

扑热息痛直肠胶囊剂的溶出度和生物利用度研究

盛杰 郑志安 周嘉秀 姜宏颖* 晏艳* 葛启**

(空军兰州医院药剂科 兰州 730070)

摘要 作者制备的扑热息痛直肠胶囊剂,可根据小儿体重分装成不同规格,便于临床实现个体化给药。本品与市售栓剂在家兔体内的达峰时分别为 1.87, 1.67h; 峰浓度及 AUC 分别为 54.86, 46.09(mg/L) 和 198.94, 188.94(mg·h/L)。直肠胶囊剂用自行设计的“转筒膜法”测定,体外累积溶出百分率与体内吸收百分率间有显著相关性($r=0.9929, n=7$)。

关键词 扑热息痛;直肠胶囊剂;溶出度;转筒膜法;生物利用度

Studies on the dissolution and bioavailability of the rectal capsule of acetaminophene

Sheng Jie, Zheng Zhian, Zhou Jiaxiu, Jiang Hongying*, Yan Yan*, Ge Qi**

(Department of Pharmacy, Lanzhou Airforce Hospital, 730070)

ABSTRACT The rectal capsule of acetaminophene was prepared, it can be formed several sizes by children's weight so as to administrate in personal. T_{max} , C_{max} and AUC of the capsule and the suppository commercial were 1.87, 1.67h; 54.86, 46.69 ($\mu\text{g}/\text{ml}$); 198.94, 188.94 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) in rabbits respectively, the results showed that the suppository of acetaminophene can be substituted by the rectal capsule, it was a new dosage form in rectal administration, it's dissolution in vitro was determined by the method of rotating - cylinder with millipore memberane (RCMM) established by ourself. There are a significant correlation between the cumulative dissolution rates in vitro and the absorption rates in vivo, and the both meets zero-order kinetics, the results showed that RCMM could simulated the dissolution of rectal capsule in rectal, it provided a new method of determing dissolution of soluble suppositories, RCMM can simulated the conditions of poor liquid, $\text{pH}\approx 7$, temperature higher than body temperature but cann't simulated the larger absorption area and the pressure of rectal acting on preparations in rectal, it has several advantages such as simple operating, fixed diffusion area, regulating millipore memberane and non-ignoring the differences of preparations.

KEY WORDS acetaminophene, rectal capsule, dissolution, bioavailability

扑热息痛栓(即小儿退热栓)因便于给药,退热效果明显,在小儿科得到广泛应用,

但扑热息痛对肝、肾脏有毒性^[1],故用药量要求严格,而栓剂不易分剂量给药,限制了应用。为此,我们制备了可根据小儿体重分装成不同规格、便于临床应用的扑热息痛直肠胶囊剂(Rectal Capsule, 是指用于直肠或阴道

* 兰州医药站 (730050)

** 新疆金地市 87148 部队卫生队 (832200)

的,表面经润滑处理的硬胶囊剂^[2])。探讨了该胶囊剂体外溶出度测定方法,比较了其上市售栓剂的生物利用度,现报道如下。

一、实验材料

扑热息痛精品(西北合成药厂);小儿退热栓(广州敬修堂药厂,150mg,920323);扑热息痛直肠胶囊(自制,250mg);pH=7.2的磷酸盐缓冲液,Ba(OH)₂、ZnSO₄(AR);释放度测定仪(江苏武进精密仪器厂);HP8452A紫外分光光度计(美国惠普公司);PKBP-N1程序包(南京军区总医院药理科);增强型微孔滤膜(0.8μm,空军兰州医院药剂科);健康家兔(空军兰州医院动物房);有机玻璃转筒(自制)。

二、实验方法

(一)标准曲线的制备 精密称取扑热息痛精品 20mg,用磷酸盐缓冲液溶解转移至 100ml 容量瓶中并稀释至刻度。精密吸取 0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6ml 加缓冲液稀释至 10ml。以缓冲液作空白,在 240nm 处测吸收度 A(经紫外扫描证实,胶囊壳在此处不干扰测定),得标准曲线方程: C(mg/L) = 15.6886A + 0.0838(n=6,r=0.9996)。经考察覆盖标准曲线范围的低、中、高浓度的回收率为 97.91~101.81%,日内 RSD 为 1.04~3.66%,日间 RSD 为 2.64~4.71%(n=3)。

