

酮洛芬缓释胶囊释放度测定的研究

张文伟 张 涛(杭州 310011 杭州民生药业集团有限公司制剂研究中心)

摘要 目的: 建立酮洛芬缓释胶囊释放度测定的质量标准。方法: 采用浆法, 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 检测波长 260nm, 对之进行常规的方法学研究。结果: 本法的平均回收率为 99.3%, RSD= 0.6%; 在 0.986~ 15.768 $\mu\text{g}/\text{m l}$ 范围内, 浓度与吸收度有良好的线性关系, $r= 0.9999$; 本品受转速影响较小, 受溶剂 pH 影响较大, 同批产品的释放均一性较好, 与进口品释放曲线相近。结论: 本法适用于该制剂的质量控制。

关键词 酮洛芬缓释胶囊; 释放度测定; 研究

Study On The Dissolution Of Ketoprofen Sustained-release Capsules

Zhang Wen Wei, Zhang Tao(Pharmaceutical Research Centre of Minsheng Pharmaceutical factory)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish the dissolution standard method of ketoprofen sustained-release capsules. **METHOD:** Study on the dissolution method of the capsules was carried out using pH 6.8 phosphate buffer as solvent, detection wavelength was 260nm. **RESULTS:** The average recovery was 99.3%, RSD= 0.6%. The linear range was 0.986~ 15.768 $\mu\text{g}/\text{m l}$, $r= 0.9999$. The capsules were less effected by rotation rate, but more effected by the pH of solvent. The dissolution from the same batch preparation was uniform, and the dissolution curve was similar with the imported ketoprofen sustained-release capsules. **CONCLUSION:** It is suitable for the quality control of the preparation.

KEY WORDS ketoprofen sustained-release capsules, dissolution, research

酮洛芬(ketoprofen)为芳香基丙酸类衍生物,属非甾体类消炎镇痛药,具有解热、镇痛、抗炎和抗风湿作用。其消炎镇痛作用较布洛芬强,而毒性较低^[1]。但普通制剂每日需服 3~ 4 次,给长期服用的病人带来不便。为了方便病人服药,我厂在搜集国外资料的基础上研制了一日一次的酮洛芬缓释胶囊^[2],并建立了释放度检查的质量标准。

1 仪器与试剂

ZRS-4 智能溶出仪(天津大学无线电厂);UV-160A 紫外分光光度仪(日本岛津);酮洛芬原料(西南合成药厂);酮洛芬缓释胶囊(杭州民生药厂研制);磷酸二氢钾(AR 级)。

2 释放度测定条件和方法的研究

2.1 释放度测定方法: 取本品,照释放度测定法(中国药典

2000 年版二部附录 XC 第二法)装置,以磷酸盐缓冲液(pH 6.8)900ml 为溶剂,转速为每分钟 100 转,依法操作,经 2.6 与 14 小时时,各取溶液 10ml 滤过,并即时在操作容器中补充磷酸盐缓冲液(pH 6.8)10ml;精密量取续滤液适量,用同一溶液定量稀释制成每 1ml 中含 5~ 12 μg 的溶液。照分光光度法(中国药典 1995 年版二部附录 IVA),在 260nm 的波长处测定吸收度,按 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 吸收系数($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)为 645.2 分别计算出每粒在不同时间的释放度。

2.2 酮洛芬释放度测定法的方法学试验

2.2.1 酮洛芬在释放介质(磷酸盐缓冲液 pH 6.8)中的吸收光谱图,见图 1。

2.2.2 处方量辅料(含空胶壳)在释放介质中的吸收光谱

图, 见图 2。

2.2.3 酮洛芬浓度与吸收度的关系。

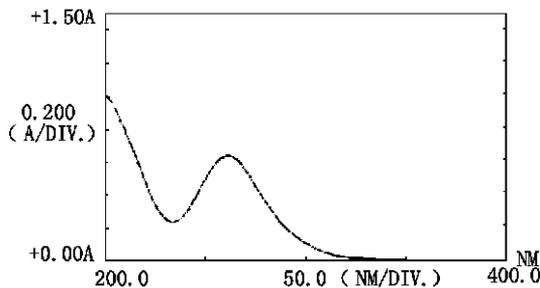


图 1 酮洛芬在释放介质(磷酸盐缓冲液 pH 6.8)中的吸收光谱图

表 1 酮洛芬浓度与吸收度的关系

浓度 C($\mu\text{g}/\text{m l}$)	0.000	0.986	1.971	3.942	5.913	7.884	9.855	11.826	15.768
吸收度 A	0.000	0.064	0.128	0.255	0.381	0.508	0.638	0.766	1.020

