

多通道光纤化学传感器连续在位监测固体制剂的体外溶出度

张全梅^{1*}, 葛继红¹, 买尔旦¹, 粟奇志¹, 陈 坚²

(新疆医科大学 1. 第一附属医院 药剂科, 2. 药学院, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要: 目的 为连续在位监测固体制剂的体外溶出度, 自制多通道光纤化学传感溶出仪。方法 用自制光纤荧光溶出度监测仪与 ZRS-4 型智能溶出仪联用, 连续在位监测氧氟沙星片、甲硝唑片、呋喃妥因肠溶片的体外溶出度, 溶出曲线经微机从 5 种常用数学模型中根据相关系数 r 值, 优选最佳模型进行拟合。结果 方法的回收率分别为 97.4%~104.4%, 97.4%~103.8%, 96.6%~102.1%, 日内、日间的 RSD 均小于 5%。经与中国药典 2000 版方法及美国药典 23 版方法对照, 各时间点药物累积溶出量和拟合后提取的参数均无显著性差异 ($P > 0.05$)。结论 本法简便、快速, 结果准确、可靠, 重现性好。

关键词: 光纤化学传感器; 氧氟沙星; 甲硝唑; 呋喃妥因; 溶出度; 多通道光纤化学传感器溶出度监测仪

中图分类号: R943.3 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2003)04-0294-04

Continuous *in situ* monitoring of the dissolution rate of solid pharmaceutical preparations using a multiple channel fiber-optic chemical sensor

ZHANG Quan mei^{1*}, GE Ji hong¹, MAI Er dan¹, SU Qi zhi¹, CHEN Jian²

(1. The First Affiliated Hospital, 2. School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

Abstract: **Aim** To study the dissolution rate of solid pharmaceutical preparation on-line, a multiple channel fiber-optic chemical sensor based on fluorescence multiple quenching (FOCSMQ) without filtering and sampling was made. **Methods** Using the multiple channel FOCSMQ linked with computer, the dissolution rates of ofloxacin tablets, metronidazole tablets and nitrofurantoin tablets were monitored continuously on-line. The instrument can give the sample data, display the real time curve and calculate the $T_{1/2}$ and t_d automatically. A computer was used to select the best function from five common fitting models to fit the dissolution curve. **Results** The average recoveries of the FOCSMQ method were 97.4% - 104.4%, 97.4% - 103.8% and 96.6% - 102.1%. The RSDs ($n=6$) of within day and between-day were less than 5%. The parameters of the dissolution and all results of measurement using the instrument have no significant difference compared with the Chinese Pharmacopoeia (ChP) (2000) method and the United States Pharmacopoeia (USP) (23) method ($P > 0.05$). It does not need sampling and dilution, and never contaminate sample. It can shorten time of the experiment. **Conclusion** The method is simple, rapid and reliable.

Key words: fiber optic chemical sensor; ofloxacin; metronidazole; nitrofurantoin; dissolution; multiple channel fiber-optic chemical sensor dissolution monitor

药物制剂溶出度的测定在药品质量控制、新药与制剂的研究开发和执行药典标准等方面有广泛应

用。但目前国内外溶出仪产品均不能进行在位在线连续监测药物溶出度。本文采用自制多通道光纤化学传感溶出度监测仪连续在位监测了氧氟沙星片、甲硝唑片、呋喃妥因肠溶片的体外溶出度, 溶出曲线经微机从 5 种常用数学模型^[1]中根据相关系数 r 值, 优选最佳模型进行拟合。实验结果表明, 该法简

收稿日期: 2002-04-04.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(29775022).

* 通讯作者 Tel: 86-991-4362894, Fax: 86-991-4318564

便、快速、结果准确、可靠,显示了采用光纤化学传感器(fiber optic chemical sensor, FOCS)建立溶出度自动化检测仪器装置的可行性和优越性。

基本原理

采用基于荧光猝灭原理的光纤化学传感器(fiber optic chemical sensor based on fluorescence multiple quenching, FOCSMQ),用茚丁酸等荧光试剂作分子探针,加入经严格筛选的增塑剂和固相支持剂,用溶剂挥发法研制成敏感膜,装置在光纤的端部并留有一个距离可调的微小空间。膜中荧光物质吸收辐射后将发射荧光,膜的相对荧光强度受荧光物质所处的物理和化学环境影响。当有猝灭剂(被测药物)存在时,其猝灭作用是通过与膜界面内的茚丁酸相互作用实现的,膜的荧光强度将减弱,其猝灭响应信号包含第一内过滤、第二内过滤、共振能量转移和动力学猝灭。当猝灭剂在一定浓度范围内时,符合以下关系式^[2]:

$$F_0/F = K_q \cdot [Q] + A$$

其中 F_0 为无猝灭剂时膜的荧光强度, F 为猝灭剂浓度为 $[Q]$ 时的荧光强度, K_q 为表观猝灭常数,表征敏感膜或 FOCSMQ 在实验条件下对猝灭剂响应的灵敏度。 A 为常数,不同猝灭因素时值不同,仅有动力学猝灭响应时, $A=1$ 。多猝灭因素的加合作用不仅提高了测试的灵敏度,并且扩大了此类 FOCS 的应用范围^[3]。

