7 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)02-0134-05

Study on dissolution of famotidine tablets from different pharmaceutical factories

HANG Juan, GU Zhuo-liang, ZHOU Guo-hua (The Institute of Quality Control of Medical Material and Equipment under the Joint Logistic Department of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective** To study the quality of famotidine tablets from five different pharmaceutical factories with the new method for fiber-optic real time dissolution test system. **Method** Each famotidine tablets was dissolved in 900 ml of potassium dihydrogen phosphate buffer (pH 4.5) at 37℃, and the dissolution was monitored with 5mm fiber optic probe. The paddle method was used at the rate of $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, and signals were detected at 266 nm against the reference wavelength of 550 nm. Dissolution data were collected every 30 seconds during a 30-min run. **Results** The dissolution of famotidine tablets produced by all the five factories are qualified to the standards of Chinese pharmacopoeia, but a significant different was observed in their dissolution curves. **Conclusion** The fiber-optic sensor dissolution test system is capable of monitoring the real dissolution process of a drug and supplying more complete and accurate details of the dissolution process, so that the different in dissolution for the same drug among different manufactories can be detected in suit.

[Keywords] Famotidine tablets; Fiber-optic sensor; Dissolution

法莫替丁片为抗酸及胃粘膜保护药; 临床主要用于消化性溃疡病、应激性溃疡、急性胃粘膜出血、胃泌素瘤以及反流性食管炎等。目前, 国内生产法莫替丁片的厂家众多, 但各厂家制剂的辅料和生产工艺不尽相同、质量各异, 而且临床反映不同厂家的产品疗效似有一定的差异。本实验采用光纤药物溶出度实时测定仪对5个厂家法莫替丁片的体外溶出度进行监测, 以期能对不同厂家法莫替丁片的质量作出客观性的评价, 为临床安全、合理用药提供参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器 FODT-601型六通道光纤药物溶出度实时检测系统(fiber-optic dissolution test system, FODT, 新疆医科大学和新疆富科思生物技术公司联合研制); UV-2450型紫外可见分光光度计(日本岛津公司); AUW-120D型分析天平(日本岛津公司); pHs-3C型酸度计(上海精密仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂 法莫替丁对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100305-200502); 法莫替丁片A

作者简介: 杭娟(1979-), 女, 江苏泰州人, 本科, 药师, 从事药检工作。

(A厂,批号:080302、070102);法莫替丁片B(B厂,批号:070401、071102);法莫替丁片C(C厂,批号:060701);法莫替丁片D(D厂,批号:070310);法莫替丁片E(E厂,批号:070310)。以上5个厂家的药品规格均为20 mg;所用试剂均为分析纯;水为新制重蒸水。

1.3 贮备液的配制 取法莫替丁对照品适量,精密称取0.022 15 g,加磷酸二氢钾缓冲液(pH4.5)定容至250 ml,溶液浓度为 $88.60 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,制得法莫替丁对照品贮备液。

1.4 溶出度的测定 打开FODT实时检测系统,设定波长266 nm,基准校正波长550 nm,用光程为5 mm的光纤探头,将6个光纤公共端部分分别降入盛有磷酸二氢钾缓冲液(pH4.5)的溶出杯中,37℃加热,于6个溶出杯中分别投入1片法莫替丁片,采用转篮法,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、数据采集间隔时间30 s、监测时间30 min,实时监测法莫替丁片的溶出过程。

2 结果

2.1 紫外光谱图的测定 分别精密量取法莫替丁对照品贮备液10.00、20.00、30.00、40.00、50.00、60.00 ml至200 ml量瓶中,加磷酸二氢钾缓冲液(pH4.5)稀释至刻度,得系列浓度为4.43、8.86、13.29、17.72、22.15、26.58 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的法莫替丁溶液,相当于法莫替丁片20.14%、40.27%、60.41%、80.55%、100.68%、120.82%的药物溶出百分率。取浓度为26.58 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的法莫替丁溶液,用FODT仪扫描后得紫外吸收光谱,法莫替丁在266 nm处最大吸收,故确定测定波长为266 nm,参比波长为550 nm^[1]。