由上数据进行线性回归, 得线性回归方程: $A = -0.000226 + 0.0647C$, 相关系数 $r = 0.999996$ 。

2.2.4 释放度测定方向的回收率试验

精密称取酮洛芬 100mg 置于 1000ml 容量瓶中, 加入处方量辅料混合物, 并投入 1 粒空胶壳, 加 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 500ml, 振摇 30 分钟, 加缓冲液至刻度, 滤过, 取滤液用缓冲液稀释 10 倍, 于 260nm 处测定吸光度, 按吸收系数 $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 645.2$ 计算。

表 2 酮洛芬释放度测定回收率试验结果

酮洛芬加入量(mg)	101.1	99.4	122.0	108.0	88.8	103.4
酮洛芬测得量(mg)	99.4	99.0	122.2	106.8	88.0	103.0
回收率(%)	98.4	99.6	100.2	98.9	99.1	99.6
平均回收率(%)	99.3 \pm 0.6%			CV=0.6%		

由上数据可见, 辅料(包括胶壳)对释放度测定无明显干扰。

2.2.5 转速的影响

比较了酮洛芬缓释胶囊在 50、100 和 150rpm/min 条件下的释放度, 结果如下(批号 960901):

表 3 转速对酮洛芬缓释胶囊释放度的影响

转速(转/分)	释放度%			
	1 小时	2 小时	4 小时	6 小时
50	9.7	21.5	41.5	64.2
100	12.6	21.6	44.9	63.4
150	11.6	26.1	53.8	71.7

结论: 本品的释放度受转速影响较小, 本测定法选用 100 转/分。

2.2.6 释放介质的选择

比较了不同 pH 的释放介质对酮洛芬缓释胶囊释放度的

将酮洛芬用释放介质(磷酸盐缓冲液 pH 6.8)配成一系列浓度梯度, 测定其在 260nm 处的吸收度。

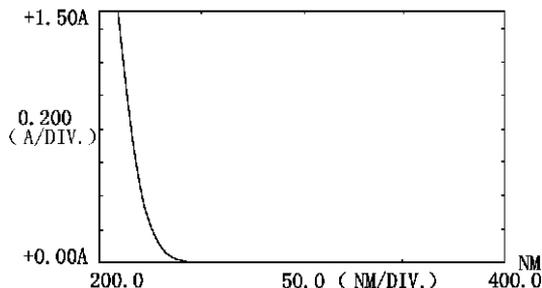


图 2 处方量辅料(含空胶壳)在释放介质中的吸收光谱图

影响(批号 960901), 结果如下:

表 4 在不同介质中酮洛芬缓释胶囊的释放度

释放介质	释放度%			
	1 小时	2 小时	4 小时	6 小时
0.1mol/L 盐酸	4.4	4.9	7.9	10.5
pH 6.8 缓冲液*	12.6	21.6	44.9	63.4
pH 7.4 缓冲液*	19.0	30.8	60.3	85.7

pH 6.8 缓冲液*: 取 0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液 250ml, 加 0.2mol/L 氢氧化钠溶液 118ml, 用水稀释至 1000ml, 摇匀, 即得。
pH 7.4 缓冲液*: 取磷酸二氢钾 1.36g, 加 0.1mol/L 氢氧化钠溶液 79ml, 用水稀释至 200ml, 即得。

结论: 本品的释放度受溶剂 pH 的影响较大, 它在酸性条件下释放极慢, 随 pH 增大, 释放加快, 这与酮洛芬在酸碱中的溶解特性相符。由于酮洛芬主要在肠道吸收(陈新谦等, 新编药理学, 第 13 版, 北京, 人民出版社, 1992: 165), 故选 pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为释放介质。

