

酮洛芬微丸缓释片的制备及体外释放度考察

关世侠, 袁中文, 周郁斌, 李海刚, 胡波, 叶小玲, 杨艳

(广州中医药大学, 广东 广州 510006)

[摘要] 目的: 制备一种酮洛芬缓释片剂。方法: 采用挤出一滚圆法制备酮洛芬微丸, 用 Eudragit®RS 30D 和 Eudragit®RL 30D 包衣。再将包衣微丸与酮洛芬原药压片, 最终制成酮洛芬缓释片。结果: 体外释放度实验显示, 制备的酮洛芬缓释片在 2 h 内能释药 30%, 剩余 70% 药物在随后的 10 h 内缓慢释放。结论: 用本方法制备酮洛芬缓释片, 工艺简便, 易于操作。

[关键词] 酮洛芬; 挤出一滚圆法; 丙烯酸树脂; 微丸压片; 体外释放度

[中图分类号] R943 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213 (2011)

Preparation and *in vitro* Release of Ketoprofen Sustained-release Pellet Tablets

GUAN Shi-xia, YUAN Zhong-wen, ZHOU Yu-bin, LI Hai-gang, HU bo, YE Xiao-ling,
YANG Yan

(Guang zhou University of Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510006, China)

Abstract: Objective prepare Ketoprofen Sustained-release tablets. **Methods** Extrusion-spheronization technique was introduced to prepare Ketoprofen pellets and Eudragit®RS 30D and Eudragit®RL 30D were used as coating materials. Even mix the coated pellets with Ketoprofen to prepare Ketoprofen Sustained-release tablets. **Results** The data obtained proved that the formulation is useful for a Sustained-release of Ketoprofen, due to the percentage released in two hours is 30% and in the later ten hours is 70%. **Conclusion** The preparation technology is reliable and easy to operate.

Key words: Ketoprofen; extrusion-spheronization technique; polyacrylic acid resin; pellet tablets; *in vitro* release

酮洛芬 (Ketoprofen, KPF) 是具有苯丙酸结构的非甾体类抗炎药物, 其作用机制为可逆性抑制环氧酶和脂氧酶, 从而抑制前列腺素和白三烯的生物合成, 发挥解热、镇痛和抗炎作用。临床上常用于治疗各种关节痛, 术后疼痛及慢性癌症疼痛等, 但由于酮洛芬的生物半衰期较短 (1.6~1.9 h), 有效血药浓度维持时间较短, 而连续服药对胃肠道刺激较大, 长期服用会导致消化道溃疡出血等不良反应^[1]。因此, 国内外众多药学工作者对酮洛芬的缓释、肠溶等剂型的开发尤为重视。但单纯的肠溶制剂不能满足让药物及时起效的要

求, 本文采用将缓释微丸混合原药压片的方法制备酮洛芬控释片, 能够保证药物的迅速起效, 并能达到缓释的目的。

1 材料

RCZ—8A 智能药物溶出仪 (天津大学精密仪器厂); 756MC 紫外-可见分光光度计 (上海精密科学仪器有限公司分析仪器总厂); JBZ—200 型多功能微丸包衣造粒机 (辽宁医联新药研究所); ZPS8 旋转式压片机 (中外合资上海天祥一键台制药机械有限公司); ATS 高压均质机 (ATS 工业系统有限公司); 酮洛芬 (原料药, 湖北迅达药业股份有限公司, 批号 KPO-1004011); 微晶纤维素 (MCC 西安惠安纤维素化工有限公司, 批号 0901002); 丙烯酸树脂 Eudragit®RS 30D (德国 Degussa 公司, 批号 G090918129); 丙烯酸树脂 Eudragit®RL 30D (德国 Degussa 公司, 批号 G100116006); 乳糖 (天津市大茂化学试剂厂, 批号 20091010)

2 方法与结果

2.1 测定波长的选择 称取酮洛芬、空白辅料适量, 分别用人工胃液、pH 6.8磷酸盐缓冲液溶解, 在200~400 nm波长范围内进行紫外扫描, 在260 nm左右均有较大吸收, 各辅料在此波长处均无吸收, 参考相关文献^[2], 确定260 nm作为紫外检测波长。

