

# 柳氮磺胺吡啶栓剂体内外释药研究

李超英, 孙波, 田娜, 苗艳萍, 张英杰, 车焱  
(长春中医药大学, 长春 130117)

**[摘要]** 目的:研究柳氮磺胺吡啶栓剂体内外释药规律。方法:于不同时间点采样,测定柳氮磺胺吡啶栓剂溶出度,分析累积释药量;新西兰兔直肠给柳氮磺胺吡啶栓,测定不同时间点血浆中柳氮磺胺吡啶(SASP)的浓度,应用 3P97 软件进行药动学分析。结果:SASP 栓剂体外释放率较低,家兔体内吸收入血较快, $T_{peak}$  0.606 272 h,  $C_{max}$  2.404 431 mg·L<sup>-1</sup>。结论:柳氮磺胺吡啶栓剂体内外释药具有较好的相关性。

**[关键词]** 柳氮磺胺吡啶;栓剂;体内外释药

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0016-03

## Studies on *in vivo* and *in vitro* Release of Sulfasalazine Suppository

LI Chao-ying, SUN Bo, TIAN Na, MIAO Yan-ping, ZHANG Ying-jie, CHE Yi  
(Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate *in vivo* and *in vitro* release of sulfasalazine suppository. **Method:** Sampling at different time points, determine dissolution of sulfasalazine suppositories, analyze the cumulative amount of release; New Zealand rabbits were given sulfasalazine suppository by rectum, determined the concentrations in plasma of SASP at different time points, pharmacokinetic analysis by 3P87. **Result:** *In vitro* release rate of SASP is low, Rapidly absorbed into the bloodstream,  $T_{peak}$  was 0.606 272 h,  $C_{max}$  was 2.404 431 mg·L<sup>-1</sup>. **Conclusion:** SASP released *in vivo* with a good correlation.

**[Key words]** sulfasalazine; suppository; *in vivo* and *in vitro* release

柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)属于磺胺类止泻药,是目前治疗慢性溃疡性结肠炎<sup>[1]</sup>、非特异性慢性结肠炎、类风湿性关节炎<sup>[2]</sup>常用药物。由于柳氮磺吡啶与结缔组织有特殊的亲和力,在肠壁中分解后才起治疗作用,因此口服柳氮磺胺吡啶很少被吸收。目前,柳氮磺吡啶的剂型有:肠溶片、肠溶胶囊及其栓剂。而《中国药典》2010 年版只收载柳氮磺吡啶肠溶片的溶出度测定,未收载柳氮磺吡啶栓剂的溶出度测定,并且未见有关其栓剂的体外释药及兔体内药动学规律研究,因此本试验开展此方面的研究,为指导临床用药的提供参考。

### 1 材料

TU-1810 型紫外-可见分光光度计(北京普析通

用仪器分析有限责任公司),RCZ-6C2 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司),岛津高效液相色谱仪,AL204 型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],TDL80-2B 型低速台式离心机(上海安亭科学仪器厂),柳氮磺吡啶对照品(武汉银河化工原料药,批号 20080425),柳氮磺胺吡啶栓(四川亚宝光泰药业有限公司,批号 090203),结晶乙酸钠、氢氧化钠、磷酸二氢钾、盐酸、甲醇、乙二胺四乙酸、乙酸铵、四丁基溴化铵等试剂均为分析纯,甲醇为色谱纯。

健康无眼疾一级新西兰兔(吉林大学动物实验中心),体重 2~3 kg,动物合格证号 SCXK(吉)2008-0004。

### 2 方法与结果

#### 2.1 体外释药

##### 2.1.1 标准曲线绘制 精密称定 SASP 对照品适量

**[收稿日期]** 20110505(012)

**[第一作者]** 李超英,教授,博士,从事药剂学研究, Tel:0431-86172204, E-mail: chaoying\_li@21.cn.com

于 10 mL 量瓶中,加入适量氨试液溶解,加水定容至刻度,配制质量浓度为  $6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  对照品储备液。精密量取适量对照品储备液制备质量浓度系列为 1.5, 3, 4.5, 6, 7.5  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  对照品溶液,加入  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  NaOH 1 mL, 40 °C 水浴加热使溶解,冷却至室温,加水定容至刻度,摇匀,取 0.5 mL 于 100 mL 量瓶中,加入 pH 4.5 醋酸-醋酸钠缓冲溶液 5 mL,蒸馏水定容至刻度,于 359 nm 处测定吸光度。以吸光度(A)对质量浓度(C)进行线性回归,得回归方程  $C = 16.336 A - 0.180 2$  ( $r = 0.999 4$ ),结果 SASP 在 1.5 ~ 7.5  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  线性关系良好。