2.2 标准曲线的测定 用上述系列溶液考察最佳光程,在FODT上扫描系列紫外光谱,并自动显示标准曲线、线性方程。结果表明,在4.43~26.58 mg

$\cdot \text{L}^{-1}$ 范围内,质量浓度与其吸收度呈良好的线性关系,6个光纤公共端对应6条回归方程^[2]。

2.3 回收率实验 以浓度为13.29 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的法莫替丁溶液作为本底,分别精密加入浓度为8.86、17.72、26.58 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的法莫替丁溶液,用FODT测定,并计算回收率,各浓度的平均回收率分别为100.6%、100.1%、99.4%,相对标准偏差(RSD)分别为2.0%、0.7%、0.8% ($n=3$),因此该方法的准确性和重复性均较好^[3]。

2.4 不同厂家的法莫替丁片溶出度测定 本文实时监测了5个不同厂家的法莫替丁片的溶出过程(见图1)。虽然所测定的5个国内厂家的法莫替丁片溶出度结果均符合中国药典2005版规定^[4],但各厂家法莫替丁片的溶出曲线存在差异。其中B、E 2个厂家生产的法莫替丁片的6片间质量均一性较好,E厂家不仅质量均一性好,而且溶出速率很快,5分钟的溶出量即达到80%以上,而A、C、D三个厂家生产的法莫替丁片的质量均一性较差。

2.5 同一厂家不同批号的法莫替丁片溶出度的测定 分别从上述批内差异较小的B、E厂家以及批内差异较大的A、C、D厂家中选择A和B厂家(各2批)进行溶出度的测定。分别计算A厂和B厂的不同批号的6片法莫替丁片溶出度的平均值,结果如图2所示。批内差异较大的A厂家的批间差异较小,因此该厂的药品质量稳定性较好,处方调配的差异小;批内差异较小的B厂家的批间差异较大,这表明该厂的生产工艺虽然稳定,但是可能存在处方调配的差异,因此造成质量稳定性的差别。

2.6 与药典方法的比对 为了验证本方法与药典方法的一致性,在FODT监测的同时,采用《中国药典》2005版(二部)规定的方法测定法莫替丁片E的溶出度。经过统计学分析^[5],结果见表1。FODT法与《中国药典》法所检测的法莫替丁片溶出结果无显著性差异($P>0.05$)。

表1 法莫替丁片FODT法与药典法的累积溶出度的比较(%)

方法	法莫替丁片E溶出度(30 min)						均值	P
	1	2	3	4	5	6		
FODT法	98.50	96.94	99.01	96.32	99.61	98.02	97.98	0.37
ChP法	97.80	97.51	98.00	96.63	98.82	97.32	97.66	

