

# 光纤传感过程分析利巴韦林片的溶出度<sup>Δ</sup>

张明玥<sup>1\*</sup>, 李新霞<sup>1#</sup>, 郑立民<sup>1</sup>, 王伟萍<sup>2</sup>, 蔡磊<sup>2</sup>(1.新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011; 2.新疆维吾尔自治区食品药品检验所, 乌鲁木齐 830004)

中图分类号 R927.1; R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)01-0054-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.01.19

**摘要** 目的:建立过程分析利巴韦林片溶出度的方法。方法:参照《美国药典》中利巴韦林片的溶出条件,采用光纤传感药物溶出度实时测定仪建立利巴韦林片的溶出度分析方法(简称FODT法),并与《美国药典》方法进行比较;同时建立可测定3种不同规格(0.02、0.05、0.1 g)利巴韦林片溶出度的FODT法条件(探头规格、检测波长);另外对11批不同厂家产品进行了考察。结果:两种方法所得溶出度结果均符合要求,但采用FODT法可以观察不同厂家样品及同一厂家不同片之间药物实时溶出情况的差异;3种规格样品采用FODT法时的探头规格和检测波长分别为5、2、1 mm和210、228、234 nm。结论:所建立的测定利巴韦林片溶出度的FODT法能够直观有效地监测药物的溶出过程,连续定量地反映了样品的体外溶出特性。

**关键词** 光纤传感药物溶出度实时测定仪;光纤传感过程分析;利巴韦林片;溶出度

## Analysis of the Dissolution of Ribavirin Tablets Based on Fiber-optic Sensing Process

ZHANG Ming-yue<sup>1</sup>, LI Xin-xia<sup>1</sup>, ZHENG Li-min<sup>1</sup>, WANG Wei-ping<sup>2</sup>, CAI Lei<sup>2</sup>(1.College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2.Xinjiang Institute for Food and Drugs Control, Urumqi 830004, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a process analysis method for the dissolution determination of Ribavirin tablets. METHODS: According to the dissolution condition stated in *American Pharmacopoeia*, the release process of Ribavirin tablets was determined using FODT system in water. FODT was established for the dissolution of 3 different specifications (0.02, 0.05, 0.1 g) of Ribavirin tablets (probe specification, detection wavelength). Samples from 11 manufactories were studied. RESULTS: The dissolution of 2 methods were in line with the requirements, but FODT could used to detect the dissolution difference of samples from different manufacturers and different tablets from same manufacturers. The probe specification and detection wavelength of 3 specifications of samples were 5, 2, 1 mm and 210, 228, 234 nm. CONCLUSIONS: FODT method can directly monitor the dissolution of drugs effectively and reflect the *in vitro* dissolution characteristics of samples quantitatively and continuously.

**KEYWORDS** Fiber-optic real time dissolution test system; Fiber-optic sensing process analysis; Ribavirin tablets; Dissolution

利巴韦林是一种新型的合成核苷类广谱抗病毒药物,对多种DNA病毒和RNA病毒均有明显的抑制作用,在临床上应用较普遍<sup>[1-2]</sup>。我国现行标准2010年版《中国药典》(二部)<sup>[3]</sup>中利巴韦林片检查项中未要求检查其溶出度,故无法准确、客观地反映国产利巴韦林片的溶出情况。《欧洲药典》《英国药典》及《日本药局方》最新版本也均未收载利巴韦林片的溶出度检查方法。《美国药典》<sup>[4]</sup>中利巴韦林片溶出度检查方法为:“浆法,50 r/min,水为溶出介质,介质体积900 ml,溶出温度37℃,进行溶出测定,溶出30 min后取样经高效液相色谱(HPLC)法在210 nm波长处测定”。

笔者参照《美国药典》的溶出条件采用光纤传感药物溶出度实时测定仪(Fiber-optic dissolution test system, FODT)建立利巴韦林片的溶出度分析方法(简称FODT法),并与《美国药

典》方法作对照试验进行方法学验证,同时对11批不同厂家利巴韦林片进行溶出行为的测定与比较。

## 1 材料

### 1.1 仪器

601型FODT(新疆医科大学-新疆富科思生物技术公司联合研制);AB135-S电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);ZKT-18真空脱气仪(天大天发科技有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

