

• 药剂学 •

罗红霉素电子药膜的研制及其稳定性考察

王晓波, 王敬国, 袭荣刚, 张治然(中国人民解放军第 210 医院, 辽宁 大连 116021)

摘要 目的: 制备罗红霉素电子药膜, 建立测定罗红霉素电子药膜含量的方法, 考察其膜剂稳定性。方法: 采用电热成膜法制备膜剂; 含量测定采用高效液相色谱法, 色谱柱为 YWG- C₁₈ 柱, 流动相为乙腈- 甲醇- 0.5% 乙酸铵(100 : 80 : 60), 检测波长为 235nm; 稳定性实验, 采用 40℃、60℃、80℃为考察温度, 以相对湿度 75%(NaCl) 和 92.5%(KNO₃) 为考察湿度, 于第 0、1、3、5、10d 时取样测定罗红霉素含量。结果: 每片膜剂含罗红霉素 75mg, 重量差异限度小于 10%; 高效液相色谱法加样回收率高, 在 0.3~ 1.7mgml⁻¹ 范围内, 峰面积与浓度(mgml⁻¹) 呈良好的线性关系, $r = 0.9998$, 平均回收率为 99.23%, RSD 为 0.84%, 日内、日间相对标准偏差均小于 2%, 精密度较好, 符合分析测试的要求; 罗红霉素膜剂热稳定性良好, 在高温条件下罗红霉素含量几乎无变化。结论: 罗红霉素膜剂稳定性良好, 含量测定方法简便, 专属、重现性好。

关键词 罗红霉素; 膜剂; HPLC; 含量测定; 稳定性

中图分类号: R944.9

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2003)01- 0018- 03

Preparation and stability observation of electron medicinal membrane of roxithromycin

WANG Xiao-bo, WANG Jing-guo, XI Rong-gang, ZHANG Zhi-ran (210 Hospital of PLA, Dalian 116021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To prepare electron medicinal membrane of roxithromycin. To develop a method for assay about electron medicinal membrane of roxithromycin and observe its stabilities. **METHODS:** The electron medicinal membrane of roxithromycin was prepared with the electrothermic equipment. The content of roxithromycin was determined by HPLC. The analytical column was YWG- C₁₈ column. The mobile phase was a mixture of acetonitrile methanol 0.5% ammonium acetate (100 : 80 : 60), with the detection wavelength at 235 nm. The stabilities of electron medicinal membrane of roxithromycin was studied by determining the changes of roxithromycin contents by HPLC after subjected to high temperature and humidity test. **RESULTS:** The dosage of membrane of roxithromycin is 75mg. Its difference degree of weight is below 10%. Precision and stability were fine. The linear correlation was observed from the concentrations of 0.3 to 1.7mg·ml⁻¹ ($r = 0.9998$). The average recovery was 99.23%. Resolution between roxithromycin and other peaks met the requirements. Thermal stabilities of electron medicinal membrane of roxithromycin is good. So is its moist stability. **CONCLUSIONS:** Stabilities of electron medicinal membrane of roxithromycin is good. The method was convenient, selective and reproducible for assay about electron medicinal membrane of roxithromycin.

KEY WORDS roxithromycin; membrane; HPLC; stability; content determination

罗红霉素(Roxithromycin)是一种新的半合成大环内酯广谱抗生素^[1],对常见的革兰阳性菌、部分厌氧菌、支原体、军团菌等均有很好抑菌作用;具有口服吸收好、生物利用度高、半衰期长、稳定性好的优点。罗红霉素直肠给药可作为治疗慢性细菌性和慢性非细菌性前列腺炎的主要药物^[2]。我院药

剂科和大连德泰电子药业有限公司联合研制了罗红霉素“电子药膜”,在电子药丸的推动下,可置入前列腺附近,由电子药丸发出低频编码电脉冲,作用于前列腺腺体及周围的血管、神经、淋巴组织,产生有节律的肌肉收缩,加速血液循环,同时促进罗红霉素透过脂质薄膜进入前列腺腺体,作用直接,起效迅速,

疗效确切。本文采用 HPLC 法测定其含量, 方法简便, 快速, 专属性强, 重现性好, 并在不同温度和湿度下对其稳定性进行考察。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Bio-Rad500 型 HPLC 系统(USA), Bio-Rad500 系统控制器(USA), Bio-Rad1706 紫外可变波长检测器(JAPAN), Bio-Rad 不锈钢微保护柱 ODS-5S(4.6mm × 30mm), YWG-C₁₈ 不锈钢柱(10 μ m, 250mm × 4mm, 大连化学物理研究所), 7125 型进样阀(USA), 江申色谱工作站, V-560 分光光度计(JASCO 日本分光株式会社), SK-1 快速混匀器(江苏国华仪器厂), 电热成膜机(南京通用机械厂), 台式干燥箱 WG2003(重庆试验设备厂一分厂)。

