

不同炎痛喜康片的初步研究

吴光辰 李 娟 吴琼珠* 谢厚诚**

摘 要 本文研究了国内两家药厂生产的三种炎痛喜康片及自制控释片的溶出度和体内试验。采用转篮法测定了片剂的溶出度。结果表明：三种片剂30min的溶出量均在标示量的60%以上；自制控释片在pH1.2~7.4的介质中，经6h的溶出量达标示量的90%，且溶出缓慢均衡。对普通片与自制控释片选用家兔胃肠道刺激性试验，结果自制片的刺激性明显下降，给健康受试者交叉服用两种片剂，血药浓度测定所获数据用TRS-80微型机作隔室模型嵌合，求出了两种片剂在人体内的药动力学参数。

关键词 炎痛喜康片，控释，溶出度

炎痛喜康Piroxicam (“Feldene”) 为非甾体类抗炎药物，具有明显的镇痛、抗炎和消肿作用^[1]。目前有普通片、糖衣片、肠衣片及胶囊等产品，但这些制剂在患者连续服用后，往往引起胃肠道不良反应，为了减少其副作用，Tsai Yihung等研究了不同基质软膏剂的透皮吸收^[2]，此外也有将该药制成栓剂^[3]。本文对目前国内生产的三种炎痛喜康片剂及一种自制控释片进行了溶出度测定，选出了释放平稳、对胃肠道刺激性小的制品。并进行了体内试验，观察了血药浓度的达峰时间、消除期及隔室模型嵌合等。

实 验 部 分

一、实验材料与主要仪器

炎痛喜康粉，炎痛喜康普通片，糖衣片（均为N厂产品，规格：20mg/片），炎痛喜康肠衣片（为K厂产品，规格：20mg/片），不同pH值的缓冲液等。岛津UV-300分光光度计，751G分光光度计，78X型片剂四用测定仪（上海黄海药检仪器厂）。LXJ II型离心沉淀机4000rpm，TRS-80微型机等。

二、溶出度测定

（一）炎痛喜康在不同

pH值的介质中紫外扫描（见表1）。

（二）片剂的质量检查

1. 含量测定 （1）标准曲线的制备：精密称取炎痛喜康粉20mg，置1000ml量瓶中，用人工肠液溶解，过滤，将滤液配成不同浓度的溶液，于352nm处用751G分光光度计测定吸收

表 1 炎痛喜康在不同介质中扫描值

介质种类 (pH值)	人 工 胃液(1.2)	醋酸盐缓 冲液(4.5)	磷酸盐缓 冲液(6.5)	人 工 肠液(7.4)
λ_{\max} (nm)	333±1	358±2	360±2	353±1

1985年9月18日收稿

• 本院1985届毕业生

•• 徐州市睢宁药检所

值,得回归方程: $y = 0.04746x + 0.0015$ ($r = 0.9998$)。(2) 含量测定: 称取样品 20 片, 求得平均片重 W , 将片剂研细, 称取相当于 W 重的细粉, 置 1000ml 量瓶中, 以下操作同(1)。则得:

$$\text{标示量}\% = \frac{C \times 2000 \times 10^{-3} \times \overline{W}}{W \times \text{标示量}} \times 100\%$$

2. 控释片的含量均匀度测定 任取样品 10 片, 分别称定每片片重, 研成细粉置 1000ml 量瓶中, 以下操作同(1)。按下式计算每片含量。

$$\text{含量}\% = \frac{A \times \overline{W}}{A_{\text{总}} \times W} \times 100\%$$

$A_{\text{总}}$ —为平均片重测得的吸收值

3. 片剂质量检查结果 (见表 2)

(三) 溶出度测定

1. 炎痛喜康普通片、糖衣片及肠衣片的溶出度

(1) 比较(A)的测定: 取样品 20 片, 下同“含量测定”项下的操作步骤。其结果如下: 普通片、糖衣片在人工胃液中的 A 分别为 1.40、1.30; 肠衣片在人工肠液中的 A 值为 0.86。