材料与方法

仪器 多通道光纤化学传感溶出度监测仪(自制); ZRS-4 型智能溶出仪(天津大学无线电厂); 756 MC 型紫外分光光度计(上海第三分析仪器厂); BP211 D 型电子分析天平(德国赛多利斯公司); UC-1000 型超声波清洗机(宁波科生仪器厂)。

试剂与药品 氧氟沙星(ofloxacin,上海三维制药有限公司,980504); 氧氟沙星片(珠海丽珠集团丽珠制药厂,991103); 甲硝唑(metronidazole,山西夏县晋新制药厂,950524); 甲硝唑片(山西芮城亚宝药业集团股份有限公司,990711); 呋喃妥因(nitrofurantoin,西安利君集团制药有限公司,000404); 呋喃妥因肠溶片(乌鲁木齐新疆制药厂,990211); 其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

实验装置 主要包括 4 个部分:光源、FOCSMQ 探头、多通道检测器和多通道数据采集处理部分。光源采用氙灯,通过干涉滤光片均匀照射在 6 根分支光纤上,引导至 FOCSMQ 探头并到达 6 个测定池,反馈的光信号通过 6 根固定在光纤固定盘上的分支光纤指向光电倍增管,转盘上只有 1 个透光孔,孔上固定有 1 个滤光片,转盘旋转时,只有 1 根光纤的光透过透光孔照在检测器上,使一套检测器对多个通道的光学信号进行定时巡检。在软件设计上采用分时处理,使计算机能够同时处理多个通道信号,通过预先设置的功能键可以随时切换显示图形,由计算机打印结果(图 1)。

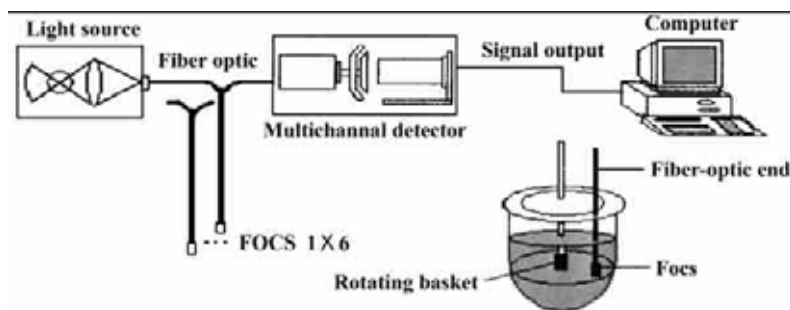


Figure 1 Schematic diagram of fiber optic chemical sensor(FOCS) apparatus

药物浓度测定工作曲线的制备 分别精密称取氧氟沙星、甲硝唑、呋喃妥因适量,用药典规定的胃液或肠液作脱气溶出介质分别配制成 $5 \sim 125$, $5 \sim 250$ 和 $5 \sim 55 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 各 5 个标准浓度,预热至 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 并恒温。每个质量浓度平均分成 6 份,先将 6 个传感器探头分别测定不同通道 F_0 值,再依次测定 5 个标准浓度溶液的不同通道 F 值,程序自动计算出 6 个通道的 F_0/F 对浓度 C 的回归方程,以

及相关系数 r 值。

氧氟沙星工作曲线为:

$$F_0/F = 0.0100C + 0.8706 \quad (r = 0.9955)$$

$$F_0/F = 0.0099C + 0.8923 \quad (r = 0.9950)$$

$$F_0/F = 0.0098C + 0.8866 \quad (r = 0.9947)$$

$$F_0/F = 0.0100C + 0.8839 \quad (r = 0.9953)$$

$$F_0/F = 0.0100C + 0.8853 \quad (r = 0.9958)$$

$$F_0/F = 0.0102C + 0.8643 \quad (r = 0.9954)$$

甲硝唑工作曲线为:

$$\log F_0/F = 0.0155C - 0.1504 \quad (r = 0.9976)$$

$$\log F_0/F = 0.0152C - 0.1229 \quad (r = 0.9974)$$

$$\log F_0/F = 0.0165C - 0.2489 \quad (r = 0.9925)$$

$$\log F_0/F = 0.0147C - 0.0559 \quad (r = 0.9996)$$

$$\log F_0/F = 0.0140C - 0.0083 \quad (r = 0.9994)$$

$$\log F_0/F = 0.0150C - 0.1077 \quad (r = 0.9983)$$

呋喃妥因工作曲线为:

$$F_0/F = 0.0364C + 0.9118 \quad (r = 0.9935)$$

$$F_0/F = 0.0355C + 0.9521 \quad (r = 0.9933)$$

$$F_0/F = 0.0325C + 0.9589 \quad (r = 0.9977)$$

$$F_0/F = 0.0307C + 1.0093 \quad (r = 0.9983)$$

$$F_0/F = 0.0313C + 0.9929 \quad (r = 0.9970)$$

$$F_0/F = 0.0309C + 1.0065 \quad (r = 0.9969)$$

溶出度测定 6 个溶出杯中分别加入已脱气的各规定的溶出介质 900 mL, 预热至 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 并恒温, 将 6 个传感器分别插入 6 个溶出杯中位于转篮与液面的中部, 距池壁 10 mm, 计算机程序自动测定每个通道 F_0 值。于 6 个转篮中分别投入 1 片待测药品, 调整转速, 降下转篮并同时计时, 计算机定时自动读取不同通道 F 值, 自动计算出不同时间 6 片药品的累积溶出百分率。测定同时按药典方法^[4-6] 取样测定其累积溶出百分率。

数据处理 利用软件程序, 在 5 种常用数学模型中根据相关系数 r 值, 优选最佳拟合模型, 结果最佳模型为 Weibull 函数。自动计算出下列参数: 溶出 50% 的时间 $t_{1/2}$, 溶出 63% 的时间 t_d 及相关系数 r 。

结果

1 两种方法溶出度测定结果的比较

从表 1 看出, FOCS 法与中国药典 2000 版方法对照, 各时间点测得的氧氟沙星片累积溶出百分率经 t 检验, 均无显著性差异 ($P > 0.05$)。

从表 2 看出, FOCS 法与中国药典 2000 版方法对照, 各时间点测得的甲硝唑片累积溶出百分率经 t 检验, 均无显著性差异 ($P > 0.05$)。

从表 3 看出, FOCS 法与美国药典 23 版方法对照, 各时间点测得的呋喃妥因肠溶片累积溶出百分率经 t 检验, 均无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 4 中, 用两种方法对 3 种药物测得数据经优选程序用 Weibull 函数拟合后提取的参数, 溶出 50% 的时间 $t_{1/2}$, 溶出 63% 的时间 t_d 以及相关系数 r , 经 t 检验无显著性差异 ($P > 0.05$)。

Table 1 Comparison of the percentage of ofloxacin dissolution between FOCS and ChP methods ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

Time/ min	Percentage of ofloxacin dissolution/ %		
	FOCS	ChP	<i>P</i>
1	7 ± 4	7 ± 4	> 0.05
3	47 ± 5	46 ± 5	> 0.05
5	68.7 ± 1.0	70.5 ± 2.8	> 0.05
10	78.4 ± 1.8	81.8 ± 2.6	> 0.05
20	86 ± 3	89 ± 4	> 0.05
30	88 ± 7	91 ± 5	> 0.05

FOCS: Fiber optic chemical sensor; ChP: Chinese Pharmacopoeia

Table 2 Comparison of the percentage of metronidazole dissolution between FOCS and ChP methods ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

Time/ min	Percentage of metronidazole dissolution/ %		
	FOCS	ChP	<i>P</i>
2	49 ± 5	47 ± 4	> 0.05
4	75.6 ± 1.9	74.2 ± 1.9	> 0.05
6	94.8 ± 2.1	94.2 ± 1.3	> 0.05
10	97.5 ± 0.8	98.6 ± 0.5	> 0.05
20	97.4 ± 0.8	99.1 ± 0.6	> 0.05
30	97.4 ± 0.9	99.4 ± 0.4	> 0.05

Table 3 Comparison of the percentage of nitrofurantoin dissolution between FOCS and USP methods ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

Time/ min	Percentage of nitrofurantoin dissolution/ %		
	FOCS	USP	<i>P</i>
10	5.9 ± 0.3	6.2 ± 0.4	> 0.05
20	6.2 ± 0.5	6.5 ± 0.7	> 0.05
30	7.4 ± 0.6	7.5 ± 0.7	> 0.05
40	17.9 ± 0.9	18.6 ± 1.1	> 0.05
60	50.1 ± 2.5	51.3 ± 2.8	> 0.05
80	65.4 ± 2.9	69 ± 3	> 0.05
100	81.8 ± 2.2	82.4 ± 2.6	> 0.05
120	88.1 ± 1.3	87.3 ± 1.8	> 0.05