2.7 溶出度评价 溶出度的评价方法有5种:对数曲线法、机率单位法、指数模型法、Weibull法和Gompertz法。本文采用FDA推荐的方法—相似因

子法(f_2 因子)进一步定量比较各厂家溶出曲线之间的差异。相似因子法计算的基本假设是试验药品与对照药品的累积溶出度差的平方和最小,计算公

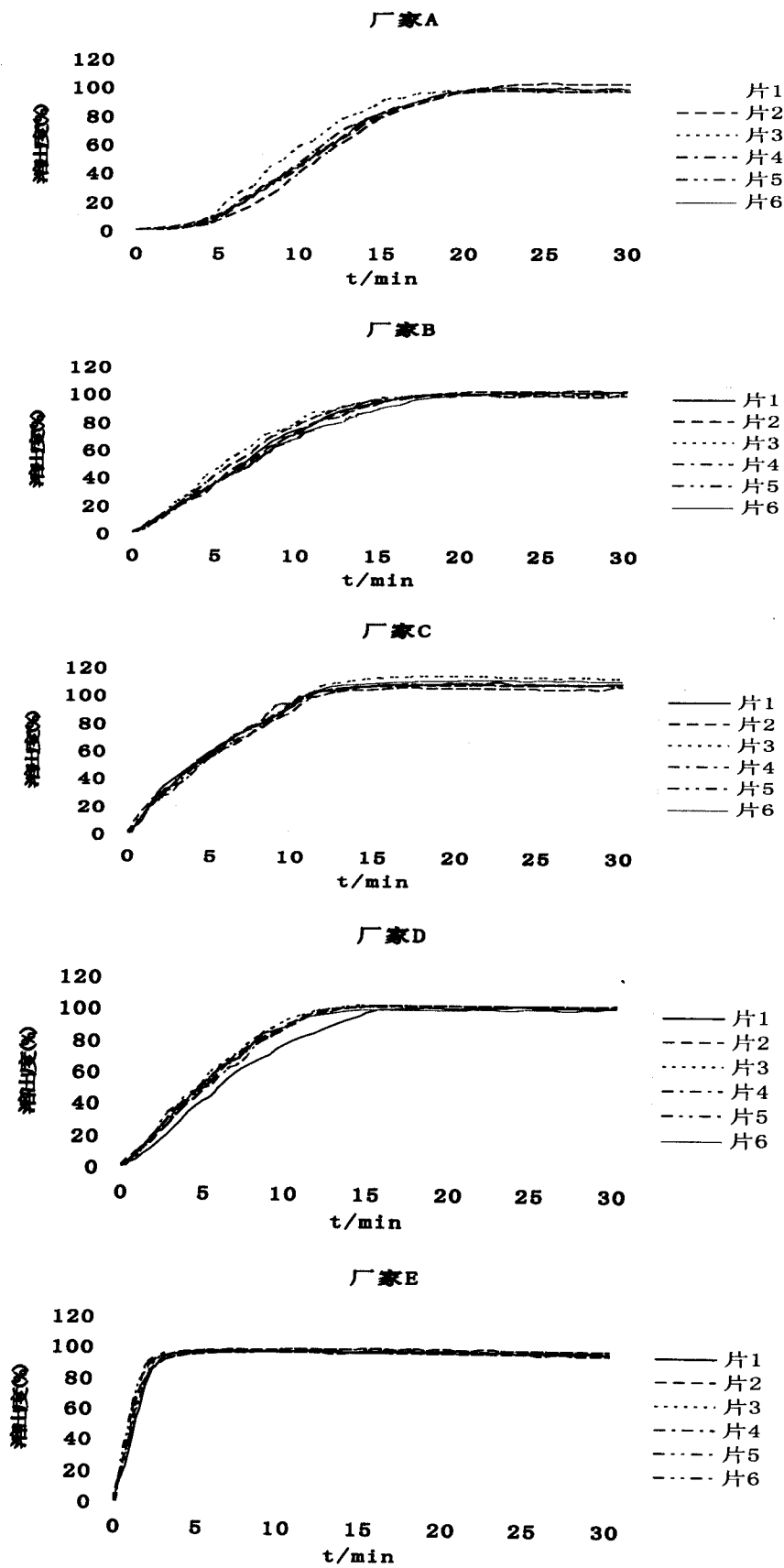


图1 5个厂家法莫替丁片的溶出曲线

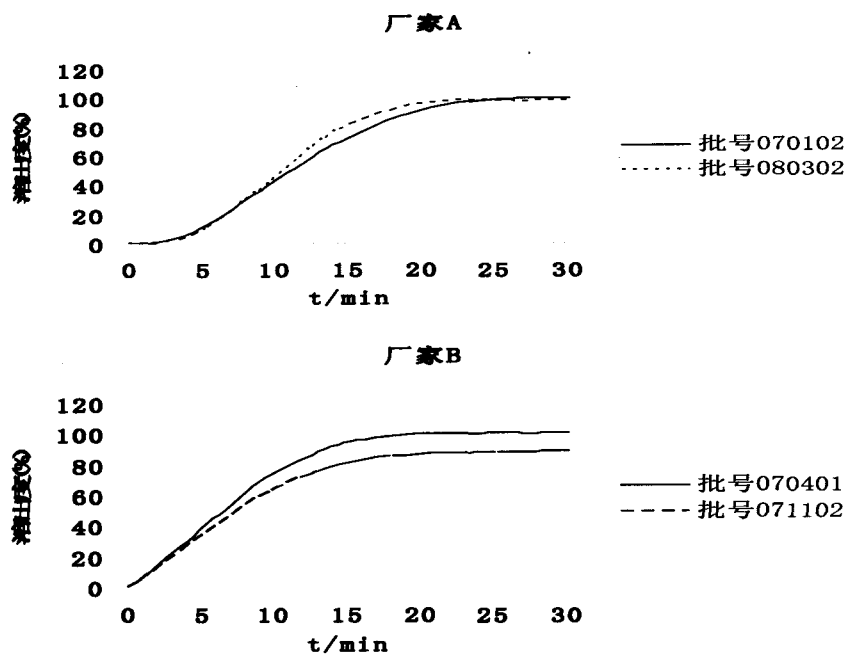


图 2 2 个厂家不同批次法莫替丁片的溶出曲线

式为： $Q=\Sigma(Y_{Rt}-Y_{Tt})^2$, Q 为对照药品与试验药品的平均溶出度的方差和； Y_{Rt} 与 Y_{Tt} 分别为 t 时间点对对照药品与试验药品的平均溶出度。相似因子 $f_2=50\times\lg[(1+Q/n)^{-0.5}\times100]$ 。如果 $50\leq f_2\leq100$, 则表示两个制剂的溶出曲线相似^[6]。

本文以法莫替丁片 E 为参照, 评价法莫替丁片 A、B、C、D 与之的差异, 对 6 个不同时间点各厂法莫替丁片的平均溶出度数据进行分析的结果如表 2 所示, 相似因子法统计结果见表 3。与药品 E 对照, 表 3

中相似因子法评价结果表明药品 A、B、C、D 的溶出过程均与参照药品 E 存在较大差异, 其中以药品 A 的差异最大, 而药品 B、C、D 的差异相对小一些。