利巴韦林对照品(中国食品药品检定研究院,批号:629-200202,供含量测定用);利巴韦林片(A厂,批号:100927; B厂,批号:20100903; C厂,批号:911101; D厂,批号:1004211; E厂,批号:110414; F厂,批号:110702; G厂,批号:100909; H厂,批号:100201; I厂,批号:10090521; J厂,批号:101101; K厂,批号:100803;上述产品规格均为每片0.02 g; L厂,批号:110102,规格:每片0.10 g; M厂,批号:110102,规格:每片0.05 g);溶出用水为经脱气的蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 检测波长及光程的选择

精密称取利巴韦林对照品适量,加水溶解并稀释成质量

Δ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2011211A041)

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 光纤药物溶出。电话: 0991-2815317。E-mail: 1376306027@qq.com

# 通信作者: 教授, 硕士研究生导师, 博士后。研究方向: 新药研发及仪器分析技术。E-mail: lxx6668@163.com

浓度为 22.5  $\mu\text{g/ml}$  的对照品溶液。将利巴韦林片(批号: 100927)研细,精密称取细粉适量,加水溶解并稀释成 22.2  $\mu\text{g/ml}$  的供试品溶液(相对百分溶出率  $Q$  为 100.0%)。将对照品及供试品溶液置于 FODT 中,以 5 mm 探头规格扫描紫外光谱,得到对照品及供试品溶液的最大吸收波长均为 210 nm,而在 550 nm 处无吸收,采用双波长法消除辅料干扰<sup>[5-8]</sup>。故选择 550 nm 作为参比波长,探头规格为 5 mm,即测定光程为 10 mm,100% 溶出时,溶液的吸光度在 0.8~1.0。对照品及供试品溶液吸收光谱见图 1。

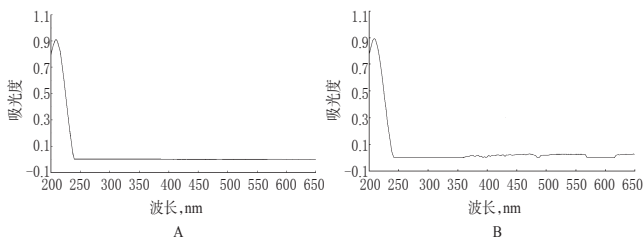


图1 紫外吸收光谱图

A.对照品;B.供试品

Fig 1 UV absorption spectrum

A. substance control; B. test samples

## 2.2 标准曲线的制备

精密称取利巴韦林对照品 22.2 mg 置于 50 ml 量瓶中,加水溶解至刻度,摇匀,作为贮备液,其质量浓度为 444  $\mu\text{g/ml}$  ( $Q$  为 100.0%)。分别取贮备液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 ml 置于 100 ml 量瓶中,加水稀释,并定容至刻度,摇匀,得质量浓度分别为 4.44、8.88、13.32、17.76、22.22、26.64  $\mu\text{g/ml}$  ( $Q$  分别为 20.0%、40.0%、60.0%、80.0%、100.0%、120.0%) 的溶液。

取上述溶液置于 FODT 中在 210、550 nm 波长处测定吸光度,以双波长吸光度之差  $\Delta A$  对  $Q$  (%) 作线性回归。结果显示,在 20.40%~122.38% 的范围内线性关系良好,且 6 个光纤通道测定结果的均一性较好,结果见表 1。

表1 6个通道线性关系(溶剂为水)

Tab 1 Linear relationship of 6 pathways (water as medium)

通道	$\Delta A$						线性方程	$r$
	20.40%	40.79%	61.19%	81.58%	102.25%	122.38%		
1	0.203 8	0.411 6	0.585 6	0.761 0	0.905 4	1.049 6	$Q=119.40 \Delta A-7.290 3$	0.997
2	0.216 2	0.428 2	0.600 4	0.783 4	0.953 6	1.101 6	$Q=113.77 \Delta A-6.795 7$	0.998
3	0.206 0	0.411 2	0.576 2	0.744 0	0.897 6	1.038 6	$Q=121.50 \Delta A-7.823 6$	0.998
4	0.214 4	0.430 2	0.600 8	0.783 2	0.947 6	1.100 0	$Q=114.25 \Delta A-6.995 3$	0.998
5	0.211 2	0.421 0	0.591 6	0.773 8	0.928 8	1.070 8	$Q=117.19 \Delta A-7.462 2$	0.998
6	0.215 0	0.422 2	0.588 8	0.762 4	0.913 6	1.046 8	$Q=121.03 \Delta A-9.013 9$	0.997