USP: United States Pharmacopoeia

Table 4 Dissolution testing parameters ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

Parameter	Ofloxacin		Metronidazole		Nitrofurantoin	
	FOCS	ChP	FOCS	ChP	FOCS	USP(23)
$t_{1/2}$	3.20 ± 0.10	3.50 ± 0.20	2.20 ± 0.10	2.30 ± 0.10	59.4 ± 0.5	58.7 ± 1.0
t_d	4.70 ± 0.10	4.40 ± 0.20	3.10 ± 0.10	3.20 ± 0.10	77.4 ± 1.1	75.6 ± 2.1
r	0.970 ± 0.015	0.972 ± 0.020	0.978 ± 0.009	0.972 ± 0.014	0.969 ± 0.009	0.962 ± 0.020

2 方法回收率和精密度

精密称取氧氟沙星、甲硝唑、呋喃妥因适量,用已脱气的溶出介质分别配制成高、中、低3种浓度的溶液,于同日内连续测定6次,计算其日内测定的RSD;对上述3种浓度溶液于6d内分别进行测定,计算日间测定的RSD;同时计算方法回收率。方法的回收率分别为97.4%~104.4%,97.4%~103.8%,96.6%~102.1%;日内的RSD分别为1.7%~3.2%,2.3%~3.2%,2.1%~3.8%;日间的RSD分别为3.3%~3.5%,2.6%~3.4%,3.3%~4.1%。

讨论

为便于同药典方法比较,表1中FOCS法监测数据仅选取1,3,5,10,20和30min数据列入,表2中FOCS法监测数据仅选取2,4,6,10,20和30min数据列入,表3中FOCS法监测数据仅选取10,20,30,40,60,80,100和120min数据列入。两种方法的试验数据均表明该批号氧氟沙星片20min的溶出度>80%,甲硝唑片6min的溶出度>90%,均符合中国药典(2000版)规定,呋喃妥因肠溶片60min的溶出度>25%,120min的溶出度>85%,符合USP(23版)规定。

对于赋形剂的干扰,本课题组目前正在研制包埋荧光分子探针的溶胶凝胶探头,其孔径在1μm左右,可以很好的将赋形剂阻挡在传感器之外,有可能解决干扰问题。该监测仪在药物的选择上还存在一定的局限性,如对于药典法中需加入显色剂测定溶出度的药物、猝灭常数太低或响应信号太弱的药物、药物吸收波长与干涉滤光片波长相差太大的药物。若配置3~4个传感器,增加多个干涉滤光片,使覆盖整个可见紫外波长范围,同时采用激光光源,灵敏

度和应用范围将会有很大提高。

对比试验表明,该法操作简单(不需取样、过滤、补液等操作)、响应快速、准确、重现性好、自动化程度高,能真实反映药物溶出过程,实现了对药物溶出度的实时、在位在线、连续动态监测,消除了人为因素对测定结果的影响,使结果真实可信。采用新研制的多通道光纤传感溶出度监测仪,解决了药典方法测定速释制剂溶出度时忙乱的弊端,减少了测定释放较为缓慢制剂的工作量,不会丢失取样间隔中间的信息数据,实现了分析过程的数据采集、图象显示、数据处理、储存、报告打印的自动化。

References:

- [1] Zhu FH, Xi NZ. Optimizing program for fitting best mathematical model from dissolution data of solid preparations [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1994, 29(6): 459 - 463.
- [2] Yan C, Chen J. Studies on the response mechanism of the PBA fiber optic chemical sensor and its application on the field of pharmaceutical analysis [J]. *Acta Sensor Technol* (传感技术学报), 1995, 8(4): 43 - 48.
- [3] Chen J, Li W, Yan C, et al. The capability and application of the PBA fiber optic chemical sensor based on the multiple quenching of the fluorescence [J]. *Sci Sin (C)* (中国科学·C辑), 1997, 27(1): 69 - 75.
- [4] The State Pharmacopoeia Committee of the People's Republic of China. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (中华人民共和国药典) [S]. Part II. Beijing: Chemical Industry Press, 2000. 712.
- [5] The State Pharmacopoeia Committee of the People's Republic of China. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (中华人民共和国药典) [S]. Part II. Beijing: Chemical Industry Press, 2000. 157.
- [6] The United States Pharmacopoeia Committee. *The United States Pharmacopoeia* [S]. 23 Ed. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 1995. I:1087.