表 3 三种炎痛喜康片不同取样时间-溶出量%

时间 min	溶出量%与标准差 SD					
	普通片	SD	糖衣片	SD	肠衣片	SD
5	22.17	±1.90	—	—	—	—
10	37.29	±4.07	26.98	±4.56	—	—
15	40.33	±4.21	45.10	±4.39	38.51	±12.95
20	50.09	±2.94	54.83	±4.35	—	—
30	60.31	±1.94	72.34	±9.88	74.36	±12.55
40	65.93	±1.77	80.70	±6.13	—	—
45	—	—	—	—	87.38	±4.75
50	70.40	±6.10	84.57	±4.72	—	—
60	76.20	±4.10	87.62	±4.79	91.90	±4.97
75	—	—	—	—	93.95	±5.27
90	—	—	—	—	95.77	±5.89

(2) 溶出度测定: 称取样品一片置转篮中, 量取 1000ml 介质 (普通片、糖衣片用人工胃液, λ_{max} 为 $333 \pm 1 \text{ nm}$; 肠衣片用人工肠液, λ_{max} 为 $353 \pm 1 \text{ nm}$) 置于烧杯加温至 37°C , 放入恒温 ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 水浴中, 转篮转速 50rpm, 取样液 10ml (同时补充介质 10ml) 过滤后, 于 751G 分光光度计一定波长处测定吸收值。按下式计算累积溶出量% (见表 3)。

$$\text{累积溶出量}\% = \frac{a_i}{W/\overline{W} \times A_{\text{总}}} \times 100\%$$

2. 自制控释片的溶出度

(1) 标准曲线的制备: 分别称取炎痛喜康粉 10mg, 各置于 1000ml 量瓶中, 用不同 pH 值的介质分别溶解, 于 37°C 水浴保温 1h, 冷至室温, 再稀释至刻度。过滤, 取滤液 2、3、4、5、6、7、8.5ml 置 10ml 量瓶中, 加介质至刻度, 配成不同浓度的标准液, 于 751G 分光光度计一定波长处测定吸收值 (a_i), 求得不同介质中的回归方程。

表 2 片剂质量检查结果

项 目	普通片	糖衣片	肠衣片	控释片
平均片重*(mg)	137.6	152.7	171.6	79.4
硬 度 (kg)	3.0	3.5	3.0	4.5
含 量 (%)	95.45	89.25	90.50	100.00
含量均匀度	—	—	—	合格 **

* 片重差异符合中国药典规定

** 符合中国药典 1985 年版规定

人工胃液 $y = 0.07198x + 0.00039, r = 0.9999$; 醋酸盐缓冲液 $y = 0.06089x - 0.038, r = 0.9993$ 。

磷酸盐缓冲液 $y = 0.04826x - 0.001, r = 0.9992$; 人工肠液 $y = 0.04798x + 0.0008, r = 0.9999$ 。

(2) 溶出度测定：精密称取样品一片置转篮中，于人工胃液中测定1h（方法同普通片）。继而以醋酸盐缓冲液为介质溶出1h，再以磷酸盐缓冲液溶出2h，最后用人工肠液溶出2h。实验中每隔1h吸取样液10ml（同时补充相同pH值的介质10ml），过滤后于751G分光光度计一定波长处测定吸收值。从回归方程计算ai值换算出不同间隔取样时的毫克数，求算累积溶出量占标示量的百分数（见图1）

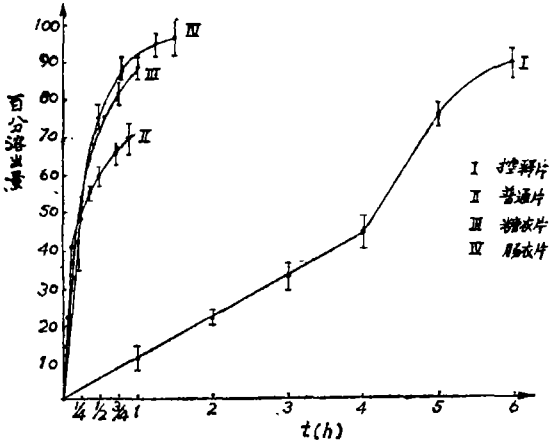


图1 不同炎痛喜康片剂各取样时间-溶出量%曲线

3. 测定数据的处理

(1) 溶出速率常数：按公式 $Kr' = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$ 求得。(2) 威布尔概率拟合：对四种不

