

恶丙嗪胃漂浮缓释片的制备及质量控制

李晓东 汤 韧 刘祖雄(武汉 430070 广州军区武汉总医院)

摘要 目的:研究恶丙嗪胃漂浮缓释片的制备、质量标准,并考察体外释药性能。方法:采用紫外分光光度法测定主药恶丙嗪的含量。结果:线性范围为 2.5—15.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$,平均回收率为 99.89%,RSD 为 0.38%。结论:该制剂制备工艺简单,值得临床推广使用。

关键词 恶丙嗪;胃漂浮缓释片;制备;质量控制

PREPARATION AND QUALITY CONTROL OF OXAPROZIN FLOATING IN STOMACH AND EXTEND-RELEASED TABLETS

Li XiaoDong, Liu ZuXiong, Tang Ren(Guangzhou Military Region Wuhan General Hospital, Wuhan 430070)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the preparation and quality standard of oxaprozin floating in stomach and extend-released tablets, and observe the stability. **METHOD:** The content of oxaprozin in the tablets was determined by UV spectrophotometry. **RESULTS:** the linear range was 2.5—15.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The average recovery was 99.89% with RSD of 0.38%. **CONCLUSION:** The preparation process of oxaprozin floating in stomach and extend-released tablets was simple. It is worth expanding and application in the clinic.

KEY WORDS oxaprozin, enteric-coated effervescent tablets, preparation, quality control, stability

恶丙嗪(oxaprozin, OXP)是一种新型非甾体抗炎药物,具有明显的解热、镇痛、抗炎作用^[1]。现有 OXP 片剂和胶囊剂可供使用,但由于药物在胃内迅速释放,局部浓度过高,对胃粘膜的刺激性很大,同时还会因血药浓度过高引起一系列不良反应。为此,我们将其制备成胃漂浮缓释片,延长了药物在消化道释放时间,改善了药物吸收,提高了药物生物利用度。现报道如下:

1 仪器与试药

日本岛津 UV-260 型紫外分光光度计;ZRS-4 智能溶出仪(天津大学无线电厂);OXP 标准品(佳木斯化学制药厂生产,纯度为 99.9%);OXP 原料(湖北中天亨迪药业有限公司);OXP 胃漂浮片缓释片(本院研制)。其他辅料均符合中国药典 2000 年版规定。

2 处方

OXP 100g,十六烷醇 70g,丙烯酸树脂 II 40g,十二烷基硫酸钠 2g,HPMC(4000cPa·s) 43g,硬脂酸镁 2g,共制 1000 片。

3 制备

精密称取药物和辅料,充分混合后用 2%HPMC 水溶液制软材,过 18 目筛制粒,于 40℃干燥,整粒,加硬脂酸镁混匀后压片。每片含主药 100mg。

4 质量控制

4.1 鉴别 取含量测定项下的供试品测定溶液照分光光度法^[2]测定,在 287nm 波长处有最大吸收。

4.2 含量测定

4.2.1 测定波长的选择 称取 OXP 标准品适量,用 95%乙醇作溶媒,配制成约 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的溶液,以 95%乙醇为空白,于 200—350nm 波长范围内扫描,可见在 287±1nm 波长处有最大吸收,而其它辅料在此处的吸收光谱几乎为零。故采用 287±1nm 波长进行含量测定。

4.2.2 吸收度与浓度的关系:精密称取 105℃干燥至恒重的 OXP 标准品适量置容量瓶中,用 95%乙醇溶解,并稀释成含 OXP 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的系列溶液,以乙醇溶液为空白,在 287nm 波长处测定吸收度。将数据进行回归得直线方程: $C=21.3538A+0.3017$ ($r=0.9999$),浓度在 2.5—15.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围与吸收度的线性关系良好。

4.2.3 回收率试验:精密称取 105℃干燥至恒重的 OXP 标准品适量置容量瓶中,按处方比例投入其他辅料,加 95%乙醇适量,待崩解完全后稀释至刻度。滤过,弃去初滤液,精密量取续滤液 2ml 置 100ml 量瓶中。加 95%乙醇稀释至刻度,在 287nm 波长处测定吸收度,分别用上述回归方程计算回收率,结果平均回收率为 99.89%,RSD 为 0.38%。

4.2.4 样品测定 取本品 10 片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于 OXP25mg),照回收率试验项下测定吸收度,代入上述回归方程,计算样品含量,结果 OXP 的平均含量为标示量的 100.06%,RSD 为 0.39%($n=6$)。

5 漂浮性能实验

将 OXP 胃漂浮缓释片置于 37℃ 的 1000ml 人工胃液中(与普通片对照),搅拌桨转速为 50rpm⁻¹,模拟胃的蠕动,片剂立即漂于液面。约 1min 后片剂表面形成一层凝胶屏障,随着亲水胶体物质的溶胀,片剂体积逐渐增加,持漂时间 > 8h,明显长于普通片 1-2h。

6 膨胀性能实验

用自制简易膨胀装置,先往注射器中加入一定体积的人工胃液,将 OXP 漂浮片置于注射器中,记录初始刻度,每隔一定时间观察膨胀体积变化值。结果可知自制 OXP 漂浮片膨胀性能良好。

7 释放度试验

7.1 释放度标准曲线的绘制:精密称取在 105℃干燥至恒重的 OXP 约 50mg,置 100ml 量瓶中,加入人工胃液并稀释至刻度。再精密吸取上清液 2,4,6,8,10ml 分置 100ml 量瓶中,加入人工胃液至刻度,摇匀,于 287nm 处测定吸收度,得回归方程 $C=46.5863A-0.0268$ ($r=0.9999$),浓度在 10-50 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 范围与吸收度的线性关系良好。

7.2 精密称取 OXP 胃漂浮缓释片 6 粒,分别置于 1000ml,37℃ 的人工胃液中,搅拌桨转速为 50r $\cdot\text{min}^{-1}$ 。于 0.5,1,2,3,4,6h 各取样 5ml(同时补加预热的人工胃液 5ml),用微孔滤膜过滤后,精取续滤液 1ml,用人工胃液稀释至 10ml,于 287nm 处测定吸收度,代入上述释放度标准曲线方程,计算药物的累积释放百分率。其结果分别为 (55.8 $\pm$ 2.82)%, (61.5 $\pm$ 2.49)%, (69.8 $\pm$ 1.98)%, (77.6 $\pm$ 2.46)%, (86.6 $\pm$ 2.87)%, (93.5 $\pm$ 3.65)%。

8 讨论

8.1 从实验可知, OXP 胃漂浮缓释片在人工胃液中 0-0.5h 中溶出较快,这是由于表面的药物迅速溶出所致,这也保证了 OXP 的快速起效,在 0.5-6h 过程中符合恒速释放过程,这段时间维持了 OXP 的长效作用。

8.2 HPMC(4000cPaos)是羟丙甲纤维高粘度的产品, J 缓释制剂的主要填充剂及阻滞剂,在片剂中迅速水化而形成高粘性凝胶层,水分缓慢渗入片芯内部后释放药物。

8.3 十六烷醇为疏水性而相对密度小的脂肪醇类,可提高滞留能力。

8.4 丙烯酸树脂 II 可减缓释药。

8.5 十二烷基硫酸钠为表面活性剂,可增加制剂的亲水性,有利于药物溶解释放。

参考文献

- 1 丁长海,孙秀霞,魏伟,等. 恶丙嗪和萘普生治疗骨关节炎随机对照 II 期临床试验. 中国临床药理学杂志, 1998, 14(4): 208.
- 2 中国药典二部, 2000 年版, 附录 IV A, 26.

收稿日期: 2001-04-10