

流通池法测定替硝唑阴道泡腾片的溶出度

李茜茜^{1*}, 邹玲玲¹, 黄雪丽¹, 冯芳^{1,2#} (1. 中国药科大学药物分析教研室, 南京 210009; 2. 江苏药物质量与安全预警教育部重点实验室, 南京 210009)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3059-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.27

摘要 目的: 建立测定替硝唑阴道泡腾片溶出度的方法。方法: 采用流通池法, 分别以水和柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液(pH 4.0)为溶出介质, 在流通池内以层流方式流动, 温度为37℃, 以紫外-可见分光光度法在315 nm波长处测定吸光度; 对2 ml/min与3 ml/min流速情况下的溶出曲线进行非模型依赖相似因子比较, 并采用威布尔分布模型提取溶出参数进行统计学分析。结果: 参比制剂与研发制剂在20 min内的累积溶出百分率均大于75%, 溶出曲线相似因子 f_2 均大于50, 参比制剂与研发制剂威布尔参数间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 该方法简单、快速, 可用于替硝唑阴道泡腾片溶出度的测定。

关键词 替硝唑阴道泡腾片; 流通池法; 溶出曲线; 相似因子; 威布尔参数

Dissolution of Tinidazole Vaginal Effervescent Tablets by Flow-through Cell Method

LI Xi-xi¹, ZOU Ling-ling¹, HUANG Xue-li¹, FENG Fang^{1,2} (1. Dept. of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Jiangsu Key Lab of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, Ministry of Education, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method to determine the dissolution of Tinidazole vaginal effervescent tablets. METHODS: The flow-through cell method was adopted, using water and citric acid-sodium dihydrogen phosphate buffer solution (pH 4.0) as the dissolution medium separately with laminar flow mode in the flow cell at 37 °C. The absorption was measured with UV spectrophotometry at 315 nm. A similarity factor method was used to compare the similarity of dissolution curves at the flow rates of 2 ml/min and 3 ml/min. The Weibull distribution model was used to extract dissolution parameters and statistical analysis. RESULTS: The cumulative dissolution percentages of test and reference preparations were more than 75% within 20 min. The f_2 similarity factor of dissolution curves were greater than 50 and there was no significant difference between the Weibull parameters ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The established method is simple, fast and can be used for the dissolution determination of Tinidazole vaginal effervescent tablets.

KEYWORDS Tinidazole vaginal effervescent tablets; Flow-through cell method; Dissolution curves; Similarity factor; Weibull parameters

替硝唑阴道泡腾片是一种特殊的新型制剂, 主要用于治疗滴虫性阴道炎^[1]。该药在阴道中崩解、释放, 直接作用于病变部位发挥药效, 具有起效快、生物利用度高、不良反应小、高度靶向等特点。由于用药部位的特殊性, 采用传统的溶出度测定方法(如转篮法、桨法及小杯法)无法模拟药物在体内的溶出环境, 因此建立适宜的体外溶出分析方法, 对于考察研发制剂与参比制剂的一致性, 研究仿制药物的制剂工艺, 进行质量控制十分必要。

流通池法是一种新型溶出度测定方法, 为《美国药典》(36版)和《欧洲药典》(8版)收录的溶出测定第4法。其采用开放体系测定方式, 待测样品可在连续更新的介质环境中溶出, 流速为1.5~35 ml/min, 适用于特殊剂型(如阴道用药相关剂型)的制剂工艺研究^[2]。为此, 在本研究中笔者采用流通池法, 观察了溶出介质、溶出液流速及取样时间等因素对替硝唑阴道泡腾片溶出度的影响, 绘制研发制剂与参比制剂的溶出曲

线, 比较相似因子和分析威布尔参数, 从而评价两种制剂的一致性。

1 材料

CE7 smart溶出仪(瑞士SOTAX公司); SHZ-III循环水式真空泵(南京科尔仪器设备有限公司); UV-3100扫描型紫外-可见分光光度计(上海美谱达仪器有限公司); pH计(上海雷磁仪器厂); Libror AEC-210电子天平(日本岛津公司)。

