

文章编号: (2007)04-0145-05

## 异烟肼肠溶片体外释放度的研究

张 伟, 翟国松, 刘琳婕, 贾增荣, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:目的** 建立异烟肼肠溶片体外释放度的测定方法。**方法** 采用转篮法考察异烟肼肠溶片中异烟肼在磷酸盐缓冲液(pH=6.8)中于不同转速和不同取样时间下的释放情况, 以紫外分光光度法测定其在 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液和磷酸盐缓冲液(pH=6.8)中的释放度, 检测波长为 263 nm。

**结果** 异烟肼在 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液中 1~25 μg·mL<sup>-1</sup> 范围内线性良好, 低、中、高浓度的平均回收率为 100.2%、99.6%、99.3%; 在磷酸盐缓冲液(pH=6.8)中 5~30 μg·mL<sup>-1</sup> 范围内线性良好, 低、中、高浓度的平均回收率为 99.7%、100.5%、99.5%。异烟肼肠溶片的释放度试验条件采用转篮法、转速为 50 r·min<sup>-1</sup>, 取样时间点为 30 min。**结论** 本法准确、简便, 可作为异烟肼肠溶片体外释放度的测定方法。

**关键词:** 药剂学; 释放度; 紫外分光光度法; 异烟肼; 肠溶片

**中图分类号:** R94

**文献标志码:** A

异烟肼(isoniazid, INH)是一线抗结核药物, 适用于各型结核病的治疗与预防, 但由于结核杆菌对单独用药极易产生耐药性, 故在临床上多采用联合用药。研究发现, 异烟肼在胃酸(pH1~3)条件下与利福平共存时可加速利福平的降解, 从而降低了利福平和自身的生物利用度<sup>[1-3]</sup>。此外, 异烟肼在胃酸条件下以质子化形式存在, 其在胃中的吸收远低于在小肠中的吸收<sup>[4]</sup>。因此, 将异烟肼制成肠溶制剂对结核病的治疗有着重要的临床意义。关于异烟肼肠溶片国内外尚无报道, 现对其体外释放度方法的建立进行报道。

### 1 仪器与试药

WFZ800-D型紫外-可见分光光度计(北京第二光学仪器厂); ZRS-8G智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); 电子分析天平(上海精科天平厂); 精密pH计(上海雷磁仪器厂); 异烟肼原料药(浙江新赛科药业有限公司, 批号: 040103); 异烟肼对照品(自行精制, 含量99.7%); 异烟肼肠溶片(自制, 规格为100 mg/片, 批号: 20050701、20050702、20050703)

### 2 方法与结果

#### 2.1 检测波长的确定

取适量异烟肼对照品及处方量空白辅料, 分别用 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液和磷酸盐缓冲液(pH=6.8)制成澄清溶液, 照分光光度法在 200~400 nm 范围内扫描, 结果表明异烟肼在 263 nm 处有最大吸收, 且空白辅料溶液在此处无吸收, 故确定 263 nm 为检测波长。

**收稿日期:** 2006-12-12

**作者简介:** 张伟(1981-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士研究生; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事药剂学研究, Tel. 024-23986321, E-mail hezhgui@mail.sy.ln.cn。

## 2.2 标准曲线绘制

精密称取异烟肼对照品适量, 分别用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液和磷酸盐缓冲液( $\text{pH}=6.8$ )溶解并制成  $0.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的贮备液。分别精密量取适量, 用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液制成质量浓度为 1、5、10、15、20、25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的系列溶液; 用磷酸盐缓冲液( $\text{pH}=6.8$ )制成质量浓度为 5、10、15、20、25、30  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的系列溶液, 照分光光度法在 263 nm 处测定吸收度, 以吸收度(A)对质量浓度(c)进行线性回归, 得回归方程为:

$$0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1} \text{ 盐酸溶液} \quad A=0.0342c-0.0035 \quad (r=0.9997)$$

$$\text{磷酸盐缓冲液}(\text{pH}=6.8) \quad A=0.0294c-0.0030 \quad (r=0.9998)$$

## 2.3 稳定性试验

用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液(或  $\text{pH} 6.8$  磷酸盐缓冲液)制成  $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (或  $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的异烟肼溶液, 于  $37^\circ\text{C}$  水浴中下放置 1、2、4、6、8、12 h, 在 263 nm 处测定其吸收度, 结果表明异烟肼在上述两种溶液中 12 h 内吸收度相对稳定。

## 2.4 回收率试验

分别精密称取异烟肼对照品约 12.5、20、25 mg 各 3 份, 置 50 mL 量瓶中, 按处方量加入辅料, 加  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液(或  $\text{pH} 6.8$  磷酸盐缓冲液)溶解并稀释至刻度, 摇匀, 以  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 取续滤液 0.5 mL(或 1 mL)置 25 mL 量瓶中, 用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液(或  $\text{pH} 6.8$  磷酸盐缓冲液)稀释至刻度作为供试品溶液; 取线性相关性试验项下的贮备液适量, 用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液(或  $\text{pH} 6.8$  磷酸盐缓冲液)制成质量浓度为  $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (或  $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的溶液, 照分光光度法在 263 nm 处测定吸收度, 按外标法计算回收率。结果见表 1。