2.2 标准曲线的绘制 精密称取酮洛芬药品 0.010 1 g, 置于 250 mL 量瓶中, 用含 1%十二烷基硫酸钠 (SDS) 的人工胃液定容至刻度, 得质量浓度为 $40.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的供试品溶液。分别移取 125, 250, 500, 1 000, 2 000, 3 000 μL 供试液至 10 mL 量瓶, 用人工胃液定容, 得质量浓度 $0.5 \sim 12 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的系列溶液。紫外 260 nm 处检测其吸光度 (A), 用吸光度 (A) 对质量浓度 (C) 进行线性回归, 得线性方程为: 人工胃液 $A=0.069 3C+0.018 8, R^2=0.999 7$; 同法制备 pH 6.8 磷酸盐缓冲液的标准曲线为: $A=0.074 7C-0.006 2, R^2=0.9994$, 线性关系良好, 线性范围 $0.5 \sim 12 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

取供试液, 室温放置 2, 4, 6, 8, 12 h 后测定紫外吸收, RSD 为 2.52%, 表明稳定性良好。平均回收率为 100.06%, RSD 为 1.62% ($n=6$)。

2.3 体外释放度的测定 依照释放度测定法 (中国药典 2010 年版二部附录 X D 第二法), 先以 900 mL 含 1% SDS 的人工胃液作为释放介质, 2 h 后换为 900 mL 含 1% SDS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液。温度 $37 \text{ }^\circ\text{C}$, 转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。分别于 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 h 采集溶出液 2 mL, 立即过 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜, 并及时补加 2 mL 溶出介质, 精密量取续滤液 0.2 mL, 加溶出介质稀释至 10 mL, 紫外 260 nm 检测其吸光度, 计算药物释放度。

2.4 酮洛芬素丸的制备 取处方量的微晶纤维素、乳糖和酮洛芬, 以 2% 羟丙基甲基纤维素

(HPMC) 溶液作为粘合剂, 充分润湿处方药料, 制备软材。挤出滚圆工艺参数: 挤出速度 $28 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 滚圆速度 $560 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 鼓风温度 $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 滚圆时间 4 min 。制备得载药量为 60% 的酮洛芬微丸, 所得微丸于 $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 干燥 12 h 。微丸圆整度较好, 取过 20 目至 30 目药筛之微丸备用, 微丸收率达 81.2%。

2.5 酮洛芬包衣微丸制备工艺 称取处方量 Eudragit[®]RL 30D 和 Eudragit[®]RS 30D 水分散体, 加入适量水稀释, 搅拌均匀。

取滑石粉 20% (W/W) 和柠檬酸三乙酯 10% (W/W) 加入适量水中, 搅拌均匀。临用前与尤特奇水分散体混合, 用高压均质机匀化 2 次, 每次 15 min, 经 80 目筛过滤。

取酮洛芬微丸适量置于多功能微丸包衣造粒机的包衣桶内, 连续喷上述处方包衣液, 刀盘转速 $300 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 蠕动泵流速 $2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 喷气压力 0.6 Mpa, 鼓风温度 $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 直至达到增重要求。包衣完成后将此微丸与质量分数为 0.2% 的微粉硅胶混合。然后置于 $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 烘箱中干燥 10 h。包衣微丸释药情况见图 1。

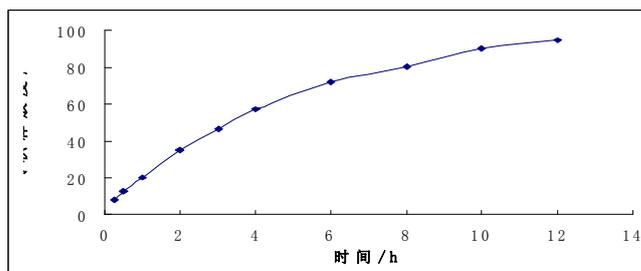


图 1 包 Eudragit[®] RL 30D / RS 30D 缓释衣所制得微丸中酮洛芬的体外释放度曲线

Fig 1 *In vitro* release profile of KPF from sustained-release pellets coated with Eudragit[®] RL 30D /RS 30D

