

参 考 文 献

[1] 庞哈慧主编. 药物稳定性预测方法. 第一版. 北京:

人民卫生出版社, 1984·90

[2] 李其英主编. 实用临床医学检验. 第一版. 湖北人民出版社, 1982·518

氯丙嗪片的体外溶出度考察

解放军 92 医院(南平市 353000) 涂飞龙 彭小泽

氯丙嗪为吩噻嗪类抗精神病药, 它对兴奋骚动、紧张不安、幻觉妄想型精神分裂症患者疗效确切, 副作用较小, 可长期服用, 有利于巩固疗效, 减少复发率。因此临床上久用不衰。近临床反应患者服用某药厂生产的氯丙嗪片剂疗效欠佳, 我们考虑到可能是片剂的溶出度对其生物利用的影响, 对三个厂批的氯丙嗪片进行了体外溶出度测定, 现报告如下。

一、仪器与材料

1. 仪器 751 紫外分光光度计(上海分析仪器厂); 78×片剂四用测定仪(上海黄海制药厂); IBM—PC/XT 计算机(美国)。

2. 样品 上海 A 厂(25mg, 批号 900404—3); 江苏 B 厂(50mg, 批号 900202—10); 福

建 C 厂(50mg, 批号 901023)。

所有试剂均为分析纯。

二、实验方法与结果

1. 含量测定 取本品 20 片, 除去糖衣后, 精密称定, 研细, 精取适量(约相当于盐酸氯丙嗪 10mg), 置 100 ml 量瓶中, 加盐酸 (9→1000) 70ml, 振摇使其溶解, 用同一溶剂稀释至刻度, 摇匀滤过, 弃去初滤液, 精取续滤液 5 ml, 置另一 100ml 量瓶中, 加同一溶剂稀释至刻度, 摇匀, 以溶剂为空白, 在 25 nm 的波长处测定吸收度, 按 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 为 915 计算平均百分含量^[1]。结果见表 1。

2. 平均片重(n=20)、崩解时限、硬度(n=5)按方法^[1]测定, 结果见表 1。

表 1 氯丙嗪片的质量检测

厂家	片重(g) $\bar{X} \pm S$ (n=20)	百分标示 含量(%)	崩解时限(min) $\bar{X} \pm S$ (n=5)	硬度(kg) $\bar{X} \pm S$ (n=5)
A	0.1723±0.0059	97.86	8.00±0.71	6.04±0.15
B	0.2989±0.0076	98.46	17.80±0.84	12.32±0.46
C	0.1761±0.0083	99.22	25.80±0.84	8.50±1.00

3. 溶出度测定 按转篮法^[1]测定, 以水 1000 ml 为溶出介质, 温度为 37±0.5℃, 转篮转速为 100rpm/min, 取一片已精密称重的氯丙嗪片放入转篮中, 当药片接触溶出介质时开始计时, A 厂分别于 6、9、12、15、18 min, B 厂分别于 12、24、36、48、60min, C 厂分别于 12、24、36、48、60、80、100、120、140、160、180、200

min, 在固定取样点精密吸取溶出液 10ml, 随即补加已恒温至 37±0.5℃的溶出介质 10ml, 立即滤过, 弃去初滤液, 精取续滤液 5ml 置 25ml 量瓶中, 加盐酸溶液 (9→1000) 稀释至刻度, 摇匀, 于 25 nm 的波长处测定其吸收度, 并以精密称重的各批均匀粉末(相当于 20 片平均片重), 完全溶解释放的吸收度为比

较值通过片重校正,计算每片的累积溶出量, 值,结果见表 2~4。
各测定点的累积溶出百分含量取 5 次的平均

表 2 A 厂氯丙嗪片的累积溶出百分率

	取样时间(min)				
	6	9	12	15	18
累积率(F/t)%	14.573	50.042	75.364	88.417	98.407
±s	2.487	5.638	2.391	6.34	2.775

表 3 B 厂氯丙嗪片的累积溶出百分率

	取样时间(min)				
	12	24	36	48	60
累积率(F/t)%	2.039	6.757	60.669	90.400	97.610
±s	0.511	2.747	9.178	5.921	4.058
累积率(F/t)%	1.789	2.358	8.317	11.341	25.743
±s	0.881	0.507	2.884	3.332	5.566

表 4 C 厂氯丙嗪片的累积溶出百分率

	取样时间(min)						
	80	100	120	140	160	180	200
累积率(F/t)%	45.744	52.152	59.282	76.467	83.430	89.281	92.438
±s	9.046	6.176	6.777	9.235	5.830	6.222	5.966

