

吲哚拉新控释片的研制及临床疗效

福建三明市第一医院(三明市 365000) 朱贤道 许鲁宁 黄跃 魏筱玉 魏素仔

吲哚拉新(Inclolacin)系吲哚芳香基乙酸衍生物,具有较强的消炎、镇痛和解热作用。由于吲哚拉新生物半衰期短,在治疗过程中需一日多次给药而给病人带来不便,另外有些病人服用普通胶囊剂后,因血液波动大,而引起胃肠道不适及神经系统等副作用,常使患者中断治疗。为克服上述缺陷,有必要进行控释剂型的研制,以期达到延长疗效、稳定血浓、改善副作用的目的。本研究的剂型为控释片,现介绍如下。

1. 仪器与试药

ZRS-4型智能药物溶出仪(天津), 751-G型紫外分光光度计(上海), TDP型单冲压片机(上海)。吲哚拉新(沈阳), 吲哚拉新控释片(自制), 吲哚拉新胶囊(沈阳)。

2. 控释片的制备

控释片为溶蚀型骨架片,由于片剂表面层的水溶性高分子材料吸收体液后膨胀,形成凝胶层,使水份不能立即渗入片内而阻止内部药物迅速释放。当表面的凝胶层逐渐脱离时就释放出一部分药物,同时体液向片芯渗入,整个药片如此缓缓溶蚀,直至药物完全释放。

本控释片由吲哚拉新与适量的表面活性剂、阻滞剂及其他药物辅料按等量递增法混匀,加粘合剂适量制软材,于60℃烘干,整粒后压片,片重196mg,每片含主药150mg。

3. 体外分析

3.1 波长选择

根据吲哚拉新和辅料的紫外吸收曲线,吲哚拉新在人工肠液中的最大吸收波长为291.5nm,而辅料在此无吸收。

3.2 标准曲线

用人工肠液分别配成浓度为1.0、2.0、4.0、7.0、10.0、150μg/ml吲哚拉新溶液,在波长291nm处测定吸收值,结果表明浓度在1—15μg/ml范围内、符合比尔定律,按最小二乘法回归方程计算得方程: $A = 0.01988 + 0.06930C$,相关系数 $r = 0.99999$ 。

3.3 回收率试验

表1 吲哚拉新回收率测定结果

| 浓度(μg/ml) | n | 回收率(%) | CV(%) |
|-----------|---|--------|-------|
| 0.50 | 5 | 99.17 | 0.28 |
| 3.00 | 5 | 99.20 | 0.22 |
| 6.00 | 5 | 99.26 | 0.92 |
| 11.00 | 5 | 99.32 | 0.34 |
| 16.00 | 5 | 99.22 | 0.16 |

3.4 精密度试验

表2 体外测定的精密度

| 浓度(μg/ml) | n | 日内差 | 日间差 |
|-----------|---|------|------|
| 3.00 | 5 | 0.26 | 1.53 |
| 10.00 | 5 | 0.63 | 1.86 |

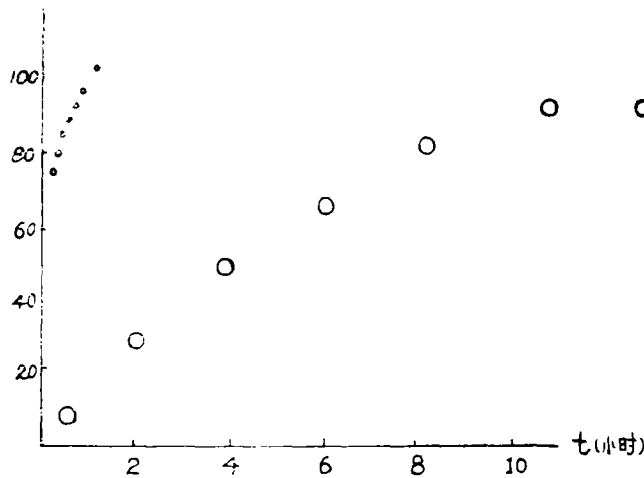
4. 体外溶出度试验

4.1 制剂溶出度试验

取样品6片,精密称重,以1000ml人工肠液作溶出介质,在温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$,转速100r/min下进行溶出度试验,每隔一定时间取稀释液3ml,过滤,取滤液1ml稀释至10ml在入291nm处测定吸收值,用标准曲线计算出累积溶出百分率结果见图1

5. 含量测定

取本品20片、精密称定、研细、精密称取



•普通胶囊剂 ○控释片

图1 控释片与普通胶囊剂的体外溶出曲线

适量(约相当于吡啶拉新0.25g)加丙酮30ml溶解后、加麝香草酚兰—酚酞混合指示液3—4滴用氢氧化钠液(0.1mol/L)滴定,并将滴定结果用空白试验校正、即得。每1ml的氢氧化钠液相当于34.94mg的C₂H₁₀NO₄。

6. 稳定性试验

本研究根据美国PDA方法(40℃和相对湿度75%)、观察自制控释片的稳定性。样品在此条件下存放3个月后其体外溶出速率及含量基本不变、暂定有效期为2年。

7. 临床试用

7.1 病例选择

25例中,住院3例,门诊22例,男4例、女21例,年龄30~60岁。

全部病例使用吡啶拉新控释片前均曾使用吡啶拉新胶囊出现不同程度消化道症状,如中上腹不适、恶心、呕吐、黑便、头晕等症状。

7.2 用药剂量及观察方法

吡啶拉新控释片每片含吡啶拉新150mg,用药方法为150mg,每日2次。用药后观察其疼痛效果及消化道、神经系统副反应和所出现的时间。

试用病例25例吡啶拉新控释片无一例出

现消化道反应及神经系统反应,服吡啶拉新胶囊25例中出现神经系统头晕1例,胃肠道反应19例。中上腹轻度不适15例;其中8例出现于服药后1—2h,4例出现在服药后2d,3例出现在服药后3d,中上腹明显不适3例出现在服药第三天。严重胃肠道反应1例,该例服吡啶拉新胶囊一周、呕吐咖啡色液继之黑便,停药、止血大便转黄后改用吡啶拉新控释片早晚各150mg口服,服药二周无胃肠道反应,关节痛缓解、稳定。

临床试用观察其副反应结果,吡啶拉新控释片无一例有胃肠反应,最长服药时间为2个月,最短2周。

结论

1. 本文研究的吡啶拉新控释片为亲水性凝胶控释机制、体外溶出行为符合一级动力学过程。

2. 经临床应用证实,吡啶拉新制成控释片不仅可减少给药次数,方便患者,更重要的是降低了毒副反应的发生程度,易于患者接受,大大提高了吡啶拉新的临床应用价值。

3. 本控释片经稳定性加速试验,证明质量稳定、工艺及处方合理。