同类型炎痛喜康片的溶出数据进行威布尔概率拟合，求出体外参数（见表4）。

三、体内试验

(一) 对家兔的胃肠道刺激性试验 取家兔8只，分成三组：一组喂服淀粉片，二组喂服普通片，三组喂服自制控释片。二、三两组剂量均为20mg×2，不同时间连续服用后，各组分别解剖一只，观察胃、十二指肠粘膜情况，结果见表5

表4 不同炎痛喜康片剂的体外参数

类 别	t_{50} (min)	t_d (min)	m	Kr'	m/η	σ/η
普通片	18.5	30.5	0.69	1.11	1.310	1.910
糖衣片	20.0	26.0	1.05	2.42	0.981	0.933
肠衣片	12.0	16.9	1.10	4.61	0.987	0.856
自制控释片	241.2	268.8	1.10	0.15	1.000	1.000

表5 不同片剂对家兔胃肠道刺激性试验

片 剂	家兔数	喂药天数	剂 量	结 果
淀 粉 片	1	7	淀粉片×2	胃、十二指肠均未见充血现象
	1	11	同 上	同 上
普 通 片	1	7	20mg×2	胃粘膜表面未见异常，十二指肠表面充血
	2	11	同 上	同 上，并有出血点
自制控释片	1	7	同 上	胃、十二指肠表面均未见异常现象
	2	11	同 上	同 上

(三) 人体内血药浓度测定

1. 标准曲线的制备 取人血浆，分别吸取1ml，加入不同浓度的标准溶液（精密称取炎痛

喜康20mg, 置1000ml 量瓶中, 用 $\text{pH} \approx 7.1$ 的等渗缓冲液稀释不同倍数即得)。用1N HCl 0.25ml 酸化, 加二氯乙烷5ml提取, 吸取有机层4ml, 再加 $\text{pH} = 9.0$ 的 Na_2CO_3 缓冲液提取, 吸取上清液于751G 分光光度计 353 \pm 1nm 处测定吸收值, 得回归方程 $y = 0.0076x - 0.0009$ $r = 0.9990$

2. 人体内血药浓度测定 健康受试者4名, 口服普通片、控释片, 交叉试验, 均为单剂量20mg。清晨空腹抽取空白血样后, 分别服药片、温水200ml, 继续禁食4h(受试者吃相同餐食), 于不同时间采取血样, 以下操作同标准曲线制备。从回归方程求出血药浓度, 作药-时曲线(见图2)。

3. 药动学参数 血药浓度数据用 TRS-80微型机进行二室模型拟合, 求出口服炎痛喜康普通片与自制控释片后的人体内药动学参数(见表6)。

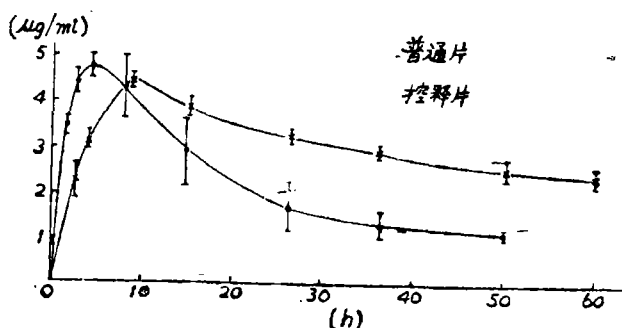


图2 两种炎痛喜康片在人体内的血药浓度-时间曲线(均为四名受试者的平均值)

表6 炎痛喜康片人体内的药动学参数

参数	t_{\max} (h)	C_{\max} $\mu\text{g/ml}$	AUC	K_3	V_B	Cl_B
普通片	3.14	5.02	178.46	0.0186	6.123	0.1121
控释片	10.64	4.34	339.04	0.0153	3.981	0.0590