由此表明, 即使同种药品, 由于不同厂家使用的原料来源各异和生产过程中生产工艺条件的不同, 产品的内在质量也可能存在差异。这些差异是否对体内生物利用度以及临床疗效有影响, 尚待进一步研究证实。

表 2 各厂家法莫替丁片的不同时间的累积溶出度($\bar{x}\pm s, n=6$)

测定时间 t(min)	药品 A Y _{Tt} (%)	药品 B Y _{Tt} (%)	药品 C Y _{Tt} (%)	药品 D Y _{Tt} (%)	参照药品 E Y _{Rt} (%)
5	11.5±4.2	41.6±3.9	60.3±1.9	54.7±5.8	96.8±0.8
10	51.6±6.9	79.1±4.3	99.1±1.4	92.4±5.2	98.2±0.9
15	82.1±4.8	95.0±2.0	107.9±2.7	101.3±1.3	98.5±1.0
20	96.6±6.6	100.1±0.9	109.4±3.0	101.8±0.8	98.6±1.1
25	97.7±2.3	100.7±1.4	109.0±3.2	102.0±0.8	98.3±1.0
30	97.2±2.0	100.6±1.3	109.1±2.5	102.1±0.6	98.1±1.2

表 3 相似因子的统计分析结果

	A	B	C	D
Q	9 731.1	3 442.5	1 773.8	1 858.1
f ₂	19.7	31.0	38.2	37.7

3 讨论

光纤传感技术是 20 世纪 70 年代随着光导纤维实用化和光通信技术的发展而形成的。光纤化学传感器(Optic Fiber Chemical Sensor)是在光导纤维

