

异烟肼缓释片的释放度研究

湖南省药品检验所 林 南 张定坤

文献报导^[1], 设想异烟肼在体内能维持1r/ml的血药浓度达24小时以上, 则结核病患者就可以一周服用一次药, 同样可达有效的治疗目的。为此, 湖南药厂, 湖南省结核病防治所和本所协作研制了异烟肼缓释片, 拟为结核病的间歇治疗每周服药一次提供适当的片剂。本实验用异烟肼缓释片是以聚乙烯醇为缓释剂, 制成每片含异烟肼100毫克的片剂进行释放度实验研究。

体外测定

一、仪器 1. 80—1型药物释放度测定仪, 江苏武进精密仪器厂。

2. 72型光电分光光度计 上海分析仪器厂。

二、样品 异烟肼片 100mg/片(普通片), 批号880907, 编号I。异烟肼缓释片, 100mg/片, 编号为A、B。均为湖南制药厂产品。

三、实验与结果

1. 释放度测定操作方法 参照卫生部药典会片剂溶出速率测定法初稿。

转篮法 取样品1片于吊篮中, 以0.1N HCl为溶出介质, 于 $37^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$, 吊篮转速为75次/分, 普通片分别于5, 10, 15, 20, 30, 40, 50分钟取样滤过; 缓释片分别于0.5, 1, 2, 4, 6, 8小时取样滤过。

2. 含量测定 由于异烟肼具有还原性基团 $-\text{NH}_2$ 能与1,2-萘醌-4-磺酸钠呈棕红色复合物这一经典的比色法, 可用72型光电分光光度计在475nm波长处测其吸收度, 再求

出异烟肼的含量。

取上项的溶出滤液1.0ml于20ml刻度试管中加水适量、加1N NaOH液使成碱性, 加入显色剂0.5ml(0.1%1,2-萘醌-4-磺酸钠)加水至刻度摇匀, 于475nm波长处测吸收度。用异烟肼原料(系湖南药厂生产的优级品), 于105℃恒重后, 称取制成相应浓度, 分别测定并计算回归方程。

3. 结 果

(1) 按上项各个编号所测得吸收度代入回归方程 $y = 0.1315x - 0.0079$, $r = 0.999$, 计算浓度并计算累积释放百分数, 每编号测6片, 以6片的累积释放百分数均数对时间作图。见图1、2和表1、表2。

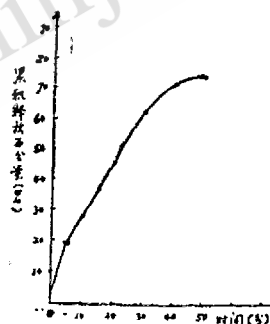


图1 异烟肼片释放曲线(转篮法)

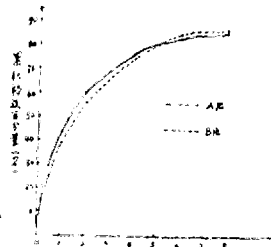


图2 异烟肼缓释片释片曲线(转篮法)
时间(小时)

表1 图1的异烟肼释放曲线(转篮法)

时间(分)	累积释放百分量(%)±SD
5	19.46±2.48
10	27.57±1.82
15	36.70±5.86
20	46.06±8.87
30	65.68±7.22
40	75.82±2.68
50	76.50±1.67

表2 图2的异烟肼缓释片释放曲线(转篮法)

时间(小时)	累积释放百分量(%)±SD	
	A	B
0.5	30.38±5.60	24.01±3.76
1	44.04±6.62	38.84±2.99
2	60.67±6.24	56.59±2.30
4	76.89±8.32	74.67±2.77
6	83.28±7.43	84.70±1.75
8	86.66±7.00	87.11±1.11

表4 转篮法 T50数据方差分析

方差来源	自由度	离差平方和	均方差	F	显著性
组间	2	19144.347	95723.67	660.89	P<0.01
组内	15	2172.667	144.84		(660.89>6.38)

表5 转篮法 m 数据方差分析

方差分析	自由度	离差平方和	均方差	F	显著性
组间	2	0.069784	0.03469	10.42	P<0.01
组内	15	0.049933	0.003329		(10.42>6.38)

体内测定

一、样品编号I.B

二、实验方法

1. 取健康家兔6只(雌者无孕)2.0—3.0kg, 实验前停食过夜, 给药前自心脏取血(约6ml)作空白管, 每兔各服二片(100mg/片), 于给药后普通片(I)按0.5, 1, 2, 3, 4, 6小时; 缓释片按1.5, 3, 6, 9, 12, 24小时分别自心脏取血(约6ml), 离心, 取血清2.0ml, 加水2.5ml, 9%硫酸

(2) 在威布尔概率纸上提取参数 T50 (释放50%所需时间), m (形状参数)见表3。

表3 转篮法体外测定参数

样品	T50(分)	CV	m	CV
I	22.3	14.9%	0.85	7.4%
A	83.0	28.5%	0.70	31.9%
B	97.7	8.9%	0.75	5.9%

(3) 用三个编号(I、A、B)的转篮法的参数 T50, m作方差分析及两两之间的多重比较, 见表4、5。

从表4、5说明, 经进一步作两两之间的多重比较结果, I与A及I与B之间差别均有显著意义, 而A与B之间差别无显著意义。

锌2.0ml及0.1N NaOH 2.5ml, 摇匀, 置沸水浴中煮沸5分钟, 冷却, 过滤, 取滤液4.5ml, 加0.5ml显色剂, 60分钟后于460nm波长处测吸收度, 用异烟肼(原料)105℃恒重后, 称取适量配成相应浓度。分别测定并计算回归方程。