替硝唑原料药(A制药公司, 质量分数: 100.4%); 空白辅料(A制药公司); 替硝唑阴道泡腾片(参比制剂, 四川百利药业有限责任公司, 批号: 110301, 规格: 0.2 g/片); 替硝唑阴道泡腾片(研发制剂, A制药公司, 批号: 110401、110402、110403, 规格: 0.2 g/片); 磷酸二氢钠和柠檬酸均为分析纯, 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 溶出介质的制备 甲溶液: 取柠檬酸21 g或无水柠檬酸19.2 g, 加水溶解成1 000 ml, 置冰箱中保存。乙溶液: 取磷酸二氢钠71.63 g, 加水溶解成1 000 ml。取上述甲溶液61.45 ml和乙溶液38.55 ml混合, 摇匀, 即得柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液(pH4.0)。

* 硕士研究生。研究方向: 药学。电话: 025-83271301。E-mail: lixiximon@126.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 现代药物质量研究与评价。电话: 025-83271301。E-mail: fengfang1@126.com

2.1.2 对照品贮备液的制备 精密称取替硝唑原料药 20.00 mg,共两份,分别置于不同的 100 ml 量瓶中,分别加水 and 柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液定容,摇匀,制成质量浓度均为 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的对照品贮备液 A 和 B。

2.1.3 空白对照贮备液的制备 精密称取空白辅料 40.00 mg,共两份,分别置于不同的 100 ml 量瓶中,分别加水 and 柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液定容,摇匀,制成空白对照贮备液 A 和 B。

2.1.4 模拟处方贮备液的制备 精密称取含替硝唑原料药 20.00 mg 和空白辅料 40.00 mg 的模拟处方两份,分别置于不同的 100 ml 量瓶中,分别加水 and 柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液定容,摇匀,制成替硝唑质量浓度均为 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的模拟处方贮备液 A 和 B。

2.1.5 供试品溶液的制备 流通池仪器自动取样装置分别于不同取样点收集溶出液 10 ml,经 0.45 μm 的水性滤膜滤过后,分别加水 and 柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液稀释不同倍数(吸光度 A 为 0.3~0.7),摇匀,即得。

2.2 溶出度测定方法

采用开放式流通池法,将替硝唑阴道泡腾片置于锥形部装满 1 mm 玻璃珠的流通池内,分别以脱气处理的水和柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液为溶出介质,在流通池内以层流方式流动,温度为 37 $^{\circ}\text{C}$ 。流速为 3 ml/min 时,于 2、4、8、10、15、20、30、45、60 min 收集溶出液;流速为 2 ml/min 时,于 2、4、8、10、15、20、30、45、60、90 min 收集溶出液。溶出液经 0.45 μm 水性滤膜滤过后稀释,采用紫外-可见分光光度法在 315 nm 波长处测定吸光度。

2.3 专属性试验

取“2.1.2”项下对照品贮备液 A 和 B 各 3 ml,分别置于不同的 50 ml 量瓶中,分别加水 and 柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液定容,得替硝唑质量浓度均为 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的两种对照品溶液;取“2.1.4”项下模拟处方贮备液 A 和 B 各 3 ml,分别置于不同的 50 ml 量瓶中,分别加水 and 柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液定容,得替硝唑质量浓度均为 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的两种模拟处方溶液;取“2.1.3”项下空白对照贮备液 A 和 B 各 3 ml,分别置于不同的 50 ml 量瓶中,分别加水 and 柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液定容,得两种空白对照溶液。取上述各溶液约 3 ml,置于不同的比色皿中进行紫外扫描,光谱详见图 1。由图 1 可见,空白对照在 315 nm 波长及附近无紫外吸收,说明替硝唑阴道泡腾片在 315 nm 波长处的溶出曲线专属性良好。

2.4 模拟处方溶液滤膜吸附性试验

取“2.1.4”项下模拟处方贮备液 A 1、3、5 ml,分别置于不同的 50 ml 量瓶中,加水定容,得替硝唑质量浓度分别为 4、12、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的模拟处方溶液 I;取“2.1.4”项下模拟处方贮备液 B 1、3、5 ml,分别置于不同的 50 ml 量瓶中,加柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液定容,得替硝唑质量浓度分别为 4、12、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的模拟处方溶液 II,各浓度平行 3 份。计算两种模拟处方溶液未滤过、弃去滤液 1 ml、弃去滤液 3 ml 后的吸光度差异,结果见表 1。