## 2.3 精密度试验

将 6 个探头分别浸入“2.2”项下的低、中、高 3 种质量浓度 (8.88、13.32、22.22  $\mu\text{g/ml}$ ,  $Q$  分别为 40.0%、60.0%、100.0%) 溶液,根据线性方程在双波长下测定吸光度,连续测定 5 d。计算利巴韦林片在水中的日间 RSD。结果,6 个通道的 RSD 为 1.74%~4.66%。

## 2.4 加标回收试验

精密量取药物溶液适量配制成本底为 2.778  $\mu\text{g/ml}$  的利巴韦林溶液,分别加入利巴韦林对照品溶液适量制备成质量浓度为 2.186、3.279、4.918  $\mu\text{g/ml}$  的低、中、高 3 种加标溶液各 3 份,在测定仪中根据线性方程在双波长下测定吸光度,计算其回收率。结果,各质量浓度下的回收率为 102.07%~105.37%,

详见表 2。

表2 回收率试验结果( $n=3$ )

Tab 2 Results of recovery tests ( $n=3$ )

样品质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	理论加标质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	实测质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	平均回收率, %	RSD, %
2.778	2.186	5.009	102.07	2.48
2.778	3.279	6.218	104.90	4.41
2.778	4.918	7.960	105.37	0.98

## 2.5 样品溶出度测定

2.5.1 样品在 30 min 时的溶出度结果。每个厂家样品各取 6 片,依法测定,通过 FODT 上的软件,可直接得到样品 30 min 时的溶出度结果。结果,11 个厂家 11 批样品中,有 1 批样品 (E 厂家) 30 min 内  $Q$  小于 80%。为更加直观地比较出所有不同厂家样品在水中的溶出行为,分别从软件中每隔 3 s 自动提取 6 个通道的取样时间点和  $Q$  值,求平均值后在 Excel 表中绘制不同厂家样品在水中的总平均溶出曲线图,见图 2。

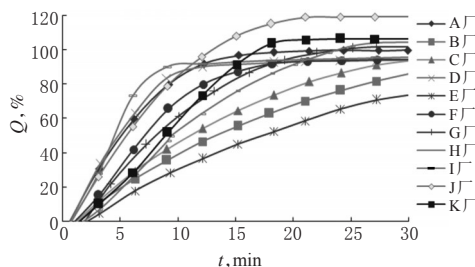


图2 11个厂家样品在水中总平均溶出曲线图

Fig 2 Mean dissolution curves of samples from 11 manufacturers in water

从图 2 可看出,在水中, A、D、I、J 厂样品在 10 min 左右  $Q$  已经达到 80% 以上, F、G、H、K 厂样品在 12~18 min 时  $Q$  达到 80% 以上,而 B、C 厂样品在 25 min 时  $Q$  达到 80% 以上, E 厂样品在 30 min 时  $Q$  还未达到 80%。表明不同厂家利巴韦林片溶出行为不一致。

2.5.2 FODT 法 30 min 时溶出度与《美国药典》法测定结果比较。取 H、I、J、K 4 厂家共 4 批样品分别在水中用 FODT 进行溶出度测定,同时取 30 min 时的溶出液,参考《美国药典》<sup>[4]</sup> 中利巴韦林片溶出度检查方法 (HPLC 法) 计算其  $Q$  值。将 FODT 法和《美国药典》法测得结果进行比较可以看出: 30 min 取样时, 4 个厂家 6 片药采用两种方法检测,  $Q$  均能达到 80% 以上,结果基本一致,均符合规定,详见表 3; FODT 法溶出曲线见图 3。