的端部安装一个对分析物有影响的试剂相(探头),探头将光学性质(光强、荧光、光谱、偏震态或折射等)的变化通过光纤传送至检测器检测^[7]。

目前,国内外进行溶出度检查一般采用单点溶出度测定药物溶出,这一方法尚不能全面准确地反映药物的溶出性能和质量。而FODT系统绘制溶出曲线时,无需取样补液,即可对制剂的溶出过程进行自动、详尽、准确的监测,获得的数据更加完整、真实^[8]。本文利用FODT系统实时监测了5个厂家法莫替丁片溶出度,试验结果表明国内企业生产的药品内在质量存在较大的差异。

随着计算机软件功能的加强,对于多组分药物的溶出度测定也成为可能,FODT系统必将得到进一步完善和运用。

参考文献

[1] 吴 军,李建光,杨 梅. 光纤药物原位溶出度/释放度监测仪

实时监测复方氯唑沙宗片体外溶出度[J]. 药物分析杂志, 2007,43(6):488-494.

[2] 周 怡,任重远,王 绯. 不同厂家苯磺酸氨氯地平片溶出度考察[J]. 药物分析杂志,2008,28(4):634-636.

[3] 李 芳,李 瑛,刘建平. 不同生产厂家常用口服避孕药体外溶出度考察[J]. 中国药房,2007,18(7):536-537.

[4] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:化学工业出版社,2005:886.

[5] 张尔强. 巧用EXCEL做方差分析[J]. 医学信息,2002,15(5):299-300.

[6] 陈贤春,吴 清,王玉蓉. 关于溶出曲线比较和评价方法[J]. 中国医院药志,2007,27(5):662-664.

[7] 吴 军,李新霞,陈 坚. 光纤药物原位溶出度/释放度监测仪实时监测复方盐酸阿米洛利片体外溶出度[J]. 药物分析杂志, 2007,27(2):238-241.

[8] 吐尔洪,买买提,陈 坚. 利用六通道光纤传感系统检测盐酸胺碘酮片的溶出度[J]. 药物分析杂志,2007,27(1):76-78.

(收稿日期:2008-11-04;修回日期:2008-12-08)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)

· 短 篇 ·

经皮穿刺肺活检术后并发气胸的诊断与治疗 (附64例报告)

张传生,汪 栋,韩开宝,周 源,孙宏志,孙向东,许 罡,路东明,叶玉坤
(解放军第81医院全军肿瘤中心,江苏南京 210002)

[关键词] 穿刺活检;针吸;肺肿瘤;气胸;医源性疾病

中图分类号: R561.4 文献标识码: B 文章编号: 1672-271X(2009)02-0138-02

我院2000年1月~2006年12月经胸部X片和胸部CT扫描发现肺部占位性病变更行经皮穿刺肺活检术1231例,发生气胸64例,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 经胸部X线片、胸部CT检查发现肺部病变为左上肺236例,左下肺312例,右上肺305例,右中肺82例,右下肺296例。病变范围1.0~12 cm大小。发现病变时间3~96天。入院后痰液、纤维支气管镜镜检病理学检查未能明确诊断。

1.2 穿刺经过 在胸部X线引导下,采用自行设计的仿双相立体定位仪^[1]定位,摄片确认定位准确后标记穿刺点。1%利多卡因5 ml拟进针针道局部浸

润,尤以胸膜层面要浸润充分,以防胸膜肺休克的发生。活检时根据病灶大小,选用21号(针长8~12 cm,外径0.8 mm)不带针芯的穿刺针连接30 ml注射器,在X线引导下经皮穿刺达病灶,20 ml负压抽吸取肺部病变,减压至5 ml时迅速退针,抽取标本立即涂片送病理学检查。

1.3 结果 64例气胸中男46例,女18例;年龄13~76岁,平均51.5岁。左侧39例,右侧25例。35例患者穿刺结束时诉有胸痛,胸闷,刺激性咳嗽,胸部透视发现肺压缩5%~90%,29例穿刺术后无症状,术后第2天常规胸片检查发现气胸,肺压缩10%~50%,全部病例经吸氧、胸穿(1~3次),部分经胸腔闭式引流治愈。

(下转第183页)