2.5 溶出液滤膜吸附性试验

在 3 ml/min 流速下,分别取参比制剂(批号:110301)与研发制剂(批号:110401)在水和柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液中于 8、15、45 min 时的溶出液。参比制剂与研发制剂均分别考察 2 次(即参比制剂 110301-1 与参比制剂 110301-2,研发制剂

110401-1 与研发制剂 110401-2)。计算在两种介质中不同时间点的溶出液未滤过、弃去滤液 1 ml、弃去滤液 3 ml 后的吸光度差异,结果见表 2。

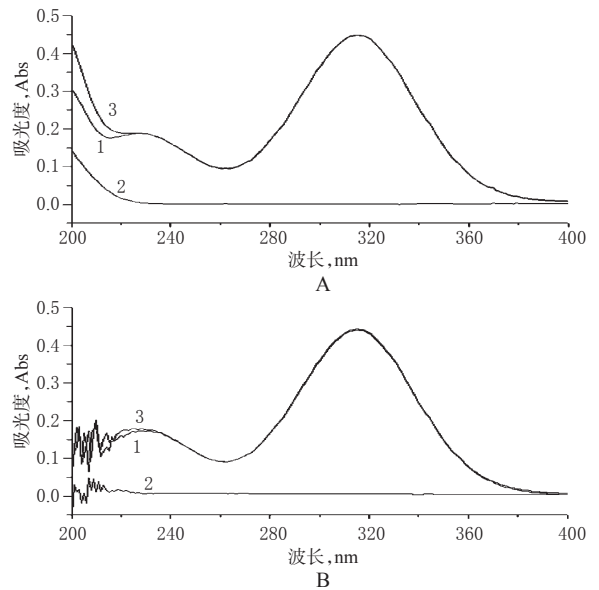


图 1 紫外扫描光谱图

A. 水; B. 柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液; 1. 替硝唑对照品溶液; 2. 空白对照溶液; 3. 模拟处方溶液

Fig 1 UV scanning spectrum

A. water; B. citric acid-sodium dihydrogen phosphate buffer solution; 1. tinidazole reference solution; 2. blank control; 3. analog prescription solution

表 1 模拟处方溶液滤膜吸附性试验 ($n=3$)

Tab 1 Membrane adsorption test of simulated prescription solution ($n=3$)

溶出介质	质量浓度, $\mu\text{g}/\text{ml}$	相对于未滤过溶液的吸光度偏差, %	
		弃去 1 ml 滤液	弃去 3 ml 滤液
水	4.09	0	0.67
	12.15	0.23	0.23
	19.74	0.14	0.28
柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液	4.09	0	1.36
	12.08	0.46	0.23
	19.87	0.28	0.14

表 2 溶出液滤膜吸附性试验

Tab 2 Membrane adsorption test of dissolution fluid

批号	取样 时间, min	相对于未滤过溶液的吸光度偏差(以水为介质), %		相对于未滤过溶液的吸光度偏差(以柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液为介质), %	
		弃去 1 ml	弃去 3 ml	弃去 1 ml	弃去 3 ml
参比制剂 110301-1	8	0.42	0.42	0.39	0.79
	15	0.49	0.74	0	0.23
	45	0.53	0.53	0.25	0.76
参比制剂 110301-2	8	0.76	0.76	0.32	0.32
	15	0	0.85	0.39	0.20
	45	0.14	0.14	0.91	0.36
研发制剂 110401-1	8	0.60	0.30	0.30	0.30
	15	0.33	0.33	0.60	0.30
	45	1.18	0	1.36	0.45
研发制剂 110401-2	8	0.27	0.82	0.24	0.94
	15	0.52	0.77	0.77	0.26
	45	1.05	0.79	0.40	0.40

2.6 线性关系考察

文献报道,紫外分光光度法测定替硝唑的线性范围约2~24 μg/ml^[3-5]。取“2.1.2”项下对照品贮备液A 1、1.5、2、3、4、5 ml,分别置于不同的50 ml量瓶中,加水定容,制成质量浓度为4、6、8、12、16、20 μg/ml的标准曲线溶液I;取“2.1.2”项下对照品贮备液B 1、1.5、2、3、4、5 ml,分别置于不同的50 ml量瓶中,加柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液定容,制成质量浓度为4、6、8、12、16、20 μg/ml的标准曲线溶液II。测定上述两种标准曲线溶液的吸光度,以质量浓度(x)为横坐标,吸光度(y)为纵坐标,进行线性回归,得替硝唑在水为溶出介质时的回归方程 $y=0.0365x-0.0004$ ($r=0.9999$);在柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液为溶出介质时的回归方程 $y=0.0358x-0.0014$ ($r=0.9999$)。结果表明,替硝唑检测质量浓度在4~20 μg/ml范围内与吸光度呈良好的线性关系。