表3 两种方法测定同一样品的溶出度结果比较

Tab 3 Comparison of the dissolution of same samples by 2 methods

厂家	检测方法	$Q, \%$					
		1	2	3	4	5	6
H	FODT	105.7	103.2	102.8	103.2	99.5	104.7
	HPLC	103.0	103.7	103.1	104.4	102.5	106.7
I	FODT	95.4	97.1	97.9	82.4	85.8	96.5
	HPLC	97.0	99.4	100.8	84.9	89.0	99.8
J	FODT	123.3	124.6	116.6	121.6	119.7	120.1
	HPLC	100.0	102.7	100.8	101.3	100.6	102.1
K	FODT	107.4	108.0	106.2	107.2	110.9	108.6
	HPLC	110.0	110.9	110.1	110.7	116.6	114.8

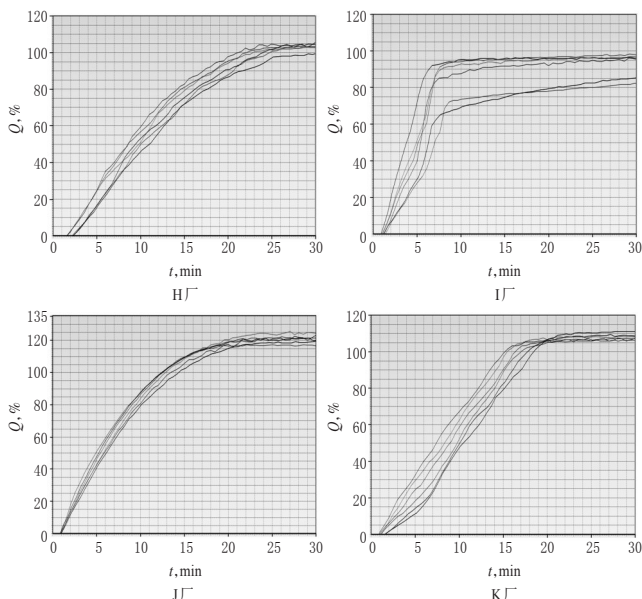


图3 4个厂家样品30 min的溶出过程

Fig 3 The release processes of samples from 4 manufacturers

但从图3中可以看到,药物实时溶出的情况4个厂家并不一样,且同一厂家6片药的溶出情况也有差异。例如J厂样品溶出的均一性要比其余3个厂家更好,I厂样品均一性较差;且从4个厂家的溶出曲线图中能够直观地比较出其溶出速率,比《美国药典》方法更加直观和方便,对药物的溶出评价会更加全面。

### 2.6 不同规格利巴韦林片的溶出度测定

在已建立的规格为每片0.02 g的样品FODT法的基础上,笔者又通过改变探头和改变检测波长两种条件建立了规格为每片0.05、0.10 g的样品溶出度测定的FODT法,以方便不同规格样品的FODT法溶出度测定。目前该仪器配有0.5、1、2、5 mm 4种规格的探头,相应的光程分别为1、2、4、10 mm。

2.6.1 通过改变探头规格对不同规格样品进行测定。分别配制规格为每片0.05、0.10 g的样品100%溶出时的对照品及供试品溶液,检测波长为210 nm,550 nm为参比波长,选择不同探头(1、2、5 mm)分别测定,结果0.05 g规格选择2 mm探头、0.10 g规格选择1 mm探头时最大吸收均为0.6~0.8。故前种规格选择2 mm的探头、后种规格选择1 mm的探头进行溶出试验。

参考《美国药典》条件<sup>[4]</sup>,取6片依法测定,由FODT自动记录吸光度,绘制溶出曲线,记录并计算30 min内的 $Q$ ,详见图4、表4。

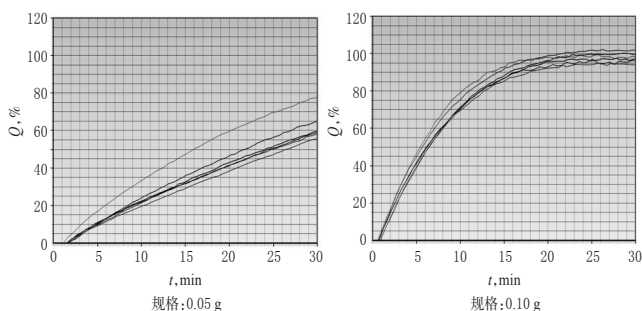


图4 两种规格样品采用不同探头时30 min溶出曲线( $n=6$ )  
Fig 4 The release curves of 2 different specifications of samples with different probes ( $n=6$ )