**2.1.2 精密密度试验** 精密称取 SASP 标准品配制 3.0, 4.5, 6.0  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  3 种质量浓度的溶液各 3 份,同时按 2.1.1 项下方法进行操作,连续测定 5 次,得日内 RSD 分别为 0.57%, 1.24%, 0.86%;连续测定 5 d,得日间 RSD 分别为 1.12%, 1.45%, 1.86%。

**2.1.3 回收率试验** 精密称取 SASP 对照品适量,按照 2.1.1 项下方法测定吸光度,根据标准曲线计算回收率,结果见表 1。

表 1 柳氮磺胺吡啶回收率试验 ( $n = 3$ )

加样量/mg	测定量/mg	平均回收率/%	RSD/%
5	4.87	97.40	1.88
10	10.08	100.80	2.01
15	14.85	99.00	1.35

**2.1.4 SASP 栓含量测定** 取本品 9 粒,切碎,精密称取细粉 0.14 g,置 50 mL 量瓶中,加  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  NaOH 溶液 5 mL, 40 °C 热水浴溶解,加蒸馏水至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,加醋酸-醋酸钠缓冲液 (pH 4.5) 10 mL,加蒸馏水至刻度,在 359 nm 的波长处测定  $A^{[3]}$ ,分别测定 3 批样品。SASP 平均质量分数为 0.494 2 g/粒。

**2.1.5 SASP 栓剂溶出度测定** 按照《中国药典》2010 年版第二部附录 XC 溶出度测定法中浆法测定柳氮磺胺吡啶栓剂的累积溶出度,转速为  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,温度为  $(37 \pm 0.5) \text{ } ^\circ\text{C}$ ,以 500 mL pH 7.4 的磷酸盐缓冲液为溶出介质。称取栓剂投入杯中,从样品与介质接触时启动溶出度仪,分别于 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 h 分别取样 5 mL,并及时补充同体积等温新鲜介质,每个操作在 30 s 内完成。取样液置于适当量瓶中,加入  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  NaOH 溶液 10 mL,摇匀,再加入 5 mL 乙酸-乙酸钠缓冲液 (pH 4.5),加水定容至刻度,摇匀。紫

外-可见分光光度计在 359 nm 波长处测定吸光度,根据柳氮磺胺吡啶的吸光系数  $E = 658$  计算得各时间点释药量,累积释药曲线如图 1。

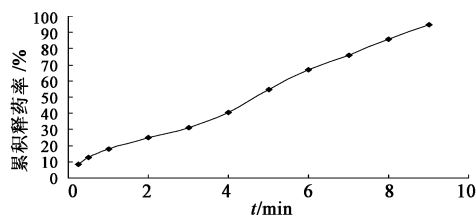


图 1 SASP 栓剂体外释药曲线

## 2.2 体内释药

### 2.2.1 血浆样品处理

**2.2.1.1 给药方法与血样采集** 新西兰兔 24 只,采用单剂量自身对照设计,随机分成 4 组,每组 6 只。给药前禁食 24 h,不禁水,每只给予 280 mg SASP,分 3 次给药。于给药前后 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 h 耳缘静脉采血 2.5 mL,离心,取血浆进行含量分析。

**2.2.1.2 血液样品处理** 分别在给药后 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 h 于家兔耳动脉抽取血液样品,在  $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,精密吸取血清样品 1 mL,加入甲醇适量,涡旋振荡,  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取上清液于另一离心管,有沉淀的离心管中加入 1 mL 甲醇,冲洗沉淀,重复上述操作 3 次,取上清液合并至离心管中,  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取上清于蒸发皿中, 70 °C 水浴挥干,流动相定容至 1 mL,用  $0.45 \mu\text{m}$  滤膜滤过,即得供试品溶液。

**2.2.2 色谱条件** Waters  $C_{18}$  色谱柱 Column ( $3.9 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$ ),流动相甲醇-水 60:40 (乙二胺四乙酸 0.9 g, 乙酸铵 3.8 g, 四丁基溴化铵 7.8 g, 水 400 mL),流速  $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,柱温 30 °C, AUFS 0.04,检测波长 359 nm,进样量 10  $\mu\text{L}$ 。

**2.2.3 线性关系** 分别精密吸取 SASP 对照品溶液适量,加入 1 mL 空白血浆中,制备成含对照品质量浓度分别为 0.2, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的样品,按照 2.2.1.2 血样处理方法进行供试品溶液制备,在色谱条件下进行测定,根据峰面积与质量浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 进行线性回归,回归方程为  $Y = 20051 X - 431.67$  ( $r = 0.999 8, n = 7$ ),兔血浆样品中 SASP 在 0.2 ~ 8  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  线性关系良好。

**2.2.4 回收率与精密密度试验** 按照 2.2.3 项下方法,平行配制 0.2, 2.0, 8.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  3 个质量浓度的 SASP 血浆对照品溶液各 2 份,按照 2.2.1.2 项下方