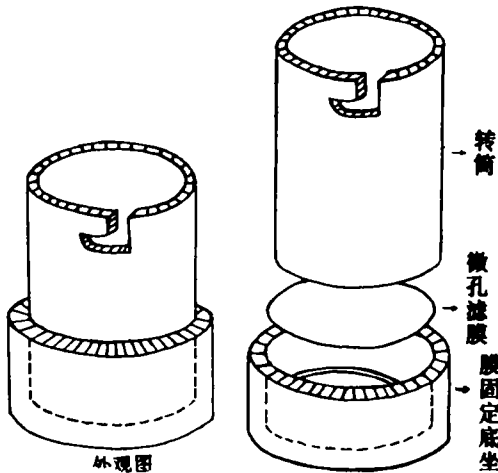


图 1 “转筒膜法”测定装置

(二)转筒膜法^{[3][4]} 将扑热息痛直肠胶囊剂放入“转筒”中(转筒系用有机玻璃管制成的与转篮形状、大小相同但无底坐的园柱筒,将 0.8μm 的微孔滤膜固定在底部即可,见图 1)。加入 3ml 经预热至 38±0.5℃的磷酸盐缓冲液,立即固定在旋转杆上(事先调节转篮升降杆使“转筒”中液面与释放杯中液面相平,置于装有 500ml 同温释放介质的释放杯中,在 100rpm 条件下,于 5,10,15,20,30,40,50,60min 定点取样 5ml,同时补加 5ml 同温介质。弃去初滤液,适当稀释后在 240nm 处测定吸收度 A,代入标准曲线方程计算样品浓度 C(mg/L)并换算累积溶出百分率^[5],结果见表 1。

表 1 扑热息痛直肠胶囊剂的平均累积溶出百分率(转筒膜法, $\bar{X} \pm SD, n=6$)

t(min)	5	10	15	20	30	40	50	60
Fi% \bar{X}	0.77	1.78	2.94	4.09	6.46	9.13	11.53	14.3
$\pm SD$	0.15	0.40	0.76	0.88	1.11	1.54	2.19	2.5

将不同时刻平均累积溶出百分率分别用零级、平方根、立方根、威布尔方程进行拟合,得最佳溶出方程为: Fi% = 0.2465t - 0.7119(r = 0.9994, n = 6), T₅₀ = 205.73(min), T_d = 259.28(min)

转篮法 以 1000ml 磷酸盐缓冲液作溶出介质,转速为 100rpm,温度 38±0.5℃。分别于 2,4,6,8,10,15,20,30min 定点取样 2ml,同时补加同温介质 2ml,余同前,结果见表 2。得最佳拟合溶出方程为 Weibull 方程, m = 1.313(r = 0.9985, n = 6), T₅₀ = 4.10(min), T_d = 5.42(min)。

表 2 扑热息痛直肠胶囊剂的平均累积溶出百分率(转篮法, $\bar{X} \pm SD, n=6$)

t(min)	2	4	6	8	10	15	20	30
Fi% \bar{X}	9.68	32.60	61.79	77.58	85.47	96.27	99.40	98.79
$\pm SD$	4.85	8.14	6.67	5.08	2.83	0.90	1.09	1.58

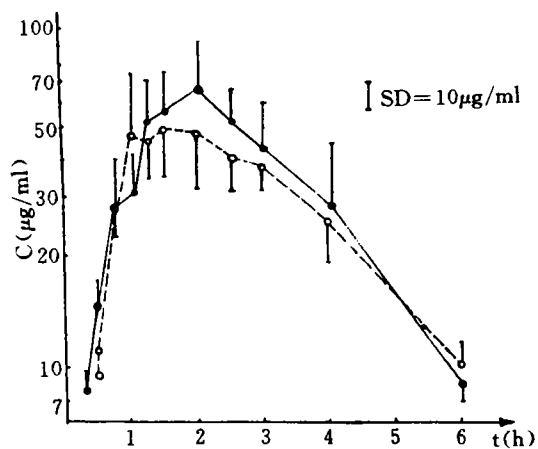


图2 扑热息痛直肠胶囊剂(—·—)与栓剂(·····)在家兔体内的药时曲线

(三)与市售栓剂的生物利用度比较及体内相关性研究

取健康家兔七只,禁食24h后,随机分为两组,分别将直肠胶囊剂1枚和小儿退热栓2枚推入家兔直肠内距肛门口2cm处,立即计时。于给药前及给药后10,20,30,45min,1,1.25,1.5,2.0,2.5,3.0,4.0,6.0h各采血约3ml,收集于小试管中,静置,以3000rpm

表4 扑热息痛直肠胶囊剂体外溶出百分率(转筒膜法)与体内吸收百分率的相关性检验

t (min)	20	30	45	60	75	90	120
体外溶出百分数	4.09	6.46	10.38	14.30	17.78	21.47	28.87
体内吸收百分数	6.76	13.38	28.87	34.00	37.96	67.97	91.35

由于转筒法20min溶出百分率已近100%,而此时胶囊剂在体内才开始吸收,因而无法建立体内相关性;转筒膜法与体内吸收百分率有极显著相关性($r=0.9929, n=7$);体内吸收呈现零级动力学过程($K_a=48.81, r=0.991$)。

三、讨论与结论

(一)本实验测得扑热息痛栓剂的动力学参数 T_{max}, C_{max}, AUC 与文献报道值接近^[8];扑热息痛直肠胶囊剂与栓剂比较,虽达峰时间略延长,但峰浓度升高,相对生物利用度为栓剂的1.05倍,说明扑热息痛直肠胶囊剂可以替代栓剂达到治疗效果。