2.7 精密度试验

取“2.4”项下两种模拟处方溶液,各浓度平行3份,进行紫外扫描测定吸光度。结果,以水为溶出介质时,RSD分别为0.58%、0.20%、0.07%;以柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液为溶出介质时,RSD分别为0.38%、0.44%、0.18%。表明本法精密度良好。

2.8 稳定性试验

取“2.1.2”项下对照品贮备液A 1、3、5 ml,分别置于不同的50 ml量瓶中,加水定容,制成替硝唑质量浓度分别为4、12、20 μg/ml的对照品溶液I;取“2.1.2”项下对照品贮备液B 1、3、5 ml,分别置于不同的50 ml量瓶中,加柠檬酸-磷酸二氢钠缓

冲液定容,制成替硝唑质量浓度分别为4、12、20 μg/ml的对照品溶液II,各浓度平行3份。取上述两种对照品溶液和“2.4”项下两种模拟处方溶液,于室温放置0、2、4、8、12 h时测定其吸光度,结果见表3。由表3可见,对照品溶液和模拟处方溶液在12 h内质量稳定。

表3 稳定性试验($n=3$)

Tab 3 Stability test($n=3$)

溶出介质	溶液类别	质量浓度, μg/ml	相对于0 h的吸光度偏差, %			
			2 h	4 h	8 h	12 h
水	对照品溶液 I	4.016	0.00	1.34	0.00	0.67
		12.05	0.68	1.14	0.68	0.46
		20.08	0.14	0.00	0.00	0.55
	模拟处方溶液 I	4.093	0.00	0.67	1.33	1.33
		12.15	0.00	1.58	0.68	1.38
		19.74	0.28	0.14	0.55	0.00
柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液	对照品溶液 II	4.008	0.00	0.69	0.00	0.69
		12.02	0.46	0.23	0.70	0.23
		20.04	0.14	0.00	0.14	0.28
	模拟处方溶液 II	4.089	0.69	1.38	0.69	1.38
		12.08	1.16	1.85	1.39	0.69
		19.87	0.71	0.28	0.14	0.56

2.9 溶出度测定

取参比制剂(批号:110301)与研发制剂(批号:110401、110402、110403)适量,分别加水或柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液,取在2 ml/min与3 ml/min流速下不同取样时间点的溶出液,按“2.1.5”项下方法制备供试品溶液,采用紫外-可见分光光度法测定吸光度,计算累积溶出百分率,结果见表4。

表4 替硝唑阴道泡腾片累积溶出百分率(% , $n=6$)

Tab 4 Cumulative dissolution percentage of Tinidazole vaginal effervescent tablets(% , $n=6$)

溶出介质	流速,ml/min	批号	取样时间点,min											
			2	4	8	10	15	20	30	45	60	90		
水	2	110301	14.35	28.46	50.39	57.58	70.00	77.93	86.74	91.64	93.52	94.73		
		110401	13.23	28.97	54.27	62.41	74.61	80.56	87.07	90.66	92.02	92.88		
		110402	13.81	29.50	54.92	62.57	76.55	82.06	87.94	90.68	91.74	92.64		
		110403	13.19	29.29	57.08	65.75	78.06	83.82	89.86	93.00	94.11	94.79		
		110301	21.46	40.09	61.71	69.20	79.78	87.12	91.62	93.29	93.69			
		110401	18.92	41.80	70.71	77.77	86.99	91.66	94.83	95.86	96.14			
	3	110402	17.71	40.08	70.77	77.67	86.63	90.74	93.81	95.10	95.35			
		110403	17.61	40.44	69.97	77.25	86.45	90.69	93.96	95.37	95.79			
		柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液	2	110301	13.29	27.84	50.37	57.34	70.39	77.85	86.41	91.27	93.27	94.40
				110401	12.18	27.19	52.91	61.44	74.49	80.82	87.79	92.01	93.59	94.67
				110402	12.24	27.41	52.43	60.91	74.31	80.53	87.72	91.95	93.54	94.65
			110403	13.06	28.08	53.22	61.74	74.84	81.00	87.50	91.18	92.53	93.34	
3	110301		20.39	38.73	62.19	70.21	82.49	88.34	93.02	94.61	94.97			
	110401		17.00	39.30	69.04	77.45	86.91	90.86	93.61	94.27	94.42			
	110402	18.26	40.26	69.22	76.88	86.56	90.97	94.15	95.23	95.53				
110403	18.12	39.27	67.56	74.95	84.80	89.61	93.46	95.04	95.58					