普 痛 片

控 释 片

$k_a = 0.710 \pm 0.465$	$k_a = 0.267 \pm 1.055$
$k_{12} = 0.085 \pm 0.1368$	$k_{12} = 0.010 \pm 0.7530$
$k_{21} = 0.090 \pm 0.1474$	$k_{21} = 0.140 \pm 3.6880$
$k_{10} = 0.040 \pm 0.0351$	$k_{10} = 0.016 \pm 0.0640$
$V_c = 2.80 \pm 1.3124$	$V_c = 3.688 \pm 13.5010$
$SS = 0.57599$	$SS = 0.3846$
$A^2C = 5.5867$	$A^2C = 2.3553$

讨 论

本文测定了四种炎痛喜康片剂的溶出度, 求出了溶出参数。由 K_r 及 T_{50} 值可看出, 自制控释片溶出缓慢, 在 $\text{pH} 1.2 \sim 7.4$ 的介质中, 经6h 释溶达标示量的90%。

以倍于常用量的剂量对家兔作胃肠道刺激性试验, 分别服药11天, 解剖可见喂服普痛片的家兔, 十二指肠肠表面充血并有出血点, 而喂服空白片和自制控释片的家兔, 未见胃肠道表面充血。对照体外药物溶出情况, 自制控释片的释药持续而缓慢, 以致不易引起胃肠道充血。

用健康受试者交叉口服两种片剂测定血药浓度, 结果表明, 自制控释片较一般产品有更平稳的药-时曲线。在相当长的时间内仍能治疗窗内($1.6 \sim 4.7 \mu\text{g/ml}$)^[4]。因此, 有希望通过自制控释片来降低对胃肠道的刺激性。由于本品的半衰期较长、与血浆蛋白的结合力高, 故在研制中要注意调整适当的溶出速度, 以利患者服用。从TRS-80微型机作二室模型拟合, 所求得的药动学参数表明, 普通片与文献报道相符^[5]; 自制控释片的SS(残差平方和)、 A^2C (信息判断标准)均小于普通片, 说明药动学拟合模型较好。

参 考 文 献

1. Huskisson EC. Antirheumatic Drugs 1983:371
2. Tsai Yihung, Hsu Liren Natio Shunicht. Int J Pharm 1985 24:61
3. Schiantarelli P, Acerbi D, Bovis G. Arzneim Forsch 1981 31(1):92
4. Takashi Ishizaki, Takeo Nomura, Tohru. J Pharmacokinat Biopharm 1979 7(4):369
5. Hobbs DC, Twomey TM. J Clin Pharmacol 1979 19:270

PRELIMINARY INVESTIGATION FOR PIROXICAM TABLETS

Wu Guangchen¹, Li Juan¹, Wu Qiongzhu² and Xie Houcheng³

Abstract

Dissolution rates of three piroxicam tablets (I) produced by two manufacturers and one controlled-release tablets (II) of piroxicam made by the authors, using the method of rotating-basket were studied. Tests showed that more than 60% of (I) was dissolved in 30 min and 90% of (II) was dissolved in pH 1.2-7.4 dissolution medium in 6 h. The dissolution rate of (II) was showed slow and regular than those of (I). Two tablets of (I) and the tablets of (II) were tested (20mg, b. i. d., 11 d) for the irritability on gastrointestinal tract of rabbits. The irritability of (II) was found to be evidently decreased. At the same time, the necessary pharmacokinetical data of (II) were compared in four health volunteers. Plasma level of (I) was measured. Data were treated with TRS-80 microcomputer and the pharmacokinetic parameters in vivo were obtained. The time to peak of the piroxicam tablets was 3.40, 10.68 h, and the peak concentration in plasma was 5.02, 4.34 μ g/ml.

Key words Piroxicam tablets, Controlled-release tablets, Dissolution rate

1. Department of Pharmaceutics
2. Student of 1985
3. Suining Laboratory for Drug Control, Jiangsu