1.2 试剂

罗红霉素(大连美罗药业, 批号 020405), 聚乙烯树脂 04-86M(药膜树脂-04)(北京化学二厂, 批号 010521), 甘油(北京第二制药厂, 批号 000301), 氯化钠(沈阳试剂厂, 批号 870701), 硝酸钾(北京化工厂, 批号 010410), 罗红霉素对照品由中国药品生物制品检定所提供(批号 011013), 乙腈(天津市科密欧化学试剂开发中心, 批号 010102), 甲醇(天津市科密欧化学试剂开发中心, 批号 010601), 均为色谱纯, 乙酸铵(天津市石英钟厂霸州市化工分厂, 批号 010907)为分析纯, 水为去离子重蒸水。

2 方法与结果

2.1 处方组成

罗红霉素 7.5kg; 聚乙烯树脂 04-86M(药膜树脂-04) 30kg; 甘油 1500ml; 蒸馏水 52.5kg 制成 10 万片。

2.2 制备工艺

取聚乙烯树脂 04-86M(药膜树脂-04)置于 80~90℃热水中, 加热搅拌使其充分溶解, 保温静置 3~4h, 待液体中气泡完全消失后, 将通过 180 目筛的罗红霉素药粉在缓缓搅拌下均匀撒入液体表面, 边撒边搅, 直至罗红霉素在液体中均匀分布。取药液在膜板温度为 241℃, 膜板循环一周所需时间为 2min15s 条件下涂膜、干燥、成膜, 切割, 包装, 即得。

2.3 含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱: YWG-C₁₈ 250mm × 4mm; 流动相: 乙腈-甲醇-0.5% 乙酸铵(100:80:60); 流速 1.0ml min⁻¹; 柱温: 室温; 紫外检测波

长: 235nm; 进样量为 20 μ l; 灵敏度: 0.64AUFS。

2.3.2 溶液的配制 对照品溶液的配制: 取罗红霉素对照品约 100mg, 精密称定, 置 100ml 量瓶中, 加甲醇振荡使溶解, 并稀释至刻度, 摇匀。

罗红霉素药膜供试品溶液的配制: 取罗红霉素膜剂 20 片, 剪碎, 精密称取适量(约相当于罗红霉素 100mg), 置 100ml 烧杯中, 加热水(80~90℃) 65ml, 搅拌至药膜溶解, 溶液移至 100ml 量瓶中, 用甲醇适量溶解烧杯中剩余物, 溶液移至量瓶中, 重复进行 3 次, 加甲醇至刻度, 超声振荡混匀, 溶液呈透明状, 用 0.45 μ m 针筒式油膜过滤器过滤, 滤液作为供试品溶液。

2.3.3 方法学考察

2.3.3.1 线性关系 取罗红霉素对照品适量, 加甲醇制成 2.752mg ml⁻¹ 的溶液, 精密量取 1, 2, 3, 4, 5, 6ml, 分别置 10ml 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀。进样 20 μ l 测定, 以罗红霉素峰面积为纵坐标, 浓度(mg ml⁻¹) 为横坐标, 结果浓度在 0.3~1.7mg ml⁻¹ 范围内线性关系良好。回归方程为:

$$Y = 162143.12X + 323.10, r = 0.9998.$$

2.3.3.2 精密度 取罗红霉素膜的供试品溶液, 连续进样 6 次, 计算峰面积的 RSD 为 0.49%。

2.3.3.3 稳定性 取罗红霉素膜的供试品溶液, 每隔 1h 测定 1 次, 结果表明测定液至少在 8h 内稳定, RSD 为 0.75% (n=9)。

2.3.3.4 加样回收率试验 精密称取已知含量的罗红霉素膜碎屑适量(相当于罗红霉素约 50mg), 共 5 份, 分别置 100ml 量瓶中, 加入罗红霉素对照品约 50mg, 按照罗红霉素膜供试品溶液的配制方法配制溶液, 依法测定, 平均回收率为 99.23%, RSD 为 0.84% (n=5)。

2.3.3.5 样品含量测定 分别取 3 个批号的罗红霉素药膜供试品溶液, 按本文色谱条件, 进样 20 μ l 进行测定。结果, 罗红霉素平均含量为 99.2% ± 0.2245 (n=5), RSD=1.51%。