2.10 体外溶出数据分析

采用相似因子比较及威布尔参数分析,比较研发制剂与参比制剂溶出行为的相似性。

2.10.1 相似因子比较 溶出曲线相似性的评价方法曾有多种,但自1999年美国食品与药品管理局推荐采用 f_2 相似因子比较法以来,该法已被普遍采用^[6]。通过计算 f_2 予以判断, f_2 值的范围在0~100, f_2 值越大,两条曲线的相似性越高, f_2 值大于50即可判定为相似^[6]。在本研究中,笔者比较了参比制剂(批号:110301)与研发制剂(批号:110401、110402、110403)在2

ml/min和3 ml/min两种流速下,在水和柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液两种介质中的溶出曲线差异,并且计算相似因子 f_2 。依照相似因子计算的一般规则,选择溶出间隔相近的时间点进行比较。流速为3 ml/min时,2、4、8、15 min 4个时间点的溶出百分率均为20%左右,因此选择以上4个点对参比制剂与研发制剂进行比较。流速为2 ml/min时,2、4、8、10、15 min 5个时间点的溶出百分率均在10%~15%,因此选择以上5个点对上述制剂进行比较。根据 f_2 相似因子的计算公式^[7]: $f_2=50\log\left\{1+\frac{1}{n}\right.$

$\sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \times 100\}$ (R_i : 参比制剂平均累积溶出百分率, T_i : 研发制剂平均累积溶出百分率), 结果 f_2 均大于 50, 表明研发制剂与参比制剂的溶出曲线相似, 详见表 5。

表 5 相似因子 f_2 计算结果

Tab 5 f_2 values of the similarity factor

溶出介质	流速, ml/min	研发制剂 f_2		
		110401	110402	110403
水	3	62.9	63.7	59.7
	2	74.1	60.0	54.0
柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液	3	61.7	65.8	69.9
	2	71.6	77.1	70.5

2.10.2 威布尔参数分析 威布尔方程既能反映制剂工艺情况、工艺的内在差异, 又能反映制剂的溶出快慢情况^[8], 与相似因子结果相互补充, 可更加全面地比较研发制剂与参比制剂的相似程度。笔者利用威布尔分布模型提取溶出参数进行统计学分析。根据威布尔分布函数^[9] $F(t) = 1 - e^{-\frac{(t-\alpha)^\beta}{\beta}}$, 推导出威

布尔分布函数表达式: $\ln \frac{1}{1-F(t)} = \ln(t-\alpha) - \ln\beta$, 运用此

公式拟合药物溶出曲线方程, 并计算特征溶出参数 T_{50} (药物溶出 50% 所需时间) 和 T_d (药物溶出 63.2% 所需时间)。在不同流速下, 分别将研发制剂 (批号: 110401、110402、110403) 的 T_{50} 和 T_d 与参比制剂 (批号: 110301) 的 T_{50} 和 T_d 进行统计学分析。结果表明, 研发制剂溶出参数与参比制剂的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 6。

表 6 威布尔参数计算结果

Tab 6 The results of Weibull distribution parameters

溶出介质	批号	流速 2.0 ml/min		流速 3.0 ml/min	
		T_{50}	T_d	T_{50}	T_d
水	110301	6.151	11.143	3.445	6.678
	110401	5.183	9.954	2.387	4.635
	110402	4.829	9.443	2.439	4.809
	110403	4.584	8.613	2.493	4.864
柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液	110301	6.332	11.405	3.513	6.529
	110401	5.593	10.193	2.467	4.920
	110402	5.600	10.233	2.488	4.872
	110403	5.276	9.992	2.851	5.459