法处理, HPLC 测定其峰面积, 计算回收率分别为 95.02%, 87.63%, 100.6%; 日内精密度 RSD 分别为 0.49%, 0.65%, 0.35%; 3 d 日间精密度分别为 2.35%, 2.78%, 2.58%。

**2.2.5 稳定性试验** 试验考察了 SASP 血浆样品室温放置及其 -20 °C 保存 24 h 的稳定性, 结果表明室温放置 8.0 h 内峰面积变化较小, RSD 1.82%; 血浆样品 -20 °C 冻融 1 次基本无变化, 说明本实验条件下稳定性良好, 说明该血浆样品可室温放置 8.0 h, 至少可冻融 1 次。

**2.2.6 药动学分析** 由 3p97 药物动力学软件对普通栓第 1 次给药后数据进行运算, 以平均血药浓度—时间数据按一室、二室、三室模型运用 Marquardt 法迭代拟合, 依据 R 值最大及 AIC 最小原理综合判断最佳房室模型, 分析结果显示 SASP 栓剂在兔体内按一级动力学消除, 房室模型以一室模型为最好, 权重系数  $1/C^2$ 。该栓剂药时曲线见图 2, 药代动力学参数见表 2。

表 2 SASP 栓剂药代动力学参数

参数/单位	数值
$A / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	3.848 285
$K_e / \text{h}$	0.583 559
$K_a / \text{h}$	4.174 712
$t_{1/2} (K_a) / \text{h}$	0.166 035
$t_{1/2} (K_e) / \text{h}$	1.187 792
$T_{\text{peak}} / \text{h}$	0.606 272
$C_{\text{max}} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	2.404 431
$AUC / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	5.672 698
$CL/f(s) / \text{L} \cdot \text{h}^{-1}$	17.628 296
$V/f(c) / \text{L}$	30.208 239

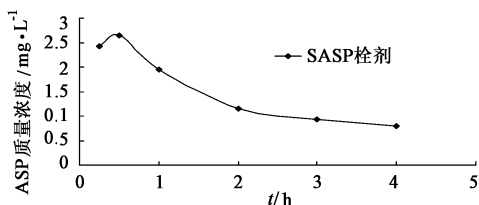


图 2 SASP 栓剂血药浓度-时间曲线

根据 SASP 栓剂体内释药试验得知, 开始时

间内药物在溶出介质中释放较缓慢且累积释药量较小, 0.25 h 约为 8%, 随着时间的延长体外释药量逐渐增加。由各时间点血药浓度可知, 药动学参数  $T_{\text{peak}}$  0.606 272 h,  $C_{\text{max}}$  2.404 431  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 吸收半衰期  $t_{1/2} (K_a)$  0.166 035 h, 消除半衰期  $t_{1/2} (K_e)$  为 1.187 792 h, 可知 SASP 栓剂直肠给药达到峰时间短, 起效快, 作用时间较短, 故该栓剂规定多次给药, 每天一般给药 3 次。药物在体外释放较体内吸收慢, 体外 0.25 h 累积释药约为 8%, 体内 0.25 h 吸收入血浓度约为 2.5  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 该药物体内释药实验结果显示其具有一定相关性。

### 3 讨论

本试验采用浆法进行该栓剂药物释放度测定, 文献报道<sup>[4]</sup>, 溶出度用于栓剂的例子逐渐增多, 栓剂融变时限检查只能反映药品自身的溶解时间, 不能反映其中药物成分的溶出情况, 现有用溶出度测定代替融变时限的趋势, 栓剂的溶出度试验显示, 转篮法会导致部分栓剂黏附于转篮上, 堵塞网眼, 影响药物溶出, 因此采用浆法测定该栓剂药物溶出度。

体外释药试验药物含量测定依据 2010 年版《中国药典》收录的测定方法, 该方法回收率较高, 供试样稳定性较好, 适于各时间点药物溶出量分析。pH 7.4 磷酸盐缓冲液是目前普遍使用的肠环境释放介质, 原因是直肠液近中性, 具有一定缓冲能力, 故选择磷酸盐缓冲液为释放介质。本试验研究为 SASP 直肠给药治疗多种疾病, 发挥全身治疗提供科学依据; 其体内释药实验研究, 为其他直肠给药治疗全身疾病的研究提供思路和方法。

### [参考文献]

- [1] 陈茂棠, 张小华, 苏佩红, 等. 柳氮磺吡啶肠溶胶囊释放度的测定[J]. 广东药学院学报, 1999, 15(2): 94.
- [2] 杜凯阳, 肖征宇. 柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎研究进展[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(6): 480.
- [3] 中国药典. 二部[S]. 2010: 530.
- [4] 翁水旺, 郑丽清. 药物溶出度试验的应用与进展[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(4): 240.

[责任编辑 全燕]