Table 1 Recovery results ( $n=3$ )

Added	0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl solution		pH 6.8 PBS	
	Average recovery/%	RSD/%	Average recovery/%	RSD/%
80%	100.2	1.02	99.7	0.78
100%	99.6	0.77	100.5	1.06
120%	99.3	0.79	99.5	0.83

## 2.5 释放度试验条件的选择

### 2.5.1 释放介质的选择

经试验确定量取  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液 900 mL 注入每个溶出杯中以测定异烟肼肠溶片的耐酸力, 经 2 h, 弃去各溶出杯中酸液, 立即加入预热至  $37^\circ\text{C}$  的  $\text{pH} 6.8$  磷酸盐缓冲液 900 mL (取  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液和  $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  磷酸钠溶液, 按 3:1 混合均匀, 必要时用  $2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液或  $2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液调节  $\text{pH}$  至  $6.8\pm 0.05$ ) 以测定缓冲液中释放量。

### 2.5.2 仪器装置的选择

目前, 通常使用转篮法和浆法测定片剂或胶囊的溶出度或释放度。考虑到在相同转数下, 浆法的搅拌强度远高于篮法<sup>[5]</sup>, 故为了更加准确、灵敏地反映制剂的内在质量, 作者选择转篮法测定本品的释放度。另外, 在更换释出介质时, 转篮法较浆法方便。

### 2.5.3 转速的选择

取异烟肼肠溶片, 分别在  $30$ 、 $50$ 、 $75$ 、 $100$ 、 $120 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  进行释放度试验。结果表明, 异烟肼肠溶片在酸中几乎不释放, 在缓冲液中释放曲线如图 1 所示。结果表明, 异烟肼肠溶片在  $30 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  时释放较慢, 而在其他转速下  $15 \text{ min}$  时药物释放已经大于  $80\%$ , 在  $30 \text{ min}$  时几乎已释药完全, 故确定转速为  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

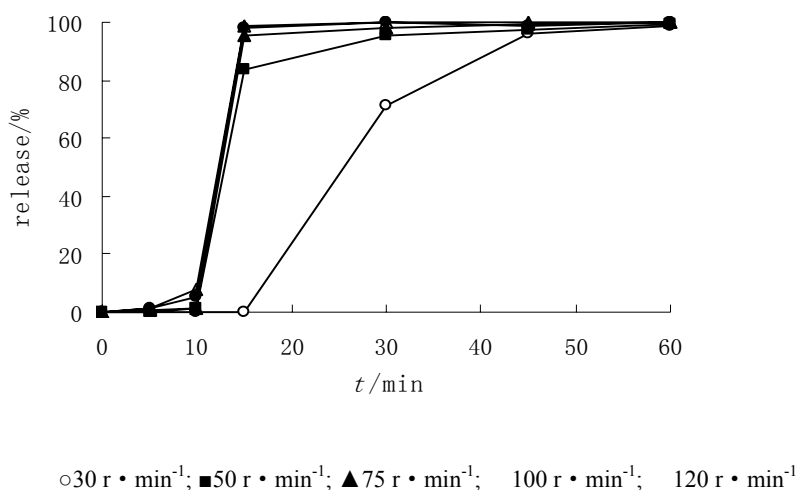


Fig.1 The drug release curve of isoniazid enteric-coated tablets in pH6.8 PBS with different rotating speed

### 2.5.4 取样时间的选择

取 3 批样品各 6 片, 按上述选定的条件进行释放度试验, 首先在  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液中运转  $2 \text{ h}$  进行耐酸力试验, 再转入磷酸盐缓冲液( $\text{pH}=6.8$ )中, 分别于  $5$ 、 $10$ 、 $15$ 、 $30$ 、 $45$ 、 $60 \text{ min}$  取样, 测定样品在不同时间点的释放量。本品在酸中几乎不释放, 在缓冲液中释放曲线如图 2 所示。结果表明, 3 批样品在各时间点释放量基本相同, 并且药物于  $15 \text{ min}$  已大部分释放, 故确定缓冲液中释放量测定取样时间为  $30 \text{ min}$ 。

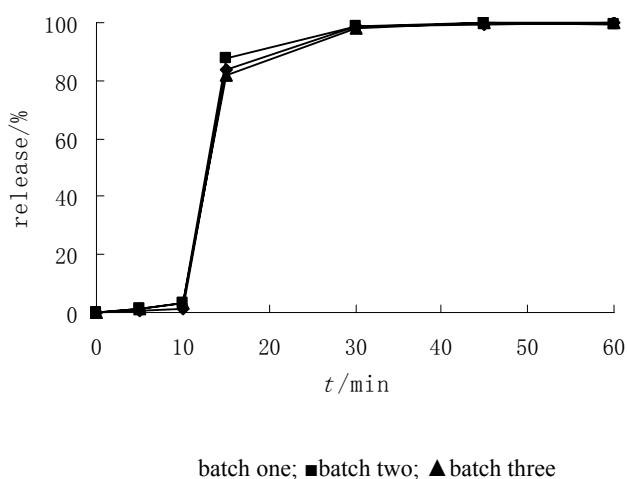


Fig.2 The drug release curve of three samples in pH6.8 PBS at different time points