4 数据处理

(1) 提取参数 从每次求得的片剂溶出度和时间,用南京军区总医院的 PKBP-N₁

药动学与生物药剂学程序包,在 IBM-PC/XT 计算机上提取威布尔参数, T₃₀、T₆₀、T_d、T₈₀ 及 m 五个参数,结果见表 5。

表 5 氯丙嗪片的溶出速率威布尔分布参数(n=5)

项目	A厂(min)	B厂(min)	C厂(min)
	$\bar{X} \pm s$	$\bar{X} \pm s$	$\bar{X} \pm s$
T ₃₀	4.74 ± 2.52	30.06 ± 1.02	64.50 ± 15.72
T ₆₀	6.48 ± 2.52	36.36 ± 1.44	99.12 ± 7.14
T _d	7.74 ± 2.40	40.38 ± 1.92	128.22 ± 16.68
T ₈₀	9.96 ± 1.86	46.26 ± 2.70	184.14 ± 63.90
m	2.12 ± 0.98	3.54 ± 0.39	1.70 ± 0.58

(2) 方差分析 采用 F 检验对 A、B、C 厂片的溶出参数进行方差分析,结果见表 6

表 6 溶出度参数方差分析结果

参数	方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	显著性
M	组间	9.293	2	4.647	9.661	P<0.01
	组内	5.771	12	0.481		
T ₆₀	组间	6.210	2	3.105	564.545	p<0.01
	组内	0.066	12	0.0055		
T _d	组间	10.786	2	5.393	207.423	p<0.01
	组内	0.307	12	0.026		

三、结果与讨论

1. A 厂产品溶出最快, 12min 溶出即达 77% 以上, 符合中国药典有关规定, B 厂次之, C 厂最慢, 140min 才溶出 76%, 不符合中国药典九〇年版的有关规定。

2. 由表 5、表 6 结果分析, 经 F 检验各厂批的溶出参数存在显著性差异 (P<0.01), 说

明不同处方, 包衣辅料、生产工艺对氯丙噻片剂溶出度影响显著, 从而影响其生物利用度, 体内吸收减少, 达不到有效的血药浓度, 是影响临床疗效的主要原因。

参考文献

[1] 中华人民共和国药典。二部。1990·536

氮酮对某些药物透皮吸收的促进作用

山东省梁山县药检所(梁山县 274800) 方士年 王阳奎

氮酮(Azone)即月桂氮草酮, 是近年发展起来的一种强效、低毒透皮吸收促进剂。国外对其应用研究较多, 认为可应用在许多药物的外用制剂, 对抗生素、甾体药、安定药、激素类药、抗病毒药、抗癌药等均具有显著的透皮吸收促进作用^[1,2]。国内对此亦做了大量研究工作, 积累了一定经验, 本文就近年来国内关于氮酮对部分药物透皮吸收促进作用的研究做一介绍, 供参考。

5-氟尿嘧啶(5-FU) 兰学山等^[1]采用静态简单小室装置以 5-FU 为模型药物进行了初步研究。结果表明含 3% Azone 的 5-FU 液其透皮吸收率比不含 Azone 的 5-FU 液的透皮吸收率增加大约 70%。王晓波等^[3]采用抛物线拟合法建立了不同时间下 Azone 浓度对 5-FU 透皮吸收率的数学模

型, 用此模型准确求得了 Azone 对 5-FU 透皮吸收的最佳浓度(为 $4.14 \pm 0.370\%$)。此研究为设计某些药物透皮制剂的最佳处方、选择某种最佳渗透促进剂浓度奠定了理论基础。

甲硝唑 王亦兵等^[4]用甲硝唑做为模型药物, 用离体鼠皮对 Azone 与二甲基亚砷(DMSO)的透皮吸收促进作用进行了初步比较。结果含 2% Azone 的甲硝唑溶液透皮吸收率为 63%, 不含 Azone 及含 2% DMSO 的甲硝唑溶液, 透皮吸收率分别为 17% 和 14%, 表明 2% Azone 可非常显著地促进甲硝唑的透皮吸收。杨亚惠等^[5]研究比较了含 1% 氮酮甲硝唑擦剂与不含氮酮甲硝唑擦剂体外透皮吸收作用的情况, 结果 1% 氮酮甲硝唑擦剂透皮吸收率高于不含氮酮甲硝唑擦