2. 健康人, 8人(服药前做肝功能化验正常者), 体重50—65kg, 服药前自静脉取血(约6ml)作空白管, 每人口服普通片(4人)或缓释片(4人)12片(100mg/片), 于服药后按1, 2, 3, 6, 12, 24小时取静脉血(约

6ml)后同1法。

三、结果和提取参数

1. 按上项所测得的吸收度代入回归方程 $Y = 0.0775x - 0.0076$, $r = 0.9997$, 求得血药浓度(回收率为85%), 以血药浓度对时间作图, 见图3、4、5和表6、表7、表8。

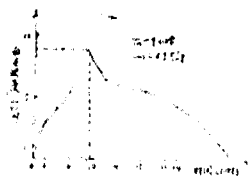


图3 异烟肼片B免血药浓度—时间曲线

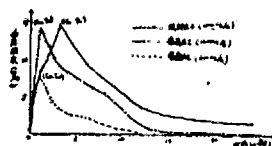


图4 人血药浓度—时间曲线图

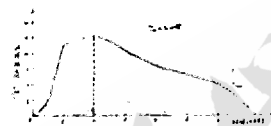


图5 异烟肼片I免血药浓度—时间曲线

表6

图3的数据

兔号	血药浓度 (r/ml)	时 间 (h)					
		1.5	3	6	9	12	24
1	1.52	1.52	5.33	10.81	3.07	1.46	
2	2.23	2.94	4.75	9.97	9.72	—(死)	
3	2.75	5.46	5.01	8.47	4.36	3.97	
4	5.59	5.33	5.01	10.04	9.52	9.13	
5	3.39	4.04	4.04	5.01	4.10	2.42	
$\bar{x} \pm SD$		3.10 ± 1.55	3.86 ± 1.66	5.41 ± 1.48	8.56 ± 2.31	6.15 ± 3.2	4.24 ± 3.42

表7

图4的数据

人号	血药浓度 (r/ml)	时 间 (h)					
		1	2	3	6	12	24
甲	10.04	10.36	18.23	13.07	4.68	1.26	
乙	7.26	7.85	13.26	9.14	4.30	1.33	
丙	9.78	12.55	13.39	6.62	2.10	1.78	
丁	6.49	11.85	13.65	8.32	3.46	1.39	
$\bar{x} \pm SD$		8.39 ± 1.78	10.65 ± 2.08	14.63 ± 2.40	9.30 ± 2.73	3.63 ± 1.14	1.44 ± 0.23

表8

普通片 I (1200mg/人)

人号	血药浓度 (r/ml)	时 间 (h)					
		1	2	3	6	12	24
I	13.65	12.17	8.36	4.49	1.85	0	
II	16.23	12.17	9.01	4.36	1.26	0	
III	12.36	10.43	10.23	4.75	0.75	0	
$\bar{x} \pm SD$		14.08 ± 1.19	11.59 ± 1.00	9.20 ± 0.95	4.53 ± 0.20	1.29 ± 0.55	0

表 9

普 通 片 I (600mg/人)

人 号	血 药 浓 度 (r/ml)	时 间 (h)					
		1	2	3	6	12	24
1		8.55	5.01	4.49	2.75	0.81	0
2		8.81	5.26	3.65	2.17	0	0
3		6.43	4.36	3.14	1.59	0	0
4		8.23	4.94	3.52	2.36	0	0
5		6.81	5.20	3.65	1.78	0	0
$\bar{x} \pm SD$		7.77 $\pm$ 1.07	4.95 $\pm$ 0.36	3.69 $\pm$ 0.49	2.13 $\pm$ 0.46	0	0

2. 算出样品的体内参数 T_m (达峰时), C_m (达峰浓度), AUC_{0-24} (血药浓度时间曲线下面积) 及 24 小时后血药浓度。见表 10。

表 10

体 内 测 定 参 数

样 品	T_m (小时)		C_m (r/ml)		AUC_{0-24} (r/ml小时)		24 小时后 (r/ml)	
	人	兔	人	兔	人	兔	人	兔
I	1	2	14.1	25.6	76.1	99.3	0	0
B	3	9	14.6	8.9	131.5	128.6	1.5	4.3

讨论与小结

1. 三种样品测定结果, 体外释放参数 T_{50} , m 皆差别有非常显著意义 ($T_{50} P < 0.01$; $m P < 0.01$ 见表 2, 3), 又经两两之间多重比较, 结果表明参数 T_{50} , m 中 I—A, I—B 之间差别均有显著意义, 而 A—B 之间差别无显著意义。我们认为本实验异烟肼缓释片 A 和 B 作品中的聚乙烯醇具有延缓异烟肼释放作用。

2. 图 1、2 中三种样品体外释放曲线均呈似 S 形递增。

3. 从表 3 看, 说明样品 B 较样品 A 工艺合宜些, 以 B 样品进一步作体内测定。

4. 从三种样品体内、体外测定结果表明, 体外释放慢的体内峰时推迟。

5. 从表 10 说明, 异烟肼片和异烟肼缓释片体内释放差数有差异。图 3 表明口服缓释片 (2 片/兔) 兔血药浓度 24 小时之内均高于 1r/ml; 且图 4 表明人口服缓释片 (12 片/人) 血药浓度 24 小时之内也均高于 1r/ml; 而普通片 24 小时的血药浓度测不到, 实验结果说明缓释片 B 有缓释作用, 可为临床用药提供依据。

参 考 文 献

- [1] 苗积生等, 医药工业 1981, 5:23.