

· 工业药学 ·

利福定固体分散物的制备及生物利用度测定

沈阳药学院药剂教研室(沈阳市110015) 何仲贵 唐 星 蔡玉珉

提要 用溶媒法制备了利福定固体分散物。经X—射线衍射实验证明,利福定在固体分散物中呈无定形或以分子状态分散于载体中。固体分散物2小时的体外溶出量和人体生物利用度分别较原药提高了88%和21.8%。

关键词 利福定; 固体分散物; 生物利用度

利福定,又名异丁基哌嗪利复霉素,为我国首先应用于临床的一种新型半合成抗生素。临床上用来治疗各种结核病^①。利福定有四种不同结晶,各种晶型的溶解度和生物利用度存在很大差异。溶解度最好的晶型Ⅳ不是一种最稳定的晶型^②。为提高利福定的生物利用度,我们将其制成固体分散物,并考察了它的体外溶出特性及人体生物利用度。

实验材料

LC—6A 液相色谱仪:日本岛津

78X—2 型片剂四用测定仪:上海黄海药检仪器厂

WFZ 800—D 紫外可见分光光度计:北京第二光学仪器厂

PC—1500 微型计算机:日本 Sharp 公司

利福定原料药(晶型Ⅳ):由无锡市第一制药厂提供,胶囊由本实验室自行分装。

聚乙烯吡咯烷酮(PVP):东北制药总厂提供

其它化学试剂均为分析纯

实验方法

(一) 利福定固体分散物的研究

1. 制备方法 以 PVP 为载体,将利福

定与 PVP (1:9 w/w) 溶于无水乙醇中,减压蒸干即得利福定共沉淀物(固体分散物)

2. 对照曲线制备

将利福定用人工胃液配制成 5—20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的不同浓度溶液,在 3/2 nm 处测定吸收度。由浓度 C 对吸收度 A 做线性回归,即得对照曲线。

3. 体外溶出曲线

按中华人民共和国药典一九八五年版规定的溶出度测定法的第一法。按对照曲线项下含量测定方法测定 2 小时内的溶出量。

4. X—射线衍射实验

石墨单色器衍色束单色化, CuK α 靶,工作电压 30 kv, 管流 60 mA, 量程 4 KCpS。

5. 生物利用度测定

健康志愿者 6 名(男女各半), 年龄 18—38 岁, 体重 45—70 kg, 随机分为两组, 每组早晨空腹交叉服用如下处方: 处方一 利福定原药(晶型Ⅳ) 胶囊 150 mg; 处方二 利福定固体分散物胶囊(含利福定 150 mg), 服药后 4 小时进餐。志愿者在服药前一周及实验期间未服用其它化学药品。交叉实验间隔 10 天。服药后于不同时间采血, 用高效液相色谱法测定利福定的血浆药物浓度^[3]。

实验结果及讨论

利福定原药胶囊及固体分散物胶囊在人工胃液 (pH 1.3 盐酸溶液) 中的溶出曲线见图1。结果表明利福定固体分散物的两小时的溶出量较原药提高88%。从X-射线衍射图谱(图1)可以看出, 利福定固体分散物已不具有利福定的特有衍射峰, 而相同比例的物理混和物却有明显的衍射峰, 这表明利福定在固体分散物中是以无定型或以分子状态分散于载体中。

健康志愿者口服利福定原药胶囊及固体分散物胶囊后, 其血药浓度—时间曲线见图2。数据用药物动力学程序在 PC-1500 微型计算机上拟合, 结果符合单隔室模型, 所得药物动力学参数见表1。

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of rifandin after oral administration of 150 mg unchanged drug and solid dispersion capsule according to 1 CBM

Parameter	AUC (ug/ml.hr)	K _a (hr ⁻¹)	K (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	F
unchanged drug	30.30	0.314	0.222	3.12	
dispersion	36.90	4.86	0.203	3.41	121.8%

利福定固体分散物相对于原药胶囊的生物利用度为121.8%, 并且吸收速率也有所

加快。说明利福定固体分散物有一定的应用价值。



Figure 1 X-ray powder diffraction pattern for rifandin solid dispersion.

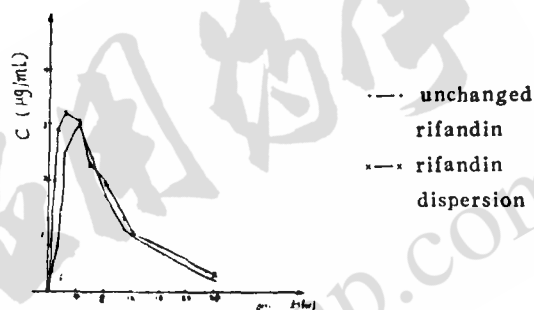


Figure 2 Average concentration (ug/ml) of rifandin in plasma of healthy volunteers after oral administration of 150 mg of unchanged rifandin capsule and rifandin dispersion capsule containing 150mg rifandin.

参考文献

- [1] 异丁基噻唑力复霉素临床协作组, 中华结核和呼吸系统疾病杂志1982, 5(2):74
- [2] 陆润钟等, 抗生素1982, 7(4), 23
- [3] 何仲贵等, 沈阳药学院学报1990, 7(1):31

The Preparation and Determination of Bioavailability of Rifandin Solid Dispersion

He Zhonggui Tang xing Cai Yumin

(Shenyang College of Pharmacy, Shenyang, 110015)

Abstract

Rifandin Solid Dispersion (RSD) were prepared by using "solvent method". Result showed that Rifandin (R) was dispersed in carrier with amorphous or molecularly through x-ray diffract experiment. The dissolution amount of R in RSD was 88% more than that of untreated R in imitated gastric juices. The bioavailability of RSD was 21.8% more than that of untreated R in human body.

Key words Rifandin, Solid dispersion, Bioavailability