离心15min。精密吸取血清1ml依法^[6]测定血药浓度,并进行剂量标准化校正^[7],两周后作自身交叉给药。得药时曲线见图2。用PKBP-N₁程序包将不同时刻平均血药浓度按血管外一室模型求动力学参数并计算直肠胶囊剂的体内吸收百分数(Wagner法),与体外溶出参数进行相关性检验,结果见表3、表4。

表3 扑热息痛两种直肠给药剂型的家兔平均药动学参数和相对生物利用度

参数	平均药动学参数值(n=7)		
	栓剂	胶囊剂	文献值 ^[8]
$t_{1/2}Ka$ (h)	0.56	0.83	
$t_{1/2}K$ (h)	1.85	1.45	
T_m (h)	1.66	1.87	1.74
C_m (mg/L)	46.69	54.86	47.61
T_0 (h)	0.28	0.31	
AUC (mg·h/L)	188.94	198.94	210.21
F		1.05	

(二)直肠胶囊剂的处方组成及制备工艺简单,体积减小,可减轻直肠用药的“异物感”,可节省栓剂基质,降低成本,为直肠给药的一种新剂型。

(三)“转筒膜法”测得的扑热息痛直肠胶囊剂的体外平均累积溶出百分率与其体内吸收百分率有极显著相关性,体外溶出及体内吸收均为零级动力学过程。说明“转筒膜法”可以模拟药物在直肠的溶出情况,同时为评价水溶性栓剂的体外溶出度提供了一种新的方法。

(四)直肠胶囊剂的溶出度测定法尚未见报道。若采用测定栓剂体外溶出常用的非膜

法(如转篮法、浆法等),由于不能模拟直肠中水份少的情形且水溶性胶壳很快溶于介质中,不能区分不同制剂间药物的溶出速率;而膜法(如透析槽法、渗析袋法)操作不便且有时膜转运成为溶出的主速过程,从而掩盖了药物从基质中溶出的真实特性^[9]。作者自行设计的“转筒膜法”可以模拟直肠水份少,温度稍高于体温、pH 近中性的情形。由于采用孔径较大的微孔滤膜作为扩散界面,在膜面积固定的情况下,药物的转运速率取决于膜两侧的浓度差,因而不会掩盖制剂间的溶出差异,并可根据体内吸收情况调整微孔滤膜的孔径;但该法不能模拟基质与直肠的接触面大及直肠对制剂产生压力的生理状况。

参考文献

[1]陈新谦,金有豫主编. 新编药物学. 第十三版. 北京:

人民卫生出版社,1992:160

[2]British pharmacopoeia commission. British pharmacopoeia 1980 Addendum 1982. first published. London:Her majesty's Stationery Office, 1982:167

[3]陈雪玲,奚念珠,王孝俊等. 吡罗昔康栓的生物药剂学及药物动力学. 中国药理学报,1986;7(6):560~63

[4]田畑博文,岩本洋子,木本一池,他. 药剂学,1987;43(3):141

[5]张玉琥,刘国华,平其能等. 控释咪唑美辛栓剂的溶出度和正常人药代动力学研究. 药学学报,1987;22(8):580~85

[6]阎政,樊启荣,孙长富. 扑热息痛注射液生物利用度研究. 药学情报通讯,1987;2(2):44

[7]于宝成,杜青. 扑热息痛中空栓剂的研制. 中国医药工业杂志,1989;20(10):459

[8]王彦峰,王静,王淑仙. 炎痛昔康栓的生物利用度与药效学. 中国医院药学杂志,1989;9(6):243

[9]杜青,苏德森. 栓剂溶出度的测定方法. 国外医学——制剂分册,1990;21(5):290

酞丁安滴眼液的制备及其稳定性试验

邬惠珍

(上海师范大学新康药厂 上海 200233)

摘要 本文提供了酞丁安滴眼液的改良配方和制备方法并经 8 批样品质量检验和稳定性考察。结果表明,按本文方法生产的酞丁安滴眼液质量稳定,贮存 2 年各项检测指标仍符合药典标准,解决了本品放置易变色、结块等质量问题。

关键词 酞丁安;滴眼剂;稳定性试验

Studies on the preparation and stability test of ocustilla ftibamzoni

Wu Huizhen

(Shanghai Normal University, Shanghai 200433)

ABSTRACT This paper reported a improved recipe and prescription technological process of Ftibamzonum Eye Drops (Ocustilla Ftibamzoni). The examinational results of 8 lots of products showed that the quality is stable and it stores well in 2 years at room temperature.

KEY WORDS Ftibamzonum, Eye Drops, stability test, Ocustilla Ftibamzoni

酞丁安(Ftibamzonum),商品名增光素,为 3-邻苯二甲酰胺基-2-氧代丁醛-1,2-双缩氨基硫脲与二氧六环的包含物。该药作为抗病毒药物多用于配制滴眼液,治疗沙眼等病

毒感染性眼疾。中国药典(一九九〇年版,二部)收载有本品原料药及其制剂酞丁安滴眼液供临床应用,一些厂家也有产品。但是,我们发现酞丁安滴眼液有变色、结块、沉淀等不