3 稳定性考察

3.1 热稳定性试验

取罗红霉素膜剂若干张, 密封于玻璃瓶中, 分别于 40、60、80℃恒温干燥箱内放置 10d, 于第 0、1、3、5、10 天时取样, 测定罗红霉素含量, 结果(见表 1)表明罗红霉素膜剂热稳定性良好。

3.2 湿稳定性实验

取罗红霉素膜剂若干张置于两个密闭器皿中, 相对湿度分别为 75% (NaCl) 和 92.5% (KNO₃), 室

温放置 10d, 于第 0、1、3、5、10 天时取样测定罗红霉素含量, 结果(见表 2)表明, 在高湿的条件下罗红霉素膜剂稳定。

表 1 热对罗红霉素膜剂含量的影响($n=3$)

温度(°C)	受热时间(d)	罗红霉素含量(mg)
40	0	73.87
	1	73.76
	3	73.54
	5	72.44
	10	71.69
60	1	71.41
	3	71.23
	5	70.02
	10	68.97
80	1	72.63
	3	72.82
	5	70.02
	10	68.99

表 2 湿度对罗红霉素膜剂含量的影响($n=3$)

湿度(%)	取样时间(d)	罗红霉素含量(mg)
NaCl	0	72.96
	1	72.82
	3	71.81
	5	72.00
	10	70.99
KNO ₃	1	73.36
	3	72.99
	5	72.17
	10	71.10

4 讨论

本研究就罗红霉素膜剂制备的处方、工艺、含量测定方法及其稳定性进行了初步考察。实验结果表

明, 由于罗红霉素在水中溶解度极低, 若按传统方法将罗红霉素与甘油直接加入聚乙烯树脂 04-86M (药膜树脂-04) 浆液中搅拌, 待液体气泡挥尽后, 罗红霉素药粉亦随气泡上浮至液体表面, 造成浆液中罗红霉素含量不均, 因此, 我们采用先将聚乙烯树脂 04-86M (药膜树脂-04) 浆液充分混匀静置 3~4h 后, 待其中气泡消失后再撒入罗红霉素药粉, 并搅拌均匀直接拉膜, 避免了膜中含有大量气泡而致使其含量不足或不均匀的现象出现, 使生产出的膜剂完整光洁, 厚度一致, 无明显气泡。

罗红霉素在 210nm 检测时, 经试验试剂有干扰。我们参照李青翠等^[3]采用 235nm 作为检测波长, 通过提高进样量(20 μ l)来弥补因检测波长的提高而使吸收度下降的不足。在配制罗红霉素供试品溶液时, 经反复实验, 只有当水与甲醇的比例为 13:7 时, 所配溶液的透明度最好。由于膜剂的均匀度不是十分理想, 因此选择供试品时应随机抽样, 并对其碎屑充分混匀后称量。罗红霉素膜剂用 HPLC 方法检测含量, 灵敏度高, 专属性强, 重现性好。

实验表明罗红霉素对热稳定, 在高湿条件下稳定性良好, 易于储存。

参考文献:

- [1] 黄海华. 两种新型的红霉素衍生物 clarithromycin 和 roxithromycin[J]. 沈阳药学院学报, 1994, 11(3): 228.
- [2] 剑荣森, 周光军. 罗红霉素栓剂的研制及疗效观察[J]. 中国药师, 2000, 3(2): 112.
- [3] 李青翠, 刘玉珍, 李芙蓉. 罗红霉素及其制剂含量测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 1999, 19(5): 317.

收稿日期: 2002-08-12

奈福泮缓释胶囊体内外试验的相关性研究

杨宏图¹, 常翠¹, 宁德俄¹, 徐群英¹, 毕殿洲²(1. 深圳市人民医院, 暨南大学第二附属医院药学院, 广东 深圳 518020; 2. 沈阳药科大学药剂教研室, 辽宁 沈阳 110015)

摘要 目的: 评价奈福泮缓释胶囊的体外释放与体内吸收的相关性, 为其质量控制提供实验依据。方法: 用反相高效液相色谱法测定血浆中的奈福泮浓度, 按 Wagner-Nelson 公式计算| 定时间内奈福泮缓释胶囊的体内吸收百分率。在释放介质中进行体外释放度试验, 计算相应时间内的累积释放百分率。结果: 奈福泮缓释胶囊在体外缓慢释放, 体内血药浓度维持时间长。结论: 奈福泮缓释胶囊的体内吸收百分率与体外释放百分率间存在良好的相关关系。

关键词 奈福泮; 缓释胶囊; 高效液相色谱法; 体内外试验相关性

中图分类号: R944.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2003)01-0020-04