表4 两种规格样品采用不同探头、波长时30 min溶出度  
Tab 4 The dissolution of 2 different specifications of samples with different probes and wavelengths

规格	检测方式	$Q, \%$					
		1	2	3	4	5	6
0.05 g	探头2 mm	66.5	80.4	60.0	58.3	61.3	61.1
	波长228 nm	67.4	58.4	58.7	61.6	58.9	60.7
0.10 g	探头1 mm	95.2	97.9	94.3	101.7	99.5	96.9
	波长234 nm	100.1	97.9	98.9	101.5	100.0	99.1

2.6.2 通过改变波长对不同规格样品的测定。分别配制每片0.05、0.10 g的样品100%溶出时的对照品及供试品溶液,选择5 mm探头分别测定,结果0.05 g规格选择228 nm、0.10 g规格选择234 nm波长时最大吸收均为0.6~0.8。故前种规格选择228 nm、后种规格选择234 nm,均以550 nm为参比波长进行溶出试验。

参考《美国药典》条件<sup>[4]</sup>,取6片依法测定,由FODT自动记录吸光度,绘制溶出曲线,记录并计算30 min内的 $Q$ ,详见图5、表4。

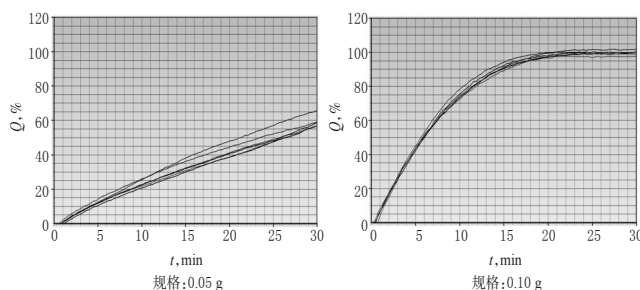


图5 两种规格样品采用不同波长时30 min溶出曲线( $n=6$ )  
Fig 5 The dissolution curves of 2 different specifications of samples with different wavelengths in 30 min ( $n=6$ )

从表4中可以看出,通过固定波长、改变探头和固定探头、改变波长两种条件对两种规格的样品进行溶出度测定,结果未见明显差异。

## 3 讨论

### 3.1 FODT法为过程分析,双波长可消除辅料的干扰

FODT法不用取样、过滤,所以在原位在线测定过程中要考虑辅料干扰问题。对于释放均匀的辅料,其干扰不随波长的改变而变化,在整个波长的吸收中可以看作为相等的,可以通过双波长法来扣除。本课题所用仪器FODT可以通过软件设置双波长之差来消除辅料干扰问题,还可以通过更换不同规格的探头来解决药品不用稀释的问题,消除传统溶出方法中因取样、过滤、稀释等环节造成的人为误差和仪器产生的系统误差,提高了数据测定的精密度,具有实时、原位、过程监测的特点,可全面直观地显示溶出曲线、吸收光谱及吸光度曲线,集快速鉴别、溶出度检查等项目于一身<sup>[6-7]</sup>。本试验选择利巴韦林对照品及利巴韦林片100%溶出的最大吸收波长为210 nm,选择550 nm作为参比波长,可消除溶液中不溶颗粒的干扰<sup>[5-8]</sup>。

### 3.2 两种方法的比较

通过比较本方法与《美国药典》方法,发现30 min取样时4个厂家6片样品采用这两种方法 $Q$ 值均能达到80%以上,均符合要求。但采用FODT法可以看出4个厂家样品药物实时溶出的情况并不一样,且同一厂家6片样品的溶出情况也有差

# 药品检验用营养琼脂培养基的质量评价

谢文\*, 赵宏大, 范文平\*(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

中图分类号 Q93-335 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)01-0057-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.01.20