3 讨论

3.1 检测波长的选择

替硝唑结构中含有硝基咪唑基团, 具有较强的紫外吸收, 在水和柠檬酸-磷酸二氢钠缓冲液中的最大吸收波长均为 315 nm, 而空白辅料在此波长处无吸收, 因此采用紫外-可见分光光度法对替硝唑阴道泡腾片的溶出度进行测定。

3.2 溶出介质的选择

《日本医疗用药品品质情报集》(橙皮书) 中替硝唑片剂溶出曲线的测定是采用水和 pH 分别为 1.2、4.0、6.8 的缓冲液为溶出介质^[10]。考虑到替硝唑阴道泡腾片用药部位的特殊性, 参照文献报道阴道内的 pH 为 3.8~5^[11-12], 故最终选择水和 pH 4.0 的缓冲液作为溶出介质。

3.3 流速及取样时间点的选择

通常流通池法测定时, 选择流速 16、8、4 ml/min^[2,13]。考虑到替硝唑阴道泡腾片特殊的使用环境 (蠕动较慢), 试验中首先在 4 ml/min 流速下, 取样时间点为 5、15、30、60、90 min 和 2、3、4、5、6 h 时, 考察其溶出行为。结果显示, 在此条件下替硝唑阴道泡腾片的溶出速度很快, 5 min 时累积溶出百分率达

50%, 60 min 以后替硝唑溶出几近完全。故将 4 ml/min 流速时取样时间点调整为 2、4、8、10、15、20、30、45、60 min。进一步降低流速, 在 3、2、1.5 ml/min 流速条件下分别测定。结果发现, 3 ml/min 流速下, 替硝唑 60 min 时的溶出基本完成, 而 2 ml/min 和 1.5 ml/min 流速下, 60 min 时替硝唑的溶出尚未完全, 因此后两个流速条件下取样时间点延长至 90 min。不同流速下的替硝唑阴道泡腾片累积溶出曲线详见图 2 (批号: 110402, 介质: 水)。

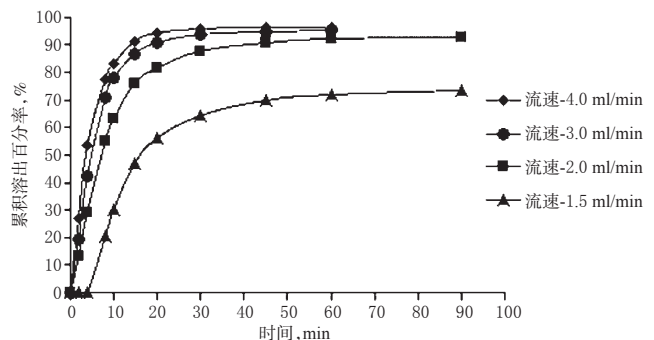


图 2 不同流速下的替硝唑阴道泡腾片累积溶出曲线

Fig 2 Cumulative dissolution profiles of Tinidazole vaginal effervescent tablet at different flow rates

由图 2 可见, 流速为 4 ml/min 和 3 ml/min 时溶出行为相似; 流速为 2 ml/min 和 1.5 ml/min 时, 溶出速度减缓, 尤其是在 90 min 时, 累积溶出百分率仍小于 75%。为了充分比较参比制剂与研发制剂溶出行为的异同, 最终确定 3 ml/min 和 2 ml/min 作为试验用流速, 取样时间分别为 2、4、8、10、15、20、30、45、60 min 和 2、4、8、10、15、20、30、45、60、90 min。

综上所述, 笔者建立的方法简单、快速, 可用于替硝唑阴道泡腾片溶出度的测定。

参考文献

- [1] 戴辉华, 郑漪霖. 替硝唑阴道泡腾片治疗滴虫性阴道炎的临床研究[J]. 哈尔滨医药, 2001, 21(2): 2.
- [2] Medina JR, Salazar DK, Hurtado M, et al. Comparative in vitro dissolution study of carbamazepine immediate-release products using the USP paddles method and the flow-through cell system[J]. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2014, 22(2): 141.
- [3] 李银科, 谢向阳, 陈鹰. 紫外分光光度法测定复方替硝唑凝胶中替硝唑和盐酸利多卡因的含量[J]. 中国药师, 2013, 16(7): 1086.
- [4] Bhalerao SR, Rote AR. Application of UV spectrophotometric methods for estimation of ciprofloxacin and tinidazole in combined tablet dosage form[J]. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2012, 4(3): 464.
- [5] 李军. 替硝唑含漱液的质量及稳定性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2010.
- [6] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 308.
- [7] Khan F, Li M, Schlindwein W. Comparison of in vitro dissolution tests for commercially available Aspirin tablets[J]. *Dissolution Technologies*, 2013, 20(1): 48.
- [8] 刘曦, 王亚敏, 潘阿慧, 等. 流通池法考察双氯芬酸钠缓释