2.3 释放度及其限量的研究制定。

作为一日一次的缓释制剂, 在设计其释药速率时, 总要在药物的生物利用度和血药波动系数这两者之间进行权衡: 释药速率大, 吸收完全, 生物利用度才可能高, 但血药波动较大; 反之, 吸收不完全, 生物利用度偏低, 但血药波动较小。据以往我们制备缓释制剂的经验, 一日一次的缓释制剂在 6 小时的释放度最好在 55% 左右, 否则会影响药物在人体的生物利用度。我们考察了国外样品-英国 R. P. R 公司 Oruvail 的释放度, 发现该品 6 小时的释放度为 55~60% 左右, 与我们设计的试制产品类似。参考以前我们上报的一日一次缓释制剂的释放限度, 制定本品的释放限度如下: 在 2, 6 和 14 小时的释放度应分别相应为标示量的 10~35%, 40~70% 和 70% 以上, 均应符合规定。

3 与仿制品进行对比释放度试验的数据和释放度曲线

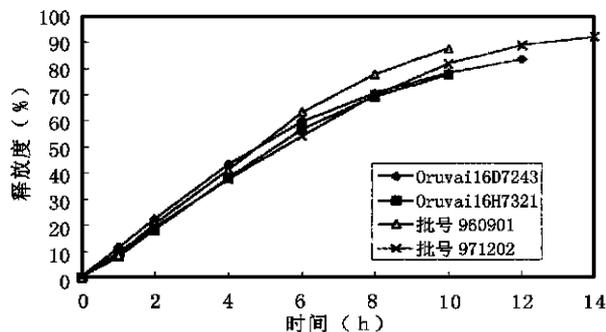


图3 与仿制品进行的释放度曲线比较

4 释放度测定的均一性试验 (n=6)

对批号 971202 酮洛芬缓释胶囊作释放度均一性试验, 数据如下:

表6 均一性试验结果

时间 (h)	释放度%						X±SD%
	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	
1	9.5	8.9	11.7	9.5	9.5	9.5	9.8±1.0
2	19.1	18.7	19.1	19.0	19.1	19.7	19.1±0.3
4	37.1	36.8	37.1	37.1	38.9	38.5	37.6±0.9
6	54.4	53.2	53.7	53.0	53.7	55.8	54.0±1.0
8	69.5	69.3	69.3	69.0	69.1	71.1	69.5±0.8
10	82.7	80.5	81.2	81.3	80.9	83.8	81.7±1.3
12	90.5	87.9	88.4	88.6	87.5	90.4	88.9±1.3
14	92.8	91.4	90.7	91.5	91.1	94.7	92.0±1.5

表5 法国 Druvail 与民生牌酮洛芬缓释胶囊释放度比较

样品名称	释放度%								数据来源
	1h	2h	4h	6h	8h	10h	12h	14h	
法国 Oruvail 批号 6D7243	11.8	22.3	43.1	59.6	70.3	78.3	83.6	-	实测
法国 Oruvail 批号 6H7321	8.1	18.2	38.2	56.7	69.1	77.4	-	-	
民生 960901	8.7	20.7	41.2	63.3	77.8	87.5	-	-	
民生 971202	9.8	19.1	37.6	54.0	69.5	81.7	88.9	92.0	

5 实测三批样品释放度曲线

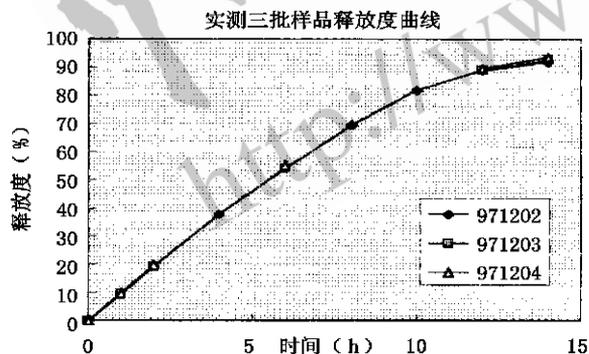


图4 实测三批样品释放度曲线

6 讨论

本方法中酮洛芬在一定浓度范围内呈良好的线性关系, 回收率高, 无辅料干扰。本缓释剂在释放度测定中受转速影响较小, 同批产品释放均一性较好, 与国外同类产品相比, 释放曲线接近。

参考文献

- 1 山东省立医院编. 临床新药. 山东: 山东科学技术出版社, 1992: 12~15.
- 2 G. W. Houghton. Biopharm & Drug Disposition, 1984, 5: 203~209.

收稿日期: 2000-04-07