**摘要** 目的:研究我国当前药品检验用营养琼脂培养基的整体质量水平,探索敏感性强的培养基质量评价方法。方法:以生长率和菌落直径为指标,使用5种质控菌对国内外7个培养基厂商的营养琼脂培养基进行质量评价,并与对照培养基进行比较。结果:所有培养基对5种质控菌株的生长率均大于0.7;被检培养基中有1个厂家的产品在菌落直径指标上劣于对照培养基,且对2种产色细菌的色素生成量和速度均弱于对照培养基。结论:我国当前药品检验用营养琼脂培养基整体质量还缺乏稳定性;菌落形态大小是判断营养琼脂培养基质量优劣的一种敏感性强的方法。

**关键词** 营养琼脂培养基;质量比较;生长率;菌落形态;药品检验

## Quality Evaluation of Nutrient Agar Media for Drug Test

XIE Wen, ZHAO Hong-da, FAN Wen-ping (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the quality of nutrient agar media used for drug test, and to explore the evaluation method of sensitive medium. METHODS: Using growth rate and colony diameter as index, 5 quality control organisms were used to evaluate the nutrient agar media from 7 domestic and foreign manufacturers, compared with control medium. RESULTS: The growth rate of quality control organisms in all medium was higher than 0.7. One medium is inferior to the control medium in colony size, and also weaker than the control medium in pigment-producing ability of chromogenic bacteria. CONCLUSIONS: The quality of nutrient agar media lacks of stability in current circumstances. Size and morphology of the colonies are sensitive method to evaluate the quality of nutrient agar media.

**KEYWORDS** Nutrient agar media; Quality comparison; Growth rate; Colony morphology; Drug test

培养基质量是微生物学检验的基础,其质量优劣可影响检验结果的准确性和可靠性。在美国,商业制备培养基在管

理分类上属于医疗器械,由美国卫生和公众服务部(HHS)与食品和药物管理局(FDA)负责管理,统一执行美国国家临床

异。FODT法能更加直观地比较出其差异,对药物的溶出评价也更加全面。

### 3.3 过程分析的优点

FODT将药物溶出仪与计算机相结合,通过光纤传输数据信息,使传统溶出度检测智能化、信息化,可实时在线监测药物溶出度,反映药物溶出全过程及行为特征。不但可以比较同一厂家同一剂型间的一致性,全面反映药品内在质量,而且可以比较不同厂家制剂工艺之间的差别,为开展生物利用度和生物等效性方面的研究提供参考<sup>[6-7]</sup>。

### 3.4 不同规格的选择

通过固定波长选择不同探头及固定探头选择不同波长建立了不同规格利巴韦林片的溶出度过程分析方法,故本试验结果可为不同规格利巴韦林片采用FODT法测定溶出度时探头及波长的选择提供一定的数据支持。

## 参考文献

[1] 王璇,徐海燕,张凤娥,等.利巴韦林片在人体的药物动力学和生物等效性研究[J].中南药学,2010,8(2):125.

\* 主管技师。研究方向:微生物学检验。电话:010-67095434。E-mail:gwc19970001@sina.com

# 通信作者:副研究员,硕士。研究方向:微生物学检验。电话:010-67095939

[2] 徐政伶.抗病毒药物在临床上的合理应用[J].中国现代药物应用,2010,4(17):225.

[3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:354.

[4] 美国药典委员会.美国药典(34版)-国家处方集(29版)[S].华盛顿:美国药典委员会,2011:4 142-4 143.

[5] 魏立平,徐闯,武向峰,等.光纤药物溶出度实时测定仪监测头孢氨苄片的溶出度[J].药物分析杂志,2010,30(3):518.

[6] 张奇洲,陈坚,孔彬,等.过程分析比较不同厂家盐酸吡格列酮片的溶出度[J].西北药学杂志,2008,23(1):41.

[7] 张奇洲.光纤药物溶出仪在药物质量评价和生物等效性的应用研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2008:5.

[8] 冯翠娟,李莉,张春玲,等.光纤传感技术对盐酸普萘洛尔片快速分析方法学建立[J].药物分析杂志,2012,32(4):701.

(收稿日期:2013-02-19 修回日期:2013-04-22)