2.6 影响缓释微丸释放因素的考察

2.6.1 包衣处方因素考察

(1) Eudragit[®]RS 30D 的包衣增质量对药物释放的影响 配制 Eudragit[®]RS 30D 包衣液, 对同一批微丸进行包衣, 包衣增质量分别为 10%, 20%, 30%, 然后测定药物的释放度, 结果见图 2。结果显示, 10% 的增质量, 药物释放过快; 30% 的增质量时药物有 1/3 以上释放不完全; 20% 的增质量时, 药物释放缓慢但也有 10% 左右释放不完全。因此本实验采用 20% 的包衣增质量, 再进一步调节 Eudragit[®]RS 30D 和 Eudragit[®]RL 30D 的比例。

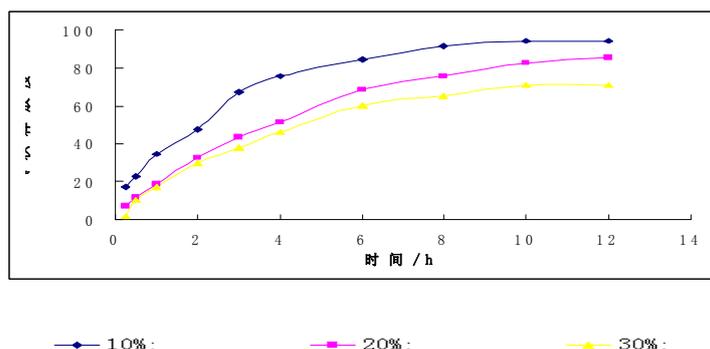


图2 用Eudragit®RS 30D不同包衣增重制得缓释微丸中酮洛芬的体外释放度曲线

Fig 2 *In vitro* release profile of KPF from sustained-release pellets coated with different coating levels of Eudragit®RS 30D

(2) Eudragit®RS 30D和Eudragit®RL 30D比例对药物释放的影响 配制Eudragit®RS 30D/RL 30D 混合水分散体包衣液,使二者聚合物的质量比分别为1:0.1, 1:0.2, 1:0.5,对同一批微丸进行包衣,使包衣增重至20%,然后测定药物的释放度,结果见图3。结果显示,随着包衣液中Eudragit® RL 30D用量的加大,药物的释放速度加快,当Eudragit® RS30D/RL30D为1:0.2时,释药曲线比较合理且释药完全,因此选用Eudragit® RS30D 和Eudragit®RL 30D质量比为1:0.2这一适中比例。

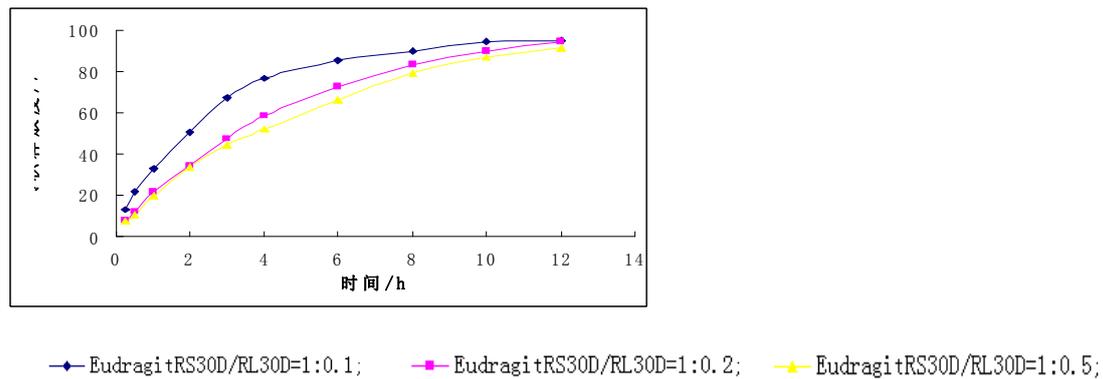


图 3 用不同比例Eudragit® RS30D/RL30D制得缓释微丸中酮洛芬的体外释放度曲线

Fig 3 *In vitro* release profile of KPF from sustained-release pellets coated with different ratios of Eudragit® RS30D/RL30D