## 2.6 释放度测定

取异烟肼肠溶片按上述选定条件进行释放度试验,以  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液 900 mL 为释放介质,转速为  $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,经 2 h,取溶液适量,过滤,取续滤液作为供试品溶液(1);立即将转篮浸入预热至  $37^\circ\text{C}$  的磷酸盐缓冲液(pH 6.8) 900 mL 中,转速不变,经 30 min 后,取溶液适量,过滤,精密量取续滤液适量,用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)稀释成每 1 mL 约含异烟肼  $20 \mu\text{g}$  的溶液作为供试品溶液(2);另精密称取异烟肼对照品适量,按 2.4 项下方法配制对照品溶液。取供试品溶液和对照品溶液,按紫外-可见分光光度法,在 263 nm 的波长处测定吸收度,按外标法计算每片的释放量。异烟肼肠溶片在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液中释放量的限度应不大于标示量的 10%;在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中释放量的限度应不低于标示量的 70%。取 3 批样品按上述方法测定。结果见表 2。

Table 2 Determined results of samples( $n=6$ )

Bat No.	Release/%	
	$0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl solution	pH 6.8 PBS
20050701	0.23	99.5
20050702	0.42	99.1
20050703	0.38	100.1

## 3 讨论

由于异烟肼易溶于水,且在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液和磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中呈线性相关、回收率、稳定性良好,故本实验采用紫外分光光度法直接测定异烟肼肠溶片在释放介质中的释放量,方法简便可靠。

由表 2 和图 2 可知,异烟肼肠溶片在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液中几无释放,在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中 0~10 min 存在时滞,原因是该肠溶衣膜较为致密、坚韧,在 0~10 min 内衣膜逐渐溶解,并且转速越大,衣膜溶解得越快,一旦衣膜破裂,药物开始释放,由于异烟肼易溶于水,故在 30 min 已释放近完全。

### 参考文献:

- [1] SANKAR R, SHARDA N, SINGH S. Behavior of decomposition of rifampicin in the presence of isoniazid in the pH range 1-3[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2003, 29(7): 733-738.
- [2] SHISHOO C J, SHAH S A, RATHOD I S, et al. Stability of rifampicin in dissolution medium in presence of isoniazid[J]. Int J Pharm, 1999, 190: 109-123.
- [3] SHISHOO C J, SHAH S A, RATHOD I S, et al. Impaired bioavailability of rifampicin in presence of isoniazid from fixed dose combination (FDC) formulation[J]. Int J Pharm, 2001, 228: 53-67.
- [4] MARIAPPAN T T, SINGH S. Regional gastrointestinal permeability of rifampicin and isoniazid (alone and their combination) in the rat[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2003, 7(8): 797-803.
- [5] SHAH V P, GURBARG M, NOORY A. Influence of higher rates of agitation on release patterns of immediate-release

drug products[J]. J Pharm Sci, 1992, 81(6): 500-503.

## Investigation on *in vitro* dissolution of isoniazid enteric-coated tablets

ZHANG Wei, ZHAI Guo-song, LIU Lin-jie, JIA Zeng-rong, HE Zhong-gui

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract: Objective** To establish a method for determination of *in vitro* dissolution of isoniazid enteric-coated tablets. **Method** Rotating basket method was used to evaluate *in vitro* release of isoniazid enteric-coated tablets in pH 6.8 PBS under different rotation speed. The release of isoniazid enteric-coated tablets was determined in 0.1 mol·L<sup>-1</sup>.HCl solution and pH 6.8 PBS by UV method at the detection wavelength of 263nm. **Result** The calibration curve of isoniazid in 0.1 mol·L<sup>-1</sup>.HCl solution was linear in the range of 1-25μg·mL<sup>-1</sup>, with average recoveries of 100.2%、99.6%、99.3% and it in pH 6.8 PBS had a good linearity within the range of 5~30μg·mL<sup>-1</sup> with average recoveries of 99.7%、100.5%、99.5%. Rotation basket method was developed to measure the dissolution of isoniazid enteric-coated tablets at 30 min with the agitation rate of 50 r·min<sup>-1</sup>. **Conclusion** This method is simple, accurate and suitable for determination of *in vitro* dissolution of isoniazid enteric-coated tablets.

**Key words:** pharmaceuticals; dissolution; UV method; isoniazid; enteric-coated tablets

(本篇责任编辑: 时硕坤)