实施国家基本药物制度对某基层医院运营的影响研究

何莲英*(诸暨市第三人民医院药剂科,浙江 诸暨 311825)

中图分类号 R95;R195 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3063-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.28

摘要 目的:为进一步完善国家基本药物制度提供参考。方法:对某基层医院实施国家基本药物制度前后的收入结构、收支结余、药品采购情况以及医疗服务提供量等数据进行统计分析。结果:国家基本药物制度实施前、后,该院的月平均总收入、医疗收入及药品收入比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);制度实施后月平均基药收入显著高于制度实施前($P<0.05$)。制度实施后该院月平均总支结余、医疗结余以及药品结余显著低于制度实施前($P<0.05$)。制度实施前该院采购金额居于前10位的药品以抗菌药物为主,共计6种;制度实施后抗菌药物排名显著下降,排名第1位的不再是抗菌药物,排名前5位中抗菌药物由4种减少到2种,且抗菌药物分级由二线转换为一线。制度实施后该院月平均门急诊人数显著增加($P<0.05$),而人均费用显著下降($P<0.05$)。结论:实施国家基本药物制度对该院运营产生一定影响,促进了抗菌药物合理使用,提高了医疗服务质量,降低了患者费用,但“以药补医”状况改善并不明显,且医院利润收入减少,故仍需优化基本药物政策,完善《国家基本药物目录》。

关键词 国家基本药物制度;管理;医院;运营;影响

Study on the Effects of the Implementation of National Essential Medicine System on the Operation of a Primary Hospital

HE Lian-ying(Dept. of Pharmacy, Zhuji Municipal Third People's Hospital, Zhejiang Zhuji 311825, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for further improvement of National Essential Medicine System. METHODS: The income structure, income and expenses balances, drug purchase and medical service were analyzed statistically before and after the implementation of National Essential Medicine System. RESULTS: There was no statistical significance in the monthly average total income, medical income and medicine income before and after the implementation of National Essential Medicine System ($P>0.05$); the monthly average incomes of essential medicine after the implementation of the System was significantly higher than before ($P<0.05$). After the implementation of the system, income and expenses balance, medical balance and medicine balance were significantly lower than before ($P<0.05$). Before the implementation of the system, top 10 drugs in the list of amount mainly were antibiotics, involving 6 types. After the implementation of the system, antibiotics slipped in the rankings; the top one in the list was not antibiotics anymore. Among top 5 medicines, 4 kinds of antibiotics included decreased to 2 kinds; the types of antibiotics were changed into first-line from second-line. After the implementation of the system, the numbers of outpatients were increased significantly ($P<0.05$), while the cost per capita were decreased significantly ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The operation of the hospital is influenced by the implementation of National Essential Medicine System, which promote rational use of antibiotics, improve the quality of medical service and reduce the cost of patients. But it doesn't change the situation of "feed the hospital with medical charges". Furthermore, the profit for hospital is reduced. It is suggested to optimal essential medicine policy.

KEYWORDS National Essential Medicine System; Management; Hospital; Operation; Influence

-
- 片的体外释放特性[J].中国药学杂志,2013,48(16):1389.
- [9] 陈幼亭.威布尔分布函数处理溶出数据应注意的问题[J].中国医院药学杂志,1998,18(9):419.
- [10] 张启明,谢沐风,宁保明,等.采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J].中国医药工业杂志,2009,40(12):946.
- [11] Choudhury A, Das S, Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery[J]. *International Journal of PharmTech Research*, 2011,3(2):1033.
- [12] Fan A, Yue Y, Geng N, et al. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013,287(2):329.
- [13] 孙悦.流通池法测定溶出度的研究[D].天津:天津大学,2008.

*副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:1115782295@qq.com

(收稿日期:2014-04-25 修回日期:2014-07-04)