(3) 包衣液聚合物含量对药物释放的影响 将Eudragit® RS 30D/RL 30D (4:1) 配制成3种含聚合物含量分别为5%, 10%及15%的包衣液,分别用上述不同浓度的Eudragit® RS 30D/RL 30D (4:1) 混合包衣液,对同一批微丸进行包衣,使包衣增重至20%,测定药物的释放度,结果见图4。结果显示,在相同包衣增重的条件下,随着聚合物浓度的增加,药物释放的速度逐渐减缓。在包衣过程中,若浓度过低,包衣时间会较长;若浓度过高,包衣时黏连现象严重,且容易使喷枪堵塞,故以聚合物含量为10% 时比较合适。

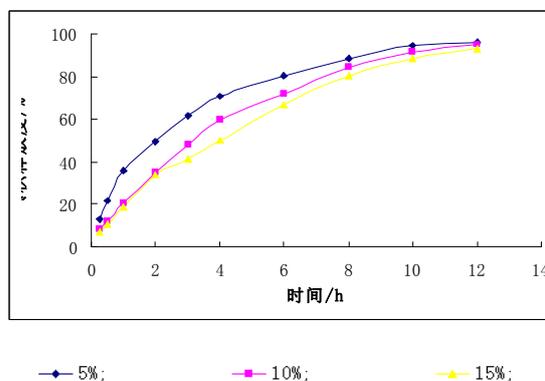


图 4 用不同聚合物浓度Eudragit® RS30D/RL30D (4:1) 制得缓释微丸中酮洛芬的体外释放度曲线

Fig 4 *In vitro* release profile of KPF from sustained-release pellets coated with different concentrations of Eudragit® RS30D/RL30D

2.6.2 包衣工艺因素考察

(1) 干燥温度和时间的考察 取包衣微丸分别在40, 50, 60, 70, 80 °C 干燥12 h, 然后分别按“2.3”项下操作测定药物释放度。结果表明, 40~60 °C时随着干燥温度的升高, 药物释放呈缓慢降低的趋势。当温度为60 °C 时, 微丸缓释效果明显, 超过60 °C后, 微丸释药曲线的变化不明显, 故选择60 °C作为干燥温度。在60 °C条件下, 分别将包衣微丸干燥6, 12, 24, 48 h, 测定药物释放度。结果表明, 随着干燥时间的延长, 微丸释药速率趋于减慢, 但超过12 h后, 微丸释药曲线无明显变化, 故选择干燥时间为12 h。

(2) 蠕动泵流速及喷雾压力对药物释放的影响 将蠕动泵供液流速分别调为1.0, 2.0, 3.0 mL·min⁻¹对素丸包衣, 测定不同供液速度下药物释放度。结果显示, 随着喷液速度的增加。药物释放减慢。但供液速度过大, 由于干燥不及时, 易使微丸粘连。还会导致药物向微丸表面衣膜迁移, 影响成膜。若喷液速度过慢, 会延长包衣时间。因此选择一个适中的喷液速度2.0 mL·min⁻¹。

取酮洛芬微丸分别在0.2, 0.6, 0.8 Mpa 3个压力条件下对素丸进行包衣, 测定不同喷雾压力下药物的释放度。结果显示, 喷雾压力越大, 雾滴越小, 包衣材料越容易形成致密、完整的衣膜, 微丸释药逐渐减慢。当压力增加到0.8 MPa时。释药无明显变化。因此选择0.6 MPa作为喷雾压力。

(3) 刀盘转速对药物释放的影响 将刀盘转速分别调为 200, 300, 400 r·min⁻¹对素丸进行包衣、测定不同转速下包衣微丸的药物释放度, 结果显示, 随着转速的增加, 药物释放减缓。但当转速过快时, 容易导致微丸与挡板撞击而破碎。而转速较慢时, 微丸容易粘连, 且所包衣膜厚度不均匀, 因此选择 300 r·min⁻¹这个适中的转速。

2.7 酮洛芬缓释微丸压片 取处方量的酮洛芬药物、乳糖、硬脂酸镁、微粉硅胶、HPMC K4M 以及酮洛芬缓释微丸, 置于旋转式压片机料斗中, 按以下工艺参数直接干粉压片: 充填深度 17.6mm ; 预压厚度 4.0 mm; 片厚 3.0 mm, 药片直径 10 mm。所得微丸片直径 10 mm, 片重 0.4 g。

2.8 酮洛芬控释片体外释放度测定 取酮洛芬微丸压制片 6 片 (含酮洛芬 150 mg), 分别置于溶出杯中, 按“2.3”项下操作测定药物释放度, 结果见图 6。可见包含在速释部分的药物在 2 h 内完全释放, 另外 70%的药物在接下来的 10 h 缓慢溶出。

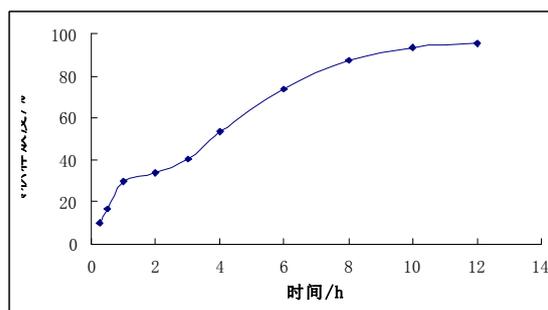


图5 控释片中酮洛芬的体外释放度曲线

Fig 5 *In vitro* release profile of KPF from controlled-release tables

3 讨论

酮洛芬为水难溶性药物，酮洛芬在水中和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的表观溶解度分别为 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $5.7 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[3]，并在实验中测得酮洛芬在人工胃液中溶解度约为 $0.9 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。因此，在体外释放度实验中，需要考虑到药物的溶解特性，满足药物的漏槽条件。故在溶出试验中考察了含有不同浓度 SDS 的人工胃液和人工肠液对酮洛芬的增溶效果，最后确定以含 1%SDS 的人工胃液和人工肠液作为溶出介质

本文以 Eudragit® RS30D 为主要包衣材料，所以首先对 Eudragit® RS30D 的包衣增重对药物释放的影响进行单因素考察，选择合适的增质量，再调节 Eudragit® RS30D 与 Eudragit® RL30D 的比例，以达到预期目的。

Eudragit® RS30D/RL30D 包衣的合理温度为 25~35 °C，所以本实验在包 Eudragit® RS30D/RL30D 混合液时，鼓风温度选择为 30 °C。即可以保证形行成完整的衣膜，又可避免由于干燥不及时所造成的微丸粘连。

本实验在采用 Eudragit® RL30D 与 Eudragit® RS30D 作为包衣材料时，以柠檬酸三乙酯作为增塑剂，柠檬酸三乙酯常用于用于纤维素树脂类的增塑剂，能显著改善树脂类包衣材料的玻璃化转变温度(Tg)和最低成膜温度,提高膜的柔韧性和完整性^[4]。从而能够保证微丸具有柔韧衣膜以对抗压片时的压力。

微丸压片时容易出现含药不均匀的情况，本实验应用带搅拌装置的饲料斗，在压药片过程中保证了缓释微丸和压片辅料的均匀混合，提高了控释片的含药均匀度，方法简便可行。

微丸压片最显著的优点是可分割，分割后其仍能保持多单元的缓控释能力，能够为临床用药提供更为灵活的剂量方案。该剂型既能保持制剂在体内平稳的释药，又可以提高临床用药的安全性。必将是以后药剂学研究的热点。

参考文献:

[1] 陈琰, 胡晋红, 范国荣, 等. 酮洛芬的制剂研究[J]. 药学进展, 2001, 25 (4) :219-223.

- [2] 顾学银, 景皓. 紫外分光光度法测定酮洛芬肠溶片含量[J]. 药物分析杂志, 2001, 21 (3) :210-211.
- [3] 潘新. 酮洛芬口服定时释放制剂的研制[D]. 上海: 上海医药工业研究院, 2005: 15.
- [4] 陈文婕, 杨廷. 柠檬酸三乙酯在奥美拉唑肠溶微丸中的应用[J]. 安徽医药, 2009, 13 (10):1176-1177.

